

Protokoll der konstituierenden Sitzung des  
**Wissenschaftlichen Beirats des Paul-Ehrlich-Instituts**  
am Dienstag, dem 30. Mai 2017, 10.00 bis 16.00 Uhr,  
im Paul-Ehrlich-Institut, Langen

**Tagesordnung**

1. Begrüßung und Vorstellung der Mitglieder, Aufgaben des Wissenschaftlichen Beirats Klaus Cichutek
2. Wahl des Vorsitzenden und des Stellvertretenden Vorsitzenden Alle Beiratsmitglieder
3. Verabschiedung der Geschäftsordnung/Erklärung der Mitglieder über Interessen, die die Amtsaufgaben des PEI berühren Klaus Cichutek  
Vorsitzender
4. Einführung in die Arbeit des Paul-Ehrlich-Instituts Klaus Cichutek
5. Kurzvorstellung der Abteilungen Mikrobiologie, Immunologie und Veterinärmedizin des PEI: Vordringliche Aufgaben in den Bereichen Arzneimittelzulassung und Forschung Isabelle Bekeredjian-Ding  
Ger van Zandbergen  
Veronika von Messling
6. Verschiedenes
7. Auf Wunsch: Rundgang durch ausgewählte Abteilungen

**TOP 1 Begrüßung und Vorstellung der Mitglieder, Aufgaben des Wissenschaftlichen Beirats**

Anlage 1  
Anwesen-  
heitsliste

Der Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), Professor Klaus Cichutek, begrüßt die Mitglieder des für die Berufenungsperiode 2017-2020 neu berufenen Wissenschaftlichen Beirats. Er bedankt sich bei allen, die anwesend sind, und nennt die Namen der Mitglieder und ständigen Gäste, die sich entschuldigt haben. Anschließend erläutert er die Tagesordnung und fragt nach Änderungswünschen. Die Tagesordnung wird angenommen. Die Runde der Anwesenden stellt sich der Reihe nach vor. Danach erläutert Professor Cichutek den Inhalt der Tischvorlagemappen.

Anlage 2  
Folien zu  
TOP 1  
und 3

Im Anschluss daran werden die Aufgaben des Wissenschaftlichen Beirats kurz dargestellt: Der Wissenschaftliche Beirat des PEI wird vom Präsidenten des PEI mit Zustimmung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) für einen einheitlichen Berufenungszeitraum von vier Jahren berufen. Die Mitglieder des Beirates sind wissenschaftlich anerkannte Fachleute in den Bereichen, in denen die Arbeitsfelder des PEI liegen. Der für diesen Berufenungszeitraum nominierte Beirat umfasst derzeit 15 stimmberechtigte Mitglieder. Der Beirat ist beschlussfähig, wenn die Mehrzahl seiner Mitglieder anwesend ist. Er trifft seine Beschlüsse mit der Mehrheit der anwesenden berufenen Mitglieder. Für die Wahl des Vorsitzenden und des stellvertretenden Vorsitzenden ist eine Mehrheit aller berufenen Mitglieder von mindestens 8 Stimmen erforderlich. Zusätzlich zu den 15 berufenen Mitgliedern werden zu den Sitzungen ständige Gäste geladen. Dabei handelt es sich um Vertreter der für das PEI zuständigen Bundesministerien (Gesundheit, BMG, sowie Ernährung und Landwirtschaft, BMEL) und aus Partnerbehörden aus dem Geschäftsbereich von BMG



	<p>und BMEL. Die Zusammensetzung des Wissenschaftlichen Beirats wird namentlich auf der Webseite des PEI veröffentlicht.<sup>1</sup> Der Wissenschaftliche Beirat soll das PEI bei der Durchführung seiner fachlichen und wissenschaftlichen Arbeit auf international konkurrenzfähigem Niveau begleiten und zur fachlichen und wissenschaftlichen Leistung des PEI regelmäßig Stellung nehmen. Weiterhin soll er das Institut bei der Entwicklung mittel- und langfristiger Ziele sowie hinsichtlich Optimierung der Institutsorganisation, insbesondere bei der Arbeit im fachlich-wissenschaftlichen Bereich beraten und die Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen fördern. Auf Anfrage soll er das Institut auch im Vorfeld von Grundsatz-Entscheidungen fachlich beraten. Die Mitwirkung bei Aufgaben im Verantwortungsbereich des PEI und die Wahrnehmung der Fach- und Dienstaufsicht gehören <u>nicht</u> zu den Aufgaben des Wissenschaftlichen Beirats. Auch darf er weder direkt noch indirekt an behördlichen Entscheidungen teilnehmen.</p>
<p><b>TOP 2 Wahl des Vorsitzenden und des Stellvertretenden Vorsitzenden</b></p>	
	<p>Für den Vorsitz des Wissenschaftlichen Beirats wird Herr Professor Reinhold E. Schmidt, geschäftsführender Direktor des Zentrums Innere Medizin, Klinik für Immunologie und Rheumatologie der Medizinischen Hochschule Hannover, als einziger Kandidat vorgeschlagen. Er wird per Akklamation von allen weiteren anwesenden berufenen Mitgliedern einstimmig gewählt. Professor Schmidt nimmt die Wahl an, bedankt sich für das Vertrauen und freut sich auf die Zusammenarbeit in der neuen Berufungsperiode.</p> <p>Für den stellvertretenden Vorsitz wird Herr Prof. Dr. Hartmut Hengel, Institut für Virologie, Universitätsklinikum Freiburg, als einziger Kandidat vorgeschlagen. Er wird ebenfalls per Akklamation von allen weiteren anwesenden berufenen Mitgliedern einstimmig gewählt. Auch er nimmt die Wahl an und freut sich auf die künftige Zusammenarbeit.</p>
<p><b>TOP 3 Verabschiedung der Geschäftsordnung/Erklärung der Mitglieder über Interessen, die die Amtsaufgaben des PEI berühren</b></p>	
	<p><u>Erklärung der Mitglieder über Interessen, die die Amtsaufgaben des PEI berühren</u></p> <p>In Anlehnung an die internationale und europäische Transparenzpolitik wird von den Beiratsmitgliedern jährlich eine schriftliche Erklärung der Interessen, die die Amtsaufgaben des PEI berühren, eingeholt. Zusätzlich ist jedes Beiratsmitglied verpflichtet, anlassbezogen eventuelle Interessenkonflikte im Zusammenhang mit einem Thema auf der Agenda zu Beginn der jeweiligen Sitzung selbständig offen zu legen. Die Interessenerklärungen werden außerhalb des Wissenschaftlichen Beirats des PEI nicht aktiv veröffentlicht, können aber auf Anfrage gegenüber Ministerien, Medien oder Bürgern (im Rahmen des Informationsfreiheitsgesetzes) offengelegt werden. Angegeben werden sollen jegliche Interessen betreffend Antragsteller für Verfahren beim PEI oder der Europäischen Arzneimittelagentur EMA, die Mitwirkung an klinischen Prüfungen und/oder an der Arzneimittel-Herstellung (GMP), an direkten Vorarbeiten zu Herstellung und/oder klinischer Prüfung, Erfindungen/Patente im Zuständigkeitsbereich des PEI sowie Gutachtertätigkeit, Beraterverträge, Teilhaber-</p>

<sup>1</sup> <http://www.pei.de/DE/institut/wissenschaftlicher-beirat/wissenschaftlicher-beirat-node.html>

	<p>schaften an Herstellerfirmen, „Contract Research Organisations“ (CROs), Biotechnologie-Unternehmen oder pharmazeutischen Unternehmen und Mitgliedschaften in ihren Aufsichtsräten, Vorständen oder Gremien. Für Mitarbeiter des PEI, die mit der Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln befasst sind, gibt es gemäß §77a Abs. 1 Satz 2, des Arzneimittelgesetzes (AMG) eine vergleichbare Verpflichtung, Interessen anzuzeigen<sup>2</sup>, die ggf. zum Ausschluss aus Verfahrensbewertungen und regulatorischen Entscheidungen führen können.</p> <p><u>Verabschiedung der Geschäftsordnung des Wissenschaftlichen Beirats</u></p> <p>Von Seiten des PEI wird vorgeschlagen, zwei Anpassungen in §2 der Geschäftsordnung des Wissenschaftlichen Beirats vorzunehmen. Die Änderungen sind im folgenden Zitat gekennzeichnet:</p> <p><b>„§ 2 Zusammensetzung und Berufung</b></p> <p><i>(1) Die Mitglieder des Beirates sind wissenschaftlich anerkannte Fachleute in den Bereichen, in denen die Arbeitsfelder des Paul-Ehrlich-Instituts liegen.</i></p> <p><i>(2) Die Mitglieder des Beirats werden vom Präsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts mit Zustimmung des Bundesministeriums für Gesundheit für einen einheitlichen Berufszeitraum von vier Jahren berufen. <u>Bei jeder Neuberufung für die folgende Berufsperiode ist darauf zu achten, mindestens 30 % der Mitglieder auszutauschen. Eine mehr als einmalige Wiederberufung soll nur in Ausnahmefällen stattfinden.</u> Berufung und Wiederberufung sollen nicht nach Vollendung des siebenzigsten Lebensjahrs des zu Berufenden ergehen. Scheidet ein Mitglied vor Ablauf des Berufszeitraumes aus, so kann ein neues Mitglied für die verbleibende Zeit berufen werden.</i></p> <p><i>(3) Der Beirat besteht <u>regulär</u> aus <del>maximal</del> 15 Mitgliedern. <u>Die Mitgliederzahl kann mit Zustimmung des Bundesministeriums für Gesundheit bei Bedarf aktuellen Entwicklungen angepasst werden.</u>“</i></p> <p>Die Erfahrung mehrerer Berufsperioden hat gezeigt, dass die bisherigen Formulierungen zu restriktiv gestaltet sind. Eine angemessene Mischung von erfahrenen und neuen Beiratsmitgliedern ist für die Arbeit des Beirats sehr förderlich, insbesondere wenn Erfahrungen bereits in mehreren Berufsperioden gesammelt wurden. Aus Praktikabilitätsgründen ist es weiterhin von Vorteil, die Mitgliederzahl nicht durch eine Obergrenze zu beschränken, die bei einer notwendigen Erhöhung, z.B. durch einen neuen Aufgabenbereich im PEI, eine Änderung der Geschäftsordnung erforderlich macht.</p> <p>Professor Schmidt stellt die Vorschläge im Beirat zur Diskussion und Abstimmung. Es gibt keine Nachfragen. Beide Vorschläge und die entsprechend geänderte Geschäftsordnung werden von den anwesenden Mitgliedern einstimmig angenommen.</p>
<b>TOP 4 Einführung in die Arbeit des Paul-Ehrlich-Instituts</b>	
<p>Anlage 3 Folien TOP 4</p>	<p>In seiner Einführung in die Arbeit des PEI geht Herr Professor Cichutek auf die folgenden Aspekte ein: Anfänge und Zuordnung im nationalen und internationalen Kontext, Zuständigkeit und Gesetzesgrundlage, Aufgaben, Nutzen-Risiko-Bewertung</p>

<sup>2</sup> <http://www.pei.de/DE/institut/institut-unabhaengigkeitserklaerung.html>

vs. Zusatznutzen-Bewertung, PEI als NCA („National Competent Authority“), international bei EMA, EDQM und WHO, aktuelle Themen und Trends.

#### Anfänge und Zuordnung im nationalen und internationalen Kontext

Gründungsdirektor und heutiger Namensgeber des PEI ist der Nobelpreisträger Paul Ehrlich<sup>3</sup>. Das Institut wurde am 1. Juni 1896 als Institut für Serumforschung und Serumprüfung in Steglitz bei Berlin als Prüfungs- und Forschungsstätte gegründet<sup>4</sup>. Paul Ehrlich hatte den Auftrag, die Grundprinzipien staatlicher Arzneimittelkontrolle zu entwickeln und umzusetzen. Auslöser dafür war die stark schwankende Qualität und Wirksamkeit des neuen Diphtherieheilsersums Emil von Behrings. Paul Ehrlich gilt als Begründer der modernen Immunologie (Seitenkettentheorie – Antikörperbildung), der Chemotherapie, denn er entwickelte gezielte medikamentöse Behandlungen gegen Infektionskrankheiten wie Syphilis, Malaria und die Schlafkrankheit, und der experimentellen Arzneimittelprüfung. Zur Standardisierung der einzelnen Herstellungschargen des Diphtherieserums und damit einer vergleichbaren Dosierung erfand er die Labor-Wirksamkeitsprüfung der Seren, die auch heute als „Potency Assay“ bei der Chargenprüfung und –freigabe der Hersteller und der staatlichen Chargenprüfung und –freigabe von Impfstoffen, Seren und Antikörpern, Allergenen und Blutzubereitungen durchgeführt wird. Sein immunologisches Grundverständnis und die von ihm etablierten Prinzipien der Arzneimittelprüfung sind daher heute noch Grundlage für die Arbeit des PEI, auch wenn die von ihm seinerzeit praktizierten klinischen Prüfungen mit dem Ziel der Entwicklung eines konkreten Arzneimittels heutzutage für das PEI einen Interessenkonflikt darstellen würden. Standort des Instituts war ursprünglich Berlin, von dort zog es im Jahr 1899 nach Frankfurt am Main und wurde zum Königlichen Institut für experimentelle Therapie. Nach dem 2. Weltkrieg wurde es in „Paul-Ehrlich-Institut“ umbenannt. Im Jahr 1990 wurde der Umzug in moderne Laborgebäude in Langen abgeschlossen. Nachdem nun auch die technischen Infrastruktureinrichtungen dieser Gebäude nicht mehr den aktuellen Anforderungen entsprechen, steht in den kommenden etwa bis zu 10 Jahren ein weiterer Neubau und Umzug im Rhein-Main-Gebiet an. Im Laufe der Jahrzehnte erweiterten sich die Aufgaben des PEI stetig und es wurde 1972 mit dem Errichtungsgesetz von einer hessischen Landesbehörde zu einer selbständigen Bundesoberbehörde. Das PEI gehört als eines der Public Health-Institute und Ressortforschungseinrichtungen zum Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit – neben Schwesterbehörden wie dem Robert Koch-Institut (RKI) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Auf europäischer und internationaler Ebene arbeitet es im Auftrag der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Beim PEI sind zwei WHO-Kooperationszentren angesiedelt, eines für die Qualität von Blutprodukten und In-vitro-Diagnostika und eines für die Standardisierung und Bewertung von Impfstoffen, deren Hauptaufgabe in der Entwicklung physikalischer (Referenzmaterial für Assays) und schriftlicher Standards (Leitfäden o.ä.) besteht.

Die Fachaufsicht für die Zuständigkeit im Humanarzneimittelbereich obliegt der Abteilung 1 „Arzneimittel, Medizinprodukte, Biotechnologie“ im Bundesministerium

<sup>3</sup> [http://www.pei.de/DE/institut/paul-ehrlich/paul-ehrlich-node.html;jsessionid=10AEE3499AE2E642829EE41DC751CF69.2\\_cid344](http://www.pei.de/DE/institut/paul-ehrlich/paul-ehrlich-node.html;jsessionid=10AEE3499AE2E642829EE41DC751CF69.2_cid344)

<sup>4</sup> <http://www.pei.de/DE/institut/geschichte/geschichte-node.html>

für Gesundheit. Dort ist sie thematisch auf verschiedene Referate verteilt, die generelle Fachaufsicht obliegt dem Referat 113 „Blut und Blutprodukte, Sera, Impfstoffe und Gewebe“. Die Fachaufsicht für die Zuständigkeit im Veterinärbereich obliegt der Abteilung 3 „Lebensmittelsicherheit, Tiergesundheit“ des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft und dort der Unterabteilung 32 „Tiergesundheit, Tierschutz“.

#### Zuständigkeit und Gesetzesgrundlage

Als forschendes Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel umfasst die Produktzuständigkeit des PEI Impfstoffe, Antikörper und Sera im Human- und Veterinärbereich sowie im Humanbereich Blutproteine und Allergene, Stammzellen, Gen- und Zelltherapeutika, Tissue Engineering-Arzneimittel. Die Zuständigkeiten sind geregelt in § 77 AMG<sup>5</sup> für Humanarzneimittel, §77 AMG und Tierimpfstoff-Verordnung<sup>6</sup> für den Veterinärbereich und im Medizinproduktegesetz<sup>7</sup> für In-vitro-Diagnostika. Problematisch aus Sicht des PEI ist hierbei die ausschließliche Aufzählung der Produktzuständigkeiten für das PEI und die damit verbundene Festlegung, dass für alle anderen Produktgruppen entweder das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) zuständig sind. Diese Lösung ist aus juristischer Sicht vorteilhaft, nicht jedoch aus fachlicher Sicht des PEI, da bei jeder Therapie- oder Immunstimulanzien-Neuentwicklung nicht das PEI zuständig wird, was häufig aus fachlicher Sicht geboten wäre, weil keine ausdrückliche Zuständigkeitsübertragung von den anderen Instituten an das PEI stattfindet. Letzteres erfordert in der Regel viel Überzeugungsarbeit: In den 1990er Jahren erfolgte beispielsweise die Zuständigkeitsübertragung für Gen- und Zelltherapie an das PEI mit Unterstützung des Wissenschaftlichen Beirats nach mindestens 5-jährigen Vorarbeiten und längeren Diskussionen mit Fachaufsicht und BfArM.

Im Bereich der In-vitro-Diagnostika (IVD) ist das PEI als zuständige Behörde für die so genannten Hoch-Risiko-IVD zuständig, d.h. vor allen Dingen die IVD, die für die Überprüfung von Blut und Blutprodukten eingesetzt werden. Die Zuständigkeit des PEI betrifft hier insbesondere die Erfassung von Meldungen über Vorkommnisse und Rückrufe von IVD (Medizinprodukten) durch Hersteller, Betreiber und Anwender gemäß Artikel 11 der Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika und § 29 Medizinproduktegesetz (MPG). IVD unterliegen seit dem Jahr 2000 EU-Recht – zunächst der IVD-Richtlinie und seit Mai 2017 der IVD-Verordnung<sup>8</sup>. Darin wurde eine neue Klassifizierung der IVD vorgenommen. Aktuell laufen Absprachen mit dem BfArM hinsichtlich der Aufteilung. Mit der IVD-Verordnung ist weiterhin die Zuständigkeit der Arzneimittelzulassungsbehörden für so genannte „Companion Diagnostics“, d.h. spezielle therapiebegleitende Diagnostika, hinzugekommen. Hier sollen die Zulassungsbehörden künftig mit den für die CE-Kennzeichnung zuständigen „Benannten Stellen“ zusammenarbeiten.

Die Arzneimittelgesetzgebung, die die Arbeit des PEI regelt, setzt sich aus verschiedenen Regelwerken auf nationaler (z.B. AMG) und EU-Ebene (z.B. RL 2001/83/EG

<sup>5</sup> [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/\\_77.html](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_77.html)

<sup>6</sup> [https://www.gesetze-im-internet.de/tierimpfstv\\_2006/index.html](https://www.gesetze-im-internet.de/tierimpfstv_2006/index.html)

<sup>7</sup> <https://www.gesetze-im-internet.de/mpg/BJNR196300994.html#BJNR196300994BJNG001301377>

<sup>8</sup> <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=EN>

Gemeinschaftscodex Humanarzneimittel) zusammen.

### Aufgaben

Die Aufgaben des PEI sind grundsätzlich im „Gesetz über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel“<sup>9</sup>, dem so genannten Errichtungsgesetz, von 1972 beschrieben: Sie umfassen die klinische Prüfung und Zulassung, Pharmakovigilanz und staatliche Chargenprüfung von bestimmten Humanarzneimitteln, die Zulassung, Pharmakovigilanz und teilweise staatliche Chargenprüfung von Veterinär-Impfstoffen/Mitteln, die Mitwirkung bei den Aufgaben der Landesbehörden bei der Erteilung von Herstellungserlaubnissen und der Überwachung des Arzneimittelverkehrs sowie die Forschung und die Standardisierung jeweils im Rahmen seines Produktzuständigkeitsbereichs. Forschung ist demnach eine gesetzlich festgelegte Amtsaufgabe des PEI.

Das PEI begleitet Arzneimittel über ihren gesamten Lebenszyklus hinweg von ihrer Entdeckung („Drug Discovery“), dem frühen Entwicklungsstadium bis hin zur Zulassung und Überwachung nach der Markteinführung. Die meisten Arzneimittel in der Zuständigkeit des PEI werden heutzutage zentral auf europäischer Ebene zugelassen. Der Prozess von der Entwicklung bis hin zur Vermarktung eines Arzneimittels dauert mindestens zehn Jahre. Allerdings gibt es u.a. im Bereich der Allergologie, der Transfusionsmedizin und der Gewebezubereitungen wichtige nationale Genehmigungs- und Zulassungsaufgaben.

### Nutzen-Risiko-Bewertung vs. Zusatznutzen-Bewertung

Für die Marktzulassung eines Arzneimittels muss eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz im Hinblick auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels gegeben sein. Hierzu werden Daten aus der Herstellung, Qualitätsprüfung, nichtklinischen pharmakologisch-toxikologischen Untersuchungen und Daten aus klinischen Prüfungen der Phasen I bis III herangezogen. Nach der Marktzulassung wird die positive Nutzen-Risiko-Bilanz durch das PEI überwacht durch ggf. die staatliche Chargenfreigabe sowie durch Risiko-Management-Pläne, Pharmakovigilanzsysteme, pharmakoepidemiologische Studien und das Ergreifen von Gefahrenabwehrmaßnahmen. Bei biologischen Arzneimitteln spielen Aspekte der Qualität eine wichtige Rolle.

Die sogenannte „Zusatznutzen“-Bewertung setzt nach der Marktzulassung ein und berücksichtigt vor allem Aspekte der ökonomischen Folgenabschätzung medizinischer Leistungen („Health Technology Assessment“, HTA). Sie wird in Deutschland vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) betrieben, ggf. unter Mitwirkung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Der Zusatznutzen wird im Verhältnis zu einer „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ bewertet. Hier steht die Erstattungsfähigkeit durch die gesetzlichen Krankenkassen im Fokus, gefolgt von der Preisfestsetzung.

In der Vergangenheit kam es in Presse und Öffentlichkeit häufiger zu Verwechslungen der beiden Systeme, weshalb die Beiratsmitglieder bei entsprechenden Äußerungen und Diskussionen gebeten werden darauf hinzuweisen, dass die grundsätzliche Verantwortung für die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von

<sup>9</sup> <https://www.gesetze-im-internet.de/basig/BJNR011630972.html>



Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln beim pharmazeutischen Unternehmer/Hersteller und behördlicherseits beim Paul-Ehrlich-Institut und nicht beim G-BA oder IQWiG liegt.

In der Praxis stoßen pharmazeutische Unternehmer häufiger auf das Problem, dass sich die Anforderungen an klinische Studien der Phase III von Seiten der zulassenden Stellen und der Akteure der Zusatznutzen-Bewertung stark unterscheiden bzw. sich teilweise gegenseitig ausschließen. Um diesem Problem zu begegnen, wurde im Rahmen des Pharmadialogs der Bundesregierung<sup>10</sup> eine Vereinbarung zwischen dem G-BA, speziell der G-BA-Geschäftsstelle, und den Bundesoberbehörden abgeschlossen, die die Einführung von gemeinsamen Beratungen pharmazeutischer Unternehmen im Hinblick auf pivotale Phase III-Studien vorsieht<sup>11</sup>. Dieses Angebot besteht seit ca. einem Jahr und wird bisher von den Antragstellern kaum genutzt. Derzeit genutzt werden gemeinsame Portfolio-Gespräche, bei denen pharmazeutische Unternehmer künftige Entwicklungen ihrer Produktpalette der G-BA-Geschäftsstelle und den Bundesoberbehörden gemeinsam vorstellen. Ein Problem bei den gemeinsamen Beratungen besteht bereits in dem unterschiedlichen Verständnis des Begriffs „Beratung“: Beim G-BA bedeutet „Beratung“ die Erläuterung der Entscheidung des G-BA im Zusammenhang mit der Zusatznutzen-Bewertung, bei den Bundesoberbehörden finden wissenschaftliche Beratungen im Vorfeld von Verfahren und entsprechenden Entscheidungen in einem gemeinsamen wissenschaftlichen Diskurs statt. Weiterhin unterscheiden sich die Kriterien, die die Instanzen an den Wirksamkeitsnachweis eines Arzneimittels (PEI und BfArM) bzw. den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer vom G-BA jeweils festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie anlegen. Im Hinblick auf Impfungen trifft der G-BA seine Entscheidung zur Kostenerstattung als Pflichtleistung der gesetzlichen Krankenversicherung auf der Grundlage der Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO). Im Übrigen kann die STIKO gesundheitsökonomische Modellierungen zur Bestimmung der effizientesten Impfstrategie heranziehen.

#### Das PEI als NCA („National Competent Authority“), international bei EMA, EDQM und WHO

Als übergeordneten Rahmen für seine Arbeit hat sich das PEI seit dem Jahr 2000 Leitprinzipien<sup>12</sup> gesetzt, die die Grundsätze der Arbeitsweise im PEI definieren. Organisatorisch ist das PEI in sieben produktspezifische Fachabteilungen gegliedert, zusätzlich gibt es eine Verwaltungsabteilung sowie zwei produktübergreifend agierende Abteilungen, eine zuständig für Arzneimittelsicherheit und klinische Prüfungen, die andere für Grundsatzfragen und europäische und internationale Koordination. An die Leitungen der Fachabteilungen ist jeweils eine Forschungsgruppe geknüpft. Weiterhin gibt es Forschungsgruppen des Präsidenten und des Vizepräsidenten sowie eine Nachwuchsgruppe und eine LOEWE-Proessur des Zell- und Gen-

<sup>10</sup>

[http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/P/Pharmadialog/Pharmadialog\\_Abschlussbericht.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/P/Pharmadialog/Pharmadialog_Abschlussbericht.pdf)

<sup>11</sup> [http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/P/Pharmadialog/Vereinbarung\\_G-BA-BOB\\_2016-04-12.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/P/Pharmadialog/Vereinbarung_G-BA-BOB_2016-04-12.pdf)

<sup>12</sup> [http://www.pei.de/DE/institut/leitprinzipien/leitprinzipien-node.html;jsessionid=48BBB3C550581B50552C37E468507A1F.1\\_cid319](http://www.pei.de/DE/institut/leitprinzipien/leitprinzipien-node.html;jsessionid=48BBB3C550581B50552C37E468507A1F.1_cid319)

therapiezentrum des Universitätsklinikums der Goethe-Universität. Die Forschungsschwerpunkte des PEI sind in einem Forschungsprogramm<sup>13</sup> definiert, das gemeinsam mit dem Wissenschaftlichen Beirat erarbeitet wurde. Derzeit werden drei abteilungsübergreifende Forschungsfelder bearbeitet: Regulatorische Forschung & Innovative Produktprüfung, Interaktionen von Pathogen & Wirt bzw. Biomedizin & Organismus, Experimentelle Impfstoffe, Therapien & Diagnostika. Die regulatorische Arbeit und die Forschung des PEI sind inhaltlich stark verknüpft. Der Wissenschaftsrat hat dem PEI bei seiner letzten Begutachtung zum Präsidentenwechsel in 2009 gute bis sehr gute Leistungen bescheinigt und beim Bericht zur Umsetzung seiner Empfehlungen danach das PEI ausdrücklich positiv gewürdigt.

Die Forschung im PEI ist zu einem erheblichen Teil drittmittelfinanziert. Dabei können aus Gründen der Neutralität keine Drittmittel von der Industrie eingeworben werden. Aktuell läuft eine hausinterne Förderung im Rahmen der One-Health-Initiative gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut und dem Friedrich-Loeffler-Institut.

Neben den Leitprinzipien und dem Forschungsprogramm hat das PEI ein Konzeptpapier erarbeitet (vormals strategische Zielplanung des PEI). In dem PEI-Konzept 2020 werden die Mission des PEI dargestellt und die Ziele bis 2020 in drei Aktionsschwerpunkten definiert. Das PEI-Konzept wurde in Abstimmung mit dem Wissenschaftlichen Beirat des PEI erarbeitet. Es berücksichtigt die im europäischen Netzwerk erarbeitete gemeinsame Strategie der Leiter der europäischen Arzneimittelbehörden (Heads of Medicines Agencies, HMA) und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)<sup>14</sup>.

In seiner regulatorischen Tätigkeit arbeitet das PEI eng mit der Europäischen Arzneimittelagentur EMA<sup>15</sup> zusammen. Diese koordiniert eine laufende Bewertung und Überwachung aller Human- und Tierarzneimittel, die zentralisiert in der Europäischen Union und im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) in Verkehr gebracht werden. Bei ihrer Arbeit bedient sie sich der wissenschaftlichen Ressourcen aus den nationalen Arzneimittelbehörden („National Competent Authorities“ (NCA)) der 31 Mitgliedstaaten der Europäischen Union und EWR-Staaten. Innerhalb der EMA werden wesentliche Aufgaben bei der Beurteilung und Überwachung von Arzneimitteln von verschiedenen Ausschüssen wahrgenommen. Die Mitglieder sind in der Regel hochrangige Experten der nationalen Arzneimittelbehörden. Das EMA-Sekretariat unterstützt und koordiniert die wissenschaftliche Arbeit dieser Ausschüsse. Das PEI ist in zahlreichen dieser Ausschüsse vertreten und hat bei einigen den Vorsitz inne. Für die Zulassung von Humanarzneimitteln ist der Ausschuss für Humanarzneimittel („Committee for Medicinal Products for Human Use“, CHMP), für die von Veterinärarzneimitteln der Ausschuss für Tierarzneimittel („Committee for Medicinal Products for Veterinary Use“, CVMP) das zentrale Gremium. Die Mitgliedstaaten sind in den Ausschüssen mit jeweils einem stimmberechtigten Mitglied und einer Stellvertretung repräsentiert. Aufgrund der höheren Anzahl an Arzneimitteln im Zuständigkeitsbereich stellen jeweils das BfArM und das BVL die stimmberechtigten deut-

<sup>13</sup> [http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/research/research-programme.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=8](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/research/research-programme.pdf?__blob=publicationFile&v=8)

<sup>14</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000292.jsp&mid=WC0b01ac05800293a4](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000292.jsp&mid=WC0b01ac05800293a4)

<sup>15</sup> [https://de.wikipedia.org/wiki/Europ%C3%A4ische\\_Arzneimittel-Agentur](https://de.wikipedia.org/wiki/Europ%C3%A4ische_Arzneimittel-Agentur)



schen Mitglieder in diesen Ausschüssen. Im CHMP stellt das PEI ein eigenes stimmberechtigtes kooptiertes Mitglied. Die Kooptation von drei solchen zusätzlichen Mitgliedern erfolgt im Wettbewerb mit anderen Mitgliedstaaten. Im CVMP nimmt das PEI die Stellvertreter-Rolle ein. Bei der Bewertung und Betreuung der Arzneimittel in seinem Zuständigkeitsbereich ist das PEI seit Gründung der EMA europaweit führend.

Um die Arzneimittelentwicklung zu einem möglichst frühen Zeitpunkt insbesondere auf der Ebene der Akademie zu unterstützen, betreibt das PEI seit vielen Jahren ein Innovationsbüro, das als zentrale Ansprechstelle für die wissenschaftlich-regulatorische Beratung im Bereich Arzneimittel für neuartige Therapien fungiert. Das PEI ist Gründungsmitglied des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) und ist im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) beteiligt. In diesen Verbänden wird eine sehr frühe Beratung im Rahmen so genannter Kick-off-Meetings angeboten.<sup>16</sup>

#### Aktuelle Themen und Trends

Auch Deutschland kämpft inzwischen mit dem weltweit auftretenden Problem der **Lieferengpässe von Arzneimitteln**. Um den Informationsstand zu verbessern, wurden BfArM und PEI vom BMG aufgefordert, ein Informationsportal über Lieferengpässe von jeweils besonders kritischen Arzneimittelgruppen auf ihren Webseiten anzubieten. Auf der Webseite des BfArM wird inzwischen eine Liste von Lieferengpässen von therapeutischen Arzneimitteln, auch denen im Zuständigkeitsbereich des PEI veröffentlicht<sup>17</sup>. Auf der Webseite des PEI ist seit ca. 2 Jahren eine Liste mit spezifischen Informationen zu Lieferengpässen von Human-Impfstoffen<sup>18</sup> publiziert. Hier werden auch Alternativoptionen oder Handlungsempfehlungen der Ständigen Impfkommission am RKI (STIKO) angegeben. Dabei stimmt sich das PEI zeitnah mit dem RKI ab.

Ansonsten informiert das PEI die (Fach-)Öffentlichkeit proaktiv über aktuelle Aspekte der Arzneimittelsicherheit. Seit mehreren Jahren publiziert es gemeinsam mit dem BfArM das **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit**<sup>19</sup>, das u.a. auch auf Betreiben des Wissenschaftlichen Beirats des PEI ins Leben gerufen wurde. Den Beiratsmitgliedern wird bei jeder Sitzung eine aktuelle Printausgabe des Bulletins zur Verfügung gestellt.

Gerade erschienen ist der **Jahresbericht 2015/2016**<sup>20</sup>, der als Tischvorlage an die Anwesenden verteilt wurde. Der Jahresbericht 2015/16 informiert zur Strategie, Zulassung, Produktprüfung und aktuellen Forschung des PEI im nationalen, europäischen und weltweiten Umfeld.

In diesem Jahr wird nunmehr zum 13. Mal der im zweijährigen Rhythmus ausgeschriebene **Langener Wissenschaftspreis**<sup>21</sup> verliehen. Die Preisverleihung, zu

<sup>16</sup> <http://www.pei.de/DE/infos/pu/beratung/beratung-node.html>

<sup>17</sup> [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/_node.html)

<sup>18</sup> <http://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/lieferengpaesse/listen-lieferengpaesse-humanimpfstoffe/listen-node.html>

<sup>19</sup> <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/bulletin-arzneimittelsicherheit-node.html>

<sup>20</sup> <http://www.pei.de/DE/institut/jahresberichte/jahresberichte-node.html>

<sup>21</sup> <http://www.pei.de/DE/institut/langener-wissenschaftspreis/langener-wissenschaftspreis-node.html>

der die Beiratsmitglieder vom Präsidenten des PEI herzlich eingeladen werden, findet am Abend des 24.11.2017 statt. Der Preis wurde im Jahr 1993 vom PEI zusammen mit der Stadt Langen und der Stadtwerke Langen GmbH ins Leben gerufen und ist mit 15.000 Euro dotiert, die vom Verein zur Förderung des Langener Wissenschaftspreises e.V. gestiftet werden. Er wird an Nachwuchswissenschaftler für hervorragende wissenschaftliche Arbeiten auf thematisch mit dem PEI verbundenen Gebieten verliehen.

Im Zuständigkeitsbereich des PEI wurden in der jüngeren Vergangenheit eine ganze Reihe **innovativer Produkte** zugelassen, und zwar in den Produktzuständigkeiten aller Abteilungen (siehe Seite 21 in der verlinkten Anlage 3 zu diesem Protokoll).

Im Human-Impfstoffbereich ist besonders hervorzuheben, dass im Nachgang zur Ebola-Krise derzeit die Förderung von Impfstoffentwicklungen gegen neue und neu auftretende Erreger, die hauptsächlich in ärmeren Regionen der Welt auftreten können, betrieben wird. Dies geschieht sowohl auf der Ebene der G7-Staaten als auch auf WHO-Ebene. Das PEI war während der Ebola-Krise aktiv in die zeitnahe Bereitstellung eines vielversprechenden Impfstoffs involviert<sup>22</sup>. Hier konnte es seine Position bei der WHO mit seiner Rolle im DZIF verknüpfen. Aktuell sucht das PEI beispielsweise Anknüpfungspunkte an die 2016 am Rande des Weltwirtschaftsforums in Davos gegründeten „Coalition for Epidemic Preparedness Innovations“ (CEPI)<sup>23</sup>. Dabei handelt es sich um eine weltweite Allianz in öffentlich-privater Partnerschaft zwischen Regierungen, der WHO, der EU-Kommission, Forschungseinrichtungen, der Impfstoff-Industrie und privater Geldgeber, u.a. der Bill & Melinda Gates Foundation, zum Aufbau eines Forschungsnetzwerks zur Erforschung und Entwicklung neuer Impfstoffe zur besseren und direkteren Reaktion auf eventuell bevorstehende Ausbrüche neuer viraler Infekte. Da zu einem effizienten Prozess auch eine frühzeitige regulatorische Begleitung gehört wurden auch Kontakte mit Zulassungsbehörden in Europa aufgenommen. Aufgrund seiner spezifischen Expertise ist das PEI hierfür prädestiniert.

Im Bereich der monoklonalen Antikörper sind als Innovationen insbesondere die Checkpoint-Inhibitoren zu nennen. Bei der klinischen Prüfung solcher Neuentwicklungen aus der Präzisionsmedizin werden aktuell neue Designansätze verfolgt, so genannte „Basket“<sup>24</sup>- und „Umbrella“<sup>25</sup>-Studien. Ziel dieser neuartigen Studiendesigns ist die Beschleunigung der Arzneimittel-Entwicklung durch die Identifikation von geeigneten Therapiekombinationen. Regulatorische Behörden wie das PEI stehen vor der Herausforderung, solche Studiendesigns adäquat regulatorisch zu bewerten. Das PEI hat daher hierfür am 27.04.2017 einen Experten-Workshop veranstaltet mit dem Ziel, Kriterien für die Bewertung dieser Studiendesigns zu definieren. Allgemein herrscht bei Ethikkommissionen und in der Ärzteschaft noch erhebliche Skepsis gegenüber solchen neuen Studiendesigns. Im Ergebnis haben PEI und BfArM beschlossen, gemeinsam ein Konzept für die Definition von Bewertungskriterien zu entwickeln. Eine weitere Neuerung ist die Zulassung des ersten monoklonalen Antikörpers zur Behandlung der Hämophilie. Hier berät das PEI ab-

<sup>22</sup> <http://www.pei.de/DE/infos/presse/pressemitteilungen/archiv-pressemitteilungen/2014/16-klinische-pruefung-ebola-impfstoff-in-deutschland-vom-pei-genehmigt.html>

<sup>23</sup> <https://de.wikipedia.org/wiki/CEPI> ; <http://cepi.net/>

<sup>24</sup> <http://flexikon.doccheck.com/de/Basket-Studie>

<sup>25</sup> <http://flexikon.doccheck.com/de/Umbrella-Studie>

teilungübergreifend (Abteilungen Immunologie und Hämatologie/ Transfusionsmedizin).

Im Bereich der Allergologie ist die Therapie-Allergene-Verordnung (TAV)<sup>26</sup> nach wie vor aktuell, deren Ziel es ist, sicherzustellen, dass für bestimmte, individuell hergestellte Therapieallergene die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit belegt und in einem Zulassungsverfahren überprüft werden. Hier laufen noch eine Reihe von Verfahren beim PEI, da es für die Erbringung der Wirksamkeitsnachweise mehrjährige Übergangsfristen gibt. Weiterhin wurde kürzlich die Zulassung für die erste sublinguale Immuntherapie in Tablettenform gegen Traubenkraut-Allergien im so genannten dezentralisierten Verfahren<sup>27</sup> in Europa beantragt<sup>28</sup>. Das Zulassungsverfahren wird von Deutschland als Referenzmitgliedstaat federführend bearbeitet.

Im Bereich der Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) stehen aktuell die CAR-T-Zellen im Fokus. Hierzu führt das PEI zahlreiche wissenschaftliche Beratungen durch. In Deutschland werden dazu 4-5 klinische Prüfungen initiiert. Außerdem durchläuft eine Entwicklung der Firma KITE Pharma derzeit das beschleunigte Zulassungsverfahren PRIME bei der EMA<sup>29</sup>. Eine weitere Innovation ist die Anwendung von CRISPR/Cas 9 in der Gentherapie. Hier sind nicht nur regulatorische, sondern auch ethische Fragestellungen zu klären.

Im Veterinärbereich ist als besondere Innovation die Empfehlung der EMA zur Zulassung des ersten DNA-Impfstoffs für Fische<sup>30</sup> zu nennen. Hier ist durchaus auch mit einem Effekt auf den Humanbereich zu rechnen.

Wie bereits während der letzten Berufenungsperiode des Beirats erläutert, ist in naher Zukunft ein **Neubau des PEI** geplant. Wegen des stetig steigenden Erhaltungsaufwands wurde für das PEI im Jahr 2015 ein sachverständiges Gesamtstrukturkonzept erstellt, mit dem eine zielgerichtete und wirtschaftliche Planung für die erforderlichen Sanierungs- und Modernisierungsmaßnahmen und für einen energetisch optimierten Betrieb erarbeitet wurde. Das Gutachten hat nach Betrachtung verschiedener Szenarien eine Neubaumaßnahme als wirtschaftlichste Variante ermittelt. Die nächste Herausforderung ist die Suche nach einem geeigneten Standort. Nach intensiven Diskussionen hat das PEI sich mit dem BMG auf einen Standort im Rhein-Main-Gebiet geeinigt. Hierzu gab es bereits Gespräche mit der Stadt Langen und dem Universitätsklinikum Frankfurt/Main. Als nächster Schritt muss seitens des BMG hierzu ein Erkundungsauftrag an die Bundesanstalt für Immobilienaufgaben ergehen.

<sup>26</sup> [http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/bundesgesundheitsblatt/2012/2012-therapieallergene-verordnung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/bundesgesundheitsblatt/2012/2012-therapieallergene-verordnung.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

<sup>27</sup> <http://www.pei.de/DE/infos/pu/zulassung-humanarzneimittel/verfahren/dezentralisiert/dezentralisiertes-verfahren-node.html>

<sup>28</sup> <http://ir.alk.net/releasedetail.cfm?releaseid=1012120>

<sup>29</sup> <http://ir.kitepharma.com/releasedetail.cfm?releaseid=973840>

<sup>30</sup>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/04/news\\_detail\\_002516.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/04/news_detail_002516.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

**TOP 5 Kurzvorstellung der Abteilungen Mikrobiologie, Immunologie und Veterinärmedizin des PEI: Vordringliche Aufgaben in den Bereichen Arzneimittelzulassung und Forschung**

Zusammenfassungen und Folien der Vorträge zu den Abteilungsvorstellungen sind als Anlagen beigefügt.

Anlage 4a Abstrakt und Folien TOP 5a  
Abteilung Mikrobiologie

Anlage 4b Abstrakt und Folien TOP 5b  
Abteilung Immunologie

Anlage 4c Abstrakt und Folien TOP 5c  
Abteilung Veterinärmedizin

**TOP 6 Verschiedenes**

- a) Die zweite Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats soll im Herbst 2017 stattfinden, voraussichtlich im November oder Anfang Dezember. Hierzu wird im Anschluss an die Sitzung eine Doodle-Abfrage durchgeführt.  
Anmerkung nach der Sitzung: Nach Durchführung der Doodle-Abfrage wird als nächster Sitzungstermin **Dienstag, der 12.12.2017, 10:00 Uhr**, festgelegt.
- b) Professor Schmidt informiert, dass in der vorherigen Berufungsperiode regelmäßig Treffen der Beiratsmitglieder am Vorabend der Beiratssitzungen in einem Hotel in der Nähe des PEI ausgerichtet wurden. Dies hat sich als sehr hilfreich für die Vorbereitung der Beiratsmitglieder auf die Sitzung am nächsten Tag erwiesen. Er fragt die anwesenden Mitglieder, ob sie auch dieses Mal wieder ein solches Vortreffen befürworten. Der Vorschlag wird von den Mitgliedern angenommen.



Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt

Hannover, den 09.11.2017