

*Werte Mitglieder der „Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin“!
Sehr geehrte Interessentinnen und Interessenten der GPMed! Liebe Leser!*

Der Sommer spaltet naturgemäß die Bevölkerung in zwei Lager: die Einen sind zurzeit auf Urlaub und die Anderen sind es nicht. Damit den Verbliebenen dennoch eine kleine Aufmerksamkeit zuteil wird, erscheint unser zweiter Newsletter genau jetzt! Wieder ist „GPMed-ium“ dicht gefüllt mit Informationen über unsere Tätigkeiten und aktuellen Veranstaltungen. Vielleicht bietet das Sommerloch doch Augenblicke zur Lektüre und lädt Sie zu einer unserer kommenden Veranstaltungen ein. Wir würden uns freuen!

Natürlich stellen wir Ihnen unseren Newsletter auch auf unserer [Homepage](#) zum [Download](#) zur Verfügung.

*Es grüßt Sie sommerlich
[Ihr GPMed-Vorstand](#)*

RÜCKBLICK – Veranstaltung am 9. Juni 2016

Registries und Real World Evidence – aber wie?

Neben klinischen Prüfungen der Phasen I-IV sind Real World Evidence Studien nicht mehr aus der klinischen Studien-Landschaft wegzudenken. Über das Thema wird viel geredet und geschrieben, allerdings fehlt es sehr oft an Know How, um diese Studien ordentlich zu planen oder auch nur richtig zu interpretieren. Auch die gesetzlichen Rahmenbedingungen sind nicht sehr eindeutig. Am 9. Juni 2016 fand eine Veranstaltung der GPMed gemeinsam mit dem KKS der MUW zu diesem sehr aktuellen und relevanten Thema im AKH Wien statt.



Dr. Christian Baumgartner, Medical Director Bayer Austria GmbH, Vizepräsident der GPMed Österreich, betonte in seiner Darstellung der Sicht der Industrie, dass die Google Suche von „Real World Evidence“ (RWE) zwar fast 200.000 Ergebnisse bringt, allerdings findet sich selbst auf Wikipedia keine Definition von „Real World Evidence“ oder „Real World Data“. Allgemein kann man Daten als gesammelte Informationen oder Fakten definieren, wohingegen der Begriff „Evidenz“ als die (subjektive) Interpretation von Daten um eine Behauptung zu untermauern zu sehen ist.

Dr. Ilona Reischl, Abteilungsleiterin Klinische Prüfung bei der AGES Medizinmarktaufsicht, beleuchtete in ihrem Beitrag die Sicht der Behörde und stellte fest, dass der Begriff „Register“ weder im EU Recht noch im Arzneimittelgesetz oder Medizinproduktegesetz eigenständig definiert ist, was deren regulatorische Beurteilung schwierig bis unmöglich macht.

Einblick in die Sicht von akademischen Forschern bekam das Auditorium durch den Vortrag von **Univ.-Prof. Dr. Wolfgang R. Sperr** von der Klinischen Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik f. Innere Medizin I, Wien, der Aufbau und Planung eines Registers anhand von Beispielen aufzeigte.

Dr. Karine Sargsyan, Scientific Director of BioPersMed, Medizinische Universität Graz, ist Leiterin der größten Biobank Europas in Graz. Sie hielt abschließend einen Vortrag zum Thema Biobanken, denen als strukturierte Sammlungen von biologischen Materialien und assoziierten klinischen Daten im Zusammenhang mit Real World Evidence immer größere Bedeutung zukommt.

Den vollständigen Veranstaltungsbericht können Sie [hier](#) nachlesen. Von den Vortragenden zur Verfügung gestellte Präsentationen finden Sie im [Mitgliederbereich](#) unserer Homepage unter „Vorträge“.

Die Entwicklung topischer Arzneimittel in der Ophthalmologie – eine besondere Herausforderung

von Dr. Sylvia Nanz

(gekürzt erschienen in der Zeitschrift „Clinicum“; Ausgabe 4/2016)



Topische Arzneimittel haben in der Ophthalmologie einen hohen Stellenwert; ca. 90% der Therapien werden lokal verabreicht. Die Entwicklung und auch die Zulassung solcher Medikamente unterscheiden sich wesentlich von systemisch wirkenden Arzneimitteln – die Besonderheiten des „Organs Auge“ bringen spezielle Herausforderungen mit sich. Einblick in diesen spezifischen Forschungsbereich gibt Prof. Gerhard Garhöfer, Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, Wien.

Das Auge, ein besonderes Organ

Prinzipiell erscheint das Auge geradezu ideal für eine lokale Anwendung von Arzneimitteln. Es ist leicht zugänglich und relativ klein – der Abstand zwischen Hornhaut und der Netzhaut/dem Sehnerv beträgt nur ca. 2,5 cm, andererseits sind die physiologischen Abwehrmechanismen und Barrieren eine große Hürde: Nach Applikation eines Tropfens wird durch das Reflexblinzeln ca. $\frac{3}{4}$ der applizierten Dosis sofort wieder entfernt. Die Verweildauer der restlichen Substanzmenge an der Augenoberfläche beträgt nur wenige Minuten. Maximal 1-7 % der Dosis erreichen die Vorderkammer, eine effiziente Behandlung des hinteren Augenabschnittes ist somit sehr schwierig. Neben schon etablierten Methoden wie einer höheren Viskosität der Tropfen bzw. Applikation mittels Salben wird nun auch mittels neuartiger Technologien versucht, die Verweildauer der Wirkstoffe an der Augenoberfläche zu verlängern. Erste Erfolge gibt es mit hochmolekularen Trägersubstanzen, die durch ihre chemischen Eigenschaften stärker am Auge anhaften (Thiomer-Technologie). Ein weiterer Ansatz sind Formulierungen auf Basis von Liposomen zur Verbesserung der Penetration.

Thema Konservierungsmittel

Ein spezieller Problembereich sind die Konservierungsmittel. Sie erschienen bislang unverzichtbar, um topische Arzneimittel in Multidosisbehältnissen stabil und keimfrei zu halten. Gleichzeitig sind mögliche Langzeitschäden bei chronischem Gebrauch zu bedenken, speziell in Indikationen, die eine lange Therapiedauer oder gar eine lebenslange Therapie erfordern. So beträgt die mittlere Therapiedauer bei Glaukompatienten (grüner Star) ca. 12 bis 15 Jahre. Außerdem zeigen konservierungsmittelfreie Zubereitungen besonders bei Langzeitgebrauch deutlich geringere Raten an lokalen Nebenwirkungen und

verbessern so die Lebensqualität der Patienten. Bisherige Lösungsansätze, um Konservierungsstoffe zu vermeiden, sind das Abfüllen in Einzeldosenbehältnissen sowie auch Möglichkeit, feinste Spezialfilter in Mehrdosenbehältern zu verwenden. Letzteres ist aber nur für wenige Medikamente geeignet, da die Wirkstoffmoleküle selber ja nicht im Filter hängen bleiben dürfen. Alternativen zur Verwendung von Konservierungsmitteln sind somit ein wichtiger Forschungsansatz, der auch von der EMA konkret eingefordert wird.

Spezifische Richtlinien Mangelware

Es gibt in Europa nur wenige spezielle Richtlinien für die Entwicklung topischer Arzneimittel am Auge. Teilweise basieren die Entwicklungsprogramme auf präklinischer und klinischer Entwicklung von Nicht-Ophthalmologika, die Relevanz ist mitunter fraglich. Historisch bedingt werden oft Surrogatparameter für die klinische Prüfung von Arzneimitteln verwendet. So dient beispielsweise der Intraokulardruck als Zielvariable für die Untersuchung von Glaukomtherapien. Allerdings haben etwa 40% der Patienten mit Glaukom gar keinen erhöhten Druck, was die klinische Aussage des (Surrogat) Outcome-Parameters „Senkung des Augendrucks“ relativiert. - Zwar ist der Intraokulardruck ein wichtiger Risikofaktor für die Progression der Erkrankung, trotzdem wäre die Untersuchung von harten klinischen Endpunkten wünschenswert. Der Mangel an konkreten Richtlinien für einen Entwicklungsplan bzw. geeignete klinische Endpunkte oder Surrogatparameter erschwert die Planung erfolgsversprechender Studienprogramme und macht eine frühzeitige Einbindung der Zulassungsbehörden (Medical/Scientific Advice) unerlässlich. Die österreichische Behörde hat gerade in diesem Bereich eine ausgewiesene Expertise, auf die erfolgreich zurückgegriffen werden kann.

Geringe Korrelation zwischen strukturellem und funktionellem Outcome

Eine zentrale Herausforderung für Studienprogramme ist die oft nur schwache Korrelation zwischen anatomischen Endpunkten einerseits und dem funktionellen Ergebnis, dem Sehen, andererseits. Dies ist besonders bei Erkrankungen der Augenoberfläche wie dem „Trockenen Auge“ oder neurodegenerativen Erkrankungen der Sehnerven der Fall. Die neuronalen Verschaltungen in der Netzhaut sind hochkomplex, Auswirkungen sind schwer vorhersagbar. Selbst konkret nachweisbare strukturelle Veränderungen korrelieren häufig nicht mit der tatsächlichen Funktion, also dem Sehen.

Am Beispiel „Trockenes Auge“ zeigt sich diese Problematik konkret so: Aufgrund der Degeneration der sensiblen Nerven besteht eine besonders schlechte Korrelation zwischen subjektiven Beschwerden und Therapieeffekt. Bei erfolgreicher Therapie erholen sich die Nerven, somit kommt es zunächst sogar zu einer Verstärkung des Beschwerdebildes, eine tatsächliche Besserung tritt erst deutlich später auf. Dieser spezielle Verlauf muss bei einer Studienplanung unbedingt berücksichtigt werden, da andernfalls selbst eine potentiell gute Wirkung übersehen bzw. falsch interpretiert wird.

Eine weitere Möglichkeit für zukünftige Surrogat-Endpunkte könnten bildgebende Verfahren bieten. Langzeitnachbeobachtungen, die eine Grundlage für die Validierung dieser Verfahren darstellen könnten, fehlen jedoch häufig, u. a. auch deshalb, weil sich gerade diese Methoden so rasch weiterentwickeln und verbessern: Somit sind Daten aus longitudinalen klinischen Studien durch die schnelle technische Entwicklung oft schon überholt, bevor die Studien beendet werden können. Somit wird eine Validierung eines speziellen Verfahrens extrem erschwert.

Lebensqualität als wichtiger Indikator für neue Therapien

Eine moderate bis schwere Sehbehinderung bedeutet für die Betroffenen eine enorme Einschränkung der Lebensqualität – vergleichbar mit Dialyse oder Halbseitenlähmung. Gleichzeitig ist das Sehen eine sehr subjektive Wahrnehmung und mit objektiven Messparametern nur schwer festzumachen. Der zentrale Wunsch des Patienten ist es, „möglichst gut zu sehen“ (oder zumindest keine Verschlechterung wahrzunehmen), was aber nun „gut“ bedeutet, ist subjektiv. Messbare Parameter wie Augeninnendruck oder Erscheinungsbild des Augenhintergrunds korrelieren oft nur wenig mit dem subjektiven Seh-Empfinden des Patienten. Eine gezielte Abfrage subjektiver Parameter und speziell auch der Lebensqualität der

Patienten im Rahmen jedes klinischen Entwicklungsprogramms wären wünschenswert. Und auch absolut notwendig, um einen konkreten Anhaltspunkt für den „Wert“ einer neuen Therapie zu bekommen. Gerade für den späteren Marktzugang bzw. die Erstattung sind solche Daten unerlässlich.

Besonderheiten beim klinischen Entwicklungsprogramm

Klassische Phase 1 Studien zur Pharmakokinetik/-dynamik sind bei topisch applizierten Wirkstoffen am Auge schwer durchführbar; diese Daten werden primär im Tierversuch erhoben. Lediglich für Substanzen, bei denen ggf. eine systemische Resorption relevante medizinische Effekte auslösen könnte, werden Plasmaspiegel bestimmt (z. B. Beta-Blocker, Immunsuppressiva). Potentielle unerwünschte systemische Effekte werden gezielt mituntersucht. – Ein entsprechend umgekehrtes Prinzip wird für alle systemisch verabreichten Medikamente, die potentiell retinotoxische Effekte haben könnten, angewandt. Hier ist ebenfalls eine gezielte Abklärung dieser Fragestellung bereits in Phase 1 Studien notwendig, ein klassischer Kooperationsbereich für die Abteilung der Ophthalmo-Pharmakologie mit anderen klinischen Bereichen. In der Phase 2, bei der Untersuchung der geeigneten Dosierung, liegt der Schwerpunkt neben der Überprüfung des Therapiekonzeptes auf den lokalen Effekten und Nebenwirkungen am Auge. Sonstige Grundprinzipien wie Proof-of-Concept sowie Phase 3 Studien zum Wirkungsnachweis unterscheiden sich nicht grundsätzlich von der Entwicklung sonstiger Wirkstoffe.

Spezialfall Generika in der Ophthalmologie

Das Standardverfahren für Generika, der Nachweis der Bioäquivalenz am Menschen, ist für topische Arzneimittel – eben wegen der fehlenden (und auch nicht erwünschten) systemischen Resorption nicht anwendbar. Eine Bioäquivalenz im Tierversuch ist nur bedingt aussagekräftig. Somit ist eine Zulassung aufgrund von Bioäquivalenzdaten in der Augenheilkunde nicht möglich. Stattdessen muss der Nachweis erbracht werden, dass die Formulierung des Generikums sehr ähnlich zum Originalpräparat ist. Prinzipiell können Unterschiede in vielen Bereichen vorhanden sein (pH-Wert, Viskosität, Gehalt an Konservierungsmitteln, Zusatzstoffe, Applikationsvolumen etc.) und potentielle Auswirkungen auf klinischen Effekt und Nebenwirkungsspektrum haben. Eine Zulassung erfolgt, wenn die Formulierung des Generikums „ähnlich genug“ ist, wobei eine exakte Konkretisierung dieser Ähnlichkeit nicht vorliegt. Nur für den Fall, dass diese „ausreichende“ Ähnlichkeit nicht gegeben ist, wird eine klinische Studie zum Wirksamkeitsnachweis gefordert.

Forschungs-Schwerpunkte der Abteilung Ophthalmo-Pharmakologie

sind u. a. Glaukom, trockenes Auge und vaskuläre Veränderungen am Augenhintergrund. Ein Fokus der akademischen Studien liegt auf der Erforschung verschiedenster Aspekte des Blutflusses am Auge, da eine abnorme Durchblutung des Augenhintergrunds eine wesentliche Ursache vieler Augenkrankheiten ist. Neben der klinischen Prüfung neuer Arzneimittel bzw. Medizinprodukten vor allem in frühen Phasen werden laufend neue Untersuchungsmethoden und Geräte wie z.B. auf dem Gebiet der Optischen Kohärenztomographie entwickelt bzw. weiterentwickelt – nicht zuletzt deshalb besteht das Team an der Abteilung sowohl aus Medizinern als auch aus Physikern.

VERANSTALTUNGSANKÜNDIGUNG:

Die nächste GPMedia-Veranstaltung zum Thema

Krisenmanagement im Rahmen von Klinischen Studien

findet am **15. September 2016 ab 15 Uhr im AKH Wien** statt.

Unter anderem wird es einen Vortrag von **Mag. Johannes Angerer** zum Thema „**Kommunikation in der Krise**“ geben, des weiteren wird **Univ.-Doz. Dr. Martin Brunner** der Frage „**Tod in Phase I - vermeidbar?**“ nachgehen. Abgerundet wird der Nachmittag durch „**Die Sicht der Medien**“, die **Ernst Mauritz** vom Kurier erläutern wird.

Im Anschluss an die Vorträge laden wir zu einem „Get-together“ mit Knabberereien und Getränken, um in lockerer Atmosphäre Möglichkeit zum Gedankenaustausch und zur Diskussion mit den Vortragenden zu geben.

Die Einladung mit allen Informationen zur Anmeldung finden Sie [hier](#).

Direkt zur Veranstaltung anmelden: [Anmeldeformular](#)

IN EIGENER SACHE...

WIR SAGEN DANKE!

Unsere Veranstaltungen finden in Kooperation mit dem **Koordinationszentrum für Klinische Studien (KKS)** an der Medizinischen Universität Wien statt. Für die gute Zusammenarbeit möchten wir uns an dieser Stelle ganz herzlich bedanken!

SAVE THE DATE:

Supplements – Nutzen und Bedeutung

Donnerstag, den 17. November 2016 ab 15 Uhr im AKH Wien

Nähere Informationen zu Programm und Anmeldung finden Sie im nächsten Newsletter sowie ab Mitte Oktober 2016 auf unserer Homepage unter www.gpmed.at.

Hinweis: Die Veranstaltungsankündigungen und zahlreichen Aktivitäten unserer Deutschen Partnergesellschaft DGPharMed finden Sie [hier](#).

IMPRESSUM

Herausgeber

Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.

Stella-Klein-Loew-Weg 17, 1020 Wien

ZVR Nr.886668345

Präsident: Dr. Wolfgang Bonitz

office.gpmedaustria@gmail.com

Mehr über die GPMedia finden Sie unter www.gpmed.at

Wenn Sie sich vom Newsletter-Service abmelden möchten, klicken Sie bitte [hier](#).

Falls Sie Fragen haben, können Sie gerne jederzeit [Kontakt](#) mit uns aufnehmen.