



01.12.2017

Arzneimittel: Von der Entwicklung bis zur Zulassung

Anlass

Im Jahr 2016 empfahl die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) die Zulassung von 81 Medikamenten mit 27 neuen Wirkstoffen [1]. Vorgegangen sind jahrelange Forschung: Zunächst braucht es die Idee für ein Arzneimittel, dann muss ein vielversprechender Wirkstoff identifiziert werden. Dann müssen Forscher in Zellstudien und in Tierversuchen beweisen, dass das potenzielle Mittel ungefährlich und wirksam ist – in sogenannten präklinischen Studien. Erst danach wird das Medikament zum ersten Mal an gesunden Menschen getestet und schließlich an Patienten – in sogenannten klinischen Studien. All diese Studien unterliegen ethischen und rechtlichen Vorschriften, um bestmöglichen Schutz für Versuchsteilnehmer zu gewährleisten. Beispiele wie Contergan und Co. zeigen, dass dies in der Vergangenheit nicht immer gelungen ist und deshalb immer wieder Anpassungen der Gesetze erforderlich geworden sind.

Dieses Fact Sheet möchte einen Überblick über den Ablauf heutiger Arzneimittel-Entwicklung bieten; außerdem finden die aktuellen ethischen und rechtlichen Normen Berücksichtigung, die den Patienten vor möglichen Schäden schützen sollen.

Übersicht

▶ Allgemeines.....	2
▶ Suche nach der geeigneten Substanz	2
▶ Präklinische Studien allgemein.....	3
▶ Präklinische in vitro-Studien.....	3
▶ Präklinische in vivo-Studien.....	4
▶ Klinische Studien allgemein.....	4
▶ Phase I-Studien	7
▶ Phase II-Studien	8
▶ Phase III-Studien	8
▶ Arzneimittelzulassung.....	9
▶ Phase IV-Studien (Arzneimittel-Überwachung).....	10
▶ Arzneimittel können Menschen schaden – Beispiele aus der Vergangenheit.....	10
▶ Checkliste: Welche Faktoren beeinflussen die Güte und Aussagekraft einer wissenschaftlichen Studie? ...	12



- ▶ Literaturstellen, die zitiert wurden13
- ▶ Weitere Recherchequellen.....16

Allgemeines

▶ **Arzneimittel**

- sind „Stoffe [...], die [...] als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung [...] menschlicher Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind“.
- sind auch Stoffe, „die [...] verabreicht werden können, um die physiologischen Funktionen [...] zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose zu erstellen“ (§ 2 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG)) [2].
- Beispiele: Schmerzmittel, Magentropfen, Impfstoffe, Chemotherapeutika
- Wirkungsweise: pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch
- Regulierung: Arzneimittelgesetz (AMG) [2]

▶ **Medizinprodukte**

- Beispiele: Implantate, Herzschrittmacher, Sehhilfen
- Wirkungsweise: primär physikalisch [3]
- Regulierung: Medizinproduktegesetz (MPG) [4]

▶ **Dauer der Arzneimittelentwicklung**

- je nach Quelle: 7 bis 15 Jahre [5] [6]

▶ **Kosten der Arzneimittelentwicklung**

- je nach Quelle 0,6 Milliarden bis 2,7 Milliarden US-Dollar [6] [7]
- beinhalten auch Ausgaben für fehlgeschlagene Projekte und die Opportunitätskosten, insb. entgangene Erlöse durch die Bindung von Kapital
- Art des Arzneimittels beeinflusst die Höhe der Kosten: Analogpräparate, d. h. Wirkstoffe, die sich molekular nur geringfügig von einem bereits bestehenden Mittel unterscheiden, sind in der Entwicklung erheblich günstiger als neue innovative Werkstoffe oder First-in-Class-Therapien [5] [6] [8].

▶ **Translational Medizin**

- Übertragung präklinischer Forschungsergebnisse auf die klinische Praxis (am gesunden Menschen bzw. Patienten) [9]
- Im Rahmen der translationalen Medizin muss u. a. die Medikamenten-Dosis für die Erstanwendung beim Menschen aus der Dosis des Tiermodells berechnet werden. Dabei wird insbesondere die jeweilige Körperoberfläche berücksichtigt, wie z. B. in der Formel nach Reagan-Shaw et al. [10]. Zudem wird ein Sicherheitsfaktor von meist 10 mit einkalkuliert, der erhöht oder erniedrigt werden kann [11].

Suche nach der geeigneten Substanz

- ▶ **Potenzielle Zielstrukturen:** „Targets“ werden häufig durch Grundlagenforschung ermittelt. Dazu müssen die biologischen Funktionen von Molekülen, die eine Krankheit (mit-)verursachen, im gesunden und kranken Menschen verstanden sein.
- ▶ **Beispiele für Zielstrukturen:** Rezeptoren (Andockstellen auf Zellen), Signalmoleküle mit Schlüsselfunktion in einem bestimmten Prozess, „krankheitstypische“ Moleküle



- ▶ **Identifizieren von Ausgangssubstanzen:** „Hits“ durch biochemische, zell- oder computerbasierte Reihentests von vielen Substanzen hinsichtlich ihrer Interaktion mit der Zielstruktur und ihrer Wirkung (= Hochdurchsatz-Screening) [5] [8]
- ▶ **Zur Leitstruktur:** Aus allen „Hits“ werden die vielversprechenden Kandidaten herausgefiltert („Leads“). Leitstrukturen sollten zum Beispiel gut und möglichst spezifisch an das Zielmolekül binden und teilweise wasserlöslich sein. [5]
- ▶ **Optimierung der Leitstruktur:** Chemische Veränderungen der Leitstrukturen zur Optimierung ihrer Eigenschaften wie zum Beispiel Wirkstärke, Spezifität, Wirkdauer; Minimierung von Toxizität und Nebenwirkungen [8].
- ▶ **Die gezielte Suche nach Wirkstoff-Kandidaten:** findet überwiegend in Laboren von Pharmaunternehmen statt, wird aber auch vermehrt in Universitäten und Forschungsinstituten betrieben.

Präklinische Studien allgemein

- ▶ [5] [12] [13] [14]
- ▶ Synonym: **nicht-klinische Studien**
- ▶ **Ziel:** Sicherheitsüberprüfung vor den ersten Anwendungen am Menschen
- ▶ **Ergebnisse der präklinischen Tests:**
 - können Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen und tolerierbaren Dosisbereich im Menschen liefern
 - beeinflussen die Planung der nachfolgenden klinischen Studien
- ▶ **Anforderungen an präklinische Studien und an die Sicherheit von Arzneimitteln:** festgelegt durch die Internationale Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) – sogenannte ICH Guidelines [15] [16]
- ▶ **ICH [16]**
 - 1990 von den amerikanischen, europäischen und japanischen Zulassungsbehörden und Arzneimittelhersteller-Verbänden gegründet
 - Ziel: Größere internationale Harmonisierung der Anforderungen an Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln, um die Produktion von Medikamenten zu gewährleisten, die für den Menschen sicher sind
- ▶ **Kosten** einschließlich der Forschung und Entwicklung (s. o.): 200 bis 300 Mio. Euro [17]
- ▶ **Markteintrittswahrscheinlichkeit** in präklinischen Studien: 10 Prozent d. h. im Durchschnitt schafft es jedes zehnte Präparat aus präklinischen Studien, später tatsächlich zugelassen zu werden und auf den Markt zu kommen [17]

Präklinische in vitro-Studien

- ▶ In vitro [lateinisch: im Glas]: **Studien außerhalb des Organismus**
- ▶ **Beispiele** für Testmodelle: Proteine, Zellkulturen, Gewebekulturen, isolierte Organe
- ▶ Untersuchung der **Pharmakodynamik:** Wirkmechanismus und -stärke, Affinität und Spezifität
- ▶ Untersuchung der **Toxikologie:** Untersuchung krebserregender und genverändernder Eigenschaften



- ▶ **Einschränkungen von in vitro-Studien:** Begrenzte Übertragbarkeit von Zellkultur auf Tier und Mensch [18], insb.:
 - Räumliche Unterschiede (2D-Struktur in vitro vs. 3D-Strukturen in vivo)
 - Wechselwirkungen zwischen unterschiedlichen Zelltypen bleiben meist unberücksichtigt
 - Möglichkeit der strukturellen Veränderung des Wirkstoffes durch den Organismus

Präklinische in vivo-Studien

- ▶ [17] [14]
- ▶ In vivo [lateinisch = am lebenden (Objekt)]: **Studien innerhalb des oder am lebenden Organismus**
- ▶ **Verwendung von Tiermodellen**
 - Beispiele: Fische, Ratten, Mäuse, Kaninchen, Schweine, Hunde, Affen
 - Statistiken zur Verwendung von Versuchstieren zu Forschungszwecken in [Deutschland](#), [Österreich](#) und der [Schweiz](#) sind online zugänglich.
- ▶ **Tiermodelle**
 - Sollten Ähnlichkeiten zum Menschen haben
 - Werden zunehmend mit Hilfe gentechnischer Eingriff erzeugt, um Krankheitsprozesse zu simulieren.
 - Hier zwei Übersichtsarbeiten, die derzeit verfügbare genetisch veränderte Tiermodelle vorstellen – für genetisch veränderte [Großtiermodelle](#) bzw. für genetisch veränderte [Mausmodelle](#).
- ▶ **Gesetze, denen Tierversuche unterliegen**
 - [Tierschutzgesetz in Deutschland](#)
 - [Tierschutzgesetz in Österreich](#)
 - [Tierschutzgesetz in der Schweiz](#)
- ▶ Untersuchung der **Pharmakodynamik:** Wirkmechanismus und -stärke, Affinität und Spezifität
- ▶ Untersuchung der **Pharmakokinetik:** Resorption, Verteilung, Verstoffwechslung, Ausscheidung
- ▶ Untersuchung der **Toxikologie:** Ermittlung von toxischen Konzentrationen und möglichen schädlichen Wirkungen auf Immunsystem, andere Organsysteme und Fruchtbarkeit
- ▶ **Einschränkungen von in vivo-Studien:** Begrenzte Übertragbarkeit von Tier auf Menschen
 - Unterschiede zwischen verschiedenen Arten/Spezies
 - Geschlechterspezifische Unterschiede
 - Umweltfaktoren

Klinische Studien allgemein

- ▶ Eine klinische Prüfung am Menschen ist nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) „jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen“. [2]
- ▶ Für die Zulassung eines Arzneimittels sind typischerweise **Interventionsstudien** erforderlich, also Studien, bei denen aktiv eingegriffen wird, z. B. durch die Gabe eines Medikaments. Davon abzugrenzen sind **nicht-interventionelle Prüfungen**, bei denen nicht aktiv eingegriffen wird. Nicht-



interventionelle Studien finden beispielsweise im Rahmen von klinischen Phase IV-Studien nach erfolgter Zulassung statt (s. Phase IV-Studien). [13] [14] [19]

► **Probanden klinischer Studien** [20]

- Entweder Gesunde (Phase I) oder Patienten (Phase II und III)
- Jeder hat nach vollständiger Aufklärung freiwillig in die Teilnahme eingewilligt.

► **Sponsoren klinischer Studien**

- Typischerweise sind Sponsoren pharmazeutische Unternehmen; sie geben die Studie in Auftrag und finanzieren sie.
- Universitäten oder Forschungseinrichtungen können ebenfalls Sponsoren sein (wissenschaftsinitiierte Studie). Dann wird die Studie zum Beispiel durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) oder das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanziert. [21]

► **Regulierung klinischer Studien** und deren Genehmigung durch unterschiedliche Richtlinien und Vorschriften, um teilnehmende Probanden zu schützen und um wissenschaftliche Aussagekraft zu gewährleisten. Dazu gehören u. a. [14]:

– **Arzneimittelgesetz (AMG)** [2]

- Die Genehmigung einer klinischen Studie erfordert eine Zustimmung durch eine unabhängige Ethik-Kommission sowie die zuständige Bundesoberbehörde, z. B. in Deutschland vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI, für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel) bzw. vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, für alle anderen Arzneimittel).
- An klinischen Studien teilnehmende Probanden müssen vor der Teilnahme aufgeklärt und informiert worden sein sowie in die Teilnahme schriftlich eingewilligt haben („informed consent“, „informierte Einwilligung“).
- Nach dem AMG sind „Berichte über alle Ergebnisse konfirmatorischer klinischer Prüfungen zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der zuständigen Bundesoberbehörde zur Eingabe in die Datenbank [...] zur Verfügung zu stellen“. [2]

– **Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis (GCP-V)** [22]

- Stellt Anforderungen an die Prüfpräparate
- Enthält Details zum Genehmigungsverfahren und zu Dokumentations- und Mitteilungspflichten
- Ziel: Schutz der Rechte, Sicherheit und des Wohlergehens der Probanden [22]
- Wegen neuer EU-Verordnung: Wegfall der GCP-V und Aufnahme ihrer Vorschriften in das AMG ab Ende 2018. [23]

– **EU-Regularien**

- Derzeitige Richtlinie 2001/20/EG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. [24]
- Ab Ende 2018 EU-Verordnung 536/2014: Ersetzt die Richtlinie 2001/20/EG und dient der weiteren Harmonisierung des Genehmigungsverfahrens durch eine gemeinsame europäische Prüfung [23] [25]



► **Ethische Richtlinien für klinische Forschung am Menschen**

– **Nürnberger Kodex** [26]

- Hintergrund: Anlass für den Nürnberger Kodex waren die Menschenversuche und Medizinverbrechen an KZ-Gefangenen zur NS-Zeit. Die Verbrechen wurden 1946 und 1947 im Nürnberger Ärzteprozess verurteilt.
- Schwerpunkte: Informierte Einwilligung des Probanden und Risiko-Nutzen-Abschätzung durch die Forschenden unerlässlich

– **Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes** [27] [28]

- Erklärung zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen, die als Standard ärztlicher Ethik gilt
- Hintergrund: Die Erstversion von 1964 diente der Ergänzung des Nürnberger Kodex und wird laufend aktualisiert.
- Schwerpunkte: Unterscheidung zwischen therapeutischer und nicht-therapeutischer Forschung, informierte Einwilligung des Probanden, Risiko-Nutzen-Abschätzung und Schutz vulnerabler Bevölkerungsgruppen

– **Belmont Report** [29]

- Ethische Prinzipien und Richtlinien für den Schutz menschlicher Probanden in der Forschung (1979) [29] [30]
- Hintergrund: entstand als Reaktion auf die sogenannte Tuskegee-Syphilis-Studie (1932-1972). Im Rahmen dieser Studie wurde 400 Afroamerikanern, die sich mit Syphilis infiziert hatten, eine wirksame Therapie vorenthalten. Mediziner wollten untersuchen, wie sich die Infektion auf den menschlichen Körper auswirkt. Um die Afroamerikaner zur Teilnahme an der Studie zu bewegen, wurden sie gezielt falsch informiert. [31]
- Schwerpunkte: Informierte Einwilligung des Probanden, Risiko-Nutzen-Abwägung und Schutz vulnerabler Bevölkerungsgruppen

► **Evidenz-basierte Medizin (EbM)** [32] [33]

- „Der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestverfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung.“ [32]
- Grundlegend für das Konzept der EbM waren unter anderem:
 - James Lind wegen seiner kontrollierten klinischen Studien zur Behandlung von Skorbut mit Zitronen (1753)
 - Ignaz Semmelweis wegen seiner systematischen klinischen Beobachtungen zum Ausbruch von Kindbettfieber (1848)
 - Archie Cochrane wegen seiner Forderungen zur nachweisbaren Wirksamkeit von Therapien („Effectiveness and Efficiency“, 1972)

► **5 verschiedene Level der Evidenz, abhängig von der Aussagekraft der Studie** [34]

- Klasse 1: Randomisierte Kontrollstudien und Metaanalysen (Übersichtsarbeiten) von diesen
- Klasse 2: Kohortenstudien
- Klasse 3: Fall-Kontroll-Studien
- Klasse 4: Fallserien
- Klasse 5: Expertenmeinungen ohne kritische Begutachtung, Fallberichte



► **Register für klinische Studien**

- enthalten Daten zu in Deutschland, in der EU oder generell weltweit genehmigten klinischen Studien und die zu untersuchenden Arzneimitteln
- Daten sind online abrufbar:
 - **Deutschland**
 - **Europa**
 - International: **Register der Weltgesundheitsorganisation** und **U.S. National Library of Medicine**
- Derzeit sind beispielsweise 3632 randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase III-Studien mit mindestens einem Prüfzentrum in Deutschland registriert (Stand: 30.11.2017).

► Traditionelle und neue **Designs klinischer Studien**

- Randomisierte Kontrollstudien [35] [36]
 - Goldstandard für klinische Studien
 - Studienprotokoll legt den Verlauf der Studie vor Beginn fest und wird nicht verändert
 - Mögliche Nachteile: große Anzahl an Probanden erforderlich, hohe Kosten, eventuell begrenzte Gültigkeit außerhalb der Studienpopulation
- Adaptive Designs für klinische Studien [35] [37]
 - Adaptive Designs erlauben geplante Modifikationen des Designs im Verlauf der Studie auf Basis von geplanten Zwischenanalysen.
 - Wenn sich beispielsweise in der Zwischenanalyse eine Behandlung als nutzlos herausstellt, kann dieser Behandlungsarm weggelassen oder die Studie frühzeitig abgebrochen werden.
 - Eine Neuschätzung der Stichprobengröße ist zulässig.
- Äquivalenz- oder Nichtunterlegenheitsstudie [35] [38]
 - Dient dem Nachweis, dass ein Medikament mindestens genauso gut ist wie das derzeitige Standardmedikament, aber zum Beispiel günstiger produziert werden kann oder mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist.

Phase I-Studien

- „**First in human**“, d. h. erstmalige Anwendung beim Menschen
- **Ziel:** Überprüfung der Sicherheit und Verträglichkeit
- **Subtypen** [39]
 - Ia: Einfachdosierung
 - Ib: Mehrfachdosierung
- **Durchführung:** Untersuchung, was der Körper mit der Substanz macht und was die Substanz mit dem Körper macht (pharmakokinetische/pharmakodynamische Eigenschaften)
- **Typisches Studiendesign:** meist offene Cross-Over-Studien, d. h. ein Teil der Probanden erhält zunächst die zu prüfende Therapie und dann nach einer gewissen Pause die Placebo-Therapie; der andere Teil erhält die Therapien in umgekehrter Reihenfolge. [40]
- **Studienteilnehmer:** 10 bis 100 gesunde Menschen
- **Ort:** Pharmaunternehmen, Auftragsforschungsinstitute [41], Universitäten, Krankenhäuser [39]
- **Dauer:** wenige Tage bis 1,5 Jahre [17] [39]



- ▶ **Markteintrittswahrscheinlichkeit** in Phase I-Studien: 20 Prozent, d. h. im Durchschnitt schafft es jedes fünfte Präparat aus Phase I-Studien, später tatsächlich zugelassen zu werden und auf den Markt zu kommen [17]
- ▶ **Einschränkung:** kein Nachweis der Wirksamkeit

Phase II-Studien

- ▶ **„First in patient“**, d. h. erstmals Anwendung im Patienten
- ▶ **Ziel:** Überprüfung der Sicherheit in Patienten und des therapeutischen Effekts, Dosisfindung
- ▶ **Subtypen** [39]
 - IIa: Kurzzeitgabe des zu prüfenden Mittels zur Überprüfung des Therapiekonzepts
 - IIb: Vergleichende Prüfungen zur Festlegung der Therapiedosis
- ▶ **Durchführung:** Vergleich zwischen einer Gruppe, die das zu erprobende Arzneimittel erhält, und mindestens einer Kontrollgruppe, die die bestmögliche zugelassene Standardtherapie erhält. Ein Placebo darf nur verabreicht werden, wenn keine erwiesenermaßen wirksame und bewährte Therapie existiert, um Probanden der Kontrollgruppe nicht vorsätzlich zu Schaden kommen zu lassen. [27] [42]
- ▶ **Typisches Studiendesign:** meist kontrolliert-randomisiert [40]
 - Kontrolliert = mindestens eine Kontrollgruppe
 - Randomisiert = Probanden zufällig aufgeteilt auf die verschiedenen Untersuchungsgruppen
- ▶ **Studienteilnehmer:** Dutzende bis mehrere 100 Patienten
- ▶ **Ort:** in der Regel Kliniken [39]
- ▶ **Dauer:** einige Wochen bis zwei Jahre [17] [39]
- ▶ **Markteintrittswahrscheinlichkeit** in Phase II-Studien: 30 Prozent [17]
- ▶ **Einschränkung**
 - Kein Rückschluss auf weniger häufige und sehr seltene Nebenwirkungen
 - Erschwerte Rückschlüsse auf unterrepräsentierte Patientengruppen, z. B. Schwangere, Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen

Phase III-Studien

- ▶ **„pivotal studies“**, d. h. entscheidende Studien/Schlüsselstudien
- ▶ **Ziel:** Wirkungsnachweis
- ▶ **Subtypen** [39]
 - IIIa: zulassungsrelevante Studien
 - IIIb: Studie außerhalb der Indikation – wenn zum Beispiel ein Medikament für eine andere Patienten-Gruppe oder andere Krankheit geprüft wird
- ▶ **Durchführung:** wie bei Phase II-Studien Vergleich zwischen einer Gruppe mit der zu testenden Intervention und mindestens einer Kontrollgruppe



- ▶ **Typisches Studiendesign:** kontrolliert, randomisiert, doppelblind [40]
 - Kontrolliert = mindestens eine Kontrollgruppe
 - Randomisiert = Probanden zufällig aufgeteilt auf die verschiedenen Untersuchungsgruppen
 - Doppelblind = Weder Studienteilnehmer noch Arzt und medizinisches Personal wissen, welcher Untersuchungsgruppe die Probanden zugeteilt sind, also z. B. ob sie Placebo bekommen oder zu testende Substanz
- ▶ **Studienteilnehmer:** einige 100 bis 5000 Patienten; unter Umständen kann sich die Zahl der Teilnehmer weiter erhöhen, wie z. B. bei der von Bayer finanzierten „COMPASS-Studie“ für ein Medikament bei Koronarer Herzkrankheit, an der schließlich knapp 27.400 Patienten teilnahmen [43] [44]
- ▶ **Ort:** Klinik oder beim Arzt [39]
- ▶ **Dauer:** Monate bis Jahre [17] [39]
- ▶ **Markteintrittswahrscheinlichkeit** in Phase III-Studien: 65 Prozent [17]
- ▶ **Einschränkung**
 - Kein Rückschluss auf sehr seltene Nebenwirkungen
 - Erschwerte Rückschlüsse auf Patientengruppen, die für Studien ausgeschlossen wurden, z. B. Schwangere, Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen

Arzneimittelzulassung

- ▶ „Arzneimittel [...] dürfen [...] nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind oder wenn für sie die Europäische Gemeinschaft oder die Europäische Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen [...] erteilt hat“ (AMG) [2]
- ▶ Um eine nationale Zulassung zu erhalten, ist ein **Nationales Zulassungsverfahren** durchzuführen. Die jeweils zuständigen Zulassungsbehörden sind:
 - In Deutschland: **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)** und **Paul-Ehrlich-Institut (PEI)**
 - In Österreich: **Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)** und die **Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES)**
 - In der Schweiz: **Swissmedic** (Schweizerisches Heilmittelinstitut)
- ▶ Im **Zulassungsverfahren** wird ein Arzneimittel hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüft. Dabei sollte der Nutzen die Risiken überwiegen. Nach § 22 AMG müssen der nationalen Zulassungsbehörde zur Prüfung unter anderem folgende Unterlagen vorgelegt werden:
 - Ergebnisse der analytischen, pharmakologisch und toxikologischen Versuche und klinischer Prüfungen
 - Beschreibung, wie die Sicherheit des Arzneimittels nach Inverkehrbringen laufend und systematisch überwacht werden soll (Pharmakovigilanz/Phase IV-Studien, s. Phase IV-Studien)
 - Nachweis der pharmazeutischen Qualität
 - Angaben zu Wirkungen, Anwendungsbereichen, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie zur Darreichungsform und Dosierung
- ▶ **Register** mit Details zu jeweils zugelassenen Arzneimitteln sind online zugänglich:
 - Deutschland: **Arzneimittelinformationssystem (AMIS)**
 - Österreich: **Arzneispezialitätenregister**
 - Schweiz: **Compendium**



- ▶ Für eine gleichzeitige Zulassung im gesamten Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) ist ein **Zentrales Zulassungsverfahren** erforderlich [45] [46] [47]
 - Zuständige Behörde: **Europäische Arzneimittelagentur (EMA)**
 - Wissenschaftliche Prüfung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP). Der Ausschuss besteht aus Mitgliedern aller europäischen Zulassungsbehörden und spricht eine positive oder negative Zulassungsempfehlung aus.
 - Zulassung für den EWR wird durch die Europäische Kommission auf Basis der o. g. Empfehlung erteilt
 - Zentrale Zulassung ist in der Regel zunächst auf fünf Jahre begrenzt, die nach erneuter Prüfung verlängert werden kann.
- ▶ **Registrierung homöopathischer und traditioneller pflanzlicher Arzneimittel** [48]
 - Homöopathische und traditionelle pflanzliche Arzneimittel benötigen anstelle einer Zulassung eine Registrierung. Diese erfordert – im Gegensatz zur Zulassung von Arzneimitteln – keinen Beleg der Wirksamkeit durch klinische Studien.
 - Über die angemessene pharmazeutische Qualität ist hingegen – wie für den Antrag auf eine Zulassung – ein Nachweis erforderlich.

Phase IV-Studien (Arzneimittel-Überwachung)

- ▶ Synonym: **Pharmakovigilanz**
- ▶ Systematische und fortlaufende **Überwachung** von Erfahrungswerten bei der Anwendung von Arzneimitteln nach erfolgter Zulassung, mit dem Ziel insbesondere sehr seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW, umgangssprachlich Nebenwirkungen) und andere Risiken zu erfassen. [49]
- ▶ **Nebenwirkungen und Verdachtsfälle** müssen dem BfArM bzw. dem PEI oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gemeldet werden.
- ▶ **Meldung durch Ärzte und Angehörige von Gesundheitsberufen** erfolgt über dieses [Online-Portal](#)
- ▶ **Meldung durch Patienten** erfolgt über dieses [Online-Portal](#)
- ▶ Alternativ stehen folgende Meldeformulare zur Verfügung:
 - [Formular](#) des BfArM
 - [Formular](#) des PEI
- ▶ Aufgrund der erforderlichen detaillierten Angaben zu möglichen Nebenwirkungen, werden Patienten gebeten, die Meldung in Zusammenarbeit mit einem Arzt durchzuführen.
- ▶ Die **Zulassung eines Arzneimittels** kann im Rahmen der Pharmakovigilanz widerrufen werden oder ihr Status angepasst werden: In der Regel verbleiben 90 Prozent der zugelassenen Arzneimittel auf dem Markt [50].
 - Die European Medicines Agency (EMA) hat eine **Nebenwirkungsdatenbank** erstellt, die es allen Interessierten ermöglicht, sich über Arzneimittel-Risiken zu informieren.
- ▶ **Schwarzes Dreieck**: EU-weite Kennzeichnung von Arzneimitteln, die aufgrund der geringen Informationslage zu ihrer Langzeitanwendung zusätzlicher und strengerer Überwachung unterliegen. [49]

Arzneimittel können Menschen schaden – Beispiele aus der Vergangenheit

- ▶ **Contergan** [51] [52] [53]



- Der Wirkstoff Thalidomid wurde 1957 von der Firma Grünenthal als frei verkäufliches Schlafmittel unter dem Namen Contergan in den Handel gebracht. Im Sommer 1961 wurde Contergan verschreibungspflichtig, nachdem man festgestellt hatte, dass es Nervenschädigungen auslöst. Zur selben Zeit beobachteten Kinderärzte vermehrte Fehlbildungen bei Neugeborenen, die zunächst jedoch auf radioaktiven Niederschlag zurückgeführt wurden. Der Kinderarzt Widukind Lenz vermutete allerdings einen Zusammenhang zwischen Contergan und den Fehlbildungen. Im November 1961 informierte Lenz die Vereinigung Rheinisch-Westfälischer Kinderärzte und das Unternehmen Grünenthal über seinen Verdacht. Erst als die „Welt am Sonntag“ über Lenz und seine Vermutung berichtete, nahm Grünenthal Contergan vom Markt [54] [55]. In den folgenden Monaten zeigten Forscher, dass Contergan Fehlbildungen bei Kaninchen hervorrufen kann [56].
 - Ein Verfahren gegen das Unternehmen wurde 1972 nach zwei Jahren eingestellt. Grünenthal brachte im Gegenzug rund 114 Millionen DM in eine Stiftung ein, von der Contergan-Geschädigte Rentenzahlungen erhalten. Weitere 100 Millionen DM wurden von der Bundesregierung eingezahlt. Im Jahr 2009 erklärte sich Grünenthal bereit, der Stiftung 50 Millionen Euro zur Verfügung zu stellen [55] [57].
 - Dass die teratogene Wirkung von Contergan erst nach der Marktzulassung entdeckt wurde, ist der damaligen Gesetzeslage geschuldet. Lediglich eine Registrierung von Arzneimitteln war notwendig – hingegen war die Durchführung von Versuchen an (schwangeren) Tieren nicht erforderlich.
 - 1964 wurde das damalige Gesetz in der Folge des Contergan-Skandals dahingehend verändert, dass neue Medikamente zunächst verschreibungspflichtig vermarktet wurden und die Hersteller ihre Unschädlichkeit versichern mussten. Erst 1976 wurde ein bundeseinheitliches Verfahren für die Kontrolle und Zulassung von Arzneimitteln eingeführt. Dieses verpflichtete die Hersteller fortan dazu, die Wirksamkeit und Unschädlichkeit durch pharmakologische und klinische Prüfungen nachzuweisen.
- **TGN1412** [58] [59]
- TGN1412 ist ein agonistischer monoklonaler Antikörper, der zur Behandlung von Leukämien und Rheuma entwickelt wurde. In einer klinischen Phase I- Studie im Jahr 2006 testeten den Antikörper sechs gesunde Probanden, die daraufhin schockähnliche Nebenwirkungen erlitten.
 - Im Nachhinein konnten die Nebenwirkungen durch einen sogenannten Zytokin-Sturm erklärt werden. Nach damaligem Wissensstand konnten die lebensbedrohlichen Nebenwirkungen mithilfe der ordnungsgemäß durchgeführten präklinischen Studien an humanen Blutzellen, Ratten und sogar Affen nicht vorhergesehen werden. Seit die molekularen Mechanismen der ersten Nebenwirkungen verstanden sind, wird der Antikörper unter dem Namen TAB08 weiterentwickelt zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis [60] [61].
 - Um ähnlichen Fällen in Zukunft vorbeugen zu können, beschloss der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) 2007 eine neue Leitlinie zur Risikoidentifizierung und Risikominimierung bei der Erstanwendung neuer Arzneimittel an Menschen [62]. Demnach werden für potenziell riskante monoklonale Antikörper besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich, z. B. der sequenzielle – also nicht gleichzeitige – Einschluss der Studienteilnehmer. Probanden sollten das Prüfpräparat nacheinander verabreicht bekommen, um zu verhindern, dass unerwartete Nebenwirkungen bei mehreren Probanden gleichzeitig auftreten. Die neuen Regularien erfordern zudem noch genauere Informationen zum Wirkmechanismus und zur Zielstruktur des Arzneimittels vor der ersten Anwendung am Menschen. Außerdem muss die Anfangsdosis so gering gewählt werden, dass sie voraussichtlich nur die minimale biologische Wirkung erzielt (minimum anticipated biological effect level, MABEL).
- **BIA 10-2474** [63] [64] [65]
- Bei einer klinischen Phase I-Studie im Januar 2016 wurde der Fettsäureamid-Hydrolase-Inhibitor BIA 10-2474 an gesunden Probanden in verschiedenen Dosen getestet. Probanden, die über mehrere Tage eine Dosis von täglich 50 mg getestet hatten, erlitten Hirnblutungen und anhaltende neurologische Schäden; ein Proband verstarb in der Folge.



- Die genauen Ursachen für die schweren Nebenwirkungen sind bisher nicht zweifelsfrei geklärt. [66] [67]
- Die durchgeführte Studie wurde von Experten für das verschachtelte Studiendesign sowie die liberalen Abbruchkriterien kritisiert. Zudem bemängelten Fachleute die kurzen zeitlichen Abstände zwischen der Gabe des Medikaments. Allerdings wurde kein Verstoß gegen geltende Gesetze festgestellt.
- Um die Risiken für Probanden einer Phase I-Studie weiter zu minimieren, wurde die Leitlinie zur Risikoidentifizierung und Risikominimierung bei der Erstanwendung neuer Arzneimittel an Menschen erneut aktualisiert und verschärft. Unter anderem sollen ernste Nebenwirkungen bei nur einem Probanden zum Abbruch der Studie führen können. Die neue Leitlinie soll im Februar 2018 in Kraft treten. [68]

Checkliste: Welche Faktoren beeinflussen die Güte und Aussagekraft einer wissenschaftlichen Studie?

▶ [39] [69] [70] [71] [72]

▶ Fragestellung

- Muss mess- und beurteilbar sein und vor Studienbeginn festgelegt werden
- Enthält genaue Spezifikationen bezüglich der
 - Zielgruppe (zum Beispiel Brustkrebs-Patientinnen im Stadium 1 in Deutschland)
 - Messgrößen (zum Beispiel Tumorgröße)
 - Messmethoden (zum Beispiel Größenbestimmung des Tumors in Computertomographie-Aufnahmen)
 - Endpunkte (zum Beispiel Remission/Rückgang der Symptome) oder Surrogat-Marker (messbare Laborparameter, die Rückschlüsse auf den klinischen Endpunkt zulassen sollen)

▶ Fallzahl

- Anzahl der Beobachtungen (zum Beispiel die Anzahl der Probanden), die benötigt werden, um die Fragestellung zu beantworten
- Muss vor Studienbeginn auf Basis von Voruntersuchungen abgeschätzt werden
- Beeinflusst die Power der Studie, also die Sicherheit, mit der die Studie ein signifikantes Ergebnis produziert

▶ **Studienpopulation:** Sollte repräsentativ für die Zielgruppe sein

▶ Statistische Signifikanz

- Am praktischen Beispiel: Es wird untersucht, ob ein Medikament A besser wirkt als Medikament B. Dazu wird eine Nullhypothese formuliert (H_0 : Medikament A und Medikament B wirken gleich gut), die verworfen oder beibehalten wird. Um zu beweisen, dass Medikament A tatsächlich besser wirkt als B, muss die Nullhypothese verworfen werden. Der sogenannte p-Wert gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit das beobachtete Ergebnis dem Zufall zuzuschreiben ist, also mit welcher Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese zu Unrecht verworfen wurde.
- Ab einem bestimmten p-Wert gilt ein Ergebnis als statistisch signifikant (Signifikanzniveau).
- Für medizinische Studien liegt das Signifikanzniveau in der Regel bei 0,05 oder 0,01 (fünf bzw. ein Prozent) d. h. konkret, dass bei einem p-Wert von 0,05 jede 20. Studie zufällig einen signifikanten Unterschied zeigt, obwohl tatsächlich gar kein Unterschied besteht
- Der zu verwendende statistische Test sowie das Signifikanzniveau müssen vor Studienbeginn festgelegt werden.

▶ Randomisierung



- Zufällige Verteilung der Probanden auf die verschiedenen Untersuchungsgruppen
- ▶ **Verblindung**
 - Vermindert das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse durch Arzt oder Patienten
 - Doppelblind: weder Arzt/Forscher noch Patient wissen, wer Medikament oder Placebo erhält.
 - Einfachblind: entweder Arzt/Forscher oder Patient weiß, wer Medikament oder Placebo erhält.
 - Offen: sowohl Arzt/Forscher als auch Patient wissen, wer Medikament oder Placebo erhält.
- ▶ **Kontrolle**
 - Kontrolliert: Vergleich zu mindestens einer Kontrollgruppe, z. B. Placebo oder Goldstandard-Therapie
 - Nicht-kontrolliert: Kein Vergleich zu einer Kontrollgruppe.
- ▶ **Prospektiv vs. retrospektiv**
 - Prospektive Studien: Hinsichtlich der vorliegenden Fragestellung wird ein Kollektiv in Gruppen aufgeteilt und über einen vorgegebenen Zeitraum untersucht.
 - Retrospektive Studien: Ein Kollektiv wird rückwirkend in verschiedene Untersuchungsgruppen aufgeteilt, mithilfe von entsprechend erhobenen Daten, und dann hinsichtlich einer Fragestellung untersucht.
- ▶ **Analyse der Studienergebnisse**
 - **„Per protocol“-Analyse:**
 - Bei der Analyse der Studie werden nur Ergebnisse von Probanden berücksichtigt, die die Behandlung protokollgemäß erhalten haben. Daten von Probanden, die sich nicht an das Protokoll gehalten haben oder die Studie abgebrochen haben, werden von der Auswertung ausgeschlossen.
 - Ergibt ein „bestmögliches“ Ergebnis; ist deswegen wichtiger in frühen klinischen Phasen.
 - **„Intention to treat“-Analyse:**
 - Probanden werden nach ihrer ursprünglichen Gruppenzuteilung analysiert, unabhängig davon, ob sie im Verlauf der Studie die Gruppe gewechselt haben oder aus der Studie ausgeschieden sind.
 - Ergibt ein realistischeres Ergebnis; ist deswegen wichtiger bei späteren klinischen Phasen.

Literaturstellen, die zitiert wurden

- [1] European Medicines Agency (EMA) (2016): [Human medicines highlights](#).
- [2] [Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln](#) (Arzneimittelgesetz, AMG).
- [3] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): [Medizinprodukte](#).
- [4] [Gesetz über Medizinprodukte](#) (Medizinproduktegesetz, MPG).
- [5] Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) (2016): [So ein entsteht ein neues Medikament](#).
- [6] Prasad V et al. (2017): [Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval](#). Journal of the American Medical Association (JAMA) Internal Medicine; 177(11): 1569–1575. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.3601
- [7] DiMasi JA et al. (2016): [Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs](#). Journal of Health Economics; 47: 20-33. DOI: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012
- [8] Klebe G (2009): Wirkstoffdesign – Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- [9] Europäische Patientenakademie (EUPATI) (2015): [Translationale Medizin](#).



- [10] Reagan-Shaw S et al. (2008): [Dose translation from animal to human studies revisited](#). The FASEB Journal (Federation of American Societies For Experimental Biology); 22(3): 659-661. DOI: 10.1096/fj.07-9574LSF
- [11] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2005): [Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers](#).
- [12] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): [Arzneimittelenwicklung](#).
- [13] European Patients' Academy (EUPATI): [Glossar](#).
- [14] Blasius H (2014): Deutsche Apotheker Zeitung. [Arzneimittelenwicklung – Präklinische und klinische Prüfung, 1. Teil](#).
- [15] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): [International Conference on Harmonisation \(ICH\)](#).
- [16] [International Conference on Harmonisation \(ICH\)](#).
- [17] Fischer D et al. (2013): Die Pharmaindustrie. Berlin: Springer-Verlag.
- [18] Ghallab A (2013): [Letter to the editor: In vitro test systems and their limitations](#). Experimental and Clinical Sciences, International Online Journal (EXCLI Journal); 12: 1024-1026. DOI: 10.17877/DE290R-7558
- [19] Schriever J et al. (2009): [Das Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen von Arzneimitteln bei den Bundesoberbehörden](#). Bundesgesundheitsblatt; 52: 377-386. DOI: 10.1007/s00103-009-0821-9
- [20] Europäische Patientenakademie (EUPATI): (2015): [Entwicklung eines Arzneimittels. Schritt 6: Phase I – Nachweis des Wirkmechanismus](#).
- [21] Richter-Kuhlmann E (2006): [Nicht-kommerzielle Klinische Studien: Eine Frage des Geldes](#). Deutsches Ärzteblatt; 103(42): A-2756 / B-2396 / C-2307.
- [22] [Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen \(GCP-Verordnung, GCP-V\)](#).
- [23] Nickel L et al. (2017): [Änderungen des Arzneimittelgesetzes durch die EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen](#). Bundesgesundheitsblatt; 60: 804-811. DOI: 10.1007/s00103-017-2574-1
- [24] Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften. [Richtlinie 2001/20/EG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln](#).
- [25] Amtsblatt der Europäischen Union: [Verordnung \(EU\) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG](#).
- [26] Jachertz N (2007): [Nürnberger Kodex: Zehn Gebote für die Forschung](#). Deutsches Ärzteblatt; 104(33): A-2247 / B-1988 / C-1920.
- [27] World Medical Association (WMA) (2013): [Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen](#).
- [28] World Medical Association (WMA) (2013): [Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects](#).
- [29] U.S. Department of Health & Human Services – Office for Human Research Protections. [The Belmont Report](#).
- [30] Emanuel EE et al. (2000): [What makes clinical research ethical?](#) Journal of the American Medical Association (JAMA) Special Communication; 283(20): 2701-2711. DOI: 10.1001/jama.283.20.2701
- [31] Knust C (2007): [Medizinskandal – Tödliche Lüge](#). Der Tagesspiegel.
- [32] Cochrane Deutschland: [Evidenzbasierte Medizin](#).
- [33] Evidenzbasierte Medizin (EbM) Netzwerk: [Geschichte der EbM](#).
- [34] Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) (2009): [Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence](#).



- [35] Frieden TR (2017): [Evidence for Health Decision Making — Beyond Randomized, Controlled Trials](#). The New England Journal of Medicine (NEJM); 377: 465-475. DOI: 10.1056/NEJMra1614394
- [36] Kabisch M et al. (2011): [Randomisierte kontrollierte Studien. Teil 17 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen](#). Deutsches Ärzteblatt; 108(39): 663-668. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0663
- [37] Europäische Patientenakademie (EUPATI) (2015): [Neue Ansätze in klinischen Prüfungen: Adaptive Designs](#).
- [38] Welk S et al. (2012): [Klinische Studien zum Nachweis von Äquivalenz oder Nichtunterlegenheit. Teil 20 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen](#). Deutsches Ärzteblatt; 109(41): 674-679. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0674
- [39] Blasius H (2014): Deutsche Apothekerzeitung. [Arzneimittelentwicklung – Präklinische und klinische Prüfung, 2. Teil](#).
- [40] Heinzl S (2011): [Wie Humanarzneimittel geprüft werden](#). Pharmazeutische Zeitung Online.
- [41] Credit Suisse – Equity Research. [Contract Research Organization \(CRO\) Industry Primer](#).
- [42] Europäische Patientenakademie (EUPATI) (2015): [Entwicklung eines Arzneimittels. Schritt 7: Phase II – Machbarkeitsnachweis](#).
- [43] Eikelboom JW et al. (2017): [Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease](#). The New England Journal of Medicine (NEJM); 377: 1319-1330. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
- [44] Deutsche Apotheker Zeitung (2017): [Xarelto bald auch bei koronare Herzkrankheit?](#)
- [45] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): [Zulassungsverfahren](#).
- [46] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): [Zentralisiertes Verfahren](#).
- [47] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): [FAQ – Arzneimittelzulassung](#).
- [48] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): [FAQ – Allgemeine Fragen](#).
- [49] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). [Arzneimittelüberwachung](#).
- [50] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2017): [Statistik zu Zulassungs- und Registrierungsanträgen](#).
- [51] Deutsche Apotheker Zeitung (2012): [Arzneimittel und Therapie – Auswirkungen auf die Gesetzgebung](#).
- [52] ntv (2010). [Contergan-Prozess-Ende vor 40 Jahren – Verurteilung wäre "wichtig gewesen"](#).
- [53] Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften (DRZE). [Tierversuche in der Forschung – Contergan](#).
- [54] WDR (2006): [Interview mit Pharmazeutin – „Man hätte einiges verhindern können“](#).
- [55] Luhmann HJ (2000): [Die Contergan-Katastrophe revisited – Ein Lehrstück vom Beitrag der Wissenschaft zur gesellschaftlichen Blindheit](#). Umweltmedizin in Forschung und Praxis; (5): 295-300.
- [56] Degen M (2012): [Die Akte Grünenthal – Der Contergan-Prozess in Australien](#). Deutschlandfunk.
- [57] Koch B et al. (2008): [Einmalige zusätzliche Zahlung – 50 Millionen Euro für Contergan-Geschädigte](#). Frankfurter Allgemeine Zeitung.
- [58] Deutsche Apotheker Zeitung (2012): [Wie der Antikörper TGN1412 Hoffnungen der Immunologen zerstörte](#).
- [59] Schneider CK (2007): [Nach dem TGN1412-Zwischenfall](#). Bundesgesundheitsblatt; 50: 1213-1220. DOI: 10.1007/s00103-007-0331-6
- [60] Hüning T (2016): [The rise and fall of the CD28 superagonist TGN1412 and its return as TAB08: a personal account](#). The Federation of European Biochemical Societies (FEBS) Journal; 283: 3325-3334. DOI: 10.1111/febs.13754
- [61] Tyrsin D et al. (2016): [From TGN1412 to TAB08: the return of CD28 superagonist therapy to clinical development for the treatment of rheumatoid arthritis](#). Clinical Experimental Rheumatology; 34 (Suppl. 98): 45-48.
- [62] European Medicines Agency (EMA) (2007): [Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medical products](#).



- [63] Deutsche Apotheker Zeitung (2017): [Nach Todesfall – EMA verschärft Richtlinie für Phase-I-Studien.](#)
- [64] Deutsche Apotheker Zeitung (2016): [Zwischenfall in Rennes – Experten kritisieren Studiendesign von BIA 10-2474.](#)
- [65] Deutsche Apotheker Zeitung (2016): [Todesfall bei Studie in Rennes – Expertenkommission gibt BIA 10-2474 die Schuld.](#)
- [66] Deutsches Ärzteblatt (2016): [BIA 10-2474: Pathogenese von Todesfall in klinischer Studie weiter unklar.](#)
- [67] Deutsche Apotheker Zeitung (2017): [Toxische Nebeneffekte – Forscher suchen Ursache für Todesfall bei Arzneimittel-Studie.](#)
- [68] European Medicines Agency (EMA) (2017): [Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products.](#)
- [69] Röhrig B et al. (2009): [Studiendesign in der medizinischen Forschung. Teil 2 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen.](#) Deutsches Ärzteblatt; 106(11): 184-189. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0184
- [70] Röhrig B et al. (2009): [Studientypen in der medizinischen Forschung. Teil 3 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen.](#) Deutsches Ärzteblatt; 106(15): 262-268. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0262
- [71] du Prel J-P et al. (2009): [Konfidenzintervall oder p-Wert? Teil 4 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen.](#) Deutsches Ärzteblatt. 106(19): 335-359. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0335
- [72] Röhrig B et al. (2010): [Fallzahlplanung in klinischen Studien. Teil 13 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen.](#) Deutsches Ärzteblatt; 107(31-32): 552-556. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0552

Weitere Recherchequellen

Deutsches Ärzteblatt: [Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen.](#)

The New England Journal of Medicine (NEJM): [The changing face of clinical trials.](#)

Deutsches Netzwerk Evidenz-basierte Medizin (EbM).

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa): [Nicht-interventionelle Studien – Arten, Einsatzgebiete und Erkenntniswert.](#)



fact sheet

Ansprechpartner in der Redaktion

Berit Brinkmann

Junior-Redakteurin für Medizin und Lebenswissenschaften

Franziska Badenschier

Redakteurin für Medizin und Lebenswissenschaften

Telefon +49 221 8888 25-0

E-Mail redaktion@sciencemediacenter.de

Disclaimer

Dieses Fact Sheet wird herausgegeben vom Science Media Center Germany. Es bietet Hintergrundinformationen zu wissenschaftlichen Themen, die in den Schlagzeilen deutschsprachiger Medien sind, und soll Journalisten als Recherchehilfe dienen.

SMC-Fact Sheets verstehen sich nicht als letztes Wort zu einem Thema, sondern als eine Zusammenfassung des aktuell verfügbaren Wissens und als ein Hinweis auf Quellen und weiterführende Informationen.

Leider ist es uns nicht überall gelungen, den Anforderungen an eine gendersensible Sprache gerecht zu werden. Aus Gründen der Lesbarkeit beschränken wir uns in einigen Fällen auf die zurzeit noch häufiger gebrauchte männliche Form. Gemeint sind in jedem Fall alle Menschen, unabhängig von ihrem Geschlecht.

Sie haben Fragen zu diesem Fact Sheet (z. B. nach Primärquellen für einzelne Informationen) oder wünschen Informationen zu anderen Angeboten des Science Media Center Germany? Dann schicken Sie uns gerne eine E-Mail an redaktion@sciencemediacenter.de oder rufen Sie uns an unter +49 221 8888 25-0.

Impressum

Die Science Media Center Germany gGmbH (SMC) liefert Journalisten schnellen Zugang zu Stellungnahmen und Bewertungen von Experten aus der Wissenschaft – vor allem dann, wenn neuartige, ambivalente oder umstrittene Erkenntnisse aus der Wissenschaft Schlagzeilen machen oder wissenschaftliches Wissen helfen kann, aktuelle Ereignisse einzuordnen. Die Gründung geht auf eine Initiative der Wissenschafts-Pressekonferenz e.V. zurück und wurde möglich durch eine Förderzusage der Klaus Tschira Stiftung gGmbH.

Nähere Informationen: www.sciencemediacenter.de

Diensteanbieter im Sinne RStV/TMG

Science Media Center Germany gGmbH

Schloss-Wolfsbrunnenweg 33

69118 Heidelberg

Amtsgericht Mannheim

HRB 335493

Redaktionssitz

Science Media Center Germany gGmbH

Rosenstr. 42–44

50678 Köln

Vertretungsberechtigte Geschäftsführer

Mirko Meurer, Beate Spiegel, Volker Stollorz

Verantwortlich für das redaktionelle Angebot (Webmaster) im Sinne des §55 Abs.2 RStV

Mirko Meurer, Volker Stollorz



science
media center
germany