

Protokoll der vierten Sitzung des
Wissenschaftlichen Beirats des Paul-Ehrlich-Instituts
am Dienstag, dem 27. November 2018, 10.00 bis 16.00 Uhr,
im Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Tagesordnung

- | | |
|--|--------------------------------------|
| 1. Begrüßung und Einführung | Reinhold E. Schmidt |
| 2. Aktuelles | Reinhold E. Schmidt |
| 3. Vorstellung der Situation des Paul-Ehrlich-Instituts durch den Präsidenten | Klaus Cichutek |
| 4. Forschungsleistungen und regulatorische Leistungen des PEI bis 2017 | Stephan Steckelbroeck Marco Reiss |
| 5. Fach- und Forschungsthemen: | |
| a) CAR T cells: In vivo generation and animal models for toxicity prediction | Christian Buchholz |
| b) Wirkungsweise des Impfstoff-Wirkverstärkers Flagellin in Fusionsproteinen | Stefan Schülke |
| c) Abwehr von Viren durch das angeborene Immunsystem | Renate König |
| 6. Verschiedenes | |
| 7. Nachbesprechung des Wissenschaftlichen Beirats mit der Institutsleitung des PEI | |

TOP 1 Begrüßung und Einführung

Anlage 1
Anwesenheitsliste

Der Vorsitzende des Wissenschaftlichen Beirats, Professor Schmidt, begrüßt die Anwesenden zur vierten Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und verliest die Liste der Mitglieder und ständigen Gäste, die sich entschuldigt haben. Das Beiratsmitglied Professor Manns kann zum ersten Mal in dieser Berufungsperiode an einer Beiratssitzung teilnehmen. Herr Professor Manns stellt sich und seinen Werdegang kurz vor.

Der Präsident des PEI, Professor Cichutek, begrüßt ebenfalls die Anwesenden und erläutert die Tagesordnung sowie den Inhalt der Tischvorlagemappen. Die Tagesordnung wird angenommen.

TOP 2 Aktuelles

Professor Schmidt berichtet von seinen Aktivitäten im Zusammenhang mit dem Wissenschaftlichen Beirat des PEI seit der letzten Sitzung. Seit dem Dienstantritt der neuen Leitung des BMG unter Minister Jens Spahn konnte Herr Professor Schmidt als Vorsitzender des Gemeinsamen Wissenschaftlichen Beirats der Behörden im Geschäftsbereich des BMG leider noch keinen Termin beim Minister erhalten. Allerdings konnte er sich mit dem neuen Abteilungsleiter für Digitalisierung und Innovation des BMG, Herrn Dr. Ludewig, austauschen, bei dem auch das Referat



„Ressortforschung, Forschungskordinierung und wissenschaftspolitische Analysen“ von Frau Holland angesiedelt ist.

Am 08.08.2018 verunfallte Prof. Dr. med. Georg Peters, Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, tödlich im Alter von 67 Jahren. Bis zuletzt war er Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates des Robert Koch-Instituts in Berlin sowie stellvertretender Vorsitzender des Gemeinsamen Wissenschaftlichen Beirates des Bundesministeriums für Gesundheit. Professor Peters war in zahlreichen weiteren Gremien aktiv. So war er u.a. Präsident der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) sowie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Für viele Jahre wirkte er als Mitglied und später Sprecher des Fachkollegiums 204 "Mikrobiologie, Virologie, Immunologie" der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG); seit 2012 als Mitglied des Senats der DFG.

Am 14.11.2018 fand die 26. Sitzung des Gemeinsamen Wissenschaftlichen Beirats der Behörden im Geschäftsbereich des BMG statt. Beim BMG steht in dieser Legislaturperiode das Thema „Digitalisierung im Gesundheitswesen“ im Vordergrund. Dies reicht von der elektronischen Patientenakte über Plattformtechnologien bis hin zur Nutzung von Big Data und künstlicher Intelligenz im Gesundheitswesen. Das BMG erhofft sich durch die Digitalisierung einen Zeit- und Effizienzgewinn. Weitere wichtige Themen der laufenden Legislaturperiode betreffen die Pflege sowie die Planung einer nationalen Demenzstrategie. Schließlich sieht das BMG eine Herausforderung in der EU-Zulassung der ersten CAR-T-Zell-Arzneimittel, die zu den Gentherapeutika und den Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) gehören. Das BMG befürchtet, dass hierdurch stark erhöhte Ausgaben auf die Krankenkassen zukommen könnten.

Eine wichtige Entwicklung auf personellem Gebiet betrifft die Neubesetzung der Leitung der Abteilung „Lebenswissenschaften“ am Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Hierfür wurde die bisherige Leiterin der Abteilung Veterinärmedizin des PEI, Frau Prof. Dr. Veronika von Messling, gewonnen. Durch diese Verbindung zum Geschäftsbereich des BMG erhofft man sich eine verstärkte Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Gesundheitsforschung. Die Abteilungsleiterin „Lebenswissenschaften“ nimmt regelmäßig an den GWB-Sitzungen teil. Umgekehrt ist auch das BMG in entsprechenden Gremien des BMBF vertreten.

Nach dem Modell der sechs bereits bestehenden Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung sollen zwei neue Zentren gegründet werden: ein Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit sowie ein Zentrum für Psychische Gesundheit. Die zukünftigen Partner der neuen Zentren werden in einem wettbewerblichen, wissenschaftsgeleiteten Verfahren bestimmt. Dieses startet Anfang 2019.¹

Schließlich hat das BMG für sein Ressort ein Forschungsrahmenprogramm erarbeitet, das in Kürze in Kraft treten soll.

¹ <https://www.bmbf.de/de/startschuss-fuer-zwei-neue-deutsche-zentren-der-gesundheitsforschung-6872.html>

TOP 3 Vorstellung der Situation des Paul-Ehrlich-Instituts durch den Präsidenten

Anlage 2
Folien
TOP 3

In seinem Bericht zur Situation des PEI geht Professor Cichutek auf die folgenden Aspekte ein: Besuche, Veranstaltungen, Presse; Interna, Haushalt, Stellen; Neuigkeiten aus der regulatorischen Arbeit; EU, HMA, EMA, WHO, Internationales; Neuigkeiten aus der Forschung.

Besuche, Veranstaltungen, Presse

(siehe auch Seiten 2-4 in Anlage 2 zu diesem Protokoll)

Mit der Bildung der neuen Bundesregierung ging eine Reihe von personellen Veränderungen im BMG einher, was zu mehreren **Besuchen der neuen Verantwortlichen des BMG** im PEI führte:

- Der seit dem 01.04.2018 amtierende **Leiter der Abteilung 1 „Arzneimittel, Medizinprodukte, Biotechnologie“**, **Thomas Müller**, kam neben seinem „Antrittsbesuch“ am 02.05.2018 auch zu einem Workshop zum Thema CAR T-Zell-Arzneimittel am 17.09.2018 gemeinsam mit einer Delegation aus dem BMG ins PEI. Das BMG sieht in der Entwicklung dieser neuen Therapieform auf der einen Seite große Chancen für Patientinnen und Patienten, aber auch Herausforderungen insbesondere auf der Erstattungsseite. Beim PEI sieht es eine große Verantwortung, die Qualität und Sicherheit dieser komplexen Technologien für die medizinische Versorgung zu bewerten.
- Seit November 2018 ist auch die **Leitung der Unterabteilung 11 „Arzneimittel“** neu besetzt: **Herr Dr. Lars Nickel** besuchte das PEI am 12.11.2018. Neben der Information über die Highlights der Arbeit des PEI und dem Austausch über besondere Zukunftsthemen wurden in diesem Rahmen auch die Neuerungen im Arzneimittelrecht durch das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) angesprochen und Weiterentwicklungen des europäischen Rechtsrahmens diskutiert.
- Als besonderes Highlight ist der **Besuch des neuen Bundesministers für Gesundheit, Jens Spahn, am 25.10.2018** zu werten. Der Besuch wurde öffentlich unter dem Motto „Grippeimpfung rettet Leben“ angekündigt. Neben einer Pressekonferenz und Pressemitteilung wurde der Besuch vom BMG auch über Social Media kommuniziert. Weiterhin fanden ein intensiver Austausch mit den Abteilungsleitungen, ein Austausch mit den Gremienvertretungen und eine Ansprache im Rahmen einer Mitarbeiterversammlung statt. Abschließend besuchte der Minister ein Forschungslabor. Der Besuch wurde von beiden Seiten als Erfolg gewertet und stieß dank der guten Kommunikationsarbeit auch in den Medien auf große Resonanz.

Wie jedes Jahr war das PEI auch dieses Mal wieder mit einem gut sichtbaren Stand auf dem **Tag der offenen Tür der Bundesregierung** am letzten Augustwochenende vertreten. Zusätzlich wurden Vorträge gehalten sowie Mitmach-Aktionen zu den Themen Allergien und Impfen angeboten.

Am 06.07.2018 besuchte der **Vorsitzende des Gemeinsamen Bundesausschusses G-BA, Herr Professor Hecken**, das PEI. Diskutiert wurde die Weiterentwicklung der gemeinsamen Beratungsformate von G-BA und PEI für Antragsteller/pharmazeutische Unternehmer aus dem Zuständigkeitsbereich des PEI. Dabei

besteht die Herausforderung, dass PEI und G-BA ein unterschiedliches Verständnis des Begriffs „Beratung“ haben. Während das PEI darunter generell eine wissenschaftliche Diskussion zu spezifischen Fragen mit Antragstellern versteht, interpretiert der G-BA die Beratung eher als eine Mitteilung und Erläuterung der Entscheidung des Gremiums zu bestimmten Fragestellungen an bzw. für die Antragsteller. Am nächsten kommen die vom G-BA angebotenen Portfolio-Gespräche dem Beratungsformat des PEI. Gemeinsame Beratungen und Abstimmungen zwischen G-BA und PEI werden vom BMG ausdrücklich gewünscht. Leider wird das Angebot gemeinsamer wissenschaftlicher Beratungen zwischen G-BA und Bundesoberbehörden bisher nur sehr spärlich von den pharmazeutischen Unternehmen angenommen. Ein weiterer Aspekt, der im Rahmen des Besuchs diskutiert wurde, betraf Fragen der Erstattung von ATMP, die über eine Genehmigung nach §4b AMG verfügen, da diese Genehmigung nicht mit einer Zulassung gleichzusetzen ist. Weiterhin hat der G-BA künftig die Möglichkeit, auch nach der Zulassung die Erhebung von klinischen Daten zu Effektivität und Nutzen im Rahmen von Registern zu verlangen. Hier soll den Zulassungsbehörden die Möglichkeit der Nutzung dieser Register eingeräumt werden.

Im Rahmen der vom PEI jährlich veranstalteten „Stakeholder-Gespräche“ mit den Vertretern der Verbände der pharmazeutischen Industrie im Human- und Veterinärbereich fand am 09.10.2018 erstmals auch eine **Diskussionsveranstaltung mit Mitgliedern des Bundesverbands der Arzneimittelhersteller (BAH)** statt. Im Fokus standen u.a. die Themen Verbesserung der Zusammenarbeit auf nationaler und internationaler Ebene, neue, adaptive Studiendesigns und „Big Data“ sowie Konsequenzen der verpflichtenden elektronischen Antragseinreichung auch für nationale Verfahren ab Januar 2019. Der „Brexit“ stellt für die Pharmaunternehmen weiterhin eine Herausforderung dar. Für 30% der dezentralen Verfahren und Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Referenzmitgliedstaat (RMS) UK hat noch kein Wechsel des RMS zu einem EU-Mitgliedstaat bzw. dessen Arzneimittelbehörde stattgefunden.

Neuigkeiten aus der regulatorischen Arbeit

(siehe auch Seiten 7-13 in Anlage 2 zu diesem Protokoll)

Am 24. und 25. April 2018 nahm Prof. Cichutek an einer **internationalen Konferenz zum Thema „Patient Blood Management“ (PBM)**² teil, die von der „European Blood Alliance“ unter der Mitwirkung von Prof. Dr. Erhard Seifried, Ärztlicher Direktor und Medizinischer Geschäftsführer des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen, ausgerichtet wurde. Ziel des PBM ist die Optimierung der Transfusion von Blutprodukten, d.h. die sichere und rationale Anwendung unter Vermeidung unnötiger Exposition. Hierfür sind international abgestimmte, evidenzbasierte Empfehlungen erforderlich. Die Konferenz sollte einen Fortschritt in diese Richtung erzielen – durch die systematische Auswertung vorhandener Literatur im Rahmen von Workshops sowie Expertendiskussionen und daraus folgend die Herstellung eines internationalen Konsenses. Im Ergebnis wurden Empfehlungen zum Management perioperativer Anämie verabschiedet sowie RBC („Red Blood Cell“)-Trigger in mehreren klinischen Settings definiert. Weiterhin wurden Gebiete mit dringendem Forschungsbedarf identifiziert. Ein Update soll bei einem zweiten Mee-

² <https://europeanbloodalliance.eu/wp-content/uploads/2018/03/EBA-ICC-PBM-programme-201803.pdf>

ting im November 2018 in Dresden erfolgen. Eine Publikation der Ergebnisse wurde beim „Journal of the American Medical Association“ (JAMA) eingereicht.

Auf der Seite 9 der als Anlage 3 beigefügten Präsentation sind die **neuen Arzneimittelzulassungen im Zuständigkeitsbereich des PEI seit Juni 2018** gelistet. Die Produkte, bei denen das PEI eine aktive Rolle in einem europäischen Verfahren übernommen hat, sind rot gekennzeichnet. Hervorzuheben sind die beiden ersten Zulassungen von CAR-T-Zellprodukten in Deutschland.

Aktuell läuft eine **Initiative der Europäischen Bürgerbeauftragten**, die die Unabhängigkeit der regulatorischen Behörden bei der Bewertung von Zulassungsanträgen in Frage stellt, wenn diese im Vorfeld für dasselbe Verfahren wissenschaftliche Beratungen getätigt haben³. Die Ombudsfrau unterstellt, dass solche Beratungen den Antragstellern eine zu große Möglichkeit der Einflussnahme auf die Entscheidung geben und die Assessoren im späteren Verfahren nicht mehr von einmal geäußerten Einschätzungen abrücken können. Am 08.10.2018 hat sie dazu ein öffentliches Anhörungsverfahren gestartet⁴. Die darin aufgeworfenen Fragen zeugen aus Sicht der europäischen Zulassungsbehörden von Unkenntnis der Realität einer wissenschaftlichen Bewertung im Rahmen eines Zulassungsverfahrens. Der Verdacht liegt nahe, dass sich diese Initiative die Sichtweise des „Health Technology Assessment“ zu eigen macht, das Bewertungen ausschließlich auf Basis von publizierten Daten vornimmt und jeglichen direkten Kontakt mit den Herstellern meidet. Im Zulassungsverfahren eignen sich die Assessoren hingegen detaillierte Kenntnisse über das jeweilige Arzneimittel an, so dass eine frühzeitige Auseinandersetzung mit dem Produkt, z.B. im Rahmen einer wissenschaftlichen Beratung, wünschenswert ist. Die Initiative kann als Angriff auf das gesamte System der Arzneimittelregulierung verstanden werden.

Am 15.11.2018 fand am PEI eine öffentliche Anhörung zur im aktuell laufenden Stufenplanverfahren zu Einführung eines **HEV-NAT-Spenderscreening im Blutspendewesen**⁵ statt. Es ist geplant, Ende 2018 als risikominimierende Maßnahme in einem Bescheid⁶ anzuordnen, dass Plasma künftig mittels NAT auf HEV getestet werden soll. Die Maßnahme soll bis 2019/2020 umgesetzt werden. Für Quarantäneplasma ist eine Übergangsregelung vorgesehen.

In den letzten Wochen wurde in den Medien immer wieder über eine Verknappung des **saisonalen Grippeimpfstoffs** berichtet. Das PEI überwacht anhand seines Impfstoff-Lieferengpasskonzeptes die Versorgungssituation. Als Neuerung wurde kürzlich ein Tool zur Meldung von lokalen Engpässen durch Verbraucher/Apotheker/Arztpraxen eingeführt, um regionale bzw. lokal begrenzte Engpässe besser ermitteln zu können. Tatsächlich wurden dadurch regionale Verteilungsunterschiede deutlich. Das BMG hat u.a. auf Hinweis des PEI per Bekanntmachung im Bundesanzeiger vom 20.11.2018 einen Versorgungsmangel gemäß § 79 Absatz 5 AMG fest-

³ <https://www.ombudsman.europa.eu/en/correspondence/en/81555>

⁴ <https://www.ombudsman.europa.eu/en/public-consultation/en/104905>

⁵ https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/haemovigilanz/anhoeerungen/2018-06-04-einfuehrung-massnahmen-hepatitis-e.pdf?__blob=publicationFile&v=2

⁶ https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/haemovigilanz/bescheide/2019-02-05-abwehr-arzneimittelrisiken-testung-blutspender-hepatitis-e.pdf?__blob=publicationFile&v=3

gestellt. Dies erlaubt Ärzten und Apothekern mehr Flexibilität bei der Beschaffung von Impfstoff aus anderen Regionen oder aus dem europäischen Ausland.

Die **Abteilungsleiter des PEI bzw. ihre Stellvertreter stellen die regulatorischen Highlights** der letzten 6 Monate aus ihren jeweiligen Abteilungen vor. Einzelheiten hierzu sind in der Anlage 2 zu diesem Protokoll zu finden (siehe auch Seitenangaben neben den jeweiligen Punkten):

Ein weiterer Themenschwerpunkt der **Abteilung Mikrobiologie** besteht in der Implementierung von Schnellmethoden zum Ersatz der klassischen Sterilitätsprüfung. Eine Herausforderung stellen hierbei die Validierungsstudien, die eine Äquivalenz zur Arzneibuchmethodik belegen sollen, dar. Zu den Schnellmethoden ist im Februar 2019 ein Stakeholdertreffen im PEI geplant.

In der **Abteilung Virologie** (*Seite 11*) wird aktuell an einer Verbesserung der Testmethoden auf Usutu-Virus und WNV gearbeitet. Infektionen mit diesen Viren wurden in Deutschland bei Tieren vermehrt festgestellt. Dies ist vor allem für das Blutspendewesen von Bedeutung. Weiterhin ist aus der Abteilung kürzlich eine Publikation bezüglich der Definition von Schutzkorrelaten für Chikungunya-Impfstoffe, die derzeit entwickelt werden, erschienen.

In der **Abteilung Immunologie** (*Seite 12*) ist aktuell eine starke Zunahme der regulatorischen Arbeit in allen Bereichen zu verzeichnen. Besonders hervorzuheben sind Auftragstestungen von monoklonalen Antikörpern für Landesbehörden im Rahmen der Amtshilfe. Dies ist mit den in jüngster Vergangenheit verstärkt aufgedeckten Arzneimittelfälschungsfällen (Beispiele „Bottroper Apotheke“, „Lunapharm“) zu erklären. Ein weiteres Highlight besteht in der Mitarbeit des PEI im EU-Projekt STARS, ein Konsortium aus europäischen Arzneimittelbehörden, das mit Hilfe von maßgeschneiderten Beratungsangeboten insbesondere akademische Forschungsgruppen regulatorisch unterstützen will.

Im Verantwortungsbereich der **Abteilung Veterinärmedizin** (*Seite 12*) ist zu berichten, dass die neue europäische Verordnung über Tierarzneimittel kürzlich verabschiedet wurde. Sie soll Ende 2018/Anfang 2019 veröffentlicht werden und drei Jahre später Anwendung finden. Sie erfordert 26 neue Rechtsakte sowie die Etablierung von drei neuen Datenbanken. Ein weiteres Highlight ist die erstmalige Bewertung von Stammzellprodukten für veterinärmedizinische Anwendungen im Ausschuss für Veterinär-Arzneimittel CVMP bei der EMA. Sie sollen zur Behandlung von Osteoarthrose, Osteoarthritis oder Lahmheiten bei Pferden angewendet werden. Hier gab es von Seiten des CVMP ein positives Votum für ein Produkt und negative Voten für zwei weitere Produkte. Bei dem positiven Votum wird mit dem Veto einiger Mitgliedstaaten im ständigen Ausschuss bei der Kommission gerechnet, den das Arzneimittel durchlaufen muss, bevor endgültig eine Zulassung erteilt wird.

Aus dem Zuständigkeitsbereich der **Abteilung Allergologie** (*Seite 12*) ist der Abschluss der ersten Zulassungsverfahren gemäß Therapieallergene-Verordnung (TAV) zu vermelden. Die gemäß der TAV erforderlichen Dosisfindungsstudien haben bei einigen Produkten ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis für höhere Dosierungen als die bisher auf den Markt befindlichen gezeigt. Dies bestätigt den Nutzen der Vorgaben der TAV. Weiterhin wurde die Rapportage für das zweite zentrale Zulassungsverfahren bei Allergenprodukten vom Ausschuss für Human-Arzneimittel CHMP an das PEI vergeben.

Die **Abteilung Medizinische Biotechnologie** (*Seite 12*) berichtet von der zentra-

len Zulassung des ersten CAR-T-Zellproduktes. Das PEI war hier Rapporteur. Die Zulassung lief im so genannten PRIME-Verfahren (siehe auch Seite 8). Weiterhin reißt die Welle der Gentherapie-Verfahren nicht ab. Die Abteilung verzeichnet einen stetigen Anstieg von Beratungsanfragen und Anträgen auf klinische Prüfung in diesem Bereich. Gentherapeutika machen derzeit 75% der Anträge bei den ATMP in Zuständigkeit der Abteilung 6 aus.

Im Zuständigkeitsbereich der **Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin** (*Seite 13*) kann über die Revision des klinischen Leitfadens (coreSmPC) für Faktor VIII- und Faktor IX-Produkte berichtet werden. Neu ist darin, dass die Anforderung, vor der Zulassung Studien an bisher unbehandelten Patienten („previously untreated patients“, PUPs) durchzuführen, künftig wegfällt. Die Erfahrung hat gezeigt, dass solche Studien vor der Zulassung wenig sinnvoll sind. Stattdessen wurden Core-Parameter für Register zur Sammlung von Daten festgelegt (PUPs und „previously treated patients“, PTPs), um Beobachtungsstudien nach der Markteinführung durchführen zu können. Ein weiterer aktueller Arbeitsschwerpunkt besteht in der Erweiterung des beim PEI angesiedelten Deutschen Hämophilie-Registers, das ab August 2019 zur Datenerfassung der Hämophiliebehandlung verbindlich genutzt werden soll. Hier wird derzeit eine Registerplattform entwickelt. Im Rahmen eines Forschungsprojektes werden moderne Datenerfassungssysteme, z.B. Smart Apps, hierfür evaluiert.

Die **Abteilung Grundsatzfragen** (*Seite 13*) war kürzlich maßgeblich an der Konzeption einer Informationsplattform auf der Webseite des PEI zu den neuerdings frei verkäuflichen HIV-Heimtests beteiligt⁷. Nicht alle verfügbaren HIV-Heimtests besitzen eine europäische CE-Markierung. Um den Nutzern an zentraler Stelle qualitätsgesicherte praktische Informationen anzubieten, wurde eine Seite im Webauftritt des PEI eingerichtet, die Informationen über CE-gekennzeichnete Heimtests und ihre Anwendung sowie Links zu weiterführenden Informationen und Beratungsstellen enthält. Die Informationsseite wird von den Nutzern gut angenommen und vom BMG begrüßt. Sie enthält jedoch keine vergleichende Bewertung der Tests. Hierfür wären gesonderte Studien nötig.

Gesetzesrahmen

(siehe auch Seite 14 in Anlage 2 zu diesem Protokoll)

Mit dem vom BMG aktuell eingebrachten Entwurf eines „**Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung**“ (GSAV) wird auch das Arzneimittelgesetz geändert. Im Zuständigkeitsbereich des PEI betrifft dies beispielsweise die nun bestehende Möglichkeit eines Verbots der Anwendung von Frischzellen per BMG-Verordnung, die Stärkung der Handlungsbefugnisse der Bundesoberbehörden bei Verdacht auf Arzneimittelfälschungen und – mit der Folge einer neuen Registrierungsaufgabe für das PEI – die Anzeigepflicht gegenüber dem PEI der Anwendung nicht zulassungs- oder genehmigungspflichtiger ATMP (so genannte „Bedside“- oder „Point-of-Care“-Anwendungen).

⁷ <https://www.pei.de/DE/in-vitro-diagnostics/in-vitro-diagnostics-vigilanz/hiv-selbsttests/hiv-selbsttests-node.html>

| | |
|--|---|
| | <p><u>EU, HMA, EMA, WHO, Internationales</u> (siehe auch Seiten 15-16 in Anlage 2 zu diesem Protokoll)</p> <p>Die Gruppe der Leiter der europäischen Arzneimittelbehörden („Heads of Medicines Agencies“, HMA) und die Europäische Arzneimittelagentur EMA bereiten sich aktuell auf die Nutzung großer Datenmengen („Big Data“) im Bereich der Arzneimittelregulierung vor. Hierfür wurde eine so genannte „HMA-EMA Joint Big Data Task Force“ gegründet, in die sich das PEI durch die Mitarbeit in bzw. Leitung von einer Unterarbeitsgruppe aktiv einbringt. Es ist davon auszugehen, dass die Pharmaindustrie im Rahmen ihrer Arzneimittelentwicklung verstärkt solche großen Datenmengen analysiert und in ausgewerteter Form mit den Zulassungsdossiers einreichen wird. Damit müssen die regulatorischen Behörden umgehen können.</p> <p>Ende Oktober/Anfang November 2018 hat erneut das „WHO Expert Committee on Biological Standardisation“ (ECBS) getagt, zu dessen Vorsitzendem Professor Cichutek für dieses Meeting gewählt wurde. Dort wurden wieder zahlreiche neue Referenzmaterialien etabliert und Leitfäden verabschiedet, an denen auch das PEI aktiv mitgearbeitet hat. Physikalisches Referenzmaterial sichert die weltweite Vergleichbarkeit der qualitativen und quantitativen Ergebnisse von Nachweis- und Untersuchungsmethoden, während WHO-Guidelines die Harmonisierung weltweiter Standards bei der Herstellung und Prüfung von Impfstoffen, Biotherapeutika und Blutprodukten unterstützen. Details sind den Seiten 15-16 der als Anlage 2 beigelegten Präsentation zu entnehmen.</p> <p><u>Neuigkeiten aus der Forschung</u> (siehe auch Seiten 17-20 in Anlage 2 zu diesem Protokoll)</p> <p>Im September 2018 wählte die Academia Europaea Priv.-Doz. Dr. Zoltán Ivics zum neuen Mitglied⁸. Die Europäische Akademie mit Sitz in London ist ein unabhängiges wissenschaftliches Netzwerk, das mithilfe seines Experten-Pools europaweit Lehre und Forschung fördert und Regierungen sowie internationale Organisationen beratend unterstützt. PD Dr. Ivics, der seit 2011 am PEI forscht, bringt sein Knowhow aus den Bereichen Gentherapie und Gentransfer in die exklusive Mitgliedschaft auf Lebenszeit ein.</p> <p>Das PEI konnte von Januar bis November 2018 seine Forschungsergebnisse mit insgesamt 12 Pressemitteilungen⁹ highlighten. Die Forschungshighlights der Abteilungen sind den Seiten 18-20 der Präsentation in Anlage 2 zu entnehmen.</p> |
| TOP 4 Forschungsleistungen und regulatorische Leistungen des PEI bis 2017 | |
| <p>Anlagen 3 und 4 Folien TOP 4</p> | <p><u>Forschungsleistungen</u> (Folien siehe Anlage 3)</p> <p>Der Forschungsbeauftragte des PEI, Herr PD Dr. Steckelbroeck, stellt die Auswertung der Forschungsleistungen bis 2017 vor. Die Graphiken sind der in Anlage 3 beigelegten Präsentation zu entnehmen. Bei den abteilungsbezogenen Graphiken sind Wechsel in den Abteilungsleitungen jeweils durch einen Wechsel von einem</p> |

⁸ <https://www.pei.de/DE/home/zoltan-ivics-neues-mitglied-academia-europaea.html>

⁹ <https://www.pei.de/DE/forschung/neues-forschung/neues-forschung-node.html>

grau hinterlegten Bereich zu einem weiß hinterlegten Bereich optisch gekennzeichnet.

Originalarbeiten und Übersichtsartikel: Im Jahr 2017 ist hier von der Anzahl her eine Steigerung zu verzeichnen. Betrachtet man die nicht gewichtete Anzahl (gleiche Berücksichtigung aller Publikationen, unabhängig davon, an welcher Position die PEI-Autoren in der Autorenliste erscheinen) wurde sogar ein Allzeithoch erreicht. In der Auswertung nach PEI-Impact-Faktor¹⁰ wurde der zweithöchste Wert der letzten 10 Jahre erzielt. Insgesamt sind in ca. 25% der Publikationen weder Erst- noch Letztautoren aus dem PEI. Schaut man sich den durchschnittlichen Impact-Faktor der publizierenden Journale an, so ergibt sich für das PEI über die Jahre ein IF-Durchschnitt von 4.

Regulatorische Dokumente: Da es sich hierbei nicht um eine Forschungsleistung handelt, wird nur die Anzahl erfasst und keinerlei Bewertung oder Wichtung vorgenommen. Die Gesamtauswertung zeigt einen leichten Rückgang. Allerdings ist anzumerken, dass die PEI-Mitarbeiter praktisch keine Kontrolle darüber haben, wie viele regulatorische Dokumente erarbeitet werden noch wann diese erscheinen. Insgesamt ist die Aktivität hier gleichbleibend hoch.

Weitere Veröffentlichungen (Monographien, Buchbeiträge, nicht referierte Artikel etc.): Auch hier ist über die Jahre eine konstante Aktivität im PEI zu erkennen, die immer wieder Schwankungen unterliegt.

Vorträge und Poster: In dieser Auswertung werden Vorträge jeweils mit 2 Punkten, Poster mit einem Punkt gezählt. Das PEI ist hier traditionsgemäß wieder mit ca. 650 pro Jahr sehr aktiv. Allerdings ist 2017 ein leichter Abwärtstrend zu verzeichnen, für den es bislang keine Erklärung gibt.

Forschungs- und Präsentationspreise: Auch hier wird nur die Anzahl erfasst und keine inhaltliche Bewertung oder Wichtung vorgenommen. Mitgezählt werden auch die Langener Nachwuchswissenschaftspreise. Die Preise sind auf fast alle Abteilungen verteilt.

Abschlüsse: Hier ist ein Rückgang sowohl der Promotionen als auch der Bachelor- und Masterarbeiten zu verzeichnen. Allerdings zeigen die vorläufigen Zahlen für 2018 wieder einen Anstieg der Promovierenden.

Eingeworbene Drittmittelprojekte: Sowohl in Bezug auf die Anzahl als auch auf die Höhe ist 2017 ein Einbruch auf das Niveau des Jahres 2010 festzustellen. Im vorausgegangenen Jahr war allerdings ein Allzeithoch zu verzeichnen.

Laufende Drittmittelprojekte: Hier ist die Anzahl zwar ebenfalls zurückgegangen, bleibt aber immer noch auf einem hohen Niveau. Auch sind die Drittmittelausgaben ist sehr hoch und im Vergleich zum Vorjahr noch gestiegen.

Regulatorische Leistungen (Folien siehe Anlage 4)

Das regulatorische Leistungsspektrum des PEI begleitet ein Arzneimittel praktisch auf seinem gesamten Lebensweg – von wissenschaftlichen Beratungen kurz nach

¹⁰ wenn Erst- und/oder Letztautor aus PEI = voller IF; wenn PEI-Co-Autor(en) nur mittlere Position = halber IF

der Entdeckung („Discovery“) über klinische Prüfungen bis hin zur Zulassung und der permanenten Betreuung, während das Produkt auf dem Markt ist, z.B. über die Pharmakovigilanz, die Chargenprüfung oder Änderungen der Zulassung. Im Vortrag werden die regulatorischen Leistungen des PEI in den folgenden Bereichen betrachtet: EMA Scientific Advice, zentrale Zulassungsverfahren, dezentralisierte Verfahren, Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, nationale Zulassungsverfahren; Pharmakovigilanz, klinische Prüfungen, Chargenprüfung, Inspektionen.

Beim **EMA Scientific Advice** ist festzustellen, dass sich die Anzahl der für das PEI in Frage kommenden Verfahren in den letzten drei Jahren fast verdoppelt hat und das PEI auch seine Bewerbungsaktivitäten um 25 % erhöht hat. Dies hat sich jedoch nicht auf die Zuteilungsquote ausgewirkt. Tatsächlich bewegt sich die Anzahl der Scientific Advice-Zuteilungen in den letzten Jahren immer um die 50. Ursächlich hierfür wird gesehen, dass zum einen bei der Vergabe des Scientific Advice durch die „Scientific Advice Working Party“ Deutschland als Ganzes gerechnet wird (also PEI und BfArM zusammen), so dass sich eine Erhöhung der Aktivität der einen Behörde mindernd auf die Zuteilung für die andere Behörde auswirken kann. Zum anderen ist zwar eine Zunahme der Aktivitäten in PEI-Zuständigkeit zu verzeichnen, gleichzeitig aber auch ein Rückgang in den anderen Produktbereichen, so dass die Konkurrenz zwischen den europäischen Zulassungsbehörden bei den PEI-Arzneimitteln stärker wird.

Betrachtet man die Entwicklung der **Anzahl der abgeschlossenen zentralen europäischen Verfahren** über die letzten fünf Jahre, so ist festzustellen, dass das PEI durchschnittlich ca. 8-9 Verfahren pro Jahr abschließt. 2017 stellt eine Ausnahme dar. Hier war der Anteil der Verfahren aus dem Veterinärbereich sehr hoch. Der Erhalt von so genannten Rapportagen und Co-Rapportagen für zentrale Verfahren ist nur bedingt planbar. Voraussetzung ist eine Bewerbung, die Zuteilung hängt aber von verschiedenen, nicht immer transparenten Faktoren ab. Dabei spielt u.a. die Verteilung zwischen den Mitgliedstaaten-Behörden eine Rolle. Auch fördert die EMA gezielt die Zuteilung an kleinere Mitgliedstaaten-Behörden. Betrachtet man den Erhalt zentraler Verfahren über die letzten Jahre und über alle Produktgruppen in allen Mitgliedstaaten, so ist erkennbar, dass das PEI in absoluten Zahlen genauso viele zentrale Verfahren als Rapporteur erhalten hat wie das BfArM. Deutschland ist insgesamt an zweiter Stelle hinter UK. Das PEI bewirbt sich seit mehreren Jahren auf eine gleichbleibende Anzahl von ca. 14 Verfahren pro Jahr. Die Erfolgsquote ist dabei schwankend.

Nach der Zulassung werden noch zahlreiche so genannte **Folgeverfahren**, wie z.B. Änderungen (Variations), Erweiterungen (Extensions) oder Erneuerungen (Renewals), bearbeitet. Diese können vom Arbeitsaufwand her an die zentralen Verfahren heranreichen, werden aber nicht immer adäquat von der EMA vergütet. Eine kürzlich durchgeführte Analyse der Gebührenverteilung in Europa zeigte, dass ein Arbeitswert von ca. 50 Millionen Euro jährlich den nationalen Behörden nicht vergütet wird.

Die **dezentralisierten Verfahren (DCP), die Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) und die nationalen Verfahren** sind Zulassungsverfahren, die dezentral bearbeitet werden. Hier ist das PEI nach wie vor stark gefragt und hat bei den dezentralen Verfahren (DCP) und den Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) mehrheitlich die Rolle des federführenden Referenzmitgliedstaates (RMS) inne. Dies ist umso bedeutsamer, als sich der Antragsteller den RMS, anders

als im zentralisierten Verfahren, selbst auswählt. Im PEI haben die nationalen Verfahren nur in bestimmten Bereichen eine wesentliche Bedeutung, weil viele der Arzneimittel in seiner Zuständigkeit generell der zentralen Zulassungspflicht unterliegen. Die Aktivität bei den nationalen Verfahren ist demnach auch schwankend.

Eine steigende Aktivität ist hingegen bei den **nationalen wissenschaftlichen Beratungen** zu verzeichnen. Hier ist das PEI so gefragt, dass es die Nachfrage kaum zeitgerecht befriedigen kann. Aktuell versucht das PEI hier, die Wartezeiten für die Antragsteller zu verkürzen.

Im **Pharmakovigilanzbereich** spielen in Bezug auf zentrale Zulassungsverfahren die Rapportagen für das „Pharmacovigilance Risk Assessment Committee“ (PRAC) eine tragende Rolle. Das PEI nimmt in seinem Produktbereich von Beginn an eine Spitzenposition ein. Auch diese Rapportagen ziehen eine steigende Anzahl von Folgeverfahren nach sich. Zusätzlich waren über 27.000 Verdachtsmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) zu bewerten. 2018 wird diese Zahl möglicherweise noch steigen, da ein neues Online-Verbraucher-meldeportal eingeführt wurde.

Betrachtet man die Entwicklung der Anzahl der **klinischen Prüfungsgenehmigungen** bei BfArM und PEI im Vergleich, so ist über die Jahre eine Zunahme am PEI auf bis zu einem Drittel aller in Deutschland beantragten klinischen Prüfungen und eine Abnahme der Anzahl beantragter klinischer Prüfungen von Arzneimitteln in BfArM-Zuständigkeit zu erkennen. Dies entspricht der aktuellen Marktentwicklung, die einen Anstieg bei der Entwicklung von biomedizinischen Arzneimitteln erkennen lässt.

Die staatliche **Chargenprüfung und -freigabe** ist für das PEI nach wie vor von hoher Bedeutung. Auch die Leitung und Begleitung von **Inspektionen** ist ein wichtiger Tätigkeitsbereich. Hier ist insbesondere ein Anstieg der von der EMA geführten Inspektionen zu verzeichnen, während die Zahl der Inspektionen unter Leitung der Landesbehörden nach wie vor hoch bleibt.

TOP 5 Fach- und Forschungsthemen

Zusammenfassungen und Folien der Vorträge zu den Fach- und Forschungsthemen sind als Anlagen beigefügt.

| | | |
|---|---|---|
| Anlage 5a Abstrakt und Folien TOP 5a CAR T cells: In vivo generation and animal models for toxicity prediction | Anlage 5b Abstrakt und Folien TOP 5b Wirkungsweise des Impfstoff-Wirkverstärkers Flagellin in Fusionsproteinen | Anlage 5c Abstrakt und Folien TOP 5c Abwehr von Viren durch das angeborene Immunsystem |
|---|---|---|

TOP 6 Verschiedenes

- a) Zur Ermittlung des Termins für die nächste Beiratssitzung soll eine Doodle-Abfrage unter den Beiratsmitgliedern gestartet werden. Auch ist wieder ein Vorabendtreffen der Beiratsmitglieder zur Sitzungsvorbereitung geplant.

Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt

Hannover, den

5.4.2019