

Reform des Europäischen Zulassungssystems

Perspektiven für nationale Zulassungsbehörden

Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim

**Präsident des
Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte**

Das Marktgeschehen steuernde Instanzen



- Bedarf (Krankheit)
- Forschung + Entwicklung (Therapieansatz/Substanz)
- Markt (rare diseases/orphan drugs)

- **Arzneimittelzulassung (Qualität, Wirksamkeit und indikations-bezogene positive Nutzen-Risiko-Bilanz)**

- **Negativliste**
- **Positivliste**
- **Arzneimittelrichtlinien**
- **Festbeträge**

Zulassungsverfahren

Gesetzliche Grundlagen

-  Richtlinien, Verordnungen, Veröffentlichungen in der EU
-  Arzneimittelgesetz (AMG)

Zulassungsverfahren für Arzneimittel in Deutschland

Zentrales Verfahren nach Verordnung (EWG) Nr. 2309/93

Dezentrales Verfahren nach Richtlinien 75/319/EWG

**Nationales Verfahren mit neuen Stoffen und mit bekannten Stoffen
nach § 21 & § 25 in Verbindung mit § 49 AMG**

Nationales Verfahren mit bekannten Stoffen

Standardzulassung nach § 36 AMG

Parallelimportzulassung

Nachzulassung nach § 105 AMG*

„Lebenszyklus“ eines Arzneimittels

Zulassung

Markteinführung

Therapieoptimierung

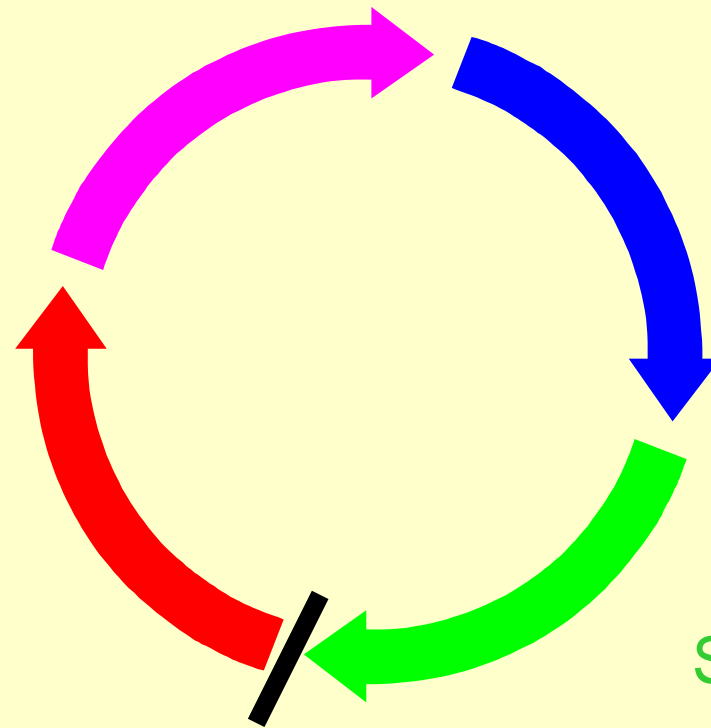
Entwicklung

Standardtherapie

Forschung

Bedarf

Verlängerung



Lebenszyklus eines Arzneimittels (national)

Entwicklung eines Arzneimittels (GMP, GLP, GCP §40,41 AMG)

Antrag auf Zulassung des Arzneimittels § 21 AMG

Zulassung nach § 25 AMG

Meldung nach § 29 Abs. 1 AMG alle 6 Monate im Jahr 1/2

Erfahrungsbericht nach
§ 49 Abs. 6 AMG **Änderungsanzeige** Ende Jahr 2

Meldung nach § 29 Abs. 1 AMG einmal jährlich im Jahr 3/4/5

Verschreibungspflicht
nach § 49 / 48 AMG **Änderungsanzeige** Ende Jahr 5

Verlängerung der Zulassung
des Arzneimittels Ende Jahr 5

Verfahren der Arzneimittelzulassung in Europa: Entwicklung

- ➔ Europäische Verfahren des ersten Generation (*Vergangenheit*)
 - Multi State
 - Konzertierung
- ➔ Europäische Verfahren der zweiten Generation (*Gegenwart*)
 - Nationale Erstzulassung / Gegenseitige Anerkennung
 - Zentrale Zulassung
- ➔ Europäische Verfahren der dritten Generation (*Zukunft*)
- ➔ **neue Stoffe nur zentral ?**
- ➔ **Zukünftige Bedeutung nationaler Verfahren ?**
- ➔ **§ 49 abschaffen ! ?**



Arzneimittel in der EU Regulation 2000

- ➔ **Abstimmung Zentrale / MR-Verfahren**
 - **Zugangsmöglichkeit**
 - **Flexibilität**
 - **Entscheidungsprozesse**
 - **Daten Schutz**
- ➔ **Verbesserung der Zentralen Verfahren**
- ➔ **Verbesserung der MR-Verfahren**
- ➔ **Verbesserung der referral / arbitration / appeal Verfahren**
 - **Prozedurale Sicherheit**

*EU-Kommission
λ Legislative

*EMA
λ Administration

*komp. Behörden der MS
λ wiss. Bearbeitung

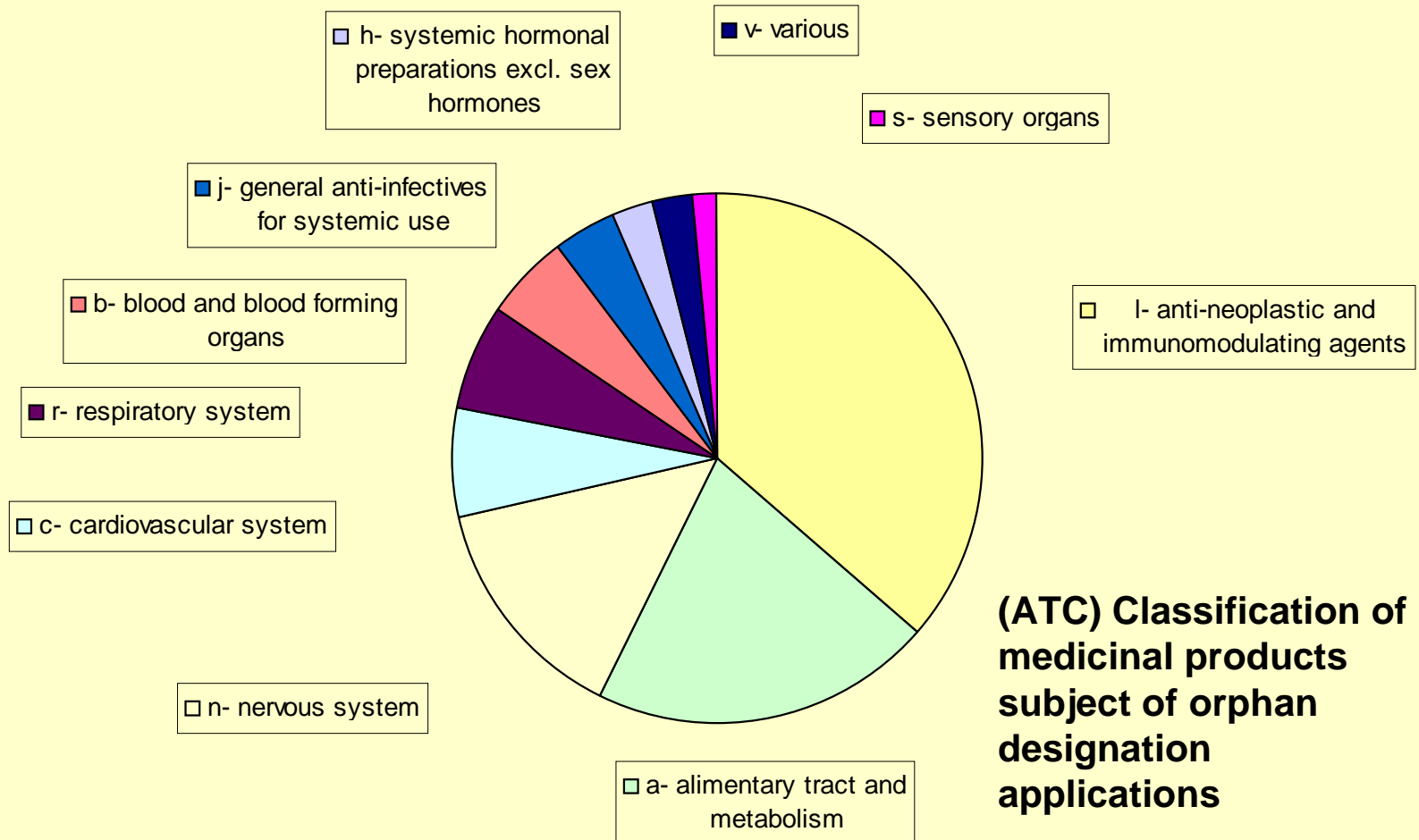
Arzneimittel in der EU: Orphan Medicinal Products

- Regulation 141 / 2000 (EC)
- Commission Regulation 847 / 2000 (EC)
- Guideline ENTR / 6283 / 00

Format and Content of Applications for Designation as Orphan Medicinal Products

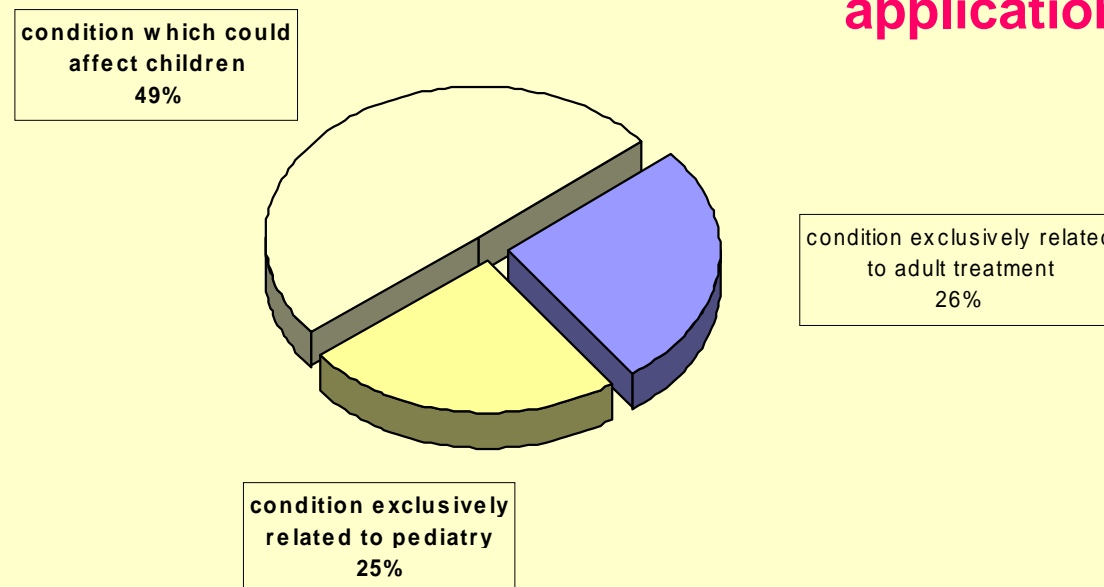
- ★ Humanarzneimittel
- ★ **Seltene Krankheit**
 - (≤ 5 / 10 000)
 - (> 5 / 10 000 = return of investment?)
- ★ COMP Klassifizierungsvorschlag / Kommissionsentscheidung
 - Nach MA 10 Jahre Exklusivität (Aufhebbar nach 6 Jahren)
 - Protokollberatung durch die EMEA
 - **Direkter Zugang zum Zentralen Verfahren**
 - Möglichkeit der Gebührener niedrigung
 - Priorität in EU Forschungsprogrammen

Orphan Medicinal Products in the EU



Orphan Medicinal Products in the EU

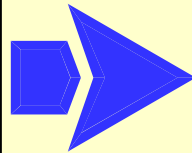
Children and orphan designation applications





Vorschläge der EU-Kommission zur Änderung der EU-Gesetzgebung

zentral

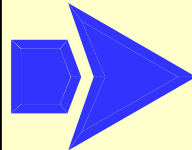


**Council Regulation
(EEC) No 2309/93
Annex**

Part A - Biotechs

Part B gestrichen = Neue Arzneimittel **obligatorisch?**

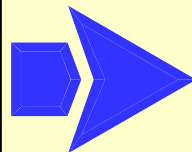
dezentral



Generika

**zentrale und dezentrale
Line-extension**

national



**Zulassung nur in einem Mitgliedstaat;
Bibliographische Zulassung;**

Gesetzesvorhaben der Kommission

- Verschiebung oder Veränderung der Optionalität zentral / dezentral
- Institutionalisierung eines Mutual Recognition Komitees
- Mutual Recognition Verfahrensverbesserungen
- **Abschaffen der Verlängerung ???**

? **Definitionen**

- **neuer Stoff**
- **öffentliche Gesundheit**
- **relevantes öffentliches Gesundheitsrisiko**

? **Verbesserung des Entscheidungsprozesses und andere Vereinfachungen ("better regulation")**

? **Postmarketing Pharmacovigilance**

Optionalität zentral - dezentral

Szenarios

- Festlegung eines obligatorisch zentralen Bereiches
(der Rest wird optional)
- obligatorisch optional
- Festlegung eines obligatorisch dezentralen Bereiches
(der Rest wird optional)

Die normative Kraft des Faktischen

Obligatorisch vs. Optional

Gründe für einen obligatorisch festzulegenden zentralen Bereich:

- **Neue Techniken / Technologien**
- **Neue therapeutische Substanzklasse / Prinzipien**
- **Andere Gründe, die eine wissenschaftlich abgestimmte
Meinungsbildung (CPMP) erfordern**

Allen anderen Bereichen wird die Flexibilität der Option eröffnet

Damit sind biotechnologisch hergestellte Arzneimittel an sich und die Einstufung als "neuer Stoff" keine zwingenden Gründe für eine Klassifizierung in Teil A der Reg. 2309/93

Zentrales Verfahren – Anerkennung – nationales Verfahren

Gemeinsamkeiten

- wissenschaftliche Beratung
 - Regulatory Affairs Diskussion / Pre-Submission
 - Antragsbearbeitung
 - Zulassung
-
- Variation / Extension
 - Pharmacovigilanz
- ? Verlängerung oder PSUR als Risiko/Nutzen-update
(z.B. Rücknahme veralteter claims)

Zentrales Verfahren

Verbesserung / Verkürzung des Entscheidungsverfahrens

- **CPMP Opinion plus Annexe in Englisch**
- **Erstellung der Übersetzungen durch den Antragsteller**
- **Kontrolle der Texte durch die nat. Behörden (bezahlt !)**
(enger Spielraum zur Sprachausgestaltung einheitlicher Texte)
- **Parallele Einschaltung der Standing Committee Mitglieder**

? Verfahren in der Kommission (Zeiten in den letzten 6 Jahren !)

? Abgabe des Verfahrens

- an den Ministerrat

- an das Pharmaceutical Committee / Mitgliedstaaten

"Schwerwiegendes gesundheitliches Risiko"

Notwendigkeit der Definition

- λ sind nationale Ansichten / Definitionen von Fall zu Fall und von Land zu Land immer identisch?
- λ sind nationale Ansichten immer objektiv?
- λ sind nationale Ansichten u.a. historisch bedingt?
- λ sind nationale Ansichten geeignet, europäische Harmonisierung / single market abzulösen?
- λ sind nationale Ansichten für zu Hause oder werden sie auch anderen Ländern angeboten / zugemutet?

Fazit: Eine europäische Definition ist dringend geboten. Sie kann nur unter Einbeziehung aller 'Interested Parties' von der Kommission entworfen werden.

Zukünftige Europäische Verfahren

- "Premium-Produkte" für Innovatoren Ô zentrale Verfahren
- "Brot- und Butter-Produkte" Ô MRFG Verfahren
 - Nachahmer
 - der Innovation entwachsene Produktklassen
 - OTC's
 - Generics
 - ausgewählte Phyto-Arzneimittel

Vom bisherigen ausbalancierten Status der Zuordnung (zentral/dezentral) über Neujustierung zu einem verschobenen Status der Zuordnung der weiterhin balanciert ist.

„Diamonds are for ever ! (Premiums not !)“

Arzneimittel in der EU Zentrale Verfahren

- ➔ **CPMP mit Unterstützung von:**
 - EMEA Sekretariat
 - Working Parties
 - Therapeutic Assessment-Teamsguidelines, scientific advice, Antragsbearbeitung
- ➔ **EU-Kommission**
 - (Delegation der) Zulassungsentscheidung
 - Borderline Products
 - Medizinprodukte
 - GCP
- ➔ **Mitgliedsstaaten**
 - Verfügbarkeit bestmöglicher Experten
- ➔ **Transparenz**
 - Inhaltliche Begründungen
 - Entscheidungswege

Defizite durch Zentralisierung der Zulassungsverfahren

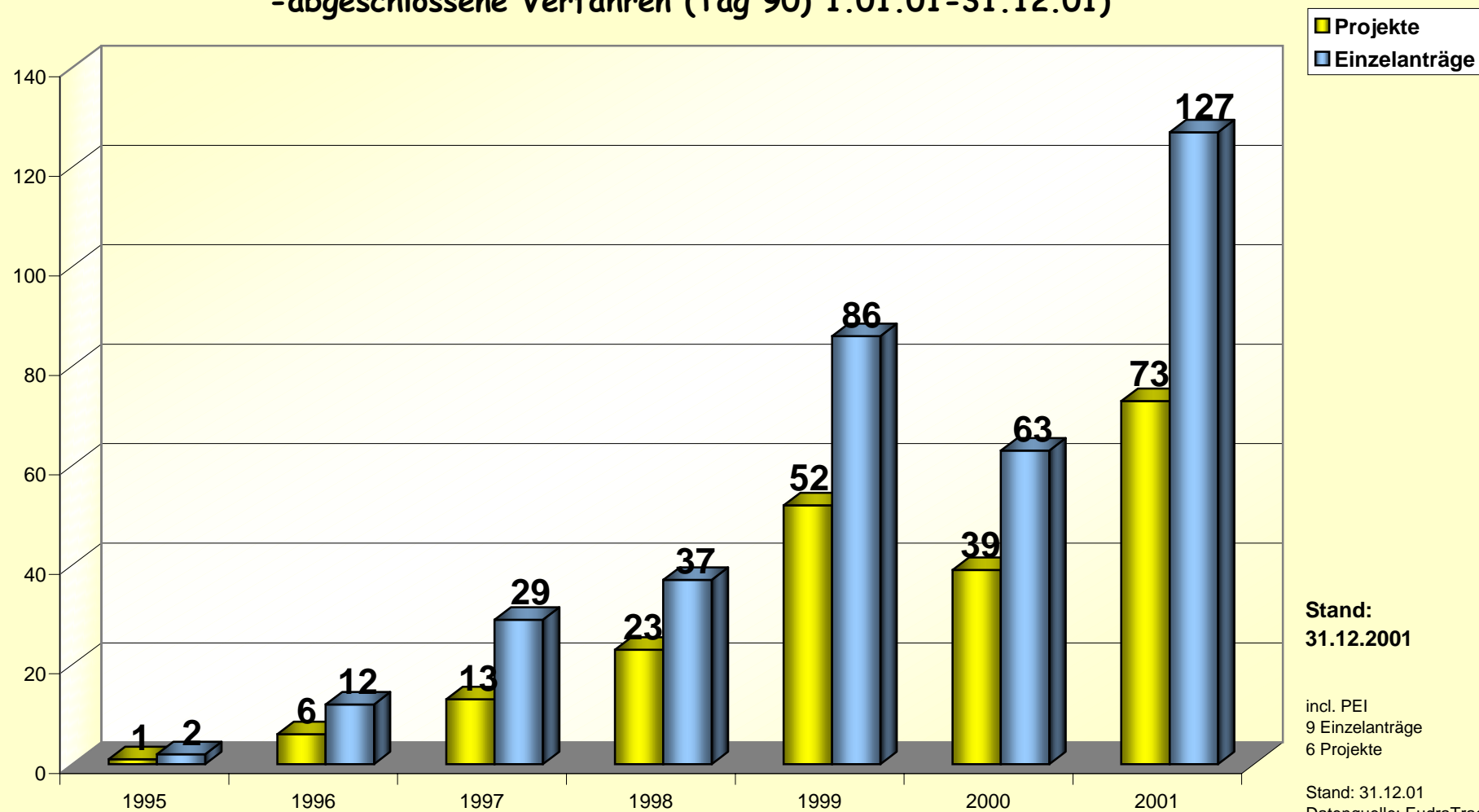
- Hemmung der Entwicklung innovativer Produkte durch den Mittelstand
 - firmeninterner Aufbau von Kapazitäten für die Bearbeitung zentraler Verfahren
 - firmeninterne Kosten für Betreiben zentraler Verfahren
 - Gebühren für zentrale Verfahren

Defizite durch Zentralisierung/Globalisierung der Produktentwicklung und -pflege

- Verlust der nationalen Identifikation
 - akademische Forschung
 - Produktentwicklung
 - Zulassungssystem
 - Marketing/Produktpflege
 - Arzneimittelsicherheit

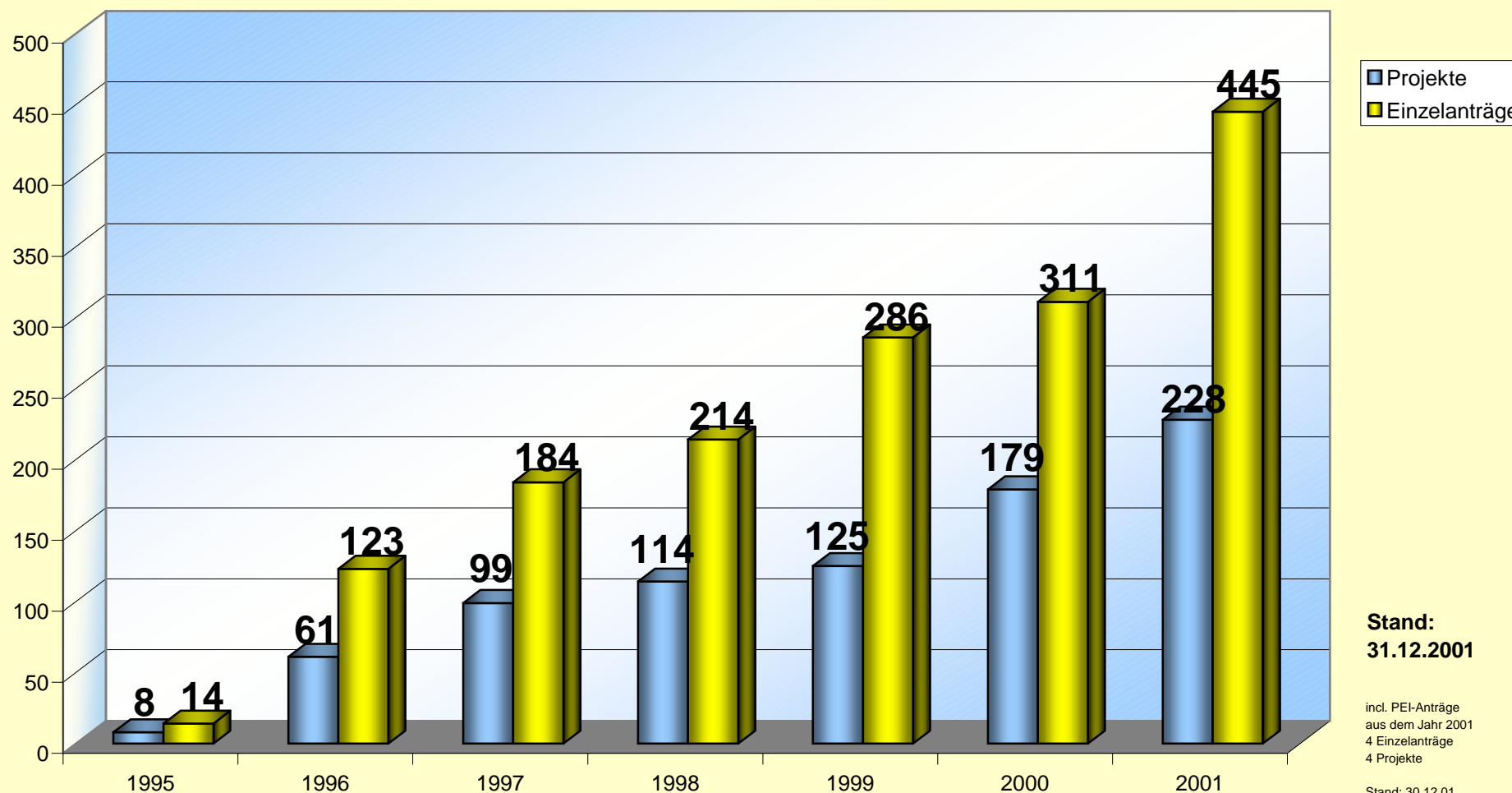
Deutschland als 'Reference Member State'

- abgeschlossene Verfahren (Tag 90) 1.01.01-31.12.01



Deutschland als 'Concerned Member State'

- abgeschlossene Verfahren (Tag 90) 1.1.01-31.12.01



Stand:
31.12.2001

incl. PEI-Anträge
aus dem Jahr 2001
4 Einzelanträge
4 Projekte

Stand: 30.12.01
Datenquelle: EudraTrack

Arzneimittel in der EU Dezentrale Verfahren (Mutual Recognition)

➔ Mutual Recognition

- gesteuert von den Mitgliedstaaten
Referenz Mitgliedsstaat (RMS)
Beteiligte(r) Mitgliedsstaat(en) (CMS)
- Zugangskriterien / Absichten

➔ MRFG

- MRFG Sekretariat
- Unterstützung durch Heads of Agencies (HOA)

➔ Experten

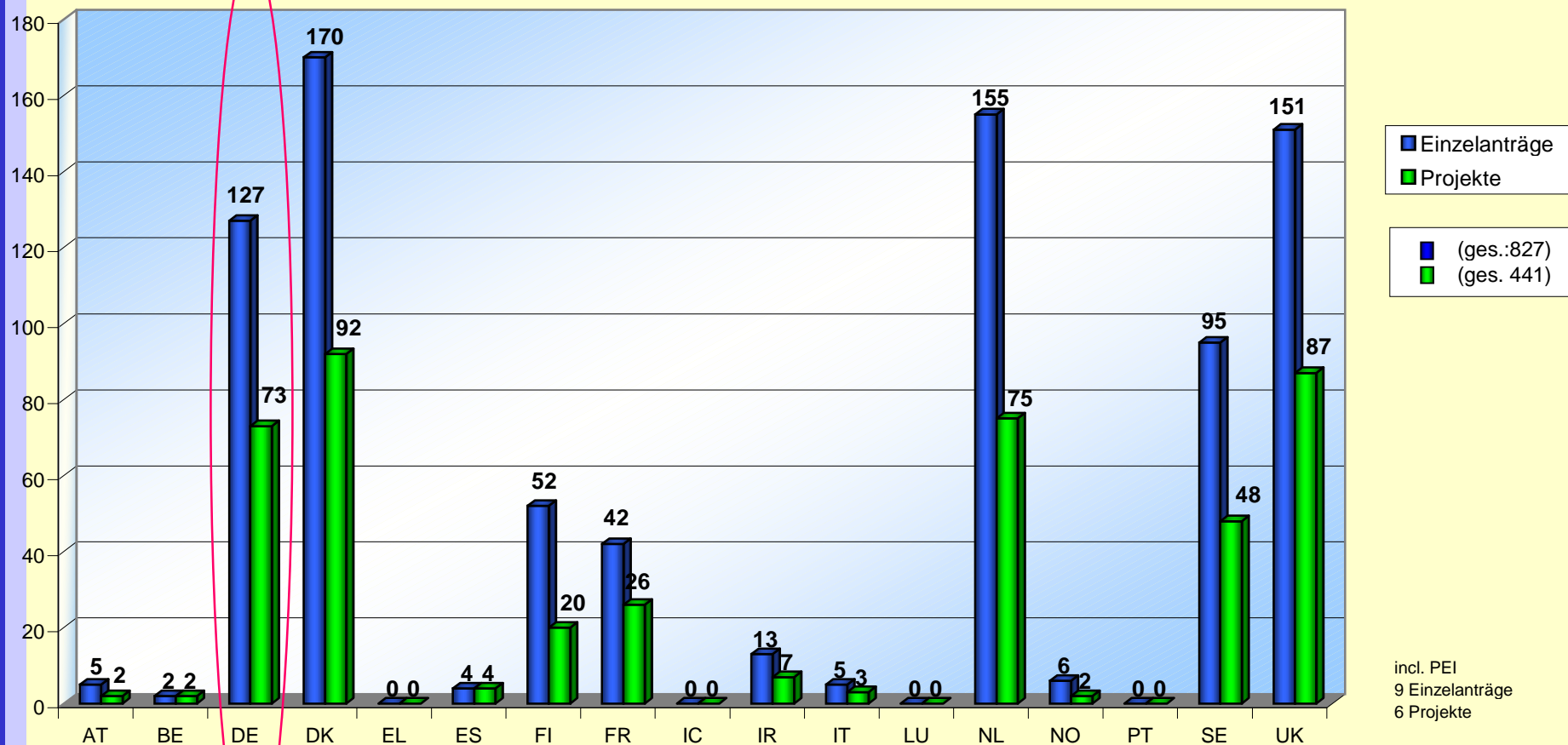
- Gemeinsame Nutzung mit CPMP
- CPMP Working Parties

➔ Transparenz

- Pressemitteilungen / Berichte
- Best Practice Guide
- Mutual Public Assessment Report

Übersicht der 'Reference Member States' im dezentralen Verfahren

- abgeschlossene Verfahren (Tag 90) 1.01.01-31.12.01 -

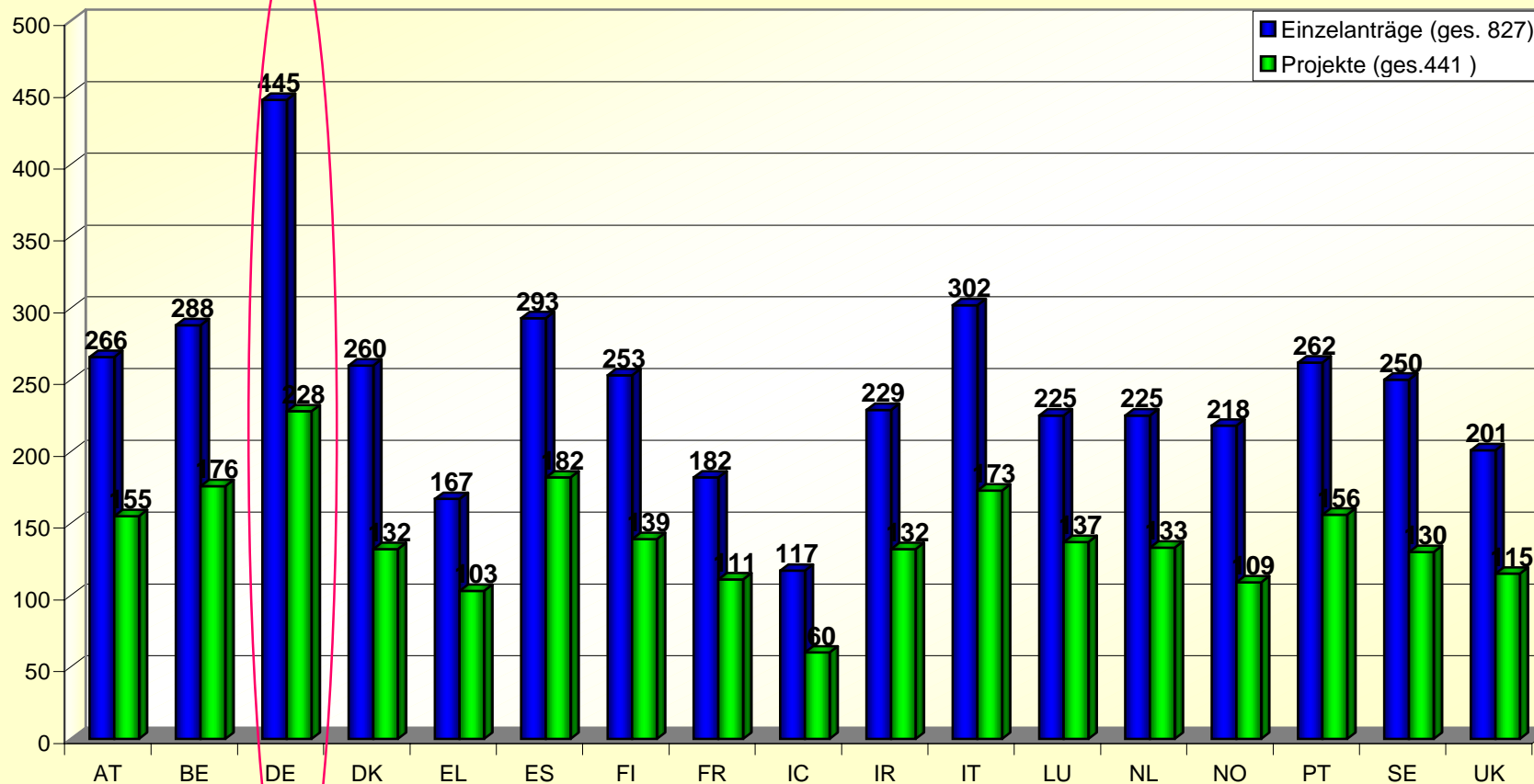


incl. PEI
 9 Einzelanträge
 6 Projekte

Stand: 31.12.01
 Datenquelle: EudraTrack

Übersicht der 'Concerned Member States' im dezentralen Verfahren

- abgeschlossene Verfahren (Tag 90) vom 1.1.01-31.12.01-



incl. PEI-Anträge
 aus dem Jahr 2001
 4 Einzelanträge
 4 Projekte

Stand: 30.12.01
 Datenquelle: EudraTra

Defizite: Zersplitterung der nationalen Regulierungs und Überwachungskompetenzen

- Bundesministerien (BMG, BMVL)
- Nachgeordnete Bundesoberbehörden (BfArM, PEI, BGVV)
- Landesministerien
- Regierungspräsidien
- Staatsanwaltschaften
- Gesundheitsämter

Defizite BfArM

- Lange Bearbeitungszeiten
- Inhaltliche Kontinuität/Fluktuation
- Wissenschaftliche Kompetenz ?
- Anzahl der Generikaanträge
- Änderungsanzeigenflut
- Nachzulassung

Wunschposition des BfArM

„full-provider“

Wissenschaftliche Expertise

Effektives und effizientes Zulassungssystem

Kundenorientierung

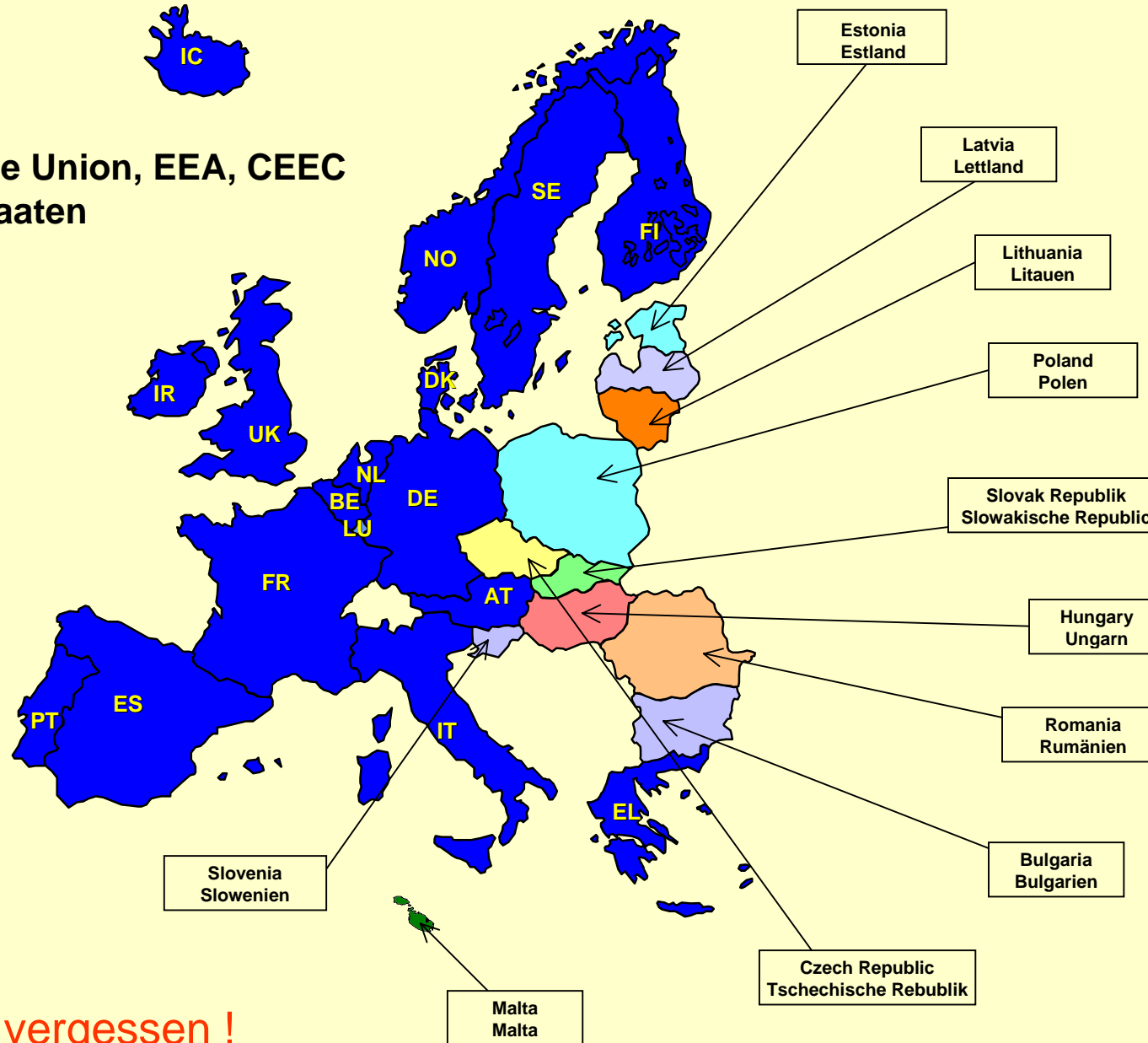
Wissenschaftliche Kooperation mit
anderen Regulierungsbehörden

Erfüllung europäische und
internationale Standards

Aufbau eines weltweiten

Pharmakovigilanz-Netzwerkes

Europäische Union, EEA, CEEC Mitgliedsstaaten



...und nicht vergessen !

Danke für die Aufmerksamkeit !