



# Veranstaltungsnachlese

Das haben Sie verpasst  
Ausgabe 2021



*Sehr geehrte Leserinnen und Leser,*

*wir, die Konferenzmanager des Fachbereichs Pharma & Healthcare, waren auf einigen Weiterbildungsveranstaltungen und haben wichtige Aussagen/Neuigkeiten kompakt zusammengefasst. Auf den folgenden Seiten finden Sie einen Querschnitt der besuchten Veranstaltungen mit den dort besprochenen Inhalten. Gerne informieren wir Sie über Update-Termine in diesen Themenbereichen. Sprechen Sie mich gerne an.*

*Viel Spaß beim Lesen!*

Freundliche Grüße

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'H. Wolf-Klein'.

Dr. Henriette Wolf-Klein  
Bereichsleiterin Pharma & Healthcare  
FORUM · Institut für Management GmbH

# Inhalt

## **Online Medizinprodukte FORUM “Handel und Vertrieb von Medizinprodukten”**

14. Dezember 2021

## **Biosimilars 2022**

10. Dezember 2021

## **Online Pharma FORUM - “Update: Clinical Trial Regulation”**

8. Dezember 2021

## **Nachhaltigkeit, Lieferkette & Tender**

6. Dezember 2021

## **Pharma Trends 2022 - Jahrestagung des FORUM Instituts**

22. und 23. November 2021

## **Bericht der Online-Weiterbildung „Verunreinigungen in Arzneimitteln - Fokus Nitrosamine“**

12. November 2021

## **Online Pharma FORUM „Lokale PV Aktivitäten in der Niederlassung und Zusammenarbeit mit der EU-QPPV“**

21. September 2021

## **Webcast-Serie Lebensmittel- und NEM-Kennzeichnung: Neues zur Nährwertkennzeichnung, inklusive Update: „Nutri-Score“**

21. September 2021

## **PharmaFORUM Webcast Biologics „Use of big data and real world evidence for regulatory purposes“**

7. September 2021

## **OTC - Marketing & Vertrieb**

24. August 2021

## **Online Medizinprodukte FORUM: „Kennzeichnung/UDI, Produktinformationen und Verpackung von Medizinprodukten“**

3. August 2021

## **Biosimilars 2021**

21. Juli 2021

## **Summary des Online Medizinprodukte FORUMs am 17. Juni 2021**

17. Juni 2021

## **Online Pharma FORUM vom 17. Juni 2021: Benefit-Risk-Evaluation & Re-Evaluation im Lifecycle**

17. Juni 2021

## **Tag der Klinischen Forschung**

19. und 20. Mai 2021

## **Online-Content für Ärzte**

30. April 2021

## **Summary des Online Medizinprodukte FORUMs**

22. April 2021

## **Faire Arzneimittelpreise**

25. und 26. März 2021

## **Regulatory Affairs China - ASEAN & Chinese CTD/eCTD**

16. und 17. März 2021

## **Arzneimittelwerbung**

23. und 24. Februar 2021



# Inhalt

## **Online Medizinprodukte FORUM**

„Klinische Prüfungen von Medizinprodukten gemäß ISO 14155 – die essenziellen Neuerungen“

18. Februar 2021

## **Remote Audits im GCP-Bereich**

18. Februar 2021

**PharmaFORUM Webcast Biologics „Covid-19 Integration and acceleration in medical science“**

9. Februar 2021

## **Regionale Arzneimittel-Verordnungssteuerung 2021**

21. Januar 2021

# Online Medizinprodukte FORUM

## “Handel und Vertrieb von Medizinprodukten”

14. Dezember 2021

Die letzte Sendung des Online-Medizinprodukte FORUMs dieses Jahres widmete sich dem Thema „Handel und Vertrieb von Medizinprodukten“.

Dr. Roland Wiring, Rechtsanwalt und Partner der Kanzlei CMS Hasche Sigle Partnerschaft von Rechtsanwälten und Steuerberatern mbB, Hamburg, startete seinen dreiteiligen Vortrag zunächst mit einem Überblick über die Wirtschaftsakteure gemäß der Verordnungen (EU) 2017/745 und 746 (MDR und IVDR).

Darin finden sich Legaldefinitionen für Hersteller, Importeure und Händler (engl. Distributor), wobei Dr. Wiring zwischen „tatsächlichen“ und „rechtlichen“ Herstellern unterschied, auf deren Unterscheidung er zu einem späteren Zeitpunkt seines Vortrags noch einmal einging. In die Betrachtung der „Medizinprodukte-Lieferkette“ müssen Zulieferer und Endkunden unbedingt miteinbezogen werden. Relativ neu im medizinprodukterechtlichen Kontext sind die Legaldefinitionen für „Importeure“ und „Händler“.

Dr. Wiring betonte bei seinen Ausführungen zu „Importeuren“ gemäß Art. 2 Ziff. 3, dass jede EU grenzüberschreitende Veräußerung von Unternehmen zu Unternehmen, auch wenn es sich beispielsweise um eine Veräußerung von einer Mutter- zur Tochtergesellschaft handelt, das ein Inverkehrbringen i.S.v. Art. 2 Ziff. 28 bedeutet, mit entsprechenden Pflichten für die Importierende einhergeht: „Inverkehrbringen“ bezeichnet die erstmalige Bereitstellung eines Produkts, mit Ausnahme von Prüfprodukten, auf dem Unionsmarkt.

In diesem Zusammenhang empfiehlt sich zum einen die Lektüre des „[Blue Guide](#)“, dem EU-Leitfaden für die Umsetzung der Produktvorschriften der EU aus 2016, und zum anderen der [MDCG-Guidance 2021-27](#). Questions and Answers on [Articles 13 & 14](#) of Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746.

Im zweiten Teil des Vortrags konzentrierte sich der Experte auf die medizinprodukterechtlichen Pflichten innerhalb der Vertriebskette: So enthält die MDR bzw. IVDR keine unmittelbar geltenden Anforderungen an Zulieferer. Es gelten aber allgemeine, stoffrechtliche Vorgaben, wie z. B. REACH oder RoHS, sowie Anforderungen aus vertraglichen Abreden mit Herstellern, wie z. B. das Weiterreichen von Pflichten oder Qualitätsanforderungen.

Die Pflichten für Importeure gemäß Art. 13 sind sehr umfangreich. So müssen diese neben verschiedenen (Produkt-)Prüfungspflichten auch die Produktregistrierungen in EUDMED vornehmen. Händlern gemäß Art. 14 obliegen seit dem 26. Mai 2022 für Medizinprodukte ebenso viele neue Pflichten. Diese müssen beispielsweise Beschwerden über Vorkommnisse sammeln oder haben eine Registrierungspflicht in Deutschland gemäß [§ 88 MPDG](#) Abs. 1 Nr. 9.

Im dritten und letzten Vortragsteil beleuchtete Dr. Wiring vertragliche Beziehungen zwischen Wirtschaftsakteuren. Neben Einkaufs-, Zulieferer- oder Vertriebsverträgen dürfen Qualitätsvereinbarungen nicht außer Acht gelassen werden. So empfiehlt sich die wechselseitige Spiegelung medizinprodukterechtlicher Pflichten sowie – jetzt – die Anpassung von Vertragstemplaten bzw. bestehender Verträge gemäß MDR und IVDR.

Dr. Wiring: „In diesem Kontext ist die Broschüre [„Mustervertragselemente“](#) des BVMed unbedingt empfehlenswert.“

### Autorin

Ute Akunzius-Jehn

Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare

u.akunzius-jehn@forum-institut.de

# Biosimilars 2022

10. Dezember 2021

Am 10. Dezember 2021 fand online die Biosimilars-Tagung des FORUM Instituts statt. Im Fokus der Tagung stand die für 2022 geplante Aut-idem-Substitutionsregelung für diese Produktgruppe.

Herr Professor Hecken, G-BA skizzierte dazu den Fahrplan: Mitte März wird das Stellungnahmeverfahren starten. Für April ist dann nach Auswertung und Anhörung ein Regelungsvorschlag vorgesehen und für Mitte August der Beschluss im G-BA-Plenum. Es wird eine Umsetzung etappenweise nach Therapiegebiet erwartet, Umsätze und relevante Einsparmöglichkeiten für die GKV stehen hier im Fokus.

Kritisch diskutiert wurde in der Tagung mit Politik, G-BA und Stakeholdern der künftige Kommunikationsweg Arzt – Apotheke – Patient, um die Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten. Hier bestand Einigkeit, dass entsprechende Regelungen noch folgen müssen und dass eine funktionierende ePA der Idealzustand wäre.

Was folgt aus Aut-idem? Rabattverträge mit Krankenkassen – das wurde in der Diskussion ebenfalls deutlich. All diese Themen werden in der nächsten Biosimilars-Tagung Ende April erneut wieder aufgegriffen, wenn der G-BA mitten im Regelungsfahrplan ist.

## Autorin

Dr. Henriette Wolf-Klein  
Bereichsleiterin Pharma & Healthcare  
h.wolf-klein@forum-institut.de

# Online Pharma FORUM – “Update: Clinical Trial Regulation”

8. Dezember 2021

Am 8. Dezember 2021 referierte Dr. Aylin Mende im Rahmen des Online Pharma FORUM zur Clinical Trial Regulation (CTR) und zur Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln. Dabei ging die Expertin auf wichtige News rund um das Clinical Trial Information System (CTIS) sowie auf die Grundprinzipien der Antragsstellung ein. Weiterhin wurden auch das EU-Portal und die EU-Datenbanken thematisiert.

Aufgrund der steigenden Infektionszahlen konnte das letzte Online Pharma FORUM des Jahres 2021 nicht wie gewohnt aus den Räumlichkeiten der Kanzlei Sträter in Bonn-Bad Godesberg gesendet werden. Dr. Aylin Mende stellte sich daher der Herausforderung, Ihren informativen Vortrag vom heimischen PC aus zu halten, wie auch Prof. Dr. Burkhard Sträter, der aus der Distanz moderierte.

Großes Interesse, das sich in einer Vielzahl von Fragen an Dr. Mende widerspiegelte, zeigten die Teilnehmenden am Vortragsteil zum Prozess der Antragsstellung und seinen Besonderheiten: Neuerdings kann die Einreichung von Teil I (Artikel 6) und Teil II (Artikel 7) losgelöst von einander und mit einer zeitlichen Differenz von maximal zwei Jahren erfolgen.

Die verschiedenen Bestandteile des Assessment Reports für Teil I werden durch die Bundesoberbehörden (BOB) bearbeitet. Zusätzlich werden einige Bestandteile auch durch die Ethikkommissionen (EK) bearbeitet, so zum Beispiel die Klinische Dokumentation/der

Prüfplan, die Statistik sowie die Nutzen/Risiko-Bewertung. Die Bewertung von Teil II fällt aktuell vornehmlich in den Verantwortungsbereich der EK. Die Antragsstellung erfolgt via CTIS.

Am 31. Juli 2021 wurde die volle Funktionalität des CTIS durch die EMA mittels Amtsblatt der EU-Kommission bekanntgegeben. Damit wird die EU Nr. 536/2014 voraussichtlich am 31. Januar 2022 erstmalig anwendbar. Zum Zeitpunkt des Vortrages von Dr. Mende befanden sich die Entwicklungsarbeiten an CTIS noch im vollen Gange.

Sobald das CTIS in Betrieb genommen wurde, wird es innerhalb der EU die alleinige Stelle für die Antragseinreichung klinischer Prüfungen darstellen. Das Portal verschlankt die bisherige Vorgehensweise: beispielsweise kann ein Sponsor nun eine klinische Prüfung mit Hilfe eines einzigen Antrages stellen und muss nicht, wie bisher, einen separaten Antrag für jedes Land einreichen.

Im kommenden Dezember wird Dr. Aylin Mende erneut im Rahmen des Online Pharma FORUMS zum Thema Clinical Trials Regulation sprechen – dann hoffentlich wieder live für Sie aus Bonn!

## **Autorin**

Sonja Wittemann

Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare  
s.wittemann@forum-institut.de

# Nachhaltigkeit, Lieferkette & Tender

6. Dezember 2021

Am 6. Dezember 2021 fand die digitale Fachtagung „Nachhaltigkeit, Lieferkette & Tender – das kommt auf Pharma zu“ statt. Hierbei stellten Referenten aus den verschiedensten Bereichen sowohl den aktuellen Stand als auch Trends hinsichtlich des Einbezugs von Nachhaltigkeitskriterien und Anforderungen an die Lieferkette in der Pharmaindustrie vor.

Den Anfang machte Andrea Schmitz des Bundesverbands der Arzneimittel-Hersteller mit den Konsequenzen des Lieferkettengesetzes für die Pharmaindustrie. Das am 1. Januar 2023 in Kraft tretende Gesetz betrifft die Pharmaindustrie auf vielfältige Weise. So sollen Menschenrechtsrisiken und Umweltrisiken im eigenen Unternehmen vorgebeugt oder minimiert werden. Das Lieferkettengesetz bezieht sich dabei v.a. auf den eigenen Geschäftsbereich sowie direkte Zulieferer. Je nach Fragestellung wird die Anwendung des Gesetzes schnell komplex: Beschäftigt ein Lieferant eines Pharmaunternehmens beispielsweise einen Mitarbeiter im Ausland ist grundsätzlich der dortige Mindestlohn anzuwenden. Ausnahmen können jedoch auftreten wenn der dort geltende Mindestlohn die Bestreitung des eigenen Lebensunterhaltes ggf. nicht möglich macht. In diesem Fall kann das Lieferkettengesetz dennoch als missachtet angesehen werden.

Der Verstoß gegen das Lieferkettengesetz seitens eines Lieferanten erfordert nicht zwingend die Auflösung der Geschäftsbeziehung. Schmitz weist in diesem Zusammenhang auch darauf hin, welche verheerenden Auswirkungen auf Lieferketten in der Arzneimittelproduktion entstehen könnten.

Um das Gesetz praktisch richtig anzuwenden bieten verschiedenste Organisationen und Initiativen Hilfestellungen, wie beispielsweise die Union for Ethical BioTrade, die Pharmaceutical Supply Chain Initiative oder natürlich Verbände wie der BAH selbst.

Schmitz machte abschließend deutlich, dass die Vorbereitungen der Pharmaindustrie auf die Anwendung des Lieferkettengesetzes frühzeitig erfolgen müssen. Sie merkte an, dass auf europäischer Ebene sogar bereits ein ähnliches Gesetz in Planung ist - allerdings mit noch schärferen Maßnahmen.

Den aktuellen Stand der Vergabepaxis hinsichtlich Nachhaltigkeitskriterien und dem Standortfaktor Europa erläuterte anschließend Alexander Natz von Novacos Rechtsanwältin. Als Anknüpfungspunkt für Nachhaltigkeitskriterien ist laut Natz § 97 Abs. 3 GWB anzusehen: „Bei der Vergabe werden Aspekte der Qualität und der Innovation sowie soziale und umweltbezogene Aspekte nach Maßgabe dieses Teils berücksichtigt“. Der Einbezug ist grundsätzlich auf allen Ebenen des Beschaffungsvorgangs möglich. Am ehesten umsetzbar sei dies bei Arzneimitteln laut Natz jedoch im Rahmen der Zuschlagskriterien. Laut § 127 Abs. 1, 3 GWB müssen sich umweltbezogene Kriterien nicht nur auf die materiellen Eigenschaften des Produkts auswirken, sondern können beispielsweise auch die Herstellung und Entsorgung des Produkts betreffen. Als Beispiel für den praktischen Einbezug von Nachhaltigkeits- und Standortkriterien bei TENDERN führte Alexander Natz die AOK Antibiotika-Ausschreibung aus dem Jahr 2021 auf. Im Rahmen dieser wurden Aspekte der Lieferkette, des Umweltschutzes und des Arbeitsschutzes als Zuschlagskriterien definiert. Soziale und ökologische Aspekte können laut Natz beim

Zuschlag grundsätzlich berücksichtigt werden, jedoch wurde beim Nachprüfungsverfahren das Zuschlagskriterium der „geschlossenen Lieferkette“ angegriffen. Die Entscheidung über die Zulässigkeit der Zuschlagskriterien obliegt daher zum Zeitpunkt der Fachtagung weiterhin dem OLG Düsseldorf.

Als Fazit schlussfolgert Alexander Natz, dass in Zukunft auf jeden Fall mit dem verstärkten Einbezug von Kriterien der Nachhaltigkeit, der Lieferkette und der Produktionsstandorte in der Vergabepaxis zu rechnen ist. Aus den Erfahrungen der Corona-Pandemie vermutet er, dass dabei eine stabile Lieferkette eines der bedeutendsten Kriterien werden wird.

Einen internationalen Blickwinkel auf das Thema brachte Nina Uldal, Director of Procurement and Negotiation bei Amgros I/S in Dänemark ein. Amgros I/S ist für die Beschaffung und Lieferung von Arzneimitteln für staatliche Krankenhäuser in Dänemark verantwortlich. Für den bestmöglichen Patient Access und eine starke Verhandlungsmacht bündelte Amgros in den letzten Jahren häufig Tender für Dänemark, Island und Norwegen. Im Falle von Hormonpräparaten wurden bereits Aspekte der Nachhaltigkeit (wie beispielsweise eine besonders leicht recycelbare Verpackung) und der Liefersicherheit bei der Vergabe berücksichtigt. Laut Uldal hat sich durch den Einbezug dieser Kriterien die Zahl der Tender-Teilnehmer nicht verringert. Sie weist in diesem Zusammenhang jedoch auch darauf hin, dass der Einbezug von Nachhaltigkeitskriterien und Aspekte der Liefersicherheit bereits viele Jahre im Voraus bei Herstellern angekündigt wurde und Schwierigkeiten vorab diskutiert wurden.

Den Fokus zurück auf Deutschland lenkte die anschließende Diskussion zwischen Roman Feuerer der Barmer und Frank Wienands der AOK Baden-Württemberg zum Thema „Krankenkassen-Ausschreibungen in der Praxis“. Wienands und Feuerer waren sich einig, dass der Einbezug von Nachhaltigkeitskriterien in die Arzneimittelherstellung kein Anliegen einer einzelnen Krankenkasse ist, sondern dass die Rahmenbedingungen dafür zunächst auf politischer Ebene angegangen werden müssten. Die Offenheit zum Austausch mit der Industrie ist dennoch bei beiden Kassenvertretern groß. Feuerer berichtet in diesem Zusammenhang, dass das Markterkundungsverfahren zum Austausch mit der Industrie zur Umsetzung von Nachhaltigkeitskriterien im Jahr 2021 leider zu einer sehr geringen Rückmeldequote bei Industrievertretern geführt habe und hofft, dass der angebotene Dialog in Zukunft besser angenommen wird. Wienands merkte daraufhin an, dass es sinnvoll wäre, wenn die Industrie sich zunächst untereinander auf einen gemeinsamen Nenner hinsichtlich Umweltkriterien festlegen würde. Die Erfahrungen der AOK Baden-Württemberg im Rahmen der Antibiotika-Ausschreibungen hätten seiner Erfahrung nach nämlich teilweise sehr gegensätzlichen Reaktionen aus der Industrie hervorgerufen.

Auch wenn der politische Rahmen entsprechend angepasst werden sollte, möchten Feuerer und Wienands als Kassenvertreter die Themen Nachhaltigkeit und Sicherheit der Lieferkette auch

unabhängig davon weiter forcieren. Als bedeutsam erachten dabei beide, dass solche Kriterien auch im innovativen Bereich Anwendung finden sollten.

Der letzte Beitrag der Fachtagung „Nachhaltige Produktion - auch außerhalb von Ausschreibungen im Fokus?“ stammte von Iris Obermüller, Global Director Environment der Merck Group. Sie stellte dabei die aktuelle Nachhaltigkeitsstrategie der Merck Gruppe vor und wies in diesem Zusammenhang auf die entscheidende Bedeutung von nachhaltigem Handeln für den zukünftigen Geschäftserfolg hin. Das übergeordnete Nachhaltigkeitsziel der Merck Gruppe ist die Erreichung der Klimaneutralität bis zum Jahr 2040.

Zusammenfassend lässt sich aus den verschiedenen Beiträgen folgendes Fazit aus der Fachtagung ziehen: Die Pharmabranche wird in Zukunft sicherlich verstärkt auf Kriterien der Lieferkette und der Nachhaltigkeit achten müssen. Sei es durch das Lieferkettengesetz, einem zukünftigen europäischen Äquivalent und/oder entsprechende Kriterien der Ausschreibungspraxis von Krankenkassen. Eine frühzeitige Anpassung entsprechender Prozesse ist daher in jedem Fall empfehlenswert.

**Autorin**

Leila Grupp

Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare

[l.grupp@forum-institut.de](mailto:l.grupp@forum-institut.de)

# Pharma Trends 2022

## Jahrestagung des FORUM Instituts – „in Berlin und online erlebbar

22. und 23. November 2021

*Summary der Online-Tagung „Pharma Trends“ aus „Streiflichter Ausgabe 12/2021“ der PharmInd, Professor Burkhard Sträter*

Für den 22. und 23. November 2021 hatte das FORUM Institut zur traditionellen Jahrestagung „Pharma Trends 2022“ geladen, um einen Ausblick auf die Entwicklung Pharmamarktes im Jahre 2022 zu geben. Die Jahrestagung wurde als Hybridveranstaltung mit Teilnehmern präsent vor Ort in Berlin und anderen online im Büro oder Homeoffice durchgeführt. Bedingt durch die vierte Coronawelle hat sich kurz vor und im Verlauf der Tagung der Anteil der Onlineteilnehmer und der Onlinereferenten erhöht. Dies hat besondere Herausforderungen für die Konferenztechnik geschaffen, die aber sehr gut gemeistert wurden, so dass die Veranstaltung erfolgreich unter der Leitung von **Frau Dr. Wolf-Klein** und **Herrn Prof. Sträter** durchgeführt werden konnte.

Zu Beginn der Veranstaltung wurde bekannt, dass über das Wochenende das Ergebnis der Koalitionsverhandlungen für den Bereich Gesundheit und Pflege inoffiziell an die Presse gegeben wurde. Die Bundestagsabgeordneten der Ampel-Koalition haben daher ihre Teilnahme an einer Podiumsdiskussion absagen müssen, um der offiziellen Bekanntmachung der Koalitionsverhandlungen nicht vorzugreifen. Sie haben sich aber bereit erklärt, am 13. Dezember in einem Online-FORUM diese politischen Zielsetzungen zu kommentieren und zu erläutern. Nur der frühere CDU-Abgeordnete **Hennrich** wurde online zugeschaltet. Er zeigte sich nicht sonderlich überrascht. Im Bereich der Versorgung der Bevölkerung mit Generika seien keine Kostenersparnisse zu erzielen. Zusammenfassend wies er darauf hin, dass bei Koalitionsverhandlungen mit der CDU ein durchaus vergleichbares Ergebnis zu erwarten gewesen wäre!

Folgende Änderungen sind avisiert und wurden im Verlauf der Tagung diskutiert:

Die **Versorgung mit Arzneimitteln** soll durch Produktionsstandorte in der Europäischen Union gesichert werden. Das Nähere soll in gesetzlichen Regelungen bestimmt werden.

Der **Zwangsrabatt** für nicht festbetragsregelte Arzneimittel wird von 7 auf 16 % erhöht und gleichzeitig das Preismoratorium weiter fortgeschrieben. Das AMNOG-Verfahren wird weiterentwickelt. Der verhandelte Erstattungsbetrag wird auf den Beginn des 7. Monats nach Markteinführung rückwirkend angewendet und nicht erst auf den Beginn des 13. Monats. Die Mehrwertsteuer für alle Arzneimittel wird auf 7 % reduziert bei Fortschreibung des Preismoratoriums. Für die elektronische Patientenakte ePA soll das Prinzip des „opt out“ gelten, d. h. die Teilnahme bleibt freiwillig. Ein Ausschluss folgt allerdings erst dann, wenn der Patient ausdrücklich der Verwertung seiner Daten widerspricht.

Eines der großen Themen der Tagung war die **„Sicherung der Arzneimittelversorgung in Europa“**. Hierzu haben vorgetragen – aus gesundheitspolitischer Sicht – der Leiter der Abteilung 1 „Arzneimittel, Medizinprodukte und Biotechnologie“ im Bundesmi-

nisterium für Gesundheit, Herr Ministerialdirektor **Thomas Müller**, und Frau **Dagmar Wald-Eßer** von IQVIA mit einer Analyse des deutschen und europäischen Marktes. Es wurde deutlich, dass die durch Corona ausgelösten Turbulenzen zu erheblichen Problemen in der Arzneimittelversorgung geführt haben. Die Politiker haben daher erkannt, dass „resiliente Lieferketten“ und Produktionsnetzwerke innerhalb der Europäischen Union wieder aufgebaut werden müssen. Die Beteiligten haben jedoch hervorgehoben, dass eine Anhebung der Generikapreise nicht automatisch zur Verlagerung der Produktionsstätten führt, sondern im Zweifel zu einer Erhöhung des Gewinns der Unternehmen, was nicht Ziel der politischen Anstrengungen sein könne. Ein Mittel ist die Ausschreibung von Rabattverträgen für Generika. Hier wird überlegt, ob für die Ausschreibung und Vergabe ein bestimmter Anteil der betroffenen Wirkstoffe und Arzneimittel aus europäischer Produktion gefordert werden muss. **Wolfgang Späth**, der Leiter der Abteilung Regulatory and external Affairs der Sandoz AG Deutschland hat die besondere Bedeutung von Biosimilars für die Versorgungssicherheit hervorgehoben. Ein großer Teil der Produktion findet sich unverändert in Europa. Die an medizinischen Fragen orientierte Substitution durch den verschreibenden Arzt hat sich nach Einschätzung der Generika/Unternehmen bewährt. Danach soll unbedingt eine autidem-Substitution auf der Grundlage von Rabattverträgen und durch Apotheker verhindert werden. Das Ziel der Reduktion von Ausgaben für biotechnologische Arzneimittel bei gleichzeitiger Wahrung der Versorgungssicherheit lasse sich auf diesem Wege am besten gewährleisten. Es wurde diskutiert, ob unter diesen Voraussetzungen noch eine Liste substituierbarer Biosimilars durch den Gemeinsamen Bundesausschuss zu rechtfertigen ist.

Zur Entwicklung der Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen für Arzneimittel von insgesamt ca. 43 Mrd. Euro pro Jahr tragen maßgeblich hochpreisige Arzneimittel bei. Die **Preisbildungsmodelle für ATMPs** waren daher ein wichtiges Thema. **Dr. Dan Dammann**, der Teamleiter Arzneimittel-Verordnungssteuerung der Techniker Krankenkasse – hat dazu ein viel diskutiertes „Fair Pricing Model“ vorgestellt, das von der International Association of Mutual Benefit Societies - AIM - entwickelt und in einem Modellversuch von der Techniker Krankenkasse und Prof. Gerd Glaeske am Beispiel verschiedener hochpreisiger Arzneimittel getestet wurde. Danach wäre eine Preisreduktion im Durchschnitt von ca. 30 % zu erzielen. Offen blieb jedoch die Frage, wer in welcher Verantwortung diese Preise festsetzen soll.

Die Abteilungsleiterin Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbandes, Frau **Dr. Antje Haas**, hat ihre Vorstellung zur Reduktion der Ausgaben für hochpreisige Arzneimittel dargestellt. Sie gab insbesondere zu Bedenken, dass bei ATMPs die Annahme, dass nur eine Anwendung das Problem für den Patienten für immer löse, nicht erwiesen sei. Es lägen keine Langzeitdaten dafür vor,

ob nicht später weitere Anwendungen notwendig werden könnten. Sie hat daher einen **Interimspreis** vorgeschlagen, der bis zur Gewährleistung des langfristigen Erfolges gezahlt werde, um dann später nach Garantie der langfristigen Wirksamkeit einen weiteren Ausgleich zu schaffen. Das von Herrn Dr. Dammann vorgestellte AIM Fair Pricing Model findet die ausdrückliche Zustimmung des GKV-SV.

Frau Dr. Haas wies darauf hin, dass **ATMP**-Arzneimittel für die **Behandlung von Parkinson** in der Entwicklung seien. Sollten diese erfolgreich sein, müsse neu nachgedacht werden, da diese Erkrankung sehr weit verbreitet sei und mit der Heilung über ATMPs zu einer Kostenexplosion führen könne.

Der Bewertung der Preisentwicklung haben sich auch angeschlossenen Frau **Daniela Teichert**, die Vorsitzende des Vorstandes der AOK Nordost, und **Prof. Dr. Christoph Straub**, der Vorstandsvorsitzender der Barmer Krankenkasse. Sie bewerteten die bekannt gewordenen Koalitionsvereinbarungen der neuen Regierung sehr positiv und erläuterten anhand beeindruckender Zahlen die Herausforderung für die Finanzierung des GKV-Systems. So ist z. B. mit einer Zunahme der über 65-jährigen um 4 Millionen bis zum Jahre 2030 zu rechnen!

Frau **Dr. Sylvia Demme**, im Bundesamt für Soziale Sicherung verantwortliche Leiterin der Gruppe 31 „**Risikostrukturausgleich - RSA**“, hat sehr anschaulich dargestellt, wie hochpreisige Arzneimittel in der Gestaltung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs berücksichtigt werden können. Es ist beeindruckend, wie eine kleine Abteilung von nicht einmal 50 Mitarbeitern im Bundesamt für Soziale Sicherung die Arzneimittelausgaben in Höhe von insgesamt ca. 245 Mrd. Euro in der GKV an über 100 Krankenkassen organisiert. Über 7 Mrd. Daten der GKV-Versorgung pro Jahr werden mithilfe von Algorithmen daraufhin ausgewertet, ob und in welcher Höhe Krankenkassen fair an den Gesamteinnahmen beteiligt werden. Von besonderer Bedeutung ist die Berücksichtigung von hochpreisigen Therapien im RSA. Es wurde ein Risikopool geschaffen, der ca. 80 % der Leistungsausgaben der GKV für hochpreisige Arzneimittel in dem jeweiligen Jahr ausgleicht. Am Beispiel von Zolgensma bei spinaler Muskelatrophie wurde dies sehr anschaulich dargestellt. Beeindruckend war die Analyse der Auswirkungen von **Pay-for-Performance (P4P) Modellen** – für die Zahlungen aus dem Risikopool. Unternehmen und Krankenkassen verfolgen unterschiedliche Modelle z. B. Ratenzahlungsmodelle, in denen Therapiekosten in Raten durch die Krankenkassen an das Pharmaunternehmen ausgezahlt werden oder sog. Rückerstattungsmodelle „upfront“. Hier werden die Therapiekosten vollständig durch die Krankenkassen an das Pharmaunternehmen gezahlt. Bei Therapieversagen erfolgt eine Rückerstattung an die Krankenkassen. Letzteres kann zu Verwerfungen führen, weil die Rückerstattung nach der aktuellen Gesetzeslage nicht an den Risikopool zurückgezahlt wird, sondern bei der Krankenkasse verbleibt, was für diese naturgemäß sehr attraktiv sein kann. Es sind jedoch bereits Strategien entwickelt, um solche Verwerfungen zu vermeiden.

Ein weiteres wichtiges Thema war die neue Verordnung für die Anwendung neuer Gesundheitstechnologien, die sog. **EU Health Technology Assessment – HTA-Verordnung**. Die Schlussabstimmung über den endgültigen Text im Plenum des Europäischen Parlaments soll im Dezember 2021 erfolgen. Deutschland hat im Trilogverfahren im Europäischen Rat bereits zugestimmt. Es bedarf allerdings noch der Zustimmung durch den Bundestag, die aber als gesichert gilt. Herr **Thomas Müller**, der Leiter der Abteilung Arzneimittel des BMG und die Leiterin der Abteilung Arzneimittel

im Gemeinsamen Bundesausschuss, Frau **Dr. Behring**, haben die wesentlichen Prinzipien dieser neuen Verordnung dargestellt. Diese wird im nächsten Jahr in Kraft treten und erst drei Jahre später anwendbar sein, und zwar zunächst für Onkologika und ATMPs, drei Jahre später für Orphan Drugs, ca. 2030 für nononkologische Produkte und neue Medizinprodukte. In der Zwischenzeit laufen die Vorbereitungen auf die Umsetzung des neuen Systems „auf hohen Touren“.

In einem dem dezentralen Zulassungsverfahren vergleichbaren System soll eine Coordination Group mit Mitgliedern aus den Mitgliedstaaten gebildet werden, die eine Bewertung des Nutzens der Produkte vornehmen. Das Verfahren soll bereits parallel zum europäischen Zulassungsverfahren der EMA laufen. Gemeinsame wissenschaftliche Beratung, Scientific Advice und Scientific Consultation sollen organisiert werden, um das Anforderungsprofil für die betroffenen Unternehmen berechenbar zu machen. Spannend wird die Frage sein, ob und in welchem Umfang die gefundene Entscheidung der Coordination Group für die betroffenen Mitgliedstaaten verbindlich wird. Nach der HTA-Verordnung ist ein „taking into due consideration“ gefordert. Eine Ablehnung bedarf der Begründung. Sollte sich diese nicht überzeugen und häufiger vorkommen, ist, wie bei der Einführung des dezentralen Zulassungsverfahrens, mit Sanktionen der Europäischen Kommission zu rechnen. Entscheidend wird sein, ob das Verfahren die Beteiligung des G-BA ersetzen oder nur ergänzen wird. Hier war noch nicht ganz klar, welche Linie der G-BA verfolgen wird. Es ist allen Beteiligten zu wünschen, dass sich die Mitgliedstaaten nicht in „subtiler Obstruktion“ ergehen werden.

Besonders spannend war die Diskussionsrunde zwischen **Aylin Tüzel**, der Geschäftsführerin Pfizer Deutschland, **Prof. Dr. Klaus Cichutek**, dem Präsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts sowie **Dr. Ulrich Granzer**, Granzer Regulatory Consulting & Services, und **Dr. André Blümel**, dem Vorsitzenden der PHAGRO, über die Erfahrungen in der **Entwicklung, der Zulassung** und dem **Vertrieb von mRNA-Impfstoffen**. Prof. Dr. Cichutek hat sehr anschaulich dargestellt, wie sich das Paul-Ehrlich-Institut schon sehr früh in den Prozess der Entwicklung durch Beratung der betroffenen Unternehmen eingeschaltet hat. Das Rolling Review Verfahren wurde positiv bewertet. Es erlaubt vor Antragstellung eine frühzeitige Bewertung von schon fertiggestellten Teilen des Dossiers und bewirkt damit eine Beschleunigung des Gesamtverfahrens. Es wurde deutlich, dass sich dies nicht ohne weiteres auf andere Zulassungsverfahren übertragen lässt, zumal die Erweiterung dieses Systems auf andere Arzneimittel zu Verzögerungen der verbleibenden Verfahren führen kann. Herr Dr. Granzer hat anschaulich die Herausforderung aus Sicht der Regulatory Affairs Abteilung dargestellt und die gute Kooperation zwischen Assessoren der Behörden und Unternehmen dargestellt. Eine besondere Herausforderung hat sich – von vielen unbemerkt – auch für die Distribution ergeben. Wenn der Bund kauft und bei der Bundeswehr einlagert, ist noch nicht gewährleistet, dass die Bundeswehr auch die Verteilung an die Apotheken oder Ärzte übernehmen kann. Hier ist vielmehr die Infrastruktur der vollversorgenden Großhändler gefordert. Herr Dr. André Blümel hat sehr beeindruckend dargestellt, wie gut hier die PHAGRO in Kooperation mit dem Bundesministerium für Gesundheit und der Bundeswehr eine effiziente Verteilung organisieren konnte. Vergleichbares ist zu erwarten bei der Versorgung mit Therapeutika zur Behandlung von COVID-19. Hier wurden die ersten zwei Arzneimittel - monoklonaler Antikörper - bereits zugelassen,

und zwar für die Behandlung von stationär behandelten Patienten. Das neue Produkt von Pfizer Paxlovid läuft zurzeit im Rolling Review bei der EMA. Ein Zulassungsantrag ist – entgegen anderer Berichterstattung – noch nicht gestellt! Letzteres erscheint vielversprechend, weil es Substanzen aus der Gruppe der Protease Inhibitoren enthält, die auch zur Behandlung von AIDS erfolgreich eingesetzt werden. Die virusstatische Wirkung erlaubt es dem Patienten Antikörper aufzubauen, die dann auch einen langfristigen Effekt gewährleisten – im Unterschied zu HIV-Patienten, bei denen eine chronische Behandlung indiziert ist, weil nach Absetzen der Produkte die Viruslast wieder zunimmt. Vergleichbares ist in der Behandlung von COVID-19 nicht zu erwarten!

Der Präsident des BfArM, **Prof. Karl Broich**, hat das neue **Forschungsdatenzentrum – FDZ – Gesundheit** vorgestellt, das beim BfArM eingerichtet wird und Forschungseinrichtungen den Zugang erlauben soll. Unklar ist immer noch die Zugangsberechtigung von pharmazeutischen Unternehmen, obwohl beim Robert Koch Institut – RKI – eine Vertrauensstelle eingerichtet werden soll, die unabhängig vom BfArM eine Kontrolle insbesondere der datenschutzrechtlichen Aspekte durchführen kann. Es wurden die besonderen Herausforderungen in der Nutzung der Abrechnungsdaten deutlich, insbesondere ist eine Interoperabilität gefordert, die unter anderem durch die Verwendung einer einheitlichen Terminologie gewährleistet werden soll. Hier wird die Anwendung von Snomed CT in einem Pilotprojekt getestet. Hier eröffnen sich neue Perspektiven für die Analyse und Verwertung von Abrechnungsdaten aus dem GKV-System für die Entwicklung neuer Arzneimittel.

Über weitere Aspekte der Digitalisierung des Gesundheitswesens hat **Dr. Markus Leyck Dieken**, der Hauptgeschäftsführer der Gematik Berlin, vorgetragen. Er hat den Stand der Entwicklung der elektronischen Patientenakte – ePA – und des eRezepts auf der Grundlage der neuen Regelungen im 11. Kapitel des SGB V dargestellt. Die Patienten sollen danach ihre ePA-Daten ab 2023 freiwillig und pseudonymisiert für die Forschung freigeben. In der Diskussion ist ein „opt out“ System, d. h. solange der Patient nicht ausdrücklich widerspricht, ist eine Verwertung möglich. Die Umsetzung bereitet erhebliche Probleme, die Verhandlungen mit den kassenärztlichen Vereinigungen und dem Apothekerverband sind noch nicht abgeschlossen, so dass voraussichtlich eine Verlängerung der Übergangsfrist über den 01.01.2022 hinaus erforderlich wird. Erwähnung fand auch die Übersicht von Prof. Sträter zur „Digitalisierung der Arzneimittelversorgung in der GKV nach dem Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG) und dem Patientendaten-Schutz-Gesetz (PDSG)“ im Streiflicht Pharm. Ind. 82, Nr. 8, 951-954 (2020).

Großes Interesse hat auch der Vortrag von **Nico Reinhold** zur digitalen Kommunikation in Healthcare Unternehmen gefunden. Er hat sehr anschaulich dargestellt, wie in sozialen Medien das Interesse der Verbraucher geweckt und bedient werden kann. Interessant war dabei, dass die sachliche Information über Nutzen und Risiko von Arzneimitteln in Schriftform mehr Vertrauen findet als in Videos.

Zur jüngsten **Entwicklung im AMNOG-Verfahren** hat vorgetragen Frau **Dr. Behring**, die Leiterin der Abteilung Arzneimittel im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Die in § 35a SGB V geschaffene Möglichkeit der Anordnung zur Durchführung von anwendungsbegleitender Datenerhebung – AbD – wurde eingehend erläutert. Es sind noch nicht sehr viele Präparate erfasst. Auf der Homepage des G-BA sind in der Rubrik Beschlüsse die betroffenen Präparate aufgeführt. Es handelt sich insbesondere um zwei Präparate zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie und zur

Behandlung der Myelofibrose. Es wurde deutlich, dass der G-BA orientiert an den Vorgaben des SGB V entscheiden wird. Daneben ist jedoch zu beachten, dass diese Studien klinische Prüfungen im Sinne des Arzneimittelgesetzes sein können und daher zusätzlich der Genehmigung durch die zuständigen Bundesoberbehörden entweder das Paul-Ehrlich-Institut oder das BfArMs bedürfen. Auch die Beteiligung von Ethikkommissionen ist erforderlich. Das Bundesministerium für Gesundheit hat in seinem Schreiben für die Änderung der Verfahrensordnung des G-BA klargestellt, dass randomisierte Studien mit schwerwiegenden Interventionen nicht mehr als AbDs gewertet werden können.

Auch der Bereich der **Reserveantibiotika** und ihre Privilegierung im AMNOG-Verfahren wurde diskutiert. Hier wurde ersten Präparaten die Privilegierung im AMNOG-Verfahren gewährt. Einzelne Unternehmen gehen aber auch den Weg der Orphan Arzneimittel, der abhängig vom jeweiligen Produkt verschiedene Vorteile gegenüber der Qualifikation als Reserveantibiotikum bietet.

Zu den Erfahrungen und Problemen der **Schiedsstelle** im AMNOG-Verfahren hat deren Leiter, **Prof. Dr. Stefan Huster** vorgetragen. Er ist Inhaber des Lehrstuhls für Öffentliches Recht, Sozial- und Gesundheitsrecht und Rechtsphilosophie an der Ruhr-Universität Bochum und Leiter der Schiedsstelle nach § 130b SGB V. Er hat sehr anschaulich dargestellt, dass die vom Gesetzgeber durch unbestimmte Rechtsbegriffe geschaffenen Regelungslücken von der Schiedsstelle und der Rechtsprechung geschlossen werden müssen. Wenn im Gesetz vorgesehen ist, dass Arzneimittel mit belegtem Zusatznutzen einen „Zuschlag“ auf die Kosten der zVT erhalten sollen, so stellt sich die Frage, ob die Vervielfachung der Gesamtkosten der zVT noch als „Zuschlag“ qualifiziert werden kann. Die Schiedsstelle begrüßt ausdrücklich, wenn die Unternehmen und der GKV-SV in solchen Situationen zu vernünftigen Vergleichslösungen kommen. Er begrüßt ausdrücklich die Entscheidung des Bundessozialgerichts, mit der der sog. Albiglutid-Beschluss des LSG-BB vom 01.03.2017 aufgehoben worden ist (vgl. Streiflicht Pharm. Ind. 79, Nr. 5, Seite 602-603, 2017). Die hier geschaffenen vereinfachten Berechnungsmuster seien untauglich, innovative Forschung angemessen zu entlohnen.

Zu den jüngsten Entwicklungen in der Europäischen Union zur Gesetzgebung für Arzneimittel haben vorgetragen **Dr. Alexander Natz** von den Novacos Rechtsanwälten und **Florian Schmidt**, der stellvertretende Leiter der Einheit B5 in der Generaldirektion für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (DG Santé) der Europäischen Kommission. Schon Ende nächsten Jahres ist mit dem Entwurf einer Neuregelung für Orphan Arzneimittel und Kinderarzneimittel zu rechnen. Zurzeit werden die Erfahrungen der letzten ca. 20 Jahre ausgewertet und in einen Neuregelungsentwurf übertragen. Es ist damit zu rechnen, dass die Orphan Arzneimittel nach ihrer Prävalenz neu definiert werden und die Regelungen zu zur Intensivierung entsprechend modifiziert werden. Dabei kommt eine isolierte Änderung der Verordnung für Orphan Arzneimittel nicht in Betracht, da sie mit der Kinderverordnung interagiert. Es sollen daher gleich beide Verordnungen neu bearbeitet werden. In Diskussion ist auch, das gesamte Regelwerk der EU für Arzneimittel in den Richtlinien 2001/83/EU und 726/2004/EU in einen neuen einheitlichen Kodex zu überführen. Dieses Projekt ist jedoch unabhängig von der Überarbeitung der Regelung für Orphans und Kinderarzneimittel.

**Zusammenfassend** ist festzuhalten, dass unter der neuen Regierung der Arzneimittelmarkt in Deutschland nachhaltige Änderungen erfahren wird. Der Generikamarkt wird voraussichtlich geschont. Die Ausgaben für nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel sollen beschränkt werden. Hier sind die Entwicklungen noch offen, aber die Zielsetzung erkennbar. Als vorläufige Maßnahme müssen die Erhöhung des Zwangsrabatts und die Rückwirkung des Erstattungsbetrages angesehen werden. Hier bedarf es keiner großen Maßnahmen zur Implementierung. Es sind schlicht die bereits vorhandenen und etablierten Systeme mit neuen Vorgaben auszustatten. Es bleibt abzuwarten, ob es bei dieser einfachen Geldschöpfung zum Auftakt bleibt oder auch andere nachhaltige Veränderungen in der Struktur zu erwarten sind.

**Autor**  
Rechtsanwalt Prof. Burkhard Sträter  
Sträter Rechtsanwälte, Bonn  
straeter@straeterlawyers.de

# Bericht der Online-Weiterbildung „Verunreinigungen in Arzneimitteln – Fokus Nitrosamine“

12. November 2021

Nitrosamine in Arzneimitteln: relevant in Entwicklung, Zulassung, Qualitätskontrolle und Überwachung

von Dr. Sabine Paris, GMP-Verlag Peither AG

„Verunreinigungen in Arzneimitteln – Fokus Nitrosamine“ titelte eine Online-Weiterbildung vom FORUM Institut am 12. November 2021. Vier ausgewiesene Fachleute aus Behörde, Industrie und Beratung beleuchteten alle Aspekte zu Nitrosaminen, die im Lebenszyklus eines Arzneimittels eine Rolle spielen: Regulatorische Anforderungen, Entwicklung, Verantwortung des Herstellers und der Lieferanten sowie Analytik und GMP-Überwachung.

## Regulatorischer Rahmen

Dr. Andreas Grummel, Experte für pharmazeutische Qualität beim BfArM in Bonn, startete in den Seminartag mit einem Update zu den regulatorischen Anforderungen. Er erläuterte die wichtigsten Prinzipien der **ICH Guideline M7(R1) on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk**<sup>1</sup>. Mit der Einführung des **Threshold of Toxicological Concern (TTC)** wurde ein Paradigmenwechsel eingeläutet. Für genotoxische Substanzen, die potentiell in jeder Konzentration zu DNA-Schäden führen können, kann eigentlich keine sichere Dosis festgelegt werden. Aber für Arzneimittel wird ein Grenzwert benötigt! So wurde mit dem TTC-Prinzip eine als mit einem akzeptablen Risiko verbundene Dosis von 1,5 µg/Tag identifiziert. Der Wert ergab sich aus Extrapolationen von Daten aus der Carcinogenic Potency Database, wobei ein zusätzlicher Krebstodesfall auf 100.000 exponierten Personen als akzeptabel eingestuft wurde. Das ist ein rein formales und sehr konservatives Vorgehen. In den meisten Fällen wird das Risiko damit überschätzt. Dies gilt allerdings nicht für Substanzen des sogenannten „Cohort of Concern“, wie Aflatoxine, N-Nitroso und Azoxyverbindungen. Deren akzeptable Aufnahmemengen liegen meist weit unter dem TTC. Das potenteste Nitrosamin hat einen Acceptable Intake (AI) von 26,5 ng/Tag!

ICH M7 ist anwendbar für neue Wirkstoffe und neue Humanarzneimittel von der klinischen Entwicklung bis zur Zulassung. Zusätzlich greift die Guideline auch bei bereits zugelassenen Produkten, wenn

- Änderungen bei der Wirkstoffherstellung zu neuen Verunreinigungen führen oder bestehende Spezifikationen nicht mehr eingehalten werden können,
- Änderungen der Formulierung oder Produktzusammensetzung zu neuen Abbauprodukten führen oder bestehende Spezifikationen nicht mehr eingehalten werden können oder
- die Indikation oder Dosierung so geändert wird, dass sich das akzeptable Krebsrisiko für das Produkt verändert. In einer Neubewertung werden alle Änderungen näher daraufhin betrachtet, ob sie das potentielle Risiko durch mutagene Verunreinigungen verändern können. Falls erforderlich, sollte eine neue Prozesskontrollstrategie bei der Zulassungsbehörde eingereicht werden.

## 10 mögliche Ursachen für Nitrosamin-Verunreinigungen

Für Nitrosamin-Verunreinigungen führte Andreas Grummel folgende mögliche Ursachen an:

- Verwendung von Natriumnitrit oder anderen Nitriten in Gegenwart von sekundären oder tertiären Aminen oder quaternären Ammoniumsalzen
- Verwendung von Natriumnitrit oder anderen Nitrosierungsmitteln gemeinsam mit Reagenzien, Lösungsmitteln und Katalysatoren (Abbau zu sekundären oder tertiären Aminen)
- Verwendung von kontaminierten Rohstoffen im API-Herstellungsprozess
- Verwendung von rückgewonnenen Materialien (z. B. Lösungsmittel, Reagenzien, Katalysatoren)
- Kontaminierte Ausgangsmaterialien
- Kreuzkontaminationen
- Abbauprozesse von Ausgangsstoffen, Zwischenprodukten und APIs
- Verwendung bestimmter Verpackungsmaterialien, die Nitrocellulose enthalten
- Hilfsstoffe, die Nitrit enthalten
- Analytische Methoden, z. B. höhere Temperaturen bei Messungen können Nitrosaminbildung fördern

Nitrosamin-Verunreinigungen waren 2018 erstmalig in der Wirkstoffgruppe der Sartane festgestellt worden. Die Europäische Kommission hatte 2019 ein **Referral-Verfahren nach § 31 der Richtlinie 2001/83/EG** eingeleitet. Neben Bewertungen des Herstellungsprozesses wurde auch die Einführung einer Kontrollstrategie gefordert. Die ebenfalls überarbeiteten Ph. Eur.-Monographien legten Grenzwerte für N-Nitrosodimethylamin (NDMA) und N-Nitrosodiethylamin (NDEA) fest.

Nach dem Ende der Übergangszeit von 2 Jahren sind seit April 2021 0,03 ppm als Grenzwert für beide Nitrosamine einzuhalten. Dieser Wert ergibt sich aus dem technischen Limit des analytischen Verfahrens. Das kumulative Risiko der Nitrosamine für eine Krebserkrankung darf bei lebenslanger Einnahme nicht größer sein als 1:100.000.

Auf Antrag des Direktors der EMA nach **Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004** hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) **Leitlinien zur Vermeidung von Nitrosamin-Verunreinigungen in Humanarzneimitteln** erarbeitet<sup>2</sup>.

„Ein Artikel 5(3)-Verfahren ist rechtlich nicht bindend“, so die persönliche Meinung des Referenten. In Deutschland hätten bislang auch nur ca. 80 % der Zulassungsinhaber diesbezügliche Unterlagen eingereicht. ►

<sup>1</sup> ICH M7(R1): <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m7-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential>

<sup>2</sup> Dokumente und Guidances der EMA zu Nitrosaminen: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>

## Überprüfung in drei Schritten

Die Leitlinien des CHMP sehen eine **Überprüfung in drei Schritten** vor. Im **ersten Schritt** wird eine **Risikobewertung** durchgeführt, die ICH Q9 Qualitätsrisikomanagement und ICH M7 berücksichtigt. Wenn in Schritt 1 ein Risiko der Nitrosaminbildung festgestellt wurde, muss im **zweiten Schritt** ein **Bestätigungstest** durchgeführt werden unter Verwendung von validierten und ausreichend empfindlichen Methoden. Die Ergebnisse der Bestätigungstests sollten spätestens bis zum **26. September 2022** an die Zulassungsbehörde übersandt werden. Allerdings sollten Zulassungsinhaber (MAHs) die zuständigen Behörden unverzüglich informieren, wenn die Tests das Vorhandensein von Nitrosaminen im Arzneimittel bestätigen.

Das BfArM hat eine **analytische Methode (LC-MS-MS)** entwickelt, mit der 13 verschiedene Nitrosamine in einem Analysengang identifiziert werden können. Die diesbezügliche Publikation wird bald erwartet.

Nach dem Stichtag im September 2022 ist das Thema aber noch nicht erledigt: Die Risikobewertung ist jeweils neu durchzuführen, wenn neue potentielle Ursachen für Nitrosamine identifiziert werden.

Für NDMA und NDEA sind für Sartane mit Tetrazolring akzeptable Grenzwerte festgelegt worden. Vorläufige Grenzwerte für andere Nitrosamine können auf Basis der maximalen Tagesdosis und der Behandlung über die gesamte Lebensdauer berechnet werden. Als „Default-Limit“, wenn aufgrund von fehlenden Daten kein Wert bestimmt werden kann, ist – sehr konservativ – 18 ng/Tag festgelegt worden.

**Skip Testing gemäß ICH Q6A** ist zulässig bei Werten  $\leq 30\%$  des AI-Grenzwertes. Skip Testing erlaubt Prüfungen bei der Freigabe von vorausgewählten Chargen und/oder in vorher festgelegten Intervallen. Bei Werten konstant  $\leq 10\%$  des AI ist sogar eine komplette Streichung des Tests aus der Spezifikation möglich. Die Ursache für die Verunreinigung muss jeweils bekannt sein.

Wenn mehrere Nitrosamine spezifiziert wurden, sind zwei Vorgehensweisen möglich, die jeweils zu begründen sind:

1. Die Summe aller Nitrosamine ist nicht größer als der AI vom potentesten Nitrosamin.
2. Das Gesamtrisiko der Nitrosamine ist nicht größer als 1:100.000.

In **Schritt 3** des Verfahrens erfolgt dann die Änderung der Zulassungsdokumentation. Bis zum 26. September 2022 sollten die MAHs alle notwendigen Änderungen des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs oder des Fertigarzneimittels beantragen.

## Q&A-Papier der EMA

Das Q&A-Papier der EMA zu Nitrosaminen bezeichnete Andreas Grummel als gute Handreichung für die MAHs. Die einzelnen Fragen leiten durch den Prozess und geben Tipps z. B. zur Durchführung der Risikobewertung sowie der Bestätigungstests. Dieser Artikel greift einige der angesprochenen Fragen heraus.

„Die analytische Methode ist das A und O!“

**Frage 9** des Q&A befasst sich mit den Analysemethoden, die ausreichend empfindlich sein müssen, um Spuren von Nitrosamin-Verunreinigungen nachweisen und quantifizieren zu können. In Schritt 2 ist daher auch die Bestimmungsgrenze (LoQ) zu zeigen. Wird eine quantitative Bestimmung durchgeführt, um auf eine Spezifikation verzichten zu können, sollte das LoQ  $\leq 10\%$  des zulässigen Grenzwerts sein. Wenn mehrere Nitrosamine zu bestimmen sind,

können auch unterschiedliche Methoden angewendet werden. Diskutiert werde im BfArM derzeit noch, ob es möglich ist, bei mehreren Nitrosaminen die Summe der einzelnen LoQs im Fertigarzneimittel zu verwenden, um zu beurteilen, ob 10 % des Risikos 1:100.000 unterschritten wird.

**In Frage 10** werden Grenzwertberechnungen für Nitrosamine vorgestellt: Bestimmung des AI bei einer lebenslangen täglichen Verabreichung der maximalen Tagesdosis des Arzneimittels basierend auf ICH M7. Für einige spezifische Nitrosamine sind Grenzwerte festgelegt worden. Wenn es gar keine Daten geben sollte, kann der klassenspezifische TTC-Wert für Nitrosamine von 18 ng/Tag verwendet werden.

**Frage 14** beleuchtet das Vorgehen bei neuen und laufenden Zulassungsanträgen. Eine Risikobewertung gemäß Schritt 1 sollte als Anlage zu Modul 1 mit einem Verweis auf Modul 3.2 eingereicht werden. Wird ein Risiko identifiziert, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels danach neu bewertet sowie eine Strategie zur Risikominimierung dargelegt werden. Auch sollten Pläne oder Daten zu Bestätigungstests gemäß Schritt 2 vorgelegt werden.

„Comply if tested: Eine hervorragende Lösung, gerade auch für die Sartane.“

**Frage 15** eröffnet eine neue, interessante Möglichkeit zur Testung von Nitrosaminen. Wenn der Herstellungsprozess des Wirkstoffs als Ursprung der Nitrosamin-Verunreinigung identifiziert wird, können die Kontrolloptionen der ICH M7 genutzt werden, um nachzuweisen, dass die Verunreinigung im Fertigarzneimittel stets unterhalb des Grenzwertes liegt. Es muss dann ein Grenzwert in die Spezifikation des Fertigarzneimittels aufgenommen werden. Die getesteten Chargen sollten diesem entsprechen („Comply if tested“). Die Frequenz der Testung legt der MAH selbst fest. Anders ist das dagegen beim Skip Testing, wo eine definierte Frequenz bei der Behörde eingereicht werden muss.

## Wichtige Links:

**Lessons learned HMA/EMA:** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/lessons-learned-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/lessons-learned-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines_en.pdf)

**Q&A-Papier der EMA:** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf)

**HMA/CMDh:** Information on Nitrosamines for MAHs: <https://www.hma.eu/620.html>

## Impurities – Strategien zur Kontrolle in Entwicklung, Produktion und Supply Chain

Dr. Michael Finkam, CMC Project Lead bei Grünenthal, stellte Hauptquellen von Verunreinigungen in Arzneimitteln vor, zeigte Strategien zur Kontrolle sowie ein mögliches Life Cycle Management von Verunreinigungen.

Quellen von Verunreinigungen sind:

- Synthese-Nebenprodukte
- Zersetzungsprodukte
- Reagenzien und Chemikalien
- Intermediate
- Metallrückstände
- Hilfsstoffe
- Wechselwirkung mit Verpackung oder Applikationsmaterialien

Die **Wirkstoffherstellung** ist eine der Hauptquellen. Die Kenntnis über Synthesenebenprodukte und Zersetzungsprodukte ist relevant für die Entwicklung der Analytik.

Während der präklinischen Entwicklung und den drei Phasen der klinischen Prüfung läuft das „**Impurity Profiling**“. Spezifikationen müssen für den Zulassungsantrag festgelegt werden. Aber z. B. in Phase III der klinischen Prüfung wird deutlich mehr Wirkstoff benötigt (mehrere 100 Kilo pro Jahr). Hier kommt es oft noch zu einem Wechsel des Herstellungsverfahrens und die Bewertung der möglichen Verunreinigungen muss neu aufgerollt werden. Zusätzlich wird die Formulierung der Arzneimittel im Laufe der Zeit noch optimiert. Dabei wird oft auch die Formulierungstechnologie gewechselt.

Die Verunreinigungen lassen sich in **drei Klassen** unterteilen: die tatsächlich aufgetretene Verunreinigung, die wissenschaftlich mögliche Verunreinigung und die hypothetische Verunreinigung (nicht wissenschaftlich naheliegend, aber theoretisch denkbar).

Als **Monitoring-Tool** eignet sich z. B. eine **Übersichtsliste**, die während der gesamten Produktentwicklung weitergeführt wird. Hilfreich ist auch ein „**Impurity Gremium**“, das interdisziplinär zusammengesetzt ist. Die technische Projektleitung übernimmt die Koordination. Teil des Gremiums sollten Qualitätssicherung/QP, analytische, chemische und pharmazeutische Entwicklung sowie die Toxikologie sein. Das Gremium legt das Verunreinigungsprofil fest sowie die Spezifikationslimits.

### Die sieben Schritte des Impurity Assessments

Michael Finkam erläuterte die sieben Schritte des Impurity Assessments:

- Schritt 1: Initiale Forced Degradation Studie
  - Bestimmung der chemischen Stabilität
  - Aufklärung und Herstellung der Hauptzersetzungsprodukte
- Schritt 2: Liste der Verunreinigungen
  - Reagenzien und Chemikalien
  - Intermediate
  - Synthese-Nebenprodukte
  - Zersetzungsprodukte
- Schritt 3: Literatur und QSAR-Assessment (Die Datenbanken verknüpfen chemische Strukturen mit toxikologischen Befunden. So können mögliche Alert-Strukturen frühzeitig im Entwicklungsprozess gefunden werden.)
- Schritt 4: Klassifizierung der Verunreinigungen (ICH M7)
- Schritt 5: Bestätigung der positiven Strukturen
  - AMES-Test (falls negativ, kann die Verunreinigung nach ICH Q3A/B behandelt werden)
- Schritt 6: Quantifizierung der identifizierten mutagenen Verunreinigungen

- Schritt 7: Umsetzung der Kontrollmaßnahmen (z. B. Grenzwerte auf der Stufe des Fertigarzneimittels festlegen)

### Wann ist das Assessment zu wiederholen?

Anlässe für eine wiederholte Bewertung sind:

- Auftreten von neuen Verunreinigungen oder Zersetzungsprodukten
- Wechsel oder Anpassung der Syntheseroute
- Änderung der Formulierung
- Alle 2 Jahre Re-Assessment aller Strukturen in den QSAR-Datenbanken

„Der EFPIA-Guide zur Risikobewertung der Nitrosamine bildet den Stand der Wissenschaft sehr gut ab.“

Die Bewertung des Risikos für Nitrosamin-Verunreinigungen schließt die Suche nach Nitrosamin-Prekursoren (sekundäre und tertiäre Amine, nitrosierende Agenzien) sowie eine Kritikalitätsanalyse der einzelnen Herstellungsschritte ein. Michael Finkam empfahl den EFPIA Guide „**Workflows for Quality risk management of nitrosamine risks in medicines**“<sup>3</sup>, der wertvolle Hinweise und Hintergrundinformationen für die Bewertung und die Entwicklung einer Kontrollstrategie enthält. Insbesondere die ersten drei Guidances fassen die wichtigsten Erkenntnisse zu Quellen von nitrosierenden Agenzien, zu sekundären und tertiären Aminen sowie zu möglichen Kontaminierungsrisiken (z. B. wiederaufbereitete Materialien) zusammen. Für die Bewertung von Nitrosamin-Verunreinigungen in biologischen Arzneimitteln gibt die EFPIA ebenfalls Hinweise<sup>4</sup>.

„Das Konzept der Forced Degradation ist Best Practice in der Pharmaindustrie.“

„**Forced Degradation Studies**“ erzwingen den Abbau eines Wirkstoffs durch drastische chemische und physikalische Einflüsse. Mit ihnen kann die Stabilität des Wirkstoffmoleküls untersucht und Abbauprodukte identifiziert werden. Wichtig ist, dass die Studien so gestaltet sind, dass sie realistische Ergebnisse liefern und keine Artefakte. Ein allgemeines Schema für die möglichen Stressbedingungen für den Wirkstoff und das Fertigarzneimittel zeigt Abbildung 1.

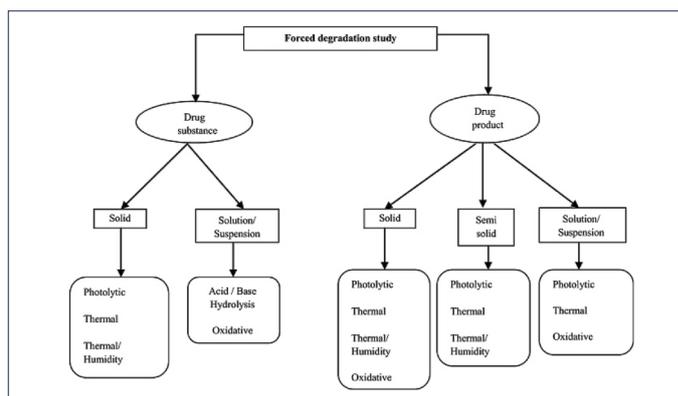


Abbildung 1  
Unterschiedliche Stressbedingungen für die Zersetzung von Wirkstoff und Arzneimittel (Quelle: Blessy, M. et al.; J Pharm Analysis 2014 Jun;4(3):159-165)

<sup>3</sup> <https://www.efpia.eu/media/580594/workflows-for-quality-risk-management-of-nitrosamine-risks-in-medicines.pdf>

<sup>4</sup> <https://www.efpia.eu/media/580595/n-nitrosamine-impurities-in-biological-medical-products.pdf>

## Strukturaufklärung der Verunreinigungen

Herausfordernd für die Strukturaufklärung von Verunreinigungen ist, eine ausreichende Menge der Verunreinigung zu isolieren. Eine elegante analytische Methode koppelt eine HPLC (UV/MS) mit einer automatisierten Festphasenextraktion, die ein akkumulatives Trapping der Verunreinigungen ermöglicht, und einem NMR (NMR-SPE-LC).

## Analytik von Verunreinigungen – Fokus Nitrosamine

„Die Analytik von Verunreinigungen ist (immer noch) eine Detektierarbeit“, führte **Dr. Ralph Nussbaum**, Auregen BioTherapeutics, in seinen Vortrag ein. Die analytischen Methoden sind unterschiedlich sensitiv. Im QC-Labor ist HPLC-MS die Standardmethode. Bei flüchtigen Verunreinigungen eignet sich die GC-MS-Kopplung. Zur Strukturaufklärung von unbekanntem Verunreinigungen wird die NMR-Technik genutzt. Die hierfür notwendige Anreicherung der Verunreinigung erfolgt zumeist mit einer chromatographischen Trennsäule. Beim NMR werden heute auch insbesondere die heteronuklearen Verfahren HSQC (heteronuclear single quantum coherence) und HMBC (heteronuclear multiple bond correlation) genutzt.

„Wenn Sie nichts finden, heißt es nicht, dass nichts drin ist.“

2007 war der Proteaseinhibitor Nelfinavir-Mesyilat (Viracept®) wegen einer Kontamination mit dem genotoxischen Ethylmethansulfonat (EMS) zurückgerufen worden. Die Verunreinigung stammte aus der Wirkstoffsynthese und betrug fast 0,1 %. EMS und Methylmethansulfonat (MMS) können mittels einer GC-MS-Methode identifiziert und quantifiziert werden.

2018 wurden mehrere Valsartan-haltige Arzneimittel zurückgerufen aufgrund einer Verunreinigung mit N-Nitrosodimethylamin (NDMA). NDMA gehört zu den potentesten karzinogenen Nitrosaminen. Zubereitungen müssen bereits ab 0,001 % gekennzeichnet werden. In untersuchten Stichproben der Arzneimittel wurden NDMA-Gehalte zwischen 3,7 und 22,0 Mikrogramm/Tablette gefunden. Ursache für die Verunreinigung war die Umstellung auf ein neues Syntheseverfahren, das Dimethylformamid (DMF) und Natriumnitrit nutzt. Diese reagieren nach Bildung des Nitrosylkations aus Natriumnitrit zu NDMA.

Aber auch andere Sartane enthielten NDMA, obwohl diese ganz anders synthetisiert werden. Ursache: Der Hersteller rezyklierte das Lösungsmittel DMF aus der Valsartan-Synthese und hat es für andere Synthesen eingesetzt.

## Konsequenzen aus dem Valsartan-Fall

Aufgrund der Produktrückrufe kam es zu Lieferengpässen bei Sartan-haltigen Arzneimitteln. Jede Charge aller betroffenen Produkte musste auf Nitrosamine getestet werden. Die Analysemethoden mussten produktspezifisch validiert werden. Das EDQM zog das für Valsartan erteilte CEP des betroffenen Herstellers zurück.

Die Ph. Eur.-Monographien der betroffenen Sartane wurden 2019 aktualisiert und Grenzwerte für NDMA und NDEA ergänzt.

Das EDQM hat verschiedene analytische Methoden entwickelt und publiziert. Überwiegend sind diese allerdings gekoppelte chromatographische Techniken, wie GC-MS und HPLC-MS, die oft nicht in QK-Routinelabors vorhanden sind.

## Die niedrigen Grenzwerte der Nitrosamine sind analytisch herausfordernd.

Der EMA-Assessment Report zu dem Nitrosamin-Artikel 5(3)-Verfahren legt Grenzwerte für die acht häufigsten Nitrosamine fest und verweist auf gekoppelte Analysentechniken und Probenvorbe-

ereitung (z. B. Festphasenextraktion). Die sehr niedrigen Grenzwerte sind eine Herausforderung für die Analytik. Problematisch sind die Nachweisgrenzen. Die Grenzwerte, die Tagesdosis und die Flüchtigkeit der Nitrosamine bestimmen die Auswahl der Methode. Bei komplexen Matrices (wie Tabletten) kann mit der Stablisotopen-Verdünnungsanalyse gearbeitet werden, die im MS die Empfindlichkeit erhöht und die Wiederfindung verbessert.

## Dokumentation

**Dr. Hiltrud Horn**, HORN Pharmaceutical Consulting, beleuchtete, was Wirkstoffhersteller und Lieferanten von Hilfsstoffen berücksichtigen sollten, wie der Arzneimittelhersteller die Anforderungen effizient umsetzen kann und was für die USA relevant ist.

Grundsätzlich sollte bei Lieferanten sichergestellt sein, dass sie die neuesten Regelungen zu Nitrosaminen kennen und dass der Informationsfluss klappt. Ergebnisse früherer Inspektionen geben Hinweise auf die GMP-Compliance (z. B. via EudraGMDP-Datenbank oder U.S. FDA-483, Warning Letter). Eine regelmäßige Auditierung der Lieferanten ist sinnvoll.

## Was ist zu beachten bei Wirkstoffherstellern?

Wirkstoffhersteller sollten dem MAH Informationen zu möglicher Nitrosaminbildung, zur Möglichkeit von Kreuzkontaminationen sowie eine Risikobewertung vorlegen können. Neben dem Herstellungsprozess selbst sind z. B. Kontaminationsquellen wie Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte, Reagenzien und Lösungsmittel zu bewerten. Auch spielen Wasserqualitäten, das Vorhandensein von Stickstoffoxiden sowie die Primärverpackung eine Rolle.

In der Praxis unterstützen können die Fragebögen der APIC für Wirkstoffhersteller und die der IPEC für Hilfsstofflieferanten. Die EFPIA hat einen „Decision Tree“ für das „Drug Substance Manufacturing Process Risk Assessment for Presence of N-Nitrosamines“ veröffentlicht<sup>5</sup>.

In der Risikobewertung sollte deutlich werden, welche Informationen zum Zeitpunkt der Erstellung vorlagen.

Wenn der Lieferant keine Informationen übersendet, kann der MAH in Schritt 1 der Nitrosaminbewertung angeben, dass ein Risiko für eine Nitrosamin-Verunreinigung besteht. Aber dann muss zwingend auch der Schritt 2 „Bestätigungstest“ durchgeführt werden. **„Sobald Sie auf den Zug „Risiko“ gesprungen sind, fahren Sie weiter zur nächsten Station „Testen““**, warnt Hiltrud Horn. Das etwaige spätere Einreichen von Informationen des Lieferanten ist dann nicht mehr ausreichend. Besser ist es, selbst nach wissenschaftlichen Erkenntnissen in der Literatur zu recherchieren (z. B. zum Syntheseweg) und auch andere Informationsquellen zu nutzen (Website, Auditbericht etc.).

Was ist zu beachten bei Lieferanten von Hilfsstoffen oder Packmitteln?

Nitrate und Nitrite sind in vielen Hilfsstoffen in Spuren enthalten. Riskante Hilfsstoffe sind z. B.:

- Natriumstärkeglykonat
- Croscarmellose-Natrium
- vorgelatinierte Stärke
- Polyvinylpyrrolidon (PVP), Kreuzpolyvinylpyrrolidon (cPVP)
- Laktose

<sup>5</sup> APIC Template for report on the risk of potential presence of nitrosamine impurities:

<https://www.apic.cefic.org/publications.html>

IPEC Questionnaire for Excipient Nitrosamines Risk Evaluation: <https://www.ipec-europe.org/articles/questionnaire-for-excipient-nitrosamines-risk-evaluation.html>

EFPIA Decision Tree: <https://www.efpia.eu/media/580594/workflows-for-quality-risk-management-of-nitrosamine-risks-in-medicines.pdf>

NDMA/NDEA können auch während des Druckens von Deckelfolie gebildet werden. Die stickstoffhaltige Deckelfolie mit Nitrocellulose-Druckprimer reagiert mit Aminen in der Druckfarbe und erzeugt Nitrosamine. Diese werden während der Verblisterung (Heißversiegelung) auf das Produkt übertragen.

## **Wie kann der MAH die Anforderungen effizient umsetzen?**

Der MAH ist verantwortlich für die Bewertung der potentiellen Nitrosamin-Verunreinigungen in seinen Arzneimitteln. Dabei ist das von der EMA geforderte dreistufige Verfahren anzuwenden (s. Abschnitt „regulatorisches Update“). Gegenüber den Behörden muss jeweils bestätigt werden, dass eine Risikobewertung (Schritt 1) bzw. Bestätigungstests (Schritt 2) durchgeführt worden sind. Die zugehörige Dokumentation wird nicht mitgesendet, sondern kann den Behörden auf Nachfrage vorgezeigt werden.

## **Was ist relevant für die USA?**

Die Guidelines der U.S. FDA werden in der Regel zunächst als Entwurf zur Kommentierung veröffentlicht. Die Guidance „Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs“ dagegen wurde im September 2020 direkt in der finalen Version veröffentlicht und galt unmittelbar <sup>6</sup>.

Im Gegensatz zu den europäischen Anforderungen gilt die FDA-Guidance nicht für biologische Arzneimittel. Auch differieren die zulässigen Grenzwerte für Nitrosamine. Reprocessing/Rework zur „Abreicherung“ der Nitrosamine ist gemäß FDA möglich. In der EU wäre dies schwer zu begründen und ist auch nicht Bestandteil des Zulassungsdossiers, so dass das Verfahren nicht registriert werden könnte.

Die **Deadlines** für die Einreichung der Nitrosamin-Bewertungen waren für Schritt 1 in der EU der 31. März 2021 und der 1. Juli 2021 (für biologische Arzneimittel), in den USA war es der 1. März 2021. Für die Übersendung etwaiger Änderungen der Zulassung (Schritt 3) sind die Deadlines der EU der 26. September 2022 und der 1. Juli 2023 (für biologische Arzneimittel) und die der USA der 1. September 2023.

## **Behördenaktivitäten zur Vermeidung von Nitrosaminen in Arzneimitteln**

Dr. Franz Schönfeld, GMP-Inspektor bei der Regierung von Oberfranken, stellte die Aktivitäten und Erwartungen seiner bayerischen Überwachungsbehörde zum Thema Nitrosamine vor.

Er berichtete von dem allerersten „Nitrosamin-Fall“ im Juni 2018 in Deutschland, von dem ein in Nordbayern ansässiger Pharmazeutischer Unternehmer betroffen war. In ständigem Austausch mit dem BfArM und der EMA wurden europäische und internationale Maßnahmen abgesprochen und empfohlen (Sperrung der betroffenen Chargen des Fertigarzneimittels). Parallel liefen analytische Untersuchungen und toxikologische Bewertungen. Die Verunreinigung wurde als N-Nitrosodimethylamin (NDMA) identifiziert. Anfang Juli 2018 wurden europaweit alle Fertigarzneimittelchargen mit dem Wirkstoff Valsartan, der von Zhejiang Huahai Pharmaceuticals in China hergestellt worden war, zurückgerufen. Der chinesische Wirkstoffhersteller war in 160 Zulassungen als Hersteller angeführt.

## **„Die Kunst bei der chemischen Synthese ist die Isolierung des Wirkstoffs.“**

NDMA entsteht bei der Synthese von Valsartan aus den zugegebenen Reagenzien DMF und Natriumnitrit bei sauren pH-Werten. Zur Zerstörung des überschüssigen Natriumazids (notwendig für die Synthese des Tetrazolrings) wird Natriumnitrit zugegeben („Quen-

ching“). Das Nitrit reagiert mit sekundären Aminen (wie DMF) zu Nitrosaminen. Um das Valsartan möglichst Nitrosamin-frei zu isolieren, wird die unterschiedliche Polarität der einzelnen Inhaltsstoffe ausgenutzt. Nach Zugabe von Wasser und MTBE (Methyl-tert-butylether) entstehen zwei Phasen. Die unpolare Phase mit MTBE und Valsartan befindet sich oben. Die polare Phase mit DMF und Wasser ist unten. Hier ist es wichtig, dass auf eine saubere Phasentrennung geachtet wird (keine Emulsion!).

Die Überwachungsbehörden erwarten, dass der Arzneimittelhersteller eine **strukturierte und fundierte Risikoidentifizierung und -analyse** durchführt. Als Tools können Ursache-Wirkungs-Diagramme und Fehlerbaumanalysen genutzt werden. Eine Risikoanalyse kann z. B. mittels FMEA durchgeführt werden. Es geht darum, das anfängliche Risiko zu bewerten. Wie verändert sich die Bewertung, wenn risikominimierende Maßnahmen getroffen werden? Aber solange das mögliche Risiko nicht bestimmt ist, muss vom Worst Case ausgegangen werden.

Die Auftrittswahrscheinlichkeit einer Nitrosamin-Verunreinigung ist nur via Änderung des Herstellungsprozesses zu senken. Die Entdeckungswahrscheinlichkeit erhöht sich erst, wenn eine ausreichend empfindliche und validierte Analysenmethode entwickelt ist.

## **Gutes Mittel: Chargensperrung**

Eine geeignete, vorläufige Maßnahme bei der Identifizierung eines möglichen Risikos ist eine Chargensperrung. Diese ist eine firmeninterne Maßnahme, die nicht nach außen dringt und zusätzlich reversibel ist. Die Sperrung kann wieder aufgehoben werden, falls die weiteren Daten und Bewertungen das Risiko nicht bestätigen.

Die Maßnahmen zur Risikokontrolle müssen mit den Behörden abgestimmt werden (über den Stufenplanbeauftragten). Die Risikokontrolle muss jeweils angepasst werden, wenn neue Daten/ Erkenntnisse vorliegen.

## **Typische Fehler**

„Die **Lieferantenqualifizierung von Wirkstoffherstellern** wird oft nur oberflächlich durchgeführt bzw. Auditberichte von schlechter Qualität eingekauft“, beklagt Franz Schönfeld. Der Arzneimittelhersteller ist aber verpflichtet, über detaillierte Informationen zum Herstellungsprozess des Wirkstoffs zu verfügen und seinen Wirkstoffhersteller zu qualifizieren und regelmäßig zu auditieren. Dies hat auch das EDQM im Jahr 2018 nochmals betont. In der Praxis kann eigentlich nur Wirkstoff von solchen Herstellern bezogen werden, die ihr Herstellungsverfahren gegenüber ihren Kunden offenlegen und einen guten Informationsaustausch pflegen.

Je mehr Arzneimittelhersteller sich die Wirkstoffsynthesen tatsächlich im Detail vor Ort ansehen, desto besser werden die Herstellungsverfahren.

Auch die **Berichte zur analytischen Methodvalidierung** sollte sich der Arzneimittelhersteller näher ansehen. Nachweis- und Bestimmungsgrenze können falsch berechnet worden sein (z. B. falsche Bereiche beim Signal-Rausch-Verhältnis gewählt, um geschönte Zahlen zu bekommen). ▶

<sup>6</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/control-nitrosamine-impurities-human-drugs>

Die Methode kann auf dem Papier validiert sein, aber z. B. die Wiederfindungsrate ist trotzdem nicht bestimmt worden. Diese ist aber relevant, da eine zu niedrige Wiederfindungsrate auch falsch niedrige Nitrosaminwerte vortäuschen kann. Ein Wechsel des Extraktionsmittels kann z. B. 25 % ausmachen bei der Wiederfindung und somit auch beim Analysenergebnis.

## **Zusammenfassung:**

Nitrosamine sind ein facettenreiches Thema, das alle Pharmazeutischen Unternehmer nicht nur heute, sondern auch in Zukunft weiter begleiten wird.

Nitrosamin-Verunreinigungen in Arzneimitteln können verschiedene Ursachen haben. Am häufigsten werden Nitrosamine über die Wirkstoffsynthese eingebracht. Mögliche Ursachen sind aber auch z. B. rückgewonnene Lösungsmittel, Abbauprodukte oder Verpackungsmaterialien mit Nitrocellulose.

Die Leitlinien des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) sehen für alle (Human-)Fertigarzneimittel ein dreistufiges Bewertungsverfahren vor. Im ersten Schritt wird eine Risikobewertung durchgeführt. Wenn in Schritt 1 ein Risiko der Nitrosaminbildung festgestellt wurde, muss im zweiten Schritt ein Bestätigungstest durchgeführt werden unter Verwendung von validierten und ausreichend empfindlichen Methoden. In Schritt 3 des Verfahrens erfolgt dann die Änderung der Zulassungsdokumentation.

Die Zulassungsinhaber finden in einigen Guidelines gute Hinweise für die Umsetzung in der Praxis sowie Fragebögen für Lieferanten, z. B. Q&A-Papier der EMA, EFPIA-Guide zur Risikobewertung, Fragebogen der APIC und der IPEC.

Das A und O sind Analysemethoden, die ausreichend empfindlich sein müssen, um Spuren von Nitrosamin-Verunreinigungen nachweisen und quantifizieren zu können.

Das EDQM hat verschiedene analytische Methoden entwickelt und publiziert. Überwiegend sind diese allerdings gekoppelte chromatographische Techniken, wie GC-MS und HPLC-MS, die oft nicht in QK-Routinelabors vorhanden sind.

Mit "Forced Degradation Studies" kann die Stabilität des Wirkstoffmoleküls untersucht und Abbauprodukte identifiziert werden. Herausfordernd für die Strukturaufklärung von Verunreinigungen ist, eine ausreichende Menge der Verunreinigung zu isolieren. Eine elegante analytische Methode koppelt eine HPLC (UV/MS) mit einer automatisierten Festphasenextraktion, die ein akkumulatives Trapping der Verunreinigungen ermöglicht, und einem NMR (NMR-SPE-LC).

Eine qualitativ hochwertige Lieferantenqualifizierung, inklusive Vor-Ort-Audits, ist wichtig, um das Risiko für Nitrosamin-Verunreinigungen zu minimieren. Dies hilft auch, die Herstellungsverfahren für Wirkstoffe zu verbessern.

## **Autorin**

Dr. Sabine Paris  
GMP-Verlag Peither AG

# Summary der Online-Tagung „Market Access ATMP/Gentherapie“

22. September 2021

Am 22. September 2021 fand die Online-Tagung „Market Access ATMP/Gentherapie“ mit Dr. Antje Haas (GKV-Spitzenverband), Prof. Dr. Stefan Huster (Ruhr-Universität Bochum), Dr. Alexander Natz (Novacos Rechtsanwälte), Tim Steimle (Techniker Krankenkasse), Dr. Markus Thalheimer (Universitätsklinik Heidelberg) und Christian Thams (Gilead Sciences GmbH) statt.

## **Germany's payer group should not negotiate ATMP payment contracts with pharma outside HTA - major payer**

*von Sabine Ohlenbusch, Redakteurin, APM Health Europe, Berlin*

„BERLIN, 23 Sep (APM) - Germany's umbrella payer group GKV-Spitzenverband (GKV-SV), grouping all statutory payers, is not the right party to negotiate contracts on payments or data-driven discount agreements, such as outcomes-based payments, with individual pharma outside health technology assessments (HTA), major payer TK has said. [...].

In his presentation, Steimle repeated that Germany's statutory health insurance GKV could have saved €13 billion a year based on an assumed savings potential of 63% for drugs under patent protection, as suggested by AIM's calculator. These figures were drawn from TK's innovation report.“

so/nh  
sabine.ohlenbusch@apmnews.com

## **Artikel II: German payers concerned about combined use of Novartis' gene therapy Zolgensma with Biogen's Spinraza and Roche's Evrysdi - BERLIN, 24 Sep (APM)**

Sie möchten die vollständigen Artikel lesen? Zugang erhalten Sie über diese Website (kostenpflichtig)

<https://www.apmhealthurope.com/index.php>

### **Autorin**

Dr. Birgit Wessels  
Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare  
b.wessels@forum-institut.de

# Online Pharma FORUM „Lokale PV Aktivitäten in der Niederlassung und Zusammenarbeit mit der EU-QPPV“

21. September 2021

Am 21. September 2021 fand das Online Pharma FORUM erstmalig in der Pandemie wieder in Bonn statt. Neben Herrn Professor Burkhard Sträter war Frau Dr. Petra Lerner-Hiller zur Gast, um das Thema „Lokale PV Aktivitäten in der Niederlassung“ zu besprechen.

Ein wichtiges Thema war die Frage, wer im Unternehmen für „Governance & Oversight“ in der PV verantwortlich ist. Eine Teilnehmerumfrage ergab, dass 61% der Auffassung waren, dass dies eine Aufgabe der globalen Funktion sei, 31% sahen die Aufgabe als „shared responsibility“ von globaler und lokaler Funktion an. Frau Dr. Lerner-Hiller schloss sich der Meinung der Minderheit an und verdeutlichte an mehreren Beispielen im Anschluss diese Vorgehensweise.

Im weiteren Verlauf der Sendung adressierte sie die verschiedenen Schnittstellenthemen im Detail: Organisation, Ressourcenauslokalisation, Informationsweitergabe und Prozessmanagement. Eine gemeinsame Plattform, auf der für alle (lokal wie global) die wesentlichen PV-relevanten Daten gebündelt werden und in die jeder Verantwortliche Einblick hat, benannte sie als extrem hilfreichen Faktor für ein funktionierendes PV-System.

An vielen Stellen wurde anhand der Teilnehmerfragen auch deutlich, dass neben EU-Gesetzgebung immer noch das lokale Landesrecht zur Anwendung kommen muss, was eine gute Kommunikation und Kooperation von lokaler und globaler Einheit auch aus diesem Grund zwingend erforderlich macht.

## **Autorin**

Dr. Henriette Wolf-Klein  
Bereichsleiterin Pharma & Healthcare  
h.wolf-klein@forum-institut.de

# Webcast-Serie Lebensmittel- und NEM-Kennzeichnung: Neues zur Nährwertkennzeichnung, inklusive Update: „Nutri-Score“

21. September 2021

Am 21. September 2021 fand die Webcast-Serie Lebensmittel- und NEM-Kennzeichnung zum Thema „Neues zur Nährwertkennzeichnung, inklusive Update: "Nutri-Score“ mit Nils Wolfgang Bings, Rechtsanwalt bei PwC Legal (Düsseldorf), statt.

Herr Bings startete seinen Vortrag mit dem Überblick darüber, welche Gesetzestexte die Nährwertkennzeichnung in der EU sowie national regeln und zeigte die Vorrangigkeit auf.

Grundsätzlich besteht Deklarationspflicht, aber wann ist welches Produkt ausgenommen?

Die entsprechenden Anforderungen auf verschiedene Lebensmittel(kategorien) „angewandt“, stellte Herr Bings im Rahmen einer „Frage-Antwort-Runde“ sehr anschaulich und interaktiv dar.

Pflichtangabe und Darstellungsform sind die „Big7“, darüber hinaus sind freiwillige Angaben möglich, die ebenfalls der Überwachung und Beanstandung unterliegen.

Herr Bings hatte ein paar Fälle aus der Rechtsprechung dabei, welche aufzeigen, dass man formal alles richtig machen kann und es dennoch zu einer Beanstandung kommt.

Neben den Behörden sind hier vor allem Verbraucherschutzorganisationen genannt, die sich an bestimmten Informationen, Darstellungen (z. B. Vitamine in Fruchtgummi) stören.

Abschließend ging Herr Bings kurz auf das Thema „Nutriscore“ ein, bei dem es sich, per Definition, um eine erweiterte freiwillige (nationale) Nährwertkennzeichnung handelt.

Hierüber streitet man sich aktuell in der Rechtsprechung in Deutschland und dementsprechend stellt der Nutriscore eine „Herausforderung“ dar. Man ist sich nicht einig darüber, wie mit diesem Kennzeichnungselement umgegangen wird.

Die nächsten Termine:

- „Besonderheiten der NEM-Kennzeichnung und -Bewerbung“ am 5. Oktober 2021
- „Kennzeichnungsbesonderheiten bei Bio-/vegetarischen und veganen Produkten“ am 25. Oktober 2021
- „Die Herkunftskennzeichnung: Anforderungen rechtssicher umsetzen“ am 16. November 2021
- „Cannabisprodukte“ am 30. November 2021
- „LM/NEM-Kennzeichnung mit Fokus CH“ am 14. Dezember 2021

## Autorin

Dr. Birgit Wessels

Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare

b.wessels@forum-institut.de

# PharmaFORUM Webcast Biologics

## „Use of big data and real world evidence for regulatory purposes“

7. September 2021

Am 7. September 2021 fand der PharmaFORUM Webcast Biologics zum Thema „Use of big data and real world evidence for regulatory purposes“ mit Dr. Ulrich Granzer, Owner von Granzer Regulatory Consulting & Services (München), statt.

Herr Dr. Granzer startete mit den 10 Empfehlungen der HMA/EMA Joint Task Force on big data dazu, wie das Potenzial, zur Generierung klinischer Evidenz via Big Data, zur Entwicklung von Arzneimitteln/Medizinprodukten sowie über deren gesamten Lebenszyklus genutzt werden kann und wie gleichzeitig mit den damit verbundenen Herausforderungen umzugehen ist.

Hervorzuheben sei an dieser Stelle, dass Big Data das Potenzial haben zu unterstützen, dies aber nicht notwendigerweise tun. Die Nutzung von Big Data zeigt uns also von Beginn an Grenzen auf.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt konnte keine einzige Registration verzeichnet werden, die durch ausschließliche Zuhilfenahme von Big Data realisiert worden wäre.

Zulassungsbehörden/Regulators benötigen und fordern klinische Daten sowie klinische Evidenz über „standardisierte“ Verfahren (randomisierte, kontrollierte klinische Studien), Big Data können hier lediglich unterstützend eingesetzt werden.

Herr Dr. Granzer brachte einige Umsetzungsbeispiele aus der nahen Vergangenheit an, wie die Effizienzsteigerung bei der Patientenrekrutierung durch Zuhilfenahme künstlicher Intelligenz (AI) oder beim Festlegungsprozess des Designs einer klinischen Studie. In diesem Zusammenhang lassen sich durch Anwendung von Big Data Trends erkennen, die schneller zum Erfolg/gewünschten Ergebnis führen. Auch das Zurückgreifen auf historische Daten/Health Records sowie auf Daten generiert durch Wearables werden bereits für Indikationen nutzbar gemacht.

Abschließend ging Herr Dr. Granzer kurz auf den FDA Sentinel Approach ein und sprach zudem über globale Entwicklungsprogramme und die Rolle von PRIME, Breakthrough und RMAT.

Die nächsten Termine:

- „CMC requirements for new excipients“ am 19. Oktober 2021
- „ICH Q12 - Current status“ am 16. November 2021
- Go West – The IND for Biologics am 14. Dezember 2021

Das Programm für die Season 2022 ist ab Ende Oktober verfügbar.

### Autorin

Dr. Birgit Wessels  
Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare  
b.wessels@forum-institut.de

# OTC – Marketing & Vertrieb

24. August 2021

Am 24. August 2021 fand der letzte Termin unserer Seminarreihe „OTC – Marketing & Vertrieb“ statt. Schwerpunkte waren die Zusammenarbeit von Pharmaunternehmen mit (Versand-)Apotheken sowie der Abstimmung zwischen Sales Force und Key Account Management.

Key Account und Außendienst können besonders im Rahmen des Vertriebs von OTC um Kunden in Konflikt stehen, so Daniel Schaller, Director Sales & Business Development bei der good health-care group. Um eine erfolgreiche Zusammenarbeit zu ermöglichen, gäbe es einige Voraussetzungen, wie zum Beispiel durch Teambuilding-Maßnahmen für mehr Verständnis für die Aufgaben und Persönlichkeit des Anderen, aber auch gemeinsame Ziele bei Kunden. So könne der Außendienst für die Übergabe eines Kunden an das KAM beispielsweise eine entsprechende Einmalvergütung erhalten, welche seine Vorarbeit honoriert und das geminderte Umsatzpotential ausgleicht.

Arno Wilhelm, Geschäftsführer der Jäger Health GmbH, stellte anschließend zu Beginn seines Vortrags über die Zusammenarbeit mit Präsenzapotheken die provokante Frage „Ist das E-Rezept der letzte Sargnagel der stationären Apotheke?“. Frühere Einführungen des E-Rezepts wie in Dänemark, Norwegen oder Schweden lägen dies, gemessen an der Entwicklung der Präsenzapothekenzahl, nicht nahe. Besonders stark seien die Auswirkungen eines E-Rezepts auf die stationäre Apotheke nur bei Versandhändlern mit Lieferzeiten von wenigen Stunden.

Sein Fazit: Die Gesamtzahl der stationären Apotheken wird zwar zukünftig abnehmen, aber die Relevanz der noch vorhandenen Apotheken dafür steigen.

Um stationäre Apotheken beim Sell-Out der eigenen Marken zu unterstützen, bieten sich laut Wilhelm HCP-Trainings besonders

gut an. Erfolgsfaktoren für ein Apotheken-Training seien vor allem Trainer „auf Augenhöhe“, wie zum Beispiel PTAs mit eigener Apothekenerfahrung, aber auch der Aufbau einer Brand Experience, welche PTAs vom jeweiligen Produkt überzeugt.

Der letzte Vortrag stammte von Ronald Heckl zum Thema der Digitalisierung des Apothekenmarkts. Laut Heckl sind die Hauptgründe für einen Einkauf bei einem Apotheken-Versandhandel gegenüber Präsenzapotheken die Preisvorteile, die flexible Bestellung und Lieferung sowie die bessere Vergleichbarkeit von Produkten.

Voraussetzung für die Sicherung der Existenz der stationären Apotheke sei daher die Digitalisierung. Um deren Vorteile gegenüber dem Wettbewerb im Netz zu stärken, bieten sich beispielsweise virtuelle Sichtwahllösungen zur Unterstützung der Beratungsleistung an. Aber auch ein 24h-Abholservice sowie kostenlose Lieferdienste an einen Wunschort könne laut Heckl die Position der stationären Apotheke stärken.

Ronald Heckls Fazit aus der Digitalisierung des Apothekenmarkts ist folgende:

Marken sind kein alleiniger Faktor mehr für eine Kaufentscheidung. Die schnelle Vergleichbarkeit der Produkte hinsichtlich des Nutzens und des Preises auf Online-Kanälen erschwert zunehmend die Markentreue. Pharmaunternehmen müssten daher ihren Fokus auf die Schaffung eines einzigartigen, für den Konsumenten relevanten und allgemein ansprechenden Markenbilds legen.

## Autorin

Leila Grupp

Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare

[l.grupp@forum-institut.de](mailto:l.grupp@forum-institut.de)

# Online Medizinprodukte FORUM: „Kennzeichnung/UDI, Produktinformationen und Verpackung von Medizinprodukten“

3. August 2021

Dr. Stefan Menzl, Geschäftsführer der Qserve Group Deutschland GmbH, gab einen Überblick über die neusten Updates u. a. zu den Themen Kennzeichnungsvorschriften, Unique Device Identification (UDI) und Inhalte der Gebrauchsanweisung.

Hinsichtlich der Kennzeichnung gibt es zahlreiche, sich immer wieder ändernde, Anforderungen, die Medizinproduktehersteller stetig im Auge behalten sollten. Besonders hervorgehoben hat dabei der Experte die EU-Verordnung 207/2012 zu elektronischen Gebrauchsanweisungen (e-Labeling-VO). Die EU-Verordnung 2017/745 referenziert auf die e-Labeling-VO und erlaubt ausdrücklich die Bereitstellung von elektronischen Gebrauchsanweisungen gemäß Anhang II, Kap. 3, Abs. 23.1.

In diesem Zusammenhang ging Herr Dr. Menzl auch auf die neuen Anforderungen an die Gestaltung von Webseiten ein. Die wesentlichen Inhalte von Gebrauchsanweisungen bzw. Kennzeichnung müssen auf Unternehmenswebseiten zu finden sein. Zwar gibt es keine explizite Forderung die Gebrauchsanweisung elektronisch anzubieten, allerdings müssen die wesentlichen Informationen zwingend in elektronischer Form vorhanden und auf Webseiten abrufbar sein.

Als nächstes diskutierte Dr. Menzl die Norm ISO 15233, die die Aufschriften von Medizinprodukten und die zu verwendende Symbole bzw. Kennzeichnung regelt. Die Norm ist noch unter dem alten Rechtsrahmen (MDD/AIMD/IVDD) reguliert, bisher aber noch nicht unter den EU-Verordnungen über Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika. Das heißt folglich, dass die Bedeutung der Symbole weiterhin erläutert und übersetzt werden müssen. Ein Update der Norm und die notwendige Harmonisierung werden mittelfristig erwartet.

Danach erläuterte Herr Dr. Menzl die Unique Device Identification (UDI) und stellte dabei die damit verknüpften Deadlines gemäß MDR vor. In den letzten Monaten hat die EU-Kommission zahlreiche MDCG-Guidances zur Anwendung der UDI veröffentlicht.

Im letzten Teil des Vortrags wurde auf die Inhalte von Labels und Gebrauchsanweisungen sowie die Angaben auf Primär- bzw. Sekundärpackmittel unter der MDR eingegangen. Besonders interessant waren die Besonderheiten des Co-Packaging bei Kombinationsprodukten zum Abschluss.

#### **Autorin**

Jessica Hüske  
Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare  
j.hueske@forum-institut.de

# Biosimilars 2021

21. Juli 2021

Am 21. Juli 2021 fand die Biosimilars-Konferenz des FORUM Instituts unter Moderation von Bork Bretthauer, AG Pro Biosimilars und mir statt. Experten aus G-BA, Krankenkasse und KV adressierten hier nationale wie regionale Steuerungsinstrumente für die Versorgung.

Dr. André Breddemann, BARMER, stellte Möglichkeiten der Versorgungssteuerung im Bereich Rheuma mittels Ampelsystem und Zielquoten vor. Dabei steht eine indikationsspezifische Steuerung im Fokus, weniger eine reine Biosimilarsteuerung. Deutlich wurde, dass eine Biosimilareinführung nicht selten mit einer Ausweitung der Versorgungsmengen einhergeht, dies jedoch bei den Top 5-Wirkstoffen bislang nicht zu einer Umsatzausweitung führte aufgrund des geringeren Preises.

Susanne van der Beck, IQVIA, fokussierte auf die Biosimilardurchdringung in Deutschland, die nach wie vor je nach Wirkstoff sehr unterschiedlich ist. Neben der Indikation könnten hier Applikationsarten eine Rolle spielen. So wurden in der Corona-Pandemie bspw. selbst applizierbare Medikamente bevorzugt. Parallelimporte spielen mittlerweile im Gesamtkontext durchaus eine Rolle.

Professor Josef Hecken, G-BA, informierte über den neuen Vorstoß der MHRA im Bereich der Biosimilarzulassung künftig „Comparative Efficacy Trials“ nicht mehr zu benötigen, sondern reine PK-Studien zu akzeptieren. Dies wird die Diskussion um mögliche Austauschbarkeiten weiter befeuern.

Im Bereich der Festbeträge sind in Kürze weitere Gruppenbildungen zu erwarten. Ein wichtiges Thema war die Substitution beim Arzt und künftig in der Apotheke. Herr Professor Hecken hob hervor, wie wichtig es sein wird, hier Substitutionsregeln aufzustellen (Definition von Wirkstoffklassen ...), um einen Austausch in der Offizin möglich zu machen.

Dr. Peter Killian, KV Bayern, und Dr. Michael Viapiano, KV Baden-Württemberg adressierten nachfolgend Kernpunkte der regionalen Verordnungssteuerung über Zielwerte und Wirkstoffvereinbarungen.

Nächstes Mal:

- Andere Kassen und andere KVen – Westfalen-Lippe und Niedersachsen und Bremen top
- Nachhaltigkeit in Verträge
- AKDÄ – Substitution in der Praxis

## Autorin

Dr. Henriette Wolf-Klein  
Bereichsleiterin Pharma & Healthcare  
h.wolf-klein@forum-institut.de

# Summary des Online Medizinprodukte FORUMs am 17. Juni 2021

17. Juni 2021

„Klinische Bewertung post-CE mit Fokus PMCF-Studien“ – das war das Thema der Sendung am 17. Juni 2021. Dr. Christian Schübel, HWI regulatory services GmbH, Planegg/Martinsried, mit langjähriger Erfahrung im Bereich Clinical Affairs und Medizinprodukten, referierte als Experte zu diesem Thema.

Herr Dr. Schübel zitierte zu Anfang den vierten Erwägungsgrund der europäischen Verordnung 2017/745 (MDR), worin klinische Bewertungen als Schlüsselement des neuen Regimes anzusehen sind.

Im Vordergrund steht dabei der Prozess einer Nutzen-Risikobewertung. Darin enthaltene zentrale Prozessschritte bzw. -elemente und den dazu korrespondierenden Dokumenten sind

- Clinical Evaluation Plan (CEP) [MDR Anhang XIV]
- Klinischer Entwicklungsplan [MDR Anhang XIV]
- Plan zur klinischen Nachbeobachtung [MDR Anhang XIV]
- Plan zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen (PMS-Plan) [MDR Artikel 84, Anhang III]
- Periodic Safety Update Reports [MDR Artikel 86]
- Trend Reporting [MDR Artikel 88]

Unser Referent führte weiter einzelne Elemente des Nutzen-Risikobewertungsprozesses näher aus. Einen wesentlichen Schwerpunkt legte er auf PMCF-Studien sowie generell die sich geänderten Voraussetzungen für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten.

Anschließend erläuterte der Experte die regulatorische Situation von klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten im normativen Zusammenspiel der ISO 14155, deren letzte deutsche Fassung (DIN EN ISO 14155:2021-05) im Mai dieses Jahres verfügbar gemacht wurde.

Im letzten Teil des Vortrags adressierte Dr. Schübel den Stellenwert von Registern, Anwenderbefragungen im Rahmen des PMCF-Prozesses, Meldung von Trends sowie Periodic Safety Update Reports (PSUR).

#### **Autorin**

Ute Akunzius-Jehn

Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare  
u.akunzius-jehn@forum-institut.de

# Online Pharma FORUM: Benefit-Risk-Evaluation & Re-Evaluation im Lifecycle

17. Juni 2021

Am 17. Juni fand das Online Pharma FORUM unter dem Fokus "Benefit-Risk-Evaluation & Re-Evaluation im Lifecycle" statt. Expertin war Anika Staack, EU-QPPV bei der GW Pharmaceuticals.

Neben Key Essentials zum Risikomanagement adressierte Frau Staack gängige Methoden zur Risikoeinschätzung. Dabei erwies sich im Pharmakovigilanz-Kontext die „Zurich Hazard Analysis“ als eines der besonders geeigneten Tools. Wichtig bei diesem und vielen weiteren Tools ist die prospektive Definition von Risikotoleranzgrenzen, die im Schadensfall nicht mehr modifiziert werden dürfen. Für die Definition dieser Grenzwerte kann die Einbeziehung des Managements in das Bewertungsteam sehr sinnvoll sein, haben diese Werte doch u.U. einen Einfluss auf das gesamtwirt-

schaftliche Ergebnis eines Unternehmens. Spannend war auch die FMEA-Analysetechnik, die jedoch eher im Produktions-/Qualitätsbereich zur Anwendung kommt.

Abschließend wurde die Verbesserung der Benefit-Kommunikation beleuchtet, die auch Implikationen auf die Packungsbeilage hat. Hier limitiert jedoch das aktuelle HWG eine entsprechend verbesserte Nutzenkommunikation.

## Autorin

Dr. Henriette Wolf-Klein  
Bereichsleiterin Pharma & Healthcare  
[h.wolf-klein@forum-institut.de](mailto:h.wolf-klein@forum-institut.de)

# Tag der Klinischen Forschung

19. und 20. Mai 2021

Am 19. und 20. Mai 2021 fand der Tag der Klinischen Forschung statt – das zweite Mal pandemiebedingt in einem digitalen Format.

Eingeläutet wurde die Weiterbildung von Dr. Matthias Klüglich, Head Clinical Research France von Boehringer Ingelheim, mit einem Vortrag zu den aktuellen Herausforderungen im Management der Klinischen Forschung. Was heißt Management in der Pandemiezeit und wie kann man – trotz Homeoffice und sozialer Distanz – ein gutes und nachhaltiges Management seines Teams sicherstellen? Er plauderte aus dem Nähkästchen, welche Erfahrungen er die letzten anderthalb Jahre gemacht hat und gab Tipps, wie sich das ein oder andere Problem angehen lässt, um die „Moral hochzuhalten“. Hilfreich waren dabei auch die zahlreichen Literaturhinweise zu einzelnen Management-Methoden, welche er den Teilnehmern der Tagung mit auf den Weg gab.

Dr. Wolfgang Summa, Head of CMO Informatics von der Merck Healthcare KGaA, widmete sich im Anschluss der Digitalisierung und den „elektronischen“ klinischen Prüfungen. Rund 30-40% aller durchgeführten Studien beinhalten derzeit Wearables (tragbare technische Geräte) jeglicher Art, die zur Unterstützung eingesetzt werden. Ein Problem, welches alle Wearables gemeinsam haben, ist jedoch mangelnde Compliance beim Patienten. Inzwischen gibt es hier viel Bewegung in der Designentwicklung der Geräte, um diese deutlich attraktiver (z.B. in der Optik eines Schmuckstücks) für den Patienten zu gestalten. Eine weitere Schwierigkeit dieser Geräte stellen auch die Rohdatensmengen dar, welche generiert werden. Hier wird die Nutzung von Artificial Intelligence vorangetrieben, um sinnvolle, auswertbare Daten zu generieren. Im Bereich Alzheimer- und Parkinson-Therapie ist dies heute bereits im Einsatz.

Ein weiteres Thema, welches Herr Dr. Summa mit dem Auditorium diskutierte, war die Nutzung von Social Media zur Patientenrekrutierung. Bei chronischen oder seltenen Erkrankungen stellt dies ein gutes Mittel dar, da diese Patienten im Netz sehr aktiv sind. Er warnte aber vor der Annahme, dass die Anzahl im Netz gefundener Patienten und die Anzahl derer, die in klinischen Prüfungen tatsächlich eingeschlossen werden können, sehr stark differiert.

Als letzter Punkt seines Vortrags wurde die Bedeutung von Real World Data zur Optimierung von Studienprotokollen bzw. des Studiendesigns besprochen. Auch hier sind bereits Tools im Einsatz, welche mit Hilfe von Real World-Datenbanken eine Modellierung der Ein- und Ausschlusskriterien klinischer Studien unter Datenschutzbedingungen erfolgreich managen können.

Frau Dr. Aylin Mende vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte läutete dann mit ihrem Beitrag das regulatorische Update ein. Sie berichtete über den aktuellen Stand hinsichtlich der Regeln für klinische Prüfungen zu Pandemiezeiten. In Prüfplänen wird künftig auch ein Pandemie-Passus zu finden sein. Sie rät hierzu allen Antragsstellern, das Konzept und das methodische Vorgehen, welches darin ausformuliert werden muss, im Vorfeld gut zu durchdenken, da die Behörde dies in Zukunft im Rahmen der Bewertung ebenfalls prüfen wird.

Angesprochen wurde auch die Auswirkungen des Brexit auf klinische Prüfungen und die Verantwortlichkeiten der Sponsoren. Der regulatorische Aufwand war für beide Seiten – Firmen und

Behörden – in den Monaten davor sehr belastend; die Situation hat sich inzwischen jedoch gut eingespielt. Lediglich Datenschutzfragen werden zwischen Großbritannien und der EU noch immer heiß diskutiert, da es derzeit dazu noch kein Abkommen gibt.

Bei der anstehenden Revision R3 von ICH E6 ist ebenfalls noch vieles in der Schwebe. Ein erster Draft wird in diesem Jahr erwartet. Vermutlich wird die aktuelle Konferenz der ICH, die in diesen Tagen ebenfalls stattfindet, mehr Informationen dazu bringen, auch hinsichtlich der dann bevorstehenden Timelines.

Frau Dr. Mende gab ebenfalls ein Update über den aktuellen Stand der Clinical Trials Regulation und das Clinical Trial Information System (CTIS). Das Go-live ist für den 31. Januar 2022 geplant, so dass ab da die EU-Verordnung 536/2014 zur Anwendung kommt.

Die Funktionalität des Portals sehen jedoch alle Beteiligten als sehr kritisch an, da derzeit noch kein Verfahren komplett im Testlauf durchgespielt wurde und somit unklar ist, inwieweit die Prozesse glatt ablaufen. Frau Dr. Mende riet allen Firmen, sich frühzeitig mit dem Portal zu befassen, um sicherzustellen, dass der Ablauf klappt, sobald mit dem Portal gearbeitet werden kann.

Das Thema EU-Verordnung und CTIS beleuchtete im Anschluss auch Dr. Thorsten Ruppert vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (vfa). Er bildete in seinem Vortrag nochmals die wichtigen Eckpunkte ab und verdeutlichte die Herausforderungen für Sponsoren in klinischen Prüfungen. Das Portal kennt keine Gnade, wenn Timelines nicht eingehalten werden. Allerdings ist Deutschland durch die bereits erfolgten Anpassungen im nationalen Gesetz derzeit gut aufgestellt.

Hinsichtlich des CTIS mahnte Dr. Ruppert, dass das User Management in den Organisationen von Beginn an gut organisiert werden muss, um das Portal fristgerecht mit allen Informationen zu „füttern“ und auch die feinziselierten Berichtspflichten, die gefordert werden, einzuhalten. Allerdings äußerte auch er Kritik an der Funktionalität des Systems, da derzeit provisorische „Workarounds“ genutzt werden müssten und er die Sorge trägt, dass dies nicht die Übergangs-, sondern die Dauerlösung für die Firmen werden könnte. Auf Basis dessen werden vermutlich nur 10% der eingereichten Studien als „early adopter“ über die neue Regelung laufen; die restlichen werden vermutlich noch nach alter Regelung vor Anwendung der EU-Verordnung eingereicht und dann später im Verlauf umgestellt.

Mit einem Statement zu den Auswirkungen der Corona-Pandemie auf klinische Prüfungen schloss Dr. Thorsten Ruppert den ersten Veranstaltungstag fachlich. Der Verband beobachtet eine Neuausrichtung der Industrie, denn die Pandemie triggerte zweifelsohne dezentrale Vorgehensweisen in klinischen Prüfungen. So werden home delivery oder home nursing über kurz oder lang sicheren Einzug in die Klinische Forschung halten.

Nach einer kurzen Pause startete dann das Abendprogramm – eine virtuelle Weinprobe. Der Sommelier entführte die Teilnehmer mit allerhand Wissenswertem in die Welt der Rebsorten und

sorgte mit den verkosteten Weinen und den dazugehörigen Informationen für einen entspannten Ausklang des ersten Veranstaltungstages.

Der zweite Tag startete am anderen Morgen mit Martin Hausten, Head of Global Documentation Centre bei Boehringer Ingelheim, sowie dem Thema Dokumentation und Archivierung klinischer Prüfungen. Fakt ist, dass die Komplexität in der Dokumentation zunimmt, auch wenn die steigende Anzahl an elektronischer Dokumentation den Austausch zwischen Sponsor und Prüfzentren mittlerweile vereinfacht. Er diskutierte mit dem Auditorium die Vor- und Nachteile der Nutzung von Sponsor- oder CRO-Systemen und alle waren sich einig, dass Systeme, die mittels künstlicher Intelligenz Dokumente erkennen, strukturieren und korrekt ablegen können, die Zukunft werden. Noch sind die ersten „Prototypen“ jedoch sehr fehleranfällig, so dass kein Weg an einem aktiven Trial Master File-Management vorbeigeht.

Ein kritischer Faktor bei der Dokumentation und Archivierung klinischer Prüfungen ist auch die E-Mail-Kommunikation. Die Herausforderung ist, die Informationen in einem generischen Format zu speichern, um diese auch nach 25 Jahren und länger lesen zu können. Hier ist die Umwandlung in ein PDF-File nach wie vor die sicherste, wenn auch mühsamste Variante.

Der zweite Vortrag widmete sich dem Thema Central Data Monitoring. Andrea Dworschak von der UCB Biosciences gab den Teilnehmern einen Einblick in die Grundlagen des Risk-based Monitoring und ließ alle Beteiligten an den Ergebnissen der aktuellen Transcelerate-Umfrage teilhaben, in welchen Teilbereichen der risikobasierte Ansatz in der Industrie bereits umgesetzt wird.

Sie berichtete ausführlich von ihrer eigenen Arbeit und stellte dar, wie man bei der Auswahl sinnvoller Quality Tolerance Limits (QTL) und Key Risk Indicators (KRI) in der Praxis vorgeht. Sie zeigte anhand anschaulicher Beispiele sehr eindrücklich, wie eine zentrale Datenanalyse funktioniert, um potentielle Risiken in einer Studie frühzeitig zu erkennen und das Studienteam gezielt darauf ansetzen zu können.

Aber auch die Implementierung eines Central Data Monitorings im Unternehmen war Thema. Welche Kernüberlegungen müssen sich Firmen stellen? Macht es Sinn für das Risikomanagement eine eigene, übergeordnete Abteilung ins Leben zu rufen oder sollte man die Tätigkeit an vorhandene Positionen im Unternehmen andocken? Wie muss eine effiziente Abstimmung mit anderen Abteilungen ablaufen? Und welche Voraussetzungen müssen hinsichtlich vorhandener Technologie und dem Budget gegeben sein? „Der Erfolg des Risikomanagements“, so Andrea Dworschak, „steigt und fällt mit ganz essentiellen Dingen: Zusammenarbeit zwischen Sponsor und CRO, ausreichend Budget und immer wieder Adaption bei neuen Risiken.“

Antworten auf eine fast philosophische Frage gab dann Dr. Steffi Hansen, Director Quality Assurance bei der Vakzine Projekt Management GmbH. Wird der Projektmanager (PM) durch das Risikomanagement künftig zum Qualitätsmanager (QM)? Ja und nein, denn ein bisschen QM sollte in jedem stecken, der mit klinischen Prüfungen zu tun hat. Risikomanagement funktioniert nur im Team und beginnt bereits bei der Erstellung der Studiensynopse. Neben PM und QM sollte immer auch die Expertise aus Medizin und Biometrie eingeholt werden (ggf. zu einem späteren Zeitpunkt sogar die der CRO). Man sollte im Kopf behalten, dass ein Restrisiko bestehen bleibt und immer wieder eine periodische Neubewertung von Risiken nötig ist.

Neben der reinen Studienebene war es Frau Dr. Hansen aber auch wichtig zu betonen, dass man die Meta-Ebene nicht vergisst. Ausreichend Ressourcen – da konnte sie ihrer Vorrednerin nur zustimmen – sind ebenso essentiell, wie das uneingeschränkte Commitment des Managements. Nur, wenn man das Risikomanagement auch zur Chefsache erklärt, kann es erfolgreich werden.

In den Endspurt der Tagung startete abschließend Rita Hattermer-Apostel, CEO bei der verdandi AG. Nicht nur das Studienmanagement selbst unterliegt einem risikobasierten Ansatz. Auch die Planung von Auditprogrammen erfolgt nach Abwägung und Bewertung möglicher Risikofaktoren. Sie stellte den Teilnehmern zunächst zahlreiche Dokumente vor, auf welchen das Risikomanagement fußen sollte, sowohl im GCP- als auch bedingt durch die Prüfmedikation im GMP-Bereich. Und das waren nicht wenige.

Wie plant man nun ein Auditprogramm risikobasiert? Früher stand am Jahresanfang eine statische Planung und diese wurde abgearbeitet. Heute auditiert man nach der Prämisse „fit for purpose“. Wo liegt das (höchste) Risiko? Welche Auswirkungen kann ein Vorfall haben? Und welche Risiken haben sich während der Laufzeit einer Studie verändert? Das Auditmanagement wird also flexibler und aufwändiger, da risikobasiertes Handeln deutlich mehr Zeit zur Vorbereitung benötigt. Mit Remote Audits hat man auf der anderen Seite aber den Vorteil der Zeitersparnis, was den Reiseaufwand angeht. Insbesondere, wenn es sich um Routine-Überprüfungen handelt und ein Unternehmen elektronisch gut aufgestellt ist, hält Rita Hattermer-Apostel „remote“ für ein gutes Mittel, um Gelder und Aufwand letzten Endes so zu verwenden, dass der Effekt der Qualitätssicherung am Größten ist.

Mit dieser Diskussion endete der zweite Veranstaltungstag und somit auch der 16. „Tag der Klinischen Forschung“. Die Teilnehmer, aber auch die Referenten haben die komplette Tagungs-Zeit genutzt, Fragen zu den einzelnen Themenfeldern zu stellen und ihre unterschiedlichen Ansichten umfassend zu diskutieren.

## Autorin

Regine Görner

Stellv. Bereichsleiterin Pharma & Healthcare

r.goerner@forum-institut.demationen für einen entspannten Ausklang des ersten Veranstaltungstages.

# Online-Content für Ärzte

30. April 2021

Am 30. April 2021 fand unser Seminar „Online-Content für Ärzte“ statt. Der Fokus lag auf der digitalen Arztkommunikation in Medical Affairs & Marketing.

Den Anfang machte Alexander Maur, Rechtsanwalt und Partner der Kanzlei am Ärztehaus Frehse Mack Vogelsang. Anhand konkreter Praxisbeispiele beleuchtete er u.a., in welchen Fällen das HWG zu beachten ist, was vor Markteinführung von Arzneimitteln in welcher Form kommuniziert werden darf und wie medizinischer Content in Communities rechtssicher platziert werden kann. Einen AHA-Effekt gab es bei der Verdeutlichung, dass bei produktbezogener Werbung im Internet die Verlinkung der Fachinformation anstelle des Pflichttexts rechtlich angreifbar sein kann.

Anschließend beleuchtete Dr. Arno Wilhelm, Geschäftsführer der Jäger Health GmbH, welche (digitalen) Kanäle Ärzte nutzen und zu welchem Zweck. Hierbei wird schnell klar, dass es im Jahr 2020

zwar generelle Tendenzen gab, jedoch unterscheidet sich das Facharztverhalten je nach Bereich und Alter. So wird beispielsweise unter Facharztgruppen der Außendienst besonders bei den Dermatologen als wichtig erachtet. Unabhängig vom Kommunikationsmedium wird jedoch die Individualisierung der ärztlichen Ansprache immer bedeutender.

Den Abschluss machte Prof. Dr. Werner Korb, CEO und Gründer der Vocationeers GmbH. Er stellte Ziele und Möglichkeiten medizinischer Lernplattformen dar und verdeutlichte diese anhand der unternehmenseigenen Plattform. Dabei legte er einen starken Fokus darauf, wie Expertenwissen sinnvoll generiert werden kann.

## **Autorin**

Leila Grupp

Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare

[l.grupp@forum-institut.de](mailto:l.grupp@forum-institut.de)

# Summary des Online Medizinprodukte FORUMs

22. April 2021

Am 22. April 2021 fand das Online Medizinprodukte FORUM zum Thema „Sachstand zum europäischen Medizinprodukte-Recht“ statt. Als Expertin begrüßten wir Frau Dr. Angela Graf, Kanzlei Lückner Medizinprodukte-Recht, Essen, in unser Heidelberger Studio.

Kurz vor dem Geltungsbeginn der EU-Verordnung 745/2017 (MDR) am 26. Mai 2021 widmete sich die Sendung der jüngsten und zukünftigen Neuerungen rund um das nun aktuelle Regelwerk. Pandemiebedingt wurde der Geltungsbeginn der MDR um ein Jahr auf den 26. Mai 2021 verschoben, was auch die Anpassung der nationalen Regularien entsprechend verzögerte.

Unsere Referentin führte aus, dass, obwohl MDR als EU-Verordnung unmittelbar gilt und damit eine „Umsetzung“ durch die Mitgliedstaaten nicht notwendig ist, es gleichwohl nationales Medizinprodukterecht geben wird. Grund hierfür sind die zahlreichen Handlungsoptionen und Handlungsaufträge an die Mitgliedstaaten.

Dem Medizinproduktegesetz (MPG) - nun nicht mehr gültig für Hersteller von Medizinprodukten, für In-vitro-Diagnostik-Unternehmen gilt dieses noch bis zum 25. Mai 2022 – folgt das das Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz (MPEUAnpG).

Frau Dr. Graf führte aus, warum es sich um ein sogenanntes „Omnibus-Law“ handelt: In das MPEUAnpG ist das Medizinproduktrecht-Durchführungsgesetz (MPDG) eingebettet. In der Folge werden zahlreiche Unterverordnungen des MPG angepasst, so z. B. die Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV) oder die Medizinprodukte-Abgabeverordnung (MPAV).

Des Weiteren thematisierte die Expertin die komplexen Übergangsregelungen nach dem 25. Mai 2021. So darf ein Produkt, für welches eine Bescheinigung gemäß der Richtlinie 93/42/EWG vorliegt, nur (weiterhin) in Verkehr gebracht werden, wenn es ab dem Tag des Geltungsbeginns der MDR der Richtlinie noch entspricht. Wichtige Voraussetzung dafür ist, dass keine wesentlichen Änderungen in der Auslegung und Zweckbestimmung vorliegen.

Ab dem 26. Mai 2021 anwendbar sind aber dennoch die (neuen) Anforderungen an die Marktüberwachung, die Vigilanz und die Registrierung von Wirtschaftsakteure und Produkten für „MDD-Produkte“.

In der Abverkaufsregelung gem. Art. 120 Abs. 4 MDR wurde festgelegt, dass „AIMD-/MDD-Produkten“, für die eine entsprechende EWG-Bescheinigung vorliegt, bis zum 26. Mai 2025 weiter auf dem Markt bereit gestellt oder in Betrieb genommen werden dürfen. Der Stichtag am 26. Mai 2025 blieb von den COVID-19-bedingten Änderungen unberührt. Nach dem 25. Mai 2025, so betonte Frau Dr. Graf, darf mit Produkten, die noch nicht dem Endanwender (z. B. Gesundheitseinrichtungen) als gebrauchsfertiges Produkt zur Verfügung gestellt wurden, nicht mehr gehandelt werden.

## Autorin

Ute Akunzius-Jehn  
Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare  
u.akunzius-jehn@forum-institut.de

# Faire Arzneimittelpreise

25. und 26. März 2021

Am 25. und 26. März 2021 fand die gesundheitspolitische Frühjahrstagung „Faire Arzneimittelpreise“ statt. Ein Fokus der Tagung waren Arzneimittelbewertungen auf europäischem Niveau – EU-HTA. Thomas Müller (BMG) adressierte hier den gestarteten Trilog zur Implementierung von EU-HTA in Europa, stellt jedoch in Aussicht, dass auch in einem EU-HTA-System die Eigenständigkeit von G-BA und GKV-Spitzenverband gewahrt bleiben wird.

Anschließend stellte Dr. Alexander Natz (EUCOPE) HERA vor. HERA steht für „European Health Emergency Preparedness and Response Authority“. Diese Agentur soll gegründet werden, um Joint Purchasing auf europäischem Niveau zu erleichtern, aber auch europäische Spitzenforschung zu fördern.

Die europäische Orphan Drug-Gesetzgebung steht aktuell ebenfalls auf dem Prüfstand. So ist eine Überarbeitung des rechtlichen Rahmens für 2022 im Fokus. Möglich ist eine Anpassung der Marktexklusivität auf 7 Jahre + 3 weitere Jahre, wenn das Orphan Drug dann auch europaweit zugänglich ist.

Mehrere Referenten gaben einen Ausblick in die nächste Legislaturperiode, in der ein höheres Pricing für „First in Class-Medikamente“ eingeführt werden könnte. Michael Hennrich, MdB, sah hier die freie Preisbildung in Deutschland für das erste Jahr nach Launch auf dem Prüfstand.

Dr. Antje Behring (G-BA) ging nachfolgend auf die die erste anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) ein. Hier sollen bis zum August 21 das Studienprotokoll und die statistische Analyse eingereicht werden, ab Q4 wird der Start der AbD erwartet.

## **Autorin**

Dr. Henriette Wolf-Klein  
Bereichsleiterin Pharma & Healthcare  
h.wolf-klein@forum-institut.de

# Regulatory Affairs China – ASEAN & Chinese CTD/eCTD

16. und 17. März 2021

Am 16. und 17. März 2021 fand das Online-Seminar „Regulatory Affairs China - ASEAN & Chinese CTD/eCTD“ statt. Die Experten, Dr. Monica Dressler-Meyer und Dr. Alan Chalmers, informierten in diesem Online-Seminar über die aktuellen regulatorischen Neuerungen in China seit 2016 bis heute.

Dr. Dressler-Meyer sprach im Detail über die Wichtigkeit des „Centre for Drug Evaluation (CDE)“, ist es doch verantwortlich für die Evaluation aller Zulassungsanträge – egal ob es ein biologisches, ein chemisch definiertes Arzneimittel oder ein „Traditional Chinese Medicinal Product“ ist.

Obwohl China mittlerweile ein „Full ICH Member“ ist, ist das komplette Dossier (Zulassungsdossier, Clinical Trial Application...) in Chinesisch einzureichen. Selbes gilt für Renewals, Variations... In den nächsten 10 Jahren wird hier auch seitens der Referenten keine Änderung erwartet.

China legt im Moment einen großen Fokus auf pädiatrische Arzneimittel und gewährt ihnen einen Priority Review (wie auch anderen Arzneimitteln mit einem Urgent Medical Need in China). Für pädiatrische Indikationen ist auch das Vorliegen einer chinesischen klinischen Prüfung nicht zwingend – wohl aber für alle anderen Populationen.

Um möglichst schnell neue Arzneimittel auf dem chinesischen Markt zu erhalten, gab es eine regulatorische Anpassung. So gelten Arzneimittel in China bei Antragstellung nur als neu, wenn sie noch in keinem anderen Land der Welt eine Zulassung erhalten haben. Sonst fallen sie in die gleiche Kategorie wie andere „klassische“ Generika bei Antragstellung. So möchte man vermeiden, dass internationale Pharma-Konzerne erst eine EU- oder FDA-Zulassung erwerben und mit dieser dann in zeitlicher Verzögerung in China die Einreichung starten.

#### **Autorin**

Dr. Henriette Wolf-Klein  
Bereichsleiterin Pharma & Healthcare  
h.wolf-klein@forum-institut.de

# Arzneimittelwerbung

23. und 24. Februar 2021

Am 23. und 24. Februar 2021 fand das Schweizer Online-Seminar „Arzneimittelwerbung“ statt.

Aus dem Referentenpanel startete Frau Andrea Meyer, Consultant bei der move and win AG, und stellte den Teilnehmern zunächst die möglichen Werbemittel und deren Eignung für Arzneimittelwerbung im Publikums- und Fachpersonen-Bereich vor. Neben Inseraten und PR-Texten analysierte sie auch die Optionen Plakate/E-Boards und gab Beispiele, was gut und schlecht gelöst ist am Markt. Auch TV- und Radiospots als reichweitenstärkste Werbemittel sowie Online-Schulungen für Fachpersonen im passwortgeschützten Bereich wurden als Webealternative für bekannte Brands besprochen.

Anhand eines spannenden Beispiels zeigte sie den Teilnehmern, was Integrierte Kommunikation heißt; in welcher Reihenfolge werden Kommunikationskanäle in- und extern bespielt, um eine Kampagne sinnvoll an den Markt zu bringen. Für erfolgreiche Kampagnen sind zum einen viele Vorüberlegungen zur Strategie und Positionierung der Zielgruppe und dem Produkt nötig. Aber auch die stetige Überwachung während der Kampagne und die Analyse im Nachgang. Nur wer diese Hausaufgaben macht, wird am Markt erfolgreich sein und seine Marketingziele erreichen, so Frau Meyer.

Teil zwei des ersten Vormittags wurde von Frau Sylvia Schüpbach, Rechtsanwältin bei der Pharmalex GmbH, bestritten. Sie legte den Teilnehmern zunächst den Unterschied zwischen Arzneimittelinformation und Arzneimittelwerbung dar. Was ist erlaubt, was nicht – wo bewegt man sich im Grenzbereich? Durch ihre Ausführungen wurde die hohe Regeldichte im Arzneimittelmarkt klar. Neben Heilmittelgesetz und der Arzneimittelwerbeverordnung wird der Bereich auch durch Wegleitungen von Swissmedic geregelt und selbst-auferlegten Weisungen, wie z.B. dem Pharmakodex.

Anhand zahlreicher Beispiele machte Frau Schüpbach eindrücklich den Unterschied zwischen Fach- und Publikumswerbung klar und erläuterte hier nochmals ganz praktisch, was regulatorisch möglich ist, was nicht und wo Stolpersteine für die Werbeverantwortlichen liegen können.

Der Morgen des zweiten Veranstaltungsteils fokussierte auf das Thema Online-Marketing. Andrea Meyer rief nochmals in Erinnerung, dass auch im Internet und in den Social Media die gleichen Regularien gelten, wie bei Offline-Werbung. Sie stellte das „Buffet“ der Online-Marketinginstrumente vor sowie deren Vor- und Nachteile und gab den Teilnehmern wertvolle Hinweise, worauf sie bei der Auswahl geeigneter Tools für ihre Zwecke achten sollen. Auch die Pharmakovigilanzaspekte, die daraus resultierenden rechtlichen Pflichten sowie die Haftungsaspekte der Pharmaunternehmen in verschiedenen Situationen wurden thematisiert.

Igor Schnyder, ebenfalls Rechtsanwalt bei Pharmalex GmbH, griff das Thema digitale Arzneimittelwerbung im Anschluss nochmals von juristischer Seite auf. Was ist zulässig in Sachen

Produktwerbung auf der eigenen Website? Was muss bei Community Foren generell beachtet werden? Und unter welchen Bedingungen können sogenannte Adwords für Arzneimittelwerbung genutzt werden? Zu diesen Fragen kamen zahlreiche Diskussionen im Auditorium auf und die Interpretation der rechtlichen Vorgaben in der Praxis wurde von Herrn Schnyder immer wieder mit Fallbeispielen dargestellt.

Nach einer kurzen Kaffeepause griff Sylvia Schüpbach die VITH auf, die Verordnung über Integrität und Transparenz im Heilmittelbereich, welche u.a. das Thema Rabatte und Rückvergütungen regelt. Sie informierte die Teilnehmer über die Neuerungen in der Verordnung sowie über die Überwachung der Verordnung und den Vollzug durch das BAG (Bundesamt für Gesundheit). Sie stellte dar, welche Aspekte zulässig sind und was es zu Unterstützungsbeiträgen, Dienstleistungen und Rabatten zwingend zu beachten gilt. Auch die nicht zulässigen Aspekte wurden thematisiert. Sie erläuterte den Teilnehmern ebenso die Transparenzpflicht und die internen Kontrollpflichten, welche sich durch die VITH ergeben.

Igor Schnyder eröffnete den letzten Vortragsteil zu Kontrolle und Compliance mit Hinweisen zum Vollzug durch das Sekretariat Pharmakodex sowie der Swissmedic. Er konzentrierte sich in seinem Vortrag auf das Verwaltungsverfahren bei Swissmedic und erläuterte den Ablauf im Detail. Herr Schnyder riet den Teilnehmer, sich bereits vorzeitig damit zu beschäftigen, wer das Unternehmen in einem solchen Verfahren vertreten würde, um im Fall der Fälle gut gerüstet zu sein.

Auch die Rolle und die Verantwortung der Verantwortlichen Person für Werbung wurden angesprochen. Denjenigen Personen gab Igor Schnyder den Tipp, sich mittels eines guten Arbeitsvertrags oder auch ggf. mittels einer persönlichen Rechtsschutzversicherung abzusichern, um vor einem möglichen Verfahren und den Konsequenzen geschützt zu sein.

Abschließend erhielten die Teilnehmer noch ein paar Hinweise zu den „Compliance-Grundsätzen“. Herr Schnyder gab ihnen mit auf den Weg, im Unternehmen stets top-down zu agieren, eine gute Organisation, eine gewissenhafte Dokumentation sowie ein regelmäßiges Training der Mitarbeiter sicherzustellen und last but not least einen möglichen Konfliktfall immer im Hinterkopf zu behalten.

## Autorin

Regine Görner  
Stellv. Bereichsleiterin Pharma & Healthcare  
r.goerner@forum-institut.de

# Summary des Online Medizinprodukte FORUMs

18. Februar 2021

Am 18. Februar 2021 fand das Online Medizinprodukte FORUM zum Thema „Klinische Prüfungen von Medizinprodukten gemäß ISO 14155 – die essenziellen Neuerungen“ statt. Als Expertin war Frau Marie-Isabel Dalügge von den Sträter Rechtsanwälten in der Sendung.

Im ersten Teil der Sendung ging Frau Dalügge auf die Änderungen durch die MDR (Verordnung 2017/745) und das MPDG (Medizinprodukte-Durchführungsgesetz) ein. Ein besonderes Augenmerk wurde hier auf den Tatbestand der „sonstigen klinischen Prüfungen“ gelegt. Dazu gehören Prüfungen, die nicht Teil eines systematischen und geplanten Prozesses zur Produktentwicklung oder Produktbeobachtung sind. Sie werden auch nicht mit dem Ziel durchgeführt, die Konformität eines Produktes nachzuweisen und müssen außerhalb eines klinischen Entwicklungsplans erfolgen. Ist dies alles der Fall,

genügt eine Anzeige bei der Bundesoberbehörde (keine Genehmigung) sowie ein Antrag bei der Ethikkommission.

Im zweiten Teil der Sendung adressierte Frau Dalügge den aktuellen Stand der DIN EN ISO 14155:2020-12, welche die Anforderungen an die Gute Klinische Praxis für Klinische Prüfungen von Medizinprodukten an Menschen reguliert. Eine überarbeitete Version dieser ISO-Norm wurde Ende letzten Jahres veröffentlicht, aber nach kurzer Zeit aus formalen Gründen wieder zurückgezogen, weitere inhaltliche Änderungen werden hier jedoch bei Neu-Veröffentlichung nicht erwartet.

## **Autorin**

Dr. Henriette Wolf-Klein  
Bereichsleiterin Pharma & Healthcare  
[h.wolf-klein@forum-institut.de](mailto:h.wolf-klein@forum-institut.de)

# Remote Audits im GCP-Bereich

18. Februar 2021

Am 18. Februar 2020 fand das Online-Seminar „Remote Audits im GCP-Bereich“ statt.

Rita Hattemer-Apostel, CEO der Verdandi AG gab den Teilnehmern einen umfassenden Einblick in die Thematik und hilfreiche Tipps, was dazu gehört, ein Remote Audit erfolgreich durchzuführen.

Die erste Frage in der Planungsphase muss lauten: Was will ich mit dem Audit bezwecken? Danach kann entschieden werden, ob zu diesem Zweck eine Überprüfung remote möglich ist oder ob dies nicht sinnvoll erscheint. Gegebenenfalls muss das Audit auch in zwei Schritten erfolgen – vorab remote für alle Fragestellungen, die sich virtuell klären lassen und dem nachgeschaltet zu einem späteren Zeitpunkt on-site, also direkt vor Ort, um zum Beispiel Originaldaten zu überprüfen. Generell gilt, die Planung eines Remote Audits ist sehr aufwändig und wird auch durch die Einsparung der Reisezeiten nicht kompensiert. Aber eine sehr gute Vorbereitung ist auch die Voraussetzung für ein zielführendes und erfolgreiches Remote Audit.

Mit das Wichtigste ist sicher der uneingeschränkte Zugang zu den nötigen Dokumenten. Diese sollte man sich, so Frau Hattemer-Apostel, immer mit deutlichem zeitlichen Puffer vorab zur Verfügung stellen lassen, um sich mit diesen ausführlich (und offline) beschäftigen zu können. Während des Remote Audits fokussiert man sich dann auf die Fragenklärung. Eine große Rolle spielt auch das Format der Dokumente. Es sollte gängig sein, um einfachen Zugriff zu erhalten. Sie berichtete von Auditorerlebnissen, in welchen das nicht der Fall war, und gab Lösungsansätze, wie man solche Unwägbarkeiten vermeiden kann. Sie riet auch dazu, sich bereits vorab ausführlich darüber zu informieren, welche elektronischen Systeme die zu auditierende Stelle im Einsatz hat, und wie deren Validierungsstatus ist. Gerade bei Validierungsfragen treten immer wieder Missverständnisse und Probleme auf, welche das Remote Audit verzögern. Oft sind auch für die Auditoren Trainings nötig, um sich in den Systemen der Auditees für eine Überprüfung von Prozessen und Dokumenten zurechtzufinden – ein großer Zeitfresser, wenn man dies nicht vorab bei der Planung und Vorbereitung berücksichtigt.

Auch die eingeschränkte Kommunikation ist für Remote Audits eher nachteilig. Alles Zwischenmenschliche, was sonst bei einem „normalen“ Audit hilfreich sein kann, wie Körpersprache, Mimik und Reaktion, fehlt. Oder es kommt in Interviewsituationen mit den Auditierten zu Komplikationen, weil die Sprache zeitversetzt über den Bildschirm übermittelt wird und so kein „flüssiges“ Interview mehr möglich ist. Aber auch Absprachen unter den einzelnen Auditoren werden aufgrund von mangelnder non-verbaler Kommunikation erschwert. Hier ist eine festgelegte Rollenverteilung im Auditorenteam essentiell. Generell sind Remote Audits in dieser Phase viel anstrengender und fokussierter.

Was die Begehung einer Einrichtung angeht, so hat Frau Hattemer-Apostel hier eine klare Meinung dazu. Nur wenn z. B. ein virtueller kamerageführter Rundgang (oder andere kreative Alternativen) auch einen Mehrwert für das Audit bringen, ist dieser sinnvoll. Sollte das nicht der Fall sein, investiert man seine Audit-Zeit besser in andere Aspekte und holt die Ortsbegehung bei einem zweiten On-site-Termin nach.

Eine echte Herausforderung und immer wieder Stoff für zahlreiche Diskussionen ist auch der Datenschutz in Remote Audits. Ein Remote Audit am Prüfzentrum gestaltet sich sehr schwierig, da der Investigator Site File meist papierbasiert und nicht digitalisiert vorliegt. Hier ist das Zugänglich machen der Daten elektronisch fast nicht möglich – nur pseudonymisiert, dann wären die Dokumente aber wiederum nicht mehr „Source“. Zudem sind die Datenschutzvorgaben auch je nach Land unterschiedlich geregelt. Frau Hattemer-Apostel rät allen, welche ein solches Remote Audit an einem Prüfzentrum planen, sich unbedingt vorab damit auseinanderzusetzen, was machbar wäre und was nicht. In letzter Instanz obliegt die (Datenschutz-) Verantwortung der erhobenen Patientendaten aber dem Investigator, auch wenn das vielen Prüfzentren gar nicht so klar ist.

Das Closing Meeting eines Remote Audits sollte ebenfalls sorgfältig vorbereitet werden, da hier nochmals die wichtigsten Dinge adressiert und am Besten geclustert mit den Auditees besprochen werden.

Im Rahmen der Audit-Nachbereitung wies die Referentin auch nochmals auf andere Möglichkeiten einer Vendorqualifizierung hin, welche Sponsoren in klinischen Prüfungen zur Verfügung stehen. Komplette (Remote-)Audits sind nur eine Maßnahme. Je nach Risikoabhängigkeit für die klinische Prüfung könnten auch Questionnaires, einfache Interviews mittel Telefonkonferenzen oder Ähnliches ausreichen, um Vendors auf ihr Qualitätsmanagementsystem hin zu überprüfen. Es müssen nicht immer die klassischen Audits sein.

Zum Abschluss teilte Frau Hattemer-Apostel nochmals ein paar Erfahrungen mit dem Auditorium und wies auf Dos, aber auch auf Don'ts hin, welche einem Remote Audit den letzten „Schliff“ verleihen. Sowohl die Referentin als auch die Teilnehmer waren sich am Ende einig, dass Remote Audits eine große Chance darstellen für das Qualitätsmanagementsystem und sicher auch nach der Pandemie weiterhin Bestand haben werden.

## Autorin

Regine Görner  
Stellv. Bereichsleiterin Pharma & Healthcare  
r.goerner@forum-institut.de

# PharmaFORUM Webcast Biologics zum Thema „Covid-19 Integration and acceleration in medical science“

9. Februar 2021

Am 9. Februar 2021 fand der PharmaFORUM Webcast Biologics zum Thema „Covid-19 Integration and acceleration in medical science“ mit dem Experten Dr. Matthias Germer, Vice President Preclinical Research, Biotest AG (Dreieich) statt.

Herr Dr. Germer gab zunächst einen Überblick über die zeitlichen Geschehnisse und die Entwicklung der Covid-19-Pandemie. Er verglich die aktuelle Pandemie, im Hinblick auf die Letalitätssrate sowie die Machbarkeit und Dauer der Impfstoffentwicklung/-zulassung, mit Pandemien „aus der Vergangenheit“, von der Pest über die spanische Grippe bis hin zu AIDS.

Die moderne Impfstoffentwicklung startete mit der Pockenkrankheit (in Indien), nach etwa 2000 Jahren gab es das rettende Vakzin. Im Vergleich dazu dauerte die Entwicklung bis zur Verfügbarkeit des Vakzins gegen SARS-CoV-2 ausschließlich 11 Monate.

Die Anpassung der regulatorischen Anforderungen, seit Beginn der Covid-19-Pandemie, wurde von Herrn Dr. Germer genauer beleuchtet. Behördliche Institutionen ermöglichen es von den Standard-Prozessen und der Einreichung des „Full-Data-Package“ abzuweichen. Unter anderem hat die EMA die Durchführung klinischer Studien vereinfacht. Somit wird die Beschleunigung von Entwicklungs- und Evaluierungs-Prozessen unterstützt. Es wurden zum Beispiel der „Rapid scientific advice“ (bis zu 20 Tage, ursprünglich 40-70 Tage) und das „Rapid agreement of PIPs“ (bis zu 20 Tage, ursprünglich 120 Tage) realisiert.

Während bei „Standard“-Entwicklungs-Strategien bis zur Autorisierung durchschnittlich 8,5 Jahre verstreichen, wurde zudem

durch die Ermöglichung des parallelen Starts/Stattdfindens der Analysen in den verschiedenen Phasen (Phase I-III) eine Beschleunigung der Entwicklungszeit erreicht.

Herr Dr. Germer hob hervor, dass diese aggressive Verkürzung von Entwicklungszeiten auf der einen Seite eine Chance darstellt und auf der anderen Seite (Qualitäts-)Risiken birgt. Risikomanagement, eine Fehlerkultur und Transparenz sind Voraussetzung für das Sicherstellen der Qualität von Impfstoffen/Arzneimitteln und gleichzeitig für die Akzeptanz der Produkte beim Patienten sowie für einen langfristigen und nachhaltigen Erfolg von Entwicklungsprojekten.

Anhand eines Fallbeispiels, des Projekts „CoVig-19 Plasma Alliance“, stellte Herr Dr. Germer die Möglichkeiten durch agile Techniken bzw. von Allianzen zwischen verschiedenen Stakeholdern in der Arzneimittelentwicklung vor, die durch COVID-19 einen Kick-Start erhielten. Solche Partnerschaften/Geschäftsmodelle/agilen Netzwerke (neue Stakeholder im Gesundheitswesen werden auch globale Technologie-Unternehmen, wie Amazon, Google und Co. sein) tragen ebenfalls dazu bei, dass Projekte unter anderem kostengünstiger, weniger zeitaufwändig und damit schneller umsetzbar werden. Er hob die Wichtigkeit hervor, Expertise und Know-how, auch in Vorbereitung auf die Herausforderungen des zukünftigen Healthcare-Marktes, auszutauschen, zu kombinieren.

Abschließend adressierte Herr Dr. Germer aktuelle Trends rund um das Thema Digitalisierung im Gesundheitswesen, welche (zum Teil) ebenfalls durch die Pandemie-Situation weiter vorangetrieben wurden und noch werden, Stichwort „Telemedizin“.

## Autorin

Dr. Birgit Wessels  
Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare  
b.wessels@forum-institut.de

# Regionale Arzneimittel-Verordnungssteuerung 2021

21. Januar 2021

Am 27. Januar 2021 fand unsere jährliche Tagung über regionalen Vereinbarungen zur Verordnungssteuerung statt. Neben Rechtsanwalt Dr. Christian Stallberg waren Vertreter unterschiedlichster KV-Regionen vertreten.

Zu besonders intensiven Diskussionen führte der neue §40a zum Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln. Nach § 40a Abs. 1 sollen Wirtschaftlichkeitserwägungen sowohl die Einstellung als auch Umstellung des Patienten auf Biosimilars bestimmen. Gemäß § 40a Abs. 4 sollen die Pflichten auch für den Austausch von Biosimilars untereinander gelten, insofern das Referenzarzneimittel identisch ist.

Die Auswirkung auf die Verordnungssteuerung durch Quoten wird in den unterschiedlichen KV-Regionen deutlich. So liegt der VO-Anteil der Arzneimittelvereinbarung 2021 bei der KV Westfalen-Lippe im Falle der Wirkstoffgruppe Insulin glargin beispielsweise bei >95%.

Teilweise sind die Quoten mit dem Vermerk der Berücksichtigung kassenindividueller Rabattverträge versehen. Bei der Verordnung eines rabattierten Biologicals ist die Wirtschaftlichkeit

grundsätzlich durch § 130a Absatz 8 und 8a SGB V sichergestellt. Die rabattierten Original-Biologika werden jedoch nicht bei den Biosimilar Quoten berücksichtigt.

Durch dieses und weitere Beispiele wurde seitens der Teilnehmenden die Frage aufgeworfen, wie beim Arzt der Angst vor Regressen bei der Vielzahl der Steuerungsinstrumente entgegnet werden könne. Die Antwort der Vertreterin der KV Baden-Württemberg Monica Sørum-Kleffmann darauf ist klar – die Beratungsangebote der KVen wahrnehmen.

Gegen Ende der virtuellen Tagung wird deutlich wie komplex und dynamisch das System der Verordnungssteuerung ist. Zum Abschluss wird noch die Frage an alle KV-Vertreter gestellt, was diese bei der Kommunikation mit Herstellern erwarten. Die Antwort des ehemaligen Teamleiters Arzneimittel der KV Bayern Johann Fischaleck war folgende: Er könne auf diese Frage keine kurze Antwort geben, weswegen es beim FORUM Institut im Juni ein eigenes Seminar zu diesem Thema gäbe. Besonders wichtig sei ihm aber auf jeden Fall, dass er von einem Unternehmen nur einen Ansprechpartner hat – und zwar unabhängig von der Indikation.

## **Autorin**

Leila Grupp  
Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare  
l.grupp@forum-institut.de

