



Niels Eckstein

# Arzneimittel- Entwicklung und Zulassung

2. AUFLAGE



Deutscher  
Apotheker Verlag





Niels Eckstein

---

# Arzneimittel – Entwicklung und Zulassung

Für Studium und Praxis

Von Niels Eckstein, Pirmasens

Unter Mitarbeit von

Jürgen Barth, Antje Bock, Yvonne-Beatrice Böhler,  
Bianca Bohrer, Susanne Brendler-Schwaab,  
Dorothee Dartsch, Harald Enzmann, Maren Flügel,  
Bodo Haas, Daniela Kiefer, Nils Lilienthal, Vladlena Pfeifer

2., neu bearbeitete und erweiterte Auflage

Mit 55 Abbildungen und 43 Tabellen



Deutscher  
Apotheker Verlag

## Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

## Adresse des Autors

Prof. Dr. Niels Eckstein  
Leiter des Studiengangs der angewandten Pharmazie  
Regulatory Affairs/Pharmacology  
Hochschule Kaiserslautern, Standort Pirmasens  
Carl-Schurz-Str. 10–16  
66953 Pirmasens

Alle Angaben in diesem Werk wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können der Autor und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek. Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <https://portal.dnb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werks außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

2. Auflage 2018

ISBN 978-3-7692-6992-5 (Print)

ISBN 978-3-7692-7141-6 (E-Book, PDF)

© 2018 Deutscher Apotheker Verlag  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
[www.deutscher-apotheker-verlag.de](http://www.deutscher-apotheker-verlag.de)  
Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen  
Druck und Bindung: Ruksaldruck, Berlin  
Umschlagabbildung: Daniel Coulmann/adobe Stock  
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

## Vorwort

---

Mit Freude und Erleichterung haben wir als Autorenkonsortium die Akzeptanz der Leser nach Veröffentlichung der ersten Auflage zur Kenntnis genommen. Als Hauptautor haben mich viele wohlwollende Anregungen und Verbesserungsvorschläge erreicht, die ich gemeinsam mit den neu hinzu gekommenen Autorinnen und Autoren gerne in der zweiten Auflage umgesetzt habe. Die Verbesserungsvorschläge bezogen sich insbesondere darauf, dass vielen Lesern der Gesamtbereich der pharmazeutischen Qualität, GMP, Qualifizierung und Validierung u. a. m. zu kurz gekommen war. Ein Großteil der neu aufgenommenen Inhalte bezieht sich daher auf diesen Bereich. Zudem wurden alle bereits vorliegenden Kapitel von langjährig ausgewiesenen Experten in ihren jeweiligen Fachgebieten überarbeitet und aktualisiert. Für die Mitarbeit, die alle Autoren mit viel Engagement betrieben haben, bedanke ich mich sehr herzlich.

Fast kann man sagen, dass sich die Regulatorik „wie immer“ in einer Zeit des Umbruchs befindet. Der stetige Wandel von *Guidelines*, *Regulations* und *Directives* macht einen Großteil des Reizes der Arzneimittelentwicklung aus und ist ein Alleinstellungsmerkmal der Regulatorik gegenüber den Naturwissenschaften mit ihren stets geltenden Gesetzmäßigkeiten. Auch diese Auflage ist letztendlich eine regulatorische Momentaufnahme und beinhaltet einen Ausblick auf kommende Neuerungen: im Umfeld der klinischen Prüfung steht die Umstellung diverser *Directives* auf die *Clinical Trial Regulation* (CTR) an und nach den ersten Erfahrungen mit der frühen Nutzenbewertung nach AMNOG werden mit dem GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) verschiedene Nachjustierungen vorgenommen, um nur zwei prominente Innovationen der regulatorischen Landschaft zu beleuchten. Der Wandel ist derart konstant in der Guideline getriebenen Zulassungswelt, dass pharmazeutische Unternehmer oftmals Mitarbeiter allein dafür abstellen, Neuerungen zu sichten, hinsichtlich ihrer Relevanz zu bewerten und Abteilungen des Unternehmens zu schulen: *Regulatory Intelligence* avanciert zu einem eigenständigen Berufsbild.

Zudem möchte ich an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen und mich bei meinen Studierenden als Adressaten dieses Buchs bedanken für viele interessierte und kritische Nachfragen: Ihr beruflicher Erfolg ist uns als Autoren Ansporn und Befriedigung.

Pirmasens, im Frühjahr 2018

Prof. Dr. Niels Eckstein

## Vorwort zur 1. Auflage

---

Die Komplexität von Arzneimittelentwicklungsprogrammen und Zulassungsverfahren im Pharmasektor hat in den letzten zehn Jahren stetig zugenommen. Dies liegt zum einen an der Pflicht zur Anpassung an europäische Gesetzgebung und der fortschreitenden Globalisierung des Arzneimittelmarkts. Zum anderen ist die Nutzenbewertung, das sogenannte *Health Technology Assessment* (HTA) im Zuge des zunehmenden wirtschaftlichen Drucks im Gesundheitssystem während der letzten Dekade hinzugekommen. Die Pharmaindustrie hat auf diese regulatorischen Veränderungen mit Rationalisierungen und Personalabbau reagiert. Dieser Personalabbau betrifft auch (oder gerade) Mitarbeiter (vornehmlich Außendienstler), die bisher für einen erfolgreichen *Market Access* im Pharmasektor Pate standen. Aus dem wirtschaftlichen Druck zur Erschließung neuer Märkte, die in der Zukunft eher die Wachstumstreiber sein werden (China, Indien, Südamerika etc.) als die etablierten Märkte (USA, EU), resultiert die Notwendigkeit, nationale und internationale Vorschriften und Behörden für die Zulassung neuer Medikamente zu kennen. Deshalb ist es wichtig, sowohl Studierende als auch bereits in Unternehmen tätige Mitarbeiter (dual Studierende) mit einem praxisnahen Wissen im Bereich Arzneimittelentwicklung auszustatten. Die Lernziele dieses Lehrbuchs sind daher unter anderem:

- zu vermitteln, welche rechtlichen Grundlagen im Bereich *Drug Development* beachtet werden müssen und wie Guidelines in diesen Bereich im Besonderen hineinspielen,
- zu vermitteln, wie ein Zulassungs-Dossier im CTD-Format aufgebaut ist und welche Informationen an welcher Stelle zu finden sind,
- die Akteure und Gremien im Zulassungsbereich vorzustellen,
- die Anforderungen an die Organisation, Struktur und den Aufbau eines Zulassungsdossiers nach Art des CTD zu vermitteln,
- die grundlegenden Anforderungen an Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zu erläutern,
- einen umfassenden Einblick in die nationalen und europäischen Zulassungsverfahren für Arzneimittel (AM) zu geben,
- Verfahren der Pharmakovigilanz vorzustellen und in das *Life-Cycle-Management* eines Arzneimittels einzuführen,
- einen Einblick in die Pharmakoökonomie zu geben und die sogenannte 4. Hürde der Arzneimittelzulassung einzuschätzen,
- Grundlagen des Projekt- und Prozessmanagements und des CRM als Instrumente des Pharma-Marketing vorzustellen.

Die Abschnitte und Kapitel sind kurz gehalten und wenden sich an Studierende und Einsteiger. Sie bauen größtenteils aufeinander auf und sollten daher nacheinander gelesen werden. Redundanzen lassen sich in diesem Kontext nicht vermeiden; würde man alle Redundanzen entfernen, wäre ein leserfreundliches Durcharbeiten einzelner Kapitel ohne ständiges Blättern in Querverweisen nicht möglich. Um dies zu vermeiden, sind Redundanzen daher bewusst nicht vollständig entfernt worden. Eingerahmt als Infoboxen sind wichtige Aspekte, auf die noch einmal gesondert hingewiesen wird, oder Beispiele aus der Praxis. Die Sprache der Arzneimittelzulassung im internationalen Umfeld ist Englisch. Auf viele Fachvokabeln aus dem angloamerikanischen Sprachgebrauch soll und darf daher nicht verzichtet werden. Solche Fachtermini sind kursiv dargestellt.

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>Vorwort</b> .....	<b>V</b>
<b>Vorwort zur 1. Auflage</b> .....	<b>VI</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>XV</b>
<b>1 Arzneimittelrecht und beteiligte Institutionen</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Regulatorische Umgebung</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Europäische Gesetzgebung und ihre Wirkung im nationalen Recht der Mitgliedsstaaten .....	1
1.1.2 Beteiligung der weiteren Länder des Europäischen Wirtschaftsraums .....	2
1.1.3 Internationale Richtlinien mit Wirkung auf europäisches und nationales Pharmarecht .....	2
1.1.4 Deutsches Arzneimittelrecht .....	3
<b>1.2 Beteiligte Institutionen</b> .....	<b>3</b>
1.2.1 European Medicines Agency (EMA) .....	3
1.2.2 Nationale Behörden in Deutschland .....	7
1.2.3 Food and Drug Administration (FDA) .....	7
<b>1.3 Rechtliche Grundlagen der Zulassungsverfahren</b> .....	<b>7</b>
1.3.1 Nationales Verfahren .....	8
1.3.2 Dezentrales Verfahren .....	8
1.3.3 Zentrales Verfahren .....	9
1.3.4 Auf dem Weg zur Zulassung – Interaktion mit den Behörden .....	10
1.3.5 Im Fall der Uneinigkeit .....	10
1.3.6 Life-Cycle-Management – der Lebensweg einer Zulassung .....	10
1.3.7 Pharmakovigilanz .....	11
1.3.8 Paediatric Regulation .....	13
1.3.9 Arzneimittel für seltene Erkrankungen .....	14
<b>1.4 Zulassungsbehörden</b> .....	<b>16</b>
1.4.1 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) .....	16
1.4.2 Paul-Ehrlich-Institut (PEI) .....	17
1.4.3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) .....	18
1.4.4 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) .....	18
1.4.5 Food and Drug Administration (FDA) .....	19
1.4.6 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) .....	19
1.4.7 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) .....	19

<b>1.5</b>	<b>Komitees und Arbeitsgruppen der EMA</b> .....	<b>20</b>
1.5.1	Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) .....	20
1.5.2	Paediatric Committee (PDCO) .....	21
1.5.3	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) .....	21
1.5.4	Ausnahme: Koordinierungsgruppe für MRP- und DCP-Verfahren, human .....	22
<b>2</b>	<b>Zulassungsdossier – Common Technical Document (CTD) ....</b>	<b>23</b>
<b>2.1</b>	<b>Module des CTD</b> .....	<b>23</b>
<b>2.2</b>	<b>Modul 1 des CTD</b> .....	<b>24</b>
2.2.1	Inhaltsverzeichnis .....	25
2.2.2	Antragsformular .....	25
2.2.3	Produktbeschriftung, Fachinformation und Gebrauchsinformation ..	26
2.2.4	Expert's Statement and Signature .....	27
2.2.5	Specific Requirements for Different Types of Applications .....	27
2.2.6	Environmental Risk Assessment .....	27
2.2.7	Information related to Pharmacovigilance .....	27
<b>2.3</b>	<b>Modul 2 des CTD</b> .....	<b>28</b>
2.3.1	Overview .....	28
2.3.2	Clinical Summary .....	28
<b>3</b>	<b>Pharmazeutische Qualität – Modul 3 des CTD</b> .....	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Aufbau des Moduls 3</b> .....	<b>30</b>
3.1.1	Rubrik S: Wirkstoff .....	30
3.1.2	Rubrik P: Arzneimittel .....	31
<b>3.2</b>	<b>Was ist pharmazeutische Qualität?</b> .....	<b>33</b>
<b>3.3</b>	<b>Synthese</b> .....	<b>34</b>
<b>3.4</b>	<b>Arzneibuch</b> .....	<b>34</b>
<b>3.5</b>	<b>Das Active Substance Master File-System</b> .....	<b>36</b>
<b>3.6</b>	<b>Arzneimittelfälschungen</b> .....	<b>37</b>
3.6.1	Ursache und Hintergrund .....	37
3.6.2	Häufig gefälschte Arzneimittelklassen .....	39
3.6.3	Das GPHF-Minilab und Securpharm .....	39
<b>3.7</b>	<b>Die Formalpharmazie</b> .....	<b>40</b>
<b>3.8</b>	<b>Das Prüfpräparat</b> .....	<b>41</b>
<b>3.9</b>	<b>Bioanalytik</b> .....	<b>41</b>
<b>3.10</b>	<b>Qualifizierung von Anlagen in GMP-regulierten Bereichen</b> .....	<b>42</b>
3.10.1	Begriffsbestimmungen mit Praxisbeispielen .....	42
3.10.2	Geräte- und Anlagenklassifizierung (Impact Assessment zur Qualifizierung) .....	43

3.10.3	Prospektive und retrospektive Qualifizierung .....	44
3.10.4	Anforderungen aus Behördensicht und rechtlicher Kontext .....	55
3.10.5	Qualifizierungsdokumente im Überblick .....	57
3.10.6	Risikoanalyse .....	60
3.10.7	Umfassendes QRM-Verfahren .....	60
<b>3.11</b>	<b>Validierung .....</b>	<b>68</b>
3.11.1	Die vier Bereiche der Validierung .....	68
3.11.2	Grundbegriffe der Validierung .....	69
3.11.3	ECP-Validierung (ECP-Methodenvalidierung) .....	75
3.11.4	Validierung nach ICH Q2 (R1) .....	81
<b>3.12</b>	<b>Good Manufacturing Practice – Gute Herstellungspraxis .....</b>	<b>88</b>
3.12.1	Einführung und Begriffsbestimmung .....	88
3.12.2	Geltungsbereiche und Ziele der GMP .....	89
3.12.3	Gesetzliche Grundlagen von GMP .....	89
3.12.4	Inhalt des GMP-Leitfadens .....	91
3.12.5	GMP-Inspektionen und Audits .....	101
<b>3.13</b>	<b>Prospektive Konzepte der pharmazeutischen Qualitätssicherung: Einführung in das Design of Experiments (DoE) .....</b>	<b>102</b>
3.13.1	Begriffsbestimmungen .....	103
3.13.2	DoE: Zielsetzung .....	104
<b>3.14</b>	<b>Pharmalogistik .....</b>	<b>107</b>
3.14.1	Good Distribution Practice – Gute Vertriebspraxis .....	107
3.14.2	Good Storage Practice (GSP) – Gute Lagerungspraxis .....	112
3.14.3	Kühlketten-Logistik .....	114
3.14.4	BTM-Logistik .....	116
3.14.5	Drug Shortage – Lieferengpässe bei Arzneimitteln .....	118
<b>4</b>	<b>Präklinische Studien – Modul 4 des CTD .....</b>	<b>120</b>
<b>4.1</b>	<b>Regulatorisch erforderliche präklinische Studien .....</b>	<b>120</b>
4.1.1	Pharmakologische In-vitro- und In-vivo-Studien .....	121
4.1.2	Sicherheitspharmakologische Studien .....	122
4.1.3	Pharmakokinetische Studien .....	123
4.1.4	Toxikologische In-vitro- und In-vivo-Studien .....	124
<b>4.2</b>	<b>Dosisfindung für First-in-human-Phase-I-Studien .....</b>	<b>127</b>
<b>5</b>	<b>Klinische Prüfung von Arzneimitteln – Modul 5 des CTD .....</b>	<b>130</b>
<b>5.1</b>	<b>Voraussetzungen für klinische Studien .....</b>	<b>131</b>
<b>5.2</b>	<b>Probandenversicherung .....</b>	<b>131</b>
<b>5.3</b>	<b>Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) .....</b>	<b>132</b>

<b>5.4</b>	<b>Sponsor und verantwortliche Prüfer</b> .....	<b>133</b>
<b>5.5</b>	<b>Rechtliche Rahmenbedingungen für Teilnehmer an klinischen Studien</b> .....	<b>133</b>
<b>5.6</b>	<b>Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörde</b> .....	<b>135</b>
<b>5.7</b>	<b>Prüfplan</b> .....	<b>136</b>
<b>5.8</b>	<b>Prüfpräparat nach GMP</b> .....	<b>138</b>
<b>5.9</b>	<b>Die Formalpharmazie</b> .....	<b>139</b>
5.9.1	Kennzeichnung von Fertigarzneimitteln im Vergleich zu Prüfpräparaten: §10 AMG vs. §5 GCP-V .....	139
5.9.2	Kennzeichnung des zugelassenen Prüfpräparats – Sonderfall Handelsware .....	143
5.9.3	Prüfpräparat .....	143
5.9.4	Herstellung von Prüfpräparaten .....	144
<b>5.10</b>	<b>Good-Clinical-Practice-Leitlinie der ICH und Best Practice: Arbeiten nach GxP</b> .....	<b>145</b>
<b>5.11</b>	<b>GCP-Inspektionen</b> .....	<b>146</b>
<b>5.12</b>	<b>Declaration of Helsinki und die Ethikkommission</b> .....	<b>146</b>
<b>5.13</b>	<b>Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)</b> .....	<b>148</b>
<b>5.14</b>	<b>Phasen der klinischen Prüfung</b> .....	<b>149</b>
<b>5.15</b>	<b>Studienarten</b> .....	<b>152</b>
<b>5.16</b>	<b>Ein- und Ausschlusskriterien bei interventionellen klinischen Studien</b> .....	<b>156</b>
5.16.1	Einschlusskriterien (Inclusion Criteria) .....	156
5.16.2	Ausschlusskriterien (Exclusion Criteria) .....	156
<b>5.17</b>	<b>Dokumentation und Management von Nebenwirkungen in klinischen Studien</b> .....	<b>158</b>
<b>5.18</b>	<b>Studiendesign</b> .....	<b>160</b>
<b>5.19</b>	<b>Endpunkte in klinischen Studien</b> .....	<b>163</b>
<b>5.20</b>	<b>Dropout und Withdrawals</b> .....	<b>164</b>
<b>5.21</b>	<b>Umgang mit fehlenden Werten (Missing Values)</b> .....	<b>165</b>
<b>5.22</b>	<b>Confounder und Bias</b> .....	<b>165</b>
<b>5.23</b>	<b>Stratifizierung von Patientenkollektiven</b> .....	<b>166</b>
<b>5.24</b>	<b>Kurzer Exkurs: evidenzbasierte Medizin und Pharmazie</b> .....	<b>167</b>
5.24.1	Grundlagen der klinischen Evidenz .....	167
5.24.2	Was versteht man unter klinischer Evidenz? .....	168
5.24.3	Was kann klinische Evidenz leisten? .....	169
5.24.4	Was kann klinische Evidenz nicht leisten? .....	170

5.24.5	Entwicklung der evidenzbasierten Medizin .....	170
5.24.6	Wer profitiert von evidenzbasierter Medizin? .....	173
<b>5.25</b>	<b>Biowaiver und Extrapolation klinischer Daten .....</b>	<b>175</b>
<b>5.26</b>	<b>Biostatistik, kurz und knapp .....</b>	<b>176</b>
5.26.1	Mittel-, Zentral-, Modalwert .....	177
5.26.2	Streuung .....	178
5.26.3	Häufigkeit .....	178
5.26.4	Intervention und Effekt .....	179
5.26.5	Genauigkeit eines Studienergebnisses .....	181
5.26.6	Konzepte .....	181
<b>6</b>	<b>Dossievorbereitung und Zulassungsarten .....</b>	<b>183</b>
<b>6.1</b>	<b>Abgrenzung der Begriffe .....</b>	<b>183</b>
6.1.1	Registrierung homöopathischer Arzneimittel .....	183
6.1.2	Zulassung von Human- und Veterinärarzneimitteln .....	184
<b>6.2</b>	<b>Vorbereitung eines Zulassungsantrags .....</b>	<b>185</b>
6.2.1	Medical Writing .....	185
6.2.2	Leitlinien .....	186
6.2.3	Leitlinien im regulatorischen Bereich .....	186
6.2.4	Notice to Applicants (NtA) .....	187
6.2.5	Scientific Advice (SA) .....	187
<b>6.3</b>	<b>Zulassungsarten .....</b>	<b>188</b>
6.3.1	Nationale Zulassungsverfahren .....	188
6.3.2	Das zentrale Zulassungsverfahren .....	189
6.3.3	Mutual Recognition Procedure (MRP) .....	192
6.3.4	Dezentrales Verfahren (Decentralized Procedure, DCP) .....	192
6.3.5	Conditional Marketing Authorisation (CMA) .....	193
6.3.6	Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances .....	194
6.3.7	Clock Stop .....	196
6.3.8	Parallelimporte, vereinfachtes Zulassungsverfahren .....	196
6.3.9	Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der Zulassung .....	198
6.3.10	Generika-Zulassungen .....	199
6.3.11	Zulassung von Biosimilars .....	201
6.3.12	Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen .....	206
6.3.13	Standardzulassungen .....	210
6.3.14	Sunset Clause .....	211
6.3.15	Versagen der Zulassung .....	211
6.3.16	Gefährdungshaftung für Arzneimittel .....	212
6.3.17	Arzneimittelentwicklung und -zulassung in den USA .....	214

<b>7</b>	<b>Marktzulassung von Medizinprodukten .....</b>	<b>218</b>
7.1	Klassifizierung .....	218
7.2	Zertifizierung .....	221
7.3	Regulatorische Rahmenbedingungen für Arzneimittel und Medizinprodukte .....	224
7.4	Vigilanz-Verfahren .....	226
7.5	Ist eine Angleichung des regulatorischen Umfelds von Medizin- produkten an Arzneimittel sinnvoll und durchführbar? .....	228
7.5.1	Regulatorische Situation von Arzneimitteln und Medizinprodukten .....	228
7.5.2	Unterschiedliche Klassifizierung und Zulassungsverfahren .....	228
7.5.3	Vorschläge für regulatorische Anpassungen bei Medizinprodukten..	228
<b>8</b>	<b>Lebenszyklus eines Arzneimittels nach der Markteinführung .....</b>	<b>230</b>
8.1	Aufgabe der Pharmakovigilanz .....	230
8.2	Das Spontanmeldesystem .....	231
8.3	Der Periodic Safety-Update Report (PSUR) .....	234
8.4	Das Signalmanagement .....	236
8.5	Der Risk-Management-Plan (RMP) .....	237
8.6	Schulungsmaterialien .....	238
8.7	Studien und Register zur Arzneimittelsicherheit .....	238
8.8	Das Stufenplanverfahren .....	239
8.9	Das Risikoverfahren der Europäischen Union .....	243
8.10	Änderungsanzeigen (Variations und Extensions) .....	245
8.11	Verlängerung der Zulassung (Renewal) .....	246
8.12	Das Pharmakovigilanzsystem .....	247
<b>9</b>	<b>Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG .....</b>	<b>248</b>
9.1	GKV-Arzneimittelmarkt .....	248
9.2	Marktzugang neuer Arzneimittel .....	250
9.3	Regelungskontext und Prozess .....	251
9.4	Bewertung des Zusatznutzens .....	253
9.5	Anforderungen an das Dossier .....	255
9.5.1	Systematische Übersicht (Systematic Review) .....	255
9.6	Bewertung des Dossiers .....	258
9.7	Beratung durch den G-BA .....	259
9.8	Arzneimittelbewertung und -erstattung in Großbritannien .....	259

<b>9.9</b>	<b>Bisherige Erfahrungen und Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>260</b>
<b>9.10</b>	<b>GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG)</b> .....	<b>260</b>
<b>10</b>	<b>Gesundheitswirtschaft im Pharmasektor</b> .....	<b>262</b>
<b>10.1</b>	<b>Arzneimittelinformation</b> .....	<b>262</b>
10.1.1	Primär-, Sekundär- und Tertiärliteratur .....	262
10.1.2	Medizinische Leitlinien .....	264
10.1.3	Seriosität von Arzneimittelinformationen .....	265
10.1.4	Arzneimittelbezogene Informationen aus dem Internet .....	266
<b>10.2</b>	<b>Medikamente in der stationären Abrechnung</b> .....	<b>267</b>
10.2.1	Erlösmanagement von Arzneimitteln .....	267
10.2.2	Fallpauschalen .....	268
<b>10.3</b>	<b>Customer Relationship Management (CRM)</b> .....	<b>272</b>
10.3.1	Aufbau des CRM .....	273
10.3.2	Problemfelder und Kritik des CRM .....	275
10.3.3	CRM im Pharmamarkt .....	275
<b>10.4</b>	<b>Prozess- und Projektmanagement</b> .....	<b>276</b>
10.4.1	Prozessmanagement .....	276
10.4.2	Projektmanagement .....	282
	<b>Literatur</b> .....	<b>287</b>
	<b>Glossar</b> .....	<b>291</b>
	<b>ICH-Guidelines</b> .....	<b>295</b>
	<b>Sachregister</b> .....	<b>305</b>
	<b>Die Autoren</b> .....	<b>317</b>



## Abkürzungsverzeichnis

---

### A

AIMP	Aktive, implantierbare Medizinprodukte
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
AR	<i>Assessment Report</i>

### B

AWB	Anwendungsbeobachtung
BAH	Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit

### C

CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CMS	<i>Concerned Member State</i> , beteiligter Mitgliedstaat
CTA	<i>Clinical Trial Application</i>
CTD	<i>Common Technical Document</i> , Zulassungsdossier
CRO	<i>Clinical Research Organisation</i> , <i>Contract Research Organisation</i>

### D

DCP	<i>Decentralized Procedure</i>
-----	--------------------------------

### E

eCTD	elektronisch eingereichtes CTD
EC	<i>European Commission</i> , Europäische Kommission
EFPIA	<i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>
EK	Ethik-Kommission
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
(früher EMeA)	
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERA	<i>Environmental Risk Assessment</i>
EudraCT	<i>European Clinical Trials Database</i>
EU	Europäische Union

### F

FAT	<i>Factory Acceptance Test</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , US-amerikanische Zulassungsbehörde
FMEA	<i>Failure Mode and Effect Analysis</i> , Fehlermöglichkeitseinflussanalyse

### G

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GCP-VO	GCP-Verordnung
GDP	<i>Good Distribution Practice</i> , gute Vertriebspraxis
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i> , gute Herstellungspraxis
GSP	<i>Good Storage Practice</i> , gute Lagerungspraxis

**H**

HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HWG	Heilmittelwerbegesetz
HWZ	Halbwertszeit

**I**

ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to Treat</i>

**L**

LKP	Leiter der klinischen Prüfung
-----	-------------------------------

**M**

MAA	<i>Market Authorisation Application, Market Authorisation Applicant</i> , Antragsteller
MAH	<i>Market Authorisation Holder</i> , Zulassungsinhaber
MP	Medizinprodukt
MPG	Gesetz über Medizinprodukte
MRP	<i>Mutual Recognition Procedure</i>
MRSD	<i>Maximum Recommended Starting Dose</i> , empfohlene maximale Initialdosis

**O**

OTC	<i>Over the Counter</i> , rezeptfrei, apothekenpflichtig
-----	--

**P**

PatG	Patentgesetz
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIL	<i>Package Information Leaflet</i> , Beipackzettel, Gebrauchsinformation
PSUR	<i>Periodic Safety-Update Report</i>
PU	pharmazeutischer Unternehmer

**Q**

QRM	<i>Quality Risk Management</i>
-----	--------------------------------

**R**

RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> , randomisierte kontrollierte Studie
RIA	<i>Radioimmunoassay</i> , Radioimmunassay
RMS	<i>Reference Member State</i> , Referenzmitgliedstaat

**S**

SAT	<i>Site Acceptance Test</i>
SmPC, SPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> , Fachinformation
SUSAR	<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</i> , Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung

**U**

UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung, Nebenwirkung
UBA	Umweltbundesamt

**V**

VFA	Verband forschender Arzneimittelhersteller
-----	--

**Z**

zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
-----	--------------------------------

# 1 Arzneimittelrecht und beteiligte Institutionen

Dr. Maren Flügel, Prof. Dr. Niels Eckstein

Industriell hergestellte Fertigarzneimittel dürfen in keinem industrialisierten Land ohne eine Zulassung in den kommerziellen Markt eingeführt werden. Mit dem ersten Arzneimittelgesetz (AMG) von 1961 wurden somit die Vereinbarungen der Römischen Verträge von 1957 umgesetzt. Allerdings war diese erste Version des AMG noch lückenhaft. Dies zeigte sich besonders tragisch im Zuge der Contergan-Katastrophe, die ausgerechnet im gleichen Jahr 1961 Verstümmelungen der Gliedmaßen bei Neugeborenen verursachte, deren Mütter mit dem Fertigarzneimittel Contergan® (Wirkstoff: Thalidomid) behandelt worden waren. Nach einem langwierigen Gesetzgebungsverfahren, das von kontrovers geführten Diskussionen begleitet wurde, trat das neue AMG 1976 in Kraft. Es wurde bisher 16-mal novelliert und somit in vielen Punkten dem jeweiligen Stand der Wissenschaft angepasst.

## 1.1 Regulatorische Umgebung

### 1.1.1 Europäische Gesetzgebung und ihre Wirkung im nationalen Recht der Mitgliedsstaaten

Im Zuge der Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (Römische Verträge, 1957) durch die Gründungsländer Frankreich, Niederlande, Italien, Belgien, Luxemburg und der Bundesrepublik Deutschland wurden erste gemeinsame rechtliche Grundlagen vereinbart. Dabei kennt die europäische Gesetzgebung drei Ebenen:

1. primäres Recht, wie die europäischen Verträge,
2. sekundäres Recht, wie EG-Verordnungen und EG-Richtlinien, die auf den europäischen Verträgen basieren,
3. begleitendes Recht (*Supplementary Law*), wie Urteile des Europäischen Gerichtshofs.

Die für die Arzneimittelentwicklung relevanten Rechtsgrundlagen finden sich überwiegend im Bereich des sekundären und begleitenden Rechts:

- EG-Verordnungen (*Regulations*),
- EG-Richtlinien (*Directives*),
- EG-Beschlüsse (*Decisions*).

EG-Verordnungen werden von der Europäischen Kommission verabschiedet und sind unmittelbar in der gesamten EU rechtskräftig. Hier ist z.B. die *paediatric Regulation* (EC/1901/2006) zu nennen, die der fehlenden Untersuchung von Arzneimittelsicherheit und -wirksamkeit bei Kindern entgegenwirken soll (►Kap. 1.3.8).

EG-Richtlinien haben eine geringere Verbindlichkeit. Sie sind nicht unmittelbar rechtskräftig und in allen Teilen verbindlich, sondern definieren ein gemeinsames Ziel. Sie müssen durch Umwandlung in nationales Recht in den Mitgliedsländern in Kraft gesetzt werden. Das deutsche Arzneimittelgesetz basiert auf EG-Richtlinien. Die zahlrei-

chen Novellierungen beruhen ebenfalls weitgehend auf neuen oder novellierten EG-Richtlinien.

EG-Beschlüsse sind verbindlich für den Adressaten, wie der Beschluss zur Erteilung einer Zulassung im zentralen europäischen Verfahren für den jeweiligen Antragsteller (► Kap. 6.3.2).

Darüber hinaus gibt es Leitlinien (*Guidelines*), die auf der Basis des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis in einem Gebiet Vorgaben für die Bearbeitung bestimmter Fragestellungen machen. Von diesen Vorgaben kann nur mit einer guten wissenschaftlichen Begründung abgewichen werden (z. B. weil sie für eine bestimmte neue Substanz nicht zutreffend sind).

### 1.1.2 Beteiligung der weiteren Länder des Europäischen Wirtschaftsraums

Island, Norwegen und Lichtenstein gehören wie die Länder der Europäischen Union dem Europäischen Wirtschaftsraum an, d. h. sie sind an der *European Free Trade Association* (EFTA) beteiligt. Um sich nicht vom europäischen Arzneimittelmarkt zu isolieren, haben diese Länder beschlossen, sich dem europäischen Zulassungsverfahren anzuschließen. Insbesondere haben sie sich verpflichtet, Entscheidungen der EU-Kommission hinsichtlich zentraler Zulassungsverfahren korrespondierend in nationales Recht zu übernehmen (EU Decision No. 74/1999 of the EEA Joint Committee).

Im Fall Lichtensteins ist dies von besonderer Bedeutung, da es weder territorial noch organisatorisch vollständig unabhängig von der Schweiz agieren kann. Die Schweiz erkennt aber europäische Zulassungsverfahren nicht automatisch an.

### 1.1.3 Internationale Richtlinien mit Wirkung auf europäisches und nationales Pharmarecht

**Good X Practice:** Der Oberbegriff **GxP** steht für die Good X Practice in verschiedenen Bereichen. Hinsichtlich der Arzneimittelentwicklung sind dies vor allem:

- *Good Manufacturing Practice* (GMP, umgesetzt in *Directive 2003/94/EC*),
- *Good Laboratory Practice* (GLP),
- *Good Clinical Practice* (GCP, umgesetzt in *Directive 2001/20 EC*).

Diese Leitlinien dienen in erster Linie der Qualitätssicherung der erhobenen Daten oder hergestellten Produkte. Daten oder Produkte, die diesen Standards nicht genügen, werden von Behörden in der Regel nicht akzeptiert, weshalb eine Anwendung von europäischem Recht nur folgerichtig erscheint. Neben der Qualitätssicherung in der klinischen Forschung ist der Schutz von beteiligten Probanden oder Patienten ein wesentlicher Aspekt der GCP-Verordnung. Die Überwachung dieses Bereichs erfolgt allerdings nicht seitens der Zulassungsbehörden, sondern durch die Ethik-Kommissionen der beteiligten Forschungseinrichtungen oder Kliniken. Die Sicherheit von Probanden und Patienten während der Entwicklung, aber vor allem nach der Zulassung wird von der Arzneimittel-sicherheit überwacht. Hier steht die kontinuierliche Betrachtung unerwarteter Ereignisse, die bei der Anwendung des Arzneimittels nach der Zulassung auftreten im Vordergrund. Zu diesem Bereich ist 2012 eine neue Gesetzgebung in Kraft getreten, die die Entwicklung eines Systems der *Good Pharmacovigilance Practice* fordert.

### 1.1.4 Deutsches Arzneimittelrecht

Das erste deutsche Arzneimittelgesetz wurde im Jahre 1961 in Kraft gesetzt. Es beinhaltete im Wesentlichen eine Erlaubnispflicht für die Herstellung von Arzneimitteln außerhalb einer Apotheke, sowie eine erste Kennzeichnungspflicht für Arzneimittel. Ein Wirksamkeitsnachweis zu Beginn einer Vermarktung musste nicht erbracht werden.

In Folge der „Contergan<sup>®</sup>-Tragödie“ wurde eine erste europäische Richtlinie zur Regulierung des Arzneimittelmarkts verabschiedet. Sie trägt den Titel *Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products*. Diese Richtlinie führte 1976 zu einem neuen Arzneimittelgesetz in Deutschland. Erstmals wird darin ein Zulassungsverfahren für Fertigarzneimittel (§ 3 *Directive 65/65/EEC*) gefordert.

Kernpunkt der Zulassungsverfahren ist bis heute der Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels (*Quality, Safety, and Efficacy*). Dabei steht ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der klinischen Anwendung im Mittelpunkt.

Alle wesentlichen Grundlagen des deutschen Arzneimittelgesetzes basieren auf der Richtlinie 2001/83/EC, die in 13 Abschnitten folgende Punkte behandelt:

- Abschnitt 1: Definitionen,
- Abschnitt 2: Beschreibung des Gültigkeitsbereichs,
- Abschnitt 3: Zulassungsverfahren,
- Abschnitt 4: Herstellung und Import von Arzneimitteln,
- Abschnitt 5: Verpackung und Patienteninformation,
- Abschnitt 6: Klassifikation von Arzneimittel (bezüglich der Verschreibungspflicht),
- Abschnitt 7: Vertrieb,
- Abschnitt 8/8a: Information und Werbung,
- Abschnitt 9: Arzneimittelsicherheit und Überwachung (Pharmakovigilanz),
- Abschnitt 10: Bestimmungen für Produkte, die aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnen werden,
- die Abschnitte 11–13 befassen sich mit der Überwachung der gegebenen Bestimmung und der Sanktionierung, etablieren ein *Standing Committee* zur Unterstützung der EU-Kommission und beinhalten die allgemeinen Bestimmungen.

## 1.2 Beteiligte Institutionen

### 1.2.1 European Medicines Agency (EMA)

Die *European Medicines Agency* ist eine Behörde der EU mit Sitz in London (nach vollzogenem Brexit wird sie an anderer Stelle ihren Sitz haben). Sie wird von einem 35 Personen starken Management Board und einem Direktor geführt. Die hierhin berufenen Personen müssen unabhängig von anderen staatlichen Institutionen sein. Strukturen und Verpflichtungen der EMA sind im 4. Abschnitt der Verordnung EC/726/2004 im Detail beschrieben.

Die wissenschaftliche Bewertung der Unterlagen, die von pharmazeutischen Unternehmen im Zuge verschiedener Verfahren eingereicht werden, erfolgt im Wesentlichen in den verschiedenen Ausschüssen.

Für Arzneimittel zur Anwendung am Menschen ist das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) von größter Bedeutung. Der Arbeitsauftrag basiert auf § 5

der Verordnung EC/726/2004. Seine Mitglieder und deren Stellvertreter werden von den Mitgliedsstaaten in Abstimmung mit dem Management der EMA vorgeschlagen und für drei Jahre gewählt. Jedes der 27 Mitgliedsländer sowie Island und Norwegen nominieren je zwei Personen. Darüber hinaus werden bis zu fünf Experten auf Vorschlag der Mitgliedsländer oder der Agentur eingeladen (*Co-opted Members*). Der Vorsitz wird aus den Reihen der Ländervertreter gewählt.

Das CHMP erteilt wissenschaftliche Unterstützung während der Entwicklung eines Arzneimittels, ist eine wesentliche Instanz aller zentralen Zulassungsverfahren und wirkt als Schiedsstelle bei Uneinigkeit in dezentralen Zulassungsverfahren unterstützend. Neben dem CHMP gibt es bei der EMA noch sechs weitere Ausschüsse:

- pädiatrischer Ausschuss (*Paediatric Committee*, PDCO),
- Ausschuss für die Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP),
- Ausschuss für die Bewertung der Arzneimittelsicherheit (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC),
- Ausschuss für die Entwicklung neuer Therapieformen nach *Regulation EC/1394/2007* (*Committee for Advanced Therapies*, CAT),
- Ausschuss für die Bewertung pflanzlicher Auszüge zur arzneilichen Verwendung (*Committee on Herbal Medicinal Products*, HMPC),
- Ausschuss für die Bewertung von Arzneimitteln zur Anwendung bei Tieren (*Committee for Veterinary Medicinal Products*, CVMP).

Die Zusammensetzung der Ausschüsse erfolgt mit kleinen Abweichungen für Entsendungen von Mitgliedern untereinander im Wesentlichen nach dem gleichen Schema wie beim CHMP.

### Komitees der EMA

Die wissenschaftliche Bewertung von Anträgen im zentralen Verfahren übernehmen die folgenden Komitees der EMA.

- *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP, ►Kap. 1.2.1),
- *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP, ►Kap. 1.5.1),
- *Paediatric Committee* (PDCO, ►Kap. 1.5.2),
- *Committee for Advanced Therapies* (CAT, ►Kap. 1.2.1),
- *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC),
- *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use* (CVMP, befasst sich mit Fragen im Zusammenhang mit Veterinärarzneimitteln)
- *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC, ►Kap. 1.5.3).

Aufgrund ihrer großen Bedeutung für den Humanarzneimittelmarkt werden CHMP, COMP, PDCO, CAT und PRAC in gesonderten Kapiteln behandelt. Die Komitees treffen sich typischerweise einmal im Monat für eine Woche. Die Mitglieder werden von den einzelnen Mitgliedsstaaten nominiert. Sie sind dafür zuständig, dass Arzneimittel nur dann zugelassen werden, wenn sie die erforderliche Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit haben. Zu diesem Zweck wird im Humanarzneimittelbereich das CHMP durch spezielle *Working Groups* (Arbeitsgruppen) unterstützt. Zu Beginn seiner dreijährigen Amtszeit beruft das CHMP also verschiedene *Working Groups* ein, deren Mitglieder sich aus der *List of Experts* der EMA zusammensetzen (also vorwiegend erfahrene Assessoren der

nationalen Zulassungsagenturen). Die *List of Experts* ist öffentlich zugänglich unter [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/).

Die EMA unterscheidet hierbei *Standing* (permanente) *Working Parties*, temporary (temporäre) *Working Parties* (befassen sich insbesondere mit einzelnen medizinischen Fachbereichen), *Drafting Groups*, *Scientific Advisory Groups* und *Other CHMP-associated groups*.

### Ständige Arbeitsgruppen

- *Healthcare Professionals Working Party* – Plattform für Informationsaustausch und Diskussion von Fragen von allgemeinem Interesse zwischen EMA und Heilberuflern,
- *Biologics Working Party* – Beratung des CHMP in Bezug auf gentechnisch oder biotechnologisch hergestellte Arzneimittel,
- *Patients' and Consumers' Working Party* – Beratung des CHMP in Abstimmung mit Patientenverbänden und -organisationen,
- *Pharmacovigilance Working Party* – Beratung des CHMP in Bezug auf Arzneimittelsicherheit von EU-zugelassenen Arzneimitteln,
- *Quality Working Party* – Beratung des CHMP in Bezug auf pharmazeutische Qualität,
- *Safety Working Party* – Beratung des CHMP in Bezug auf Arzneimittelsicherheit,
- *Scientific Advice Working Party* – Erarbeitung von zentralen *Scientific Advices* für pharmazeutische Unternehmer.

### Temporäre Arbeitsgruppen

- *Biosimilar Medicinal Products Working Party*,
- *Biostatistics Working Party*,
- *Blood Products Working Party*,
- *Cardiovascular Working Party*,
- *Central Nervous System Working Party*,
- *Infectious Diseases Working Party*,
- *Oncology Working Party*,
- *Pharmacogenomics Working Party*,
- *Pharmacokinetics Working Party*,
- *Rheumatology/Immunology Working Party*,
- *Vaccines Working Party*.

### Drafting Groups

Im Gegensatz zu den *Working Parties* sind die *Drafting Groups* für die Erstellung von Vorschlägen für europäische *Guidelines* zuständig (es sei denn, eine der *Working Parties* deckt den betroffenen Fachbereich ab). Dementsprechend macht eine Auflistung der gegenwärtig bestehenden *Drafting Groups* keinen Sinn, da sie sich stets neu nach Bedarf der entsprechenden *Guideline* zusammensetzen.

### Wissenschaftliche Beratungsgremien

Die *Scientific Advisory Groups* setzen sich nach dem Beratungsbedarf des CHMP zu speziellen Klassen von Arzneimitteln oder Behandlungsmodalitäten zusammen.

- *Scientific Advisory Group on Cardiovascular Issues*,
- *Scientific Advisory Group on Anti-Infectives*,
- *Scientific Advisory Group on Diabetes/Endocrinology*,

- *Scientific Advisory Group on HIV/Viral Diseases,*
- *Scientific Advisory Group on Neurology,*
- *Inter-Committee Scientific Advisory Group on Oncology*
- *Scientific Advisory Group on Psychiatry*
- *Scientific Advisory Group on Vaccines.*

### CHMP-Beratungsgremien

Weitere Beratungsgremien, die *Other CHMP-associated Groups*, stellen spezifische Expertise für administrative und regulatorische Fragestellungen zur Verfügung.

- *(Invented) Name Review Group* – Beratung des CHMP in Bezug auf Arzneimittelnamen (Vermeidung von Irreführungen, Marketing-assoziierten Namen etc.),
- *Working Group on Quality Review of Documents* – die QRD *Working Group* erarbeitet die QRD-Formulare für regulatorische Dokumente (QRD-*Templates*),
- *Expert Group on the Application of the 3Rs in the Development of Medicinal Products,*
- *Active Substance Master File Working Group,*
- *Geriatric Expert Group,*
- *Summary of Product Characteristics Advisory Group,*
- *Modelling and Simulation Working Group.*

### Committee for Medicinal Products for Human Use

Das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) ist das wichtigste Gremium der EMA im Bereich der Humanarzneimittel und wissenschaftlicher Ratgeber der Europäischen Kommission (EC) in allen Fragen, die Arzneimittel betreffen. 2004 ersetzte das CHMP das bis dahin aktive Gremium *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP). Die CHMP-Mitglieder und je ein Stellvertreter (*Alternate*) werden von den 27 Mitgliedsländern nominiert. Dazu kommen je ein Mitglied und Stellvertreter aus Island und Norwegen. Für den Fall, dass Expertise auf speziellen Gebieten zusätzlich benötigt wird, stehen fünf *Co-opted Members* bereit zur Unterstützung des CHMP. Die Mitglieder sind für drei Jahre nominiert, können aber weitere Amtsperioden im CHMP bleiben. Die wichtigste Aufgabe des CHMP ist die Erstellung von *Assessment Reports* für zentrale Zulassungsverfahren. Ist ein solches Verfahren abgeschlossen, publiziert das CHMP den *European Public Assessment Report* (EPAR) auf der EMA-Homepage. Bestandteil des EPAR sind auch die informativen Texte zu einem Arzneimittel: *Summary of Product Characteristics* (SmPC, Fachinformation) und *Package Information Leaflet* (PIL, Beipackzettel). Für zentrale Verfahren liegen die informativen Texte also stets in europaweit harmonisierter Form vor. Bei DCP (*Decentralized Procedure*)- und MRP (*Mutual Recognition-Procedure*)-Verfahren ist das CHMP nicht in erster Instanz betroffen. Entstehen jedoch Unstimmigkeiten zwischen den Mitgliedsstaaten in DCP- bzw. MRP-Verfahren, wird das CHMP als Schlichter angerufen. Dies bezeichnet man als *Arbitration Procedure*. Auch bei potenziellen Risiken für die allgemeine Gesundheit (*Protection of Public Health*) durch ein bestimmtes Arzneimittel wird das CHMP im Rahmen einer *Referral Procedure* (Rücküberweisung, Wiedervorlage) aktiv. In diesem Zusammenhang übernimmt das CHMP die Funktion einer höchsten Entscheidungsinstanz. Zudem berät das CHMP pharmazeutische Firmen, die ein zentrales Verfahren anstreben, erstellt europäische *Guidelines* und initiiert gemeinsam mit internationalen Partnern die Harmonisierung regulatorischer Anforderungen.

### Committee for Advanced Therapies (CAT)

Das *Committee for Advanced Therapies* findet seine juristische Grundlage in der Verordnung der Europäischen Kommission 1394/2007 über die *Advanced-Therapy Medicinal Products* (ATMPs, Arzneimittel für neuartige Therapien). Diese ATMPs beziehen sich auf zellbiologische bzw. biotechnologische Arzneimittel wie charakterisierte, vitale, ex vivo expandierte, autologe Knorpelzellen ([www.pei.de](http://www.pei.de)). Das CAT ist ein interdisziplinäres Komitee, welches in der Pflicht steht, dem sich stetig verändernden Wissensstand über ATMPs zeitnah zu folgen. Jeder Zulassungsantrag bei der EMA, der ein ATMP betrifft, wird dem CAT zugeführt, um eine wissenschaftliche Meinungsbildung auf dem neuesten wissenschaftlichen Stand zu gewährleisten. Die Meinung ist die entscheidende Grundlage, auf der das CHMP seine Entscheidung gründet.

#### 1.2.2 Nationale Behörden in Deutschland

In Deutschland ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit Sitz in Bonn die zuständige Stelle für alle mit der Arzneimittelzulassung zusammenhängenden Aspekte, soweit es sich nicht um Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Knochenmarkzubereitungen, Gewebezubereitungen, Allergene, Gentransfer-Arzneimittel, somatische Zelltherapeutika, xenogene Zelltherapeutika oder gentechnisch hergestellte Blutbestandteile (§ 77 AMG) handelt. Für Letztere ist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) mit Sitz in Langen zuständig. Beide Institute sind selbstständige Bundesoberbehörden im Bereich des Bundesministeriums für Gesundheit. Für den Umgang mit Betäubungsmitteln ist die Bundesopiumstelle (BOPST) zuständig, die dem BfArM angegliedert ist. Für die Zulassung von Tierarzneimitteln ist das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) zuständig.

#### 1.2.3 Food and Drug Administration (FDA)

In den USA werden alle Prozesse der Arzneimittelentwicklung und -zulassung von der *Food and Drug Administration* (FDA) koordiniert. Anders als in Europa mit seinen eher starren Vorgaben zu einem *Scientific Advice* gibt es dort eine sehr regelmäßige und weniger bürokratische Kommunikation zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer<sup>1</sup> und der Behörde, die mit der Beantragung einer *Investigational New Drug* (IND) beginnt und sich bis zum Erlöschen der Zulassung hinzieht. Hat ein Entwicklungsprogramm den Status einer IND erreicht, können z. B. klinische Studien begonnen werden, ohne dass eine behördliche Genehmigung erfolgt. Sie müssen allerdings 40 Tage zuvor angezeigt werden, weshalb die USA für den pharmazeutischen Unternehmer eine interessante Region zur Durchführung klinischer Studien ist.

### 1.3 Rechtliche Grundlagen der Zulassungsverfahren

Da kein Arzneimittel ohne eine Zulassung innerhalb der EU auf den Markt gebracht werden darf, wurden verschiedene Zulassungsverfahren entwickelt, die zunächst ausschließlich national geführt wurden. Mit der zunehmenden Harmonisierung entstanden verschiedene multinationale Verfahren, die im Folgenden beschrieben werden. Ihnen gemeinsam ist die Notwendigkeit, die im Zuge der Entwicklung erhobenen Daten, schlüs-

<sup>1</sup> Ein pharmazeutischer Unternehmer ist juristisch betrachtet der Inhaber einer Zulassung.

sig und übersichtlich zusammenzustellen. Im zweiten Abschnitt der Richtlinie 2001/83/EC wird beschrieben, welche Daten zur Beantragung einer Zulassung einzureichen sind. In § 8 finden sich die Forderungen für neu entwickelte Arzneimittel, während in § 10 die Forderungen für generische Anträge aufgeführt sind. In § 11 ist beschrieben wie die *Summary of Product Characteristics* aufgebaut sein muss. Dieses Dokument, im deutschen als Fachinformation bezeichnet, ist wesentlich für Zulassungsverfahren, denn es ist die kürzest mögliche Zusammenfassung der patientenrelevanten Daten des Dossiers. Die Fachinformation wird den Fachkreisen zugänglich gemacht und bildet darüber hinaus die Basis für die Patienteninformation (*Patient Leaflet*). Da diese Dokumente die Basis der Kenntnisse des behandelnden Arztes und des zu behandelnden Patienten bilden, müssen sie neben der Richtigkeit und Vollständigkeit auch unmissverständlich im rechtlichen Sinne sein, um ungerechtfertigten Schadensersatzansprüchen entgegen zu stehen. In aller Regel werden diese Texte mit den Zulassungsbehörden im Detail diskutiert. Für manche Stoffklassen gibt es von behördlicher Seite vorgegebene Mustertexte, die die Neuerstellung erheblich erleichtern und zur weiteren Harmonisierung beitragen. Nicht zuletzt muss in der Patienteninformation auch eine Formulierung gefunden werden, die dem Laien verständlich ist, was in einem *Readability Testing* auch belegt sein muss. Weitere Details zur Zusammenstellung der Daten in der Struktur des *Common Technical Documents* (► Kap. 2) finden sich in der *Notice to Applicants Vol. 2*: (<http://ec.europa.eu>).

### 1.3.1 Nationales Verfahren

Die Verpflichtung, neue Arzneimittel hinsichtlich ihrer Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zu prüfen (§ 3 *Directive* 65/65/EC), lag zunächst bei den nationalen Behörden. In Deutschland stellte das AMG von 1976 die rechtlichen Grundlagen für dieses Verfahren dar. Grundsätzlich schreibt die Richtlinie 2001/83/EC vor, über eine Zulassung 210 Tage nach Antragstellung zu entscheiden (§ 17 *Directive* 2001/83/EC). In der Vergangenheit dauerten die Verfahren in einigen Ländern allerdings deutlich länger.

### 1.3.2 Dezentrales Verfahren

#### Basierend auf einer nationalen Zulassung (Mutual Recognition)

Mit zunehmender Erweiterung der europäischen Märkte stellte die nationale Zulassung immer öfter die Grundlage für ein „Verfahren der Gegenseitigen Anerkennung“ (*Mutual Recognition* gemäß *Directive* 2001/83/EC), um Zulassungen desselben Arzneimittels in weiteren EU-Ländern zu erreichen. In diesem Fall vertritt die nationale Behörde, die die Zulassung zuerst erteilt hat, diese als sogenannter *Reference Member State* (im folgenden RMS) gegenüber den nationalen Behörden, die die Zulassung anerkennen sollen. Der RMS erstellt hierzu einen *Assessment-Report*, der die Unterlagen des Antragstellers kritisch bewertet. Die anerkennenden Länder, *Concerned Member States* genannt (im folgenden CMS), erhalten diesen Bericht als Basis für die Abstimmung aller beteiligten Länder hinsichtlich der Erteilung der Zulassung und der damit verbundenen verpflichtenden Dokumente (§ 11): Fachinformation (*Summary of Product Characteristics*), Gebrauchsinformation (*Patient Information, Package Leaflet*) sowie der Texte der Verpackung (*Label Text*). Die Verhandlung dieser Aspekte wird als europäische Phase des Verfahrens betrachtet. Dem schließt sich die Nationale Phase an, die die Ausfertigung der zentralen Dokumente in der jeweiligen Nationalsprache und die Ausstellung der Zulassung beinhaltet. Ein solches Verfahren kann mehrfach wiederholt werden, um nach und nach immer mehr Länder zu beteiligen (*Repeated Use*).

### Initial dezentral – ohne vorherige Zulassung in einem Mitgliedsland

Im Zuge der Evaluierung und Neustrukturierung der verschiedenen europäischen Verfahren zu Beginn des 21. Jahrhunderts wurde festgestellt, dass in der überwiegenden Zahl der Fälle von vornherein ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und nicht eine primär nationale Zulassung angestrebt wird. Diesem wurde mit der Schaffung eines neuen dezentralen Verfahrens begegnet (§ 28 *Directive* 2001/83/EC). Dieses neue Verfahren kombiniert die nationale und die europäische Phase des vormaligen *Mutual-Recognition*-Verfahrens. Nach wie vor prüft eine nationale Behörde als RMS das eingereichte Dossier. Die Antragstellung in den übrigen Ländern, den sogenannten CMS, muss zeitgleich erfolgen. Diese sind ebenfalls in jegliche Kommunikation zwischen Antragsteller und RMS eingebunden, sodass sie mit den potenziellen Mängeln im Dossier früher vertraut werden. Das dezentrale Verfahren folgt während der europäischen Phase einem strikten Zeitplan (§ 28 ff.). Die folgende nationale Ausfertigung der Zulassung kann je nach Nation unterschiedlich lange dauern (drei Wochen bis neun Monate). Obwohl es sich hier um ein Verfahren handelt, mit dessen Hilfe in vielen EU-Staaten annähernd gleichzeitig eine Zulassung erreicht werden kann, sind die erteilten Zulassungen rein rechtlich jedoch weiterhin als nationale Zulassungen zu betrachten. Dies hat erhebliche Auswirkungen für den weiteren „Lebensweg“ des Arzneimittels.

#### 1.3.3 Zentrales Verfahren

Mitte der 1990er Jahre wurde darüber hinaus das zentrale Zulassungsverfahren geschaffen (*Regulation* EC/726/2004). Dieses ist für bestimmte als besonders wichtig eingeschätzte Indikationen und für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel verpflichtend:

- neue Arzneistoffe zur Behandlung von HIV-Infektionen,
- neue Arzneistoffe zur Behandlung von Krebserkrankungen,
- neue Arzneistoffe zur Behandlung von Diabetes mellitus,
- neue Arzneistoffe zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen,
- biotechnologisch hergestellte Arzneimittel,
- Arzneimittel, die eine *Orphan Designation* erhalten haben (► Kap. 1.3.9).

Neue Arzneistoffe oder neue Arzneimittel, die einen signifikanten Vorteil gegenüber bisherigen Therapien vermuten lassen, können nach Rücksprache mit der EMA ebenfalls zur zentralen Zulassung eingereicht werden. De facto ist es heute bereits so, dass praktisch alle strukturell neuartigen, sogenannten *First-in-class*-Substanzen in das zentrale Verfahren gehen. Das zentrale Verfahren beteiligt zwingend alle EU-Mitgliedsstaaten sowie die EFTA-Staaten. Das Verfahren wird von der EMA koordiniert. Zwei Mitgliedsländer werden dazu bestimmt, die primäre Begutachtung des Antrags zu übernehmen, der sogenannte Rapporteur und ein sogenannter Co-Rapporteur.

Das zentrale Verfahren folgt einem strikten Zeitplan, der mit den regulären Treffen des CHMP abgestimmt ist. Die Zulassung wird zentral als eine Entscheidung (juristisch eine *Decision*) der EU-Kommission, basierend auf der Empfehlung (**Opinion**) des CHMP ausgestellt, weshalb auch alle weiteren Anträge im Lauf des Lebenszyklus des Arzneimittels zentral zu erfolgen haben. Für die EFTA-Länder Island, Norwegen und Lichtenstein ist die Kommissionsentscheidung nicht bindend, sondern eine Empfehlung, der sie sich aber verpflichtet haben.

#### 1.3.4 Auf dem Weg zur Zulassung – Interaktion mit den Behörden

**Scientific Advice und Protocol Assistance:** Im Lauf der Entwicklung eines Arzneimittels, insbesondere im Fall neuer Arzneistoffe stellen sich oftmals Fragen, auf die die vorhandenen Leitlinien keine oder keine hinreichenden Antworten geben können. Solche neuen Wege in der Entwicklung oder Abweichungen von den Leitlinien sollten vor ihrer Durchführung mit den Behörden diskutiert werden, auch um ihre spätere Akzeptanz im Zuge des Zulassungsverfahrens zu verbessern. Ein ständiger Ausschuss der EMA, die *Scientific Advice Working Party* (SAWP) wurde geschaffen, um diese Unterstützung bei der Planung des Studienprogramms oder bei konkreten Studienprotokollen zu geben. Dieses Verfahren steht nach Art. 57 der Verordnung EC/726/2004 allen Entwicklungsverfahren offen, unabhängig davon, ob ein zentrales Zulassungsverfahren angestrebt wird. Im Zuge der Harmonisierungsbestrebungen sind inzwischen auch gemeinsame *Advice Meetings* mit der US FDA möglich.

#### 1.3.5 Im Fall der Uneinigkeit

Kommt es im Zuge eines dezentralen Verfahrens zu keiner Einigung unter den beteiligten Ländern, wird die *Coordination Group* (§27 Directive 2001/83/EC) eingeschaltet. Hier sind neben Vertretern der EMA je ein Vertreter pro Mitgliedsstaat beteiligt. Meist führen Bedenken einzelner Staaten, die als *Potential Serious Risk to Public Health* (§29 Directive 2001/83/EC) eingestuft werden, zu solchen Verfahren. Dieses Verfahren erlaubt ein zusätzliches Verfahren zur Einigung mit einer Frist von 60 Tagen. Es ist dem pharmazeutischen Unternehmer freigestellt, den Antrag auf Zulassung in einzelnen Ländern zurückzuziehen, allerdings hält ein solcher Schritt die Diskussion in der *Coordination Group* und ggf. ein *Community Referral* (Schiedsverfahren nach § 32–34 Directive 2001/83/EC) nicht auf, da ein *Potential Serious Risk to Public Health* in den seltensten Fällen nur für ein einzelnes Mitgliedsland von Bedeutung ist. Wird auch in der *Coordination Group* keine Einigkeit erzielt, kommt es zum Schiedsverfahren beim CHMP, welches letztlich zu einem Beschluss seitens der EU-Kommission führt. Ein solches Verfahren kann nur gestoppt werden, wenn der pharmazeutische Unternehmer seine Anträge in allen Ländern zurückzieht. Um die Harmonisierung der Zulassung innerhalb der EU weiter voranzutreiben, können nach § 30 Directive 2001/83/EC auch Schiedsverfahren für Produkte gestartet werden, für die in mehreren EU-Ländern rein nationale Zulassungen gehalten werden, die also noch nie ein europäisches Verfahren durchlaufen haben.

#### 1.3.6 Life-Cycle-Management – der Lebensweg einer Zulassung

In aller Regel ist die Zulassung der Beginn des Lebenszyklus eines Arzneimittels, in dessen Verlauf zahlreiche weitere regulatorische Verfahren vorkommen, da der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, die Herstellung und die Information zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit stets auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu halten (§ 23 Directive 2001/83/EC). Im Wesentlichen handelt es sich dabei um Änderungsanträge (*Variations*), die erfolgen, um z. B. die Pflichttexte an den neuesten Stand der Nutzen-Risiko-Bewertung anzupassen oder kleinere Änderungen in Herstellung und Verpackung einzuführen.

Darüber hinaus erfolgt häufig die Entwicklung zusätzlicher Arzneiformen (*Line Extension*). Die verschiedenen Antragsformen werden in fünf Unterformen klassifiziert (§ 2 Regulation EC/1234/2008):

1. *Minor/type IA*: Diese Form wird bei Änderungen, die keinen oder nur minimalen Einfluss auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels haben (z. B. administrative Änderungen, wie die Änderung der Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers), verwendet. Diese Art Änderungen sind nur anzeigepflichtig und erfolgen nach dem Prinzip *do and tell*. Der pharmazeutische Unternehmer setzt eine Änderung um und zeigt diese anschließend bei der zuständigen Behörde innerhalb von zwölf Monaten an. Eine Sonderform sind die Typ IA<sub>IN</sub> (*Type-IA variations requiring immediate notification*), die eine unverzügliche Mitteilung nach Durchführung der Änderung erfordern (beispielsweise nach einem Umzug, wäre eine Änderung der Kontaktadresse des Unternehmens nicht sicherheitsrelevant für das Arzneimittel, aber unmittelbar Mitteilungspflichtig).
2. *Minor/type IB*: Die Änderungen fallen weder unter Typ IA noch unter Typ II. Sie sind ebenfalls nur anzeigepflichtig. Die zuständige Behörde kann jedoch innerhalb von 30 Tagen gegen die Umsetzung Einspruch erheben und Nachbesserungen verlangen. Erfolgt innerhalb von 30 Tagen keine Beanstandung durch die zuständige Behörde, gilt die Änderung als akzeptiert (implizite Genehmigung).
3. *Major/type II*: Hierunter fallen Änderungen, die Einfluss auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit haben können, aber keine *Extensions* sind (z. B. eine substanzielle Veränderung der Synthese oder des Herstellungswegs, Erweiterungen der Indikationen). Sie bedürfen der Genehmigung durch die zuständige Behörde.
4. *Extensions*: Es handelt sich um Erweiterungen der bestehenden Zulassung, die keinen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels haben dürfen, aber einer umfangreichen Bewertung bedürfen (z. B. Hinzufügen einer weiteren Wirkstoffstärke).
5. *Urgent Safety Restrictions*: Betroffen sind kurzfristig anberaumte, meist vorübergehende Einschränkungen der Indikationen, des Patientenkollektivs oder der Darreichungsformen, um konkreten Gefahren zu begegnen.

Ausführliche Informationen zu der Klassifizierung der Änderungen (*Type I and II*) finden sich in der *Guideline* 2010/C 17/01.

Sämtliche Verfahren dieser Art sind hinsichtlich ihrer Durchführung an das Ursprungsverfahren gebunden, d. h. zentral zugelassene Arzneimittel können nur in zentralen Verfahren verändert werden (*Commission Regulation* (REG) EC/1085/2003). Nationale Zulassungen werden letztlich national geändert, müssen aber in aller Regel allen an einem dezentralen Verfahren beteiligten Ländern zugänglich gemacht werden (*Regulation* EC/1084/2003, *Regulation* EC/1234/2008).

Eine behördlich erteilte Zulassung hat eine Gültigkeit von fünf Jahren (§ 24 *Directive* 2001/83/EC bzw. § 14 *Regulation* EC/726/2004). Mit Ablauf dieser Frist kann die Zulassung verlängert werden, wobei das Nutzen-Risiko-Verhältnis neu bewertet wird. Danach ist die Zulassung unbefristet gültig (*Regulation* EC/1235/2010 amendiert *Regulation* EC/726/2004, § 14, Art. 3), wobei aber die Daten zur Arzneimittelsicherheit nach einem fixen Schema regelmäßig zur Bewertung eingereicht werden müssen (►Kap. 1.4.1).

### 1.3.7 Pharmakovigilanz

Sobald es zur Anwendung eines Arzneimittels am Menschen kommt, in der Regel also mit der ersten pharmakokinetischen Studie, beginnt die Überwachung der Arzneimittelsicherheit, die Pharmakovigilanz. Diese endet mit der Einstellung der Entwicklung eines

Arzneimittels oder mit seiner Rücknahme von allen Märkten. Die grundlegenden Definitionen und Bestimmungen dazu finden sich in den §§ 21 ff. in *Regulation EC/726/2004* (in der zuletzt durch *Regulation EC/1235/2010* ergänzten (amendierten) Form) sowie in den §§ 100 bis 108 der Richtlinie *Directive 2001/83 EC*. Diese wurde ebenfalls zuletzt im Jahre 2010 amendiert durch *Directive 2010/84 EC* und die Neuerungen traten im Juli 2012 in Kraft.

**Kernpunkte gemäß Directive 2001/83/EC:** Zunächst wird die Verpflichtung der Mitgliedsstaaten benannt, eine Behörde und Systeme zu schaffen, um Daten über unerwünschte und unerwartete Reaktionen der Arzneimittelanwendung beim Menschen zu sammeln, diese zu bewerten, entsprechende regulatorische Maßnahmen zu ergreifen, Daten in europäische Harmonisierungsverfahren einzubringen und ggf. wichtige Informationen an die Öffentlichkeit weiterzugeben (§ 101 und 102 *Directive 2001/83/EC*).

Ebenso wird der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, in seiner Organisation dafür zu sorgen, dass Informationen über unerwünschte Reaktionen gesammelt, bewertet und an die zuständigen Behörden weitergeleitet werden. Dazu muss ein *Pharmacovigilance System Master File* erstellt werden, der die konkreten Zuständigkeiten benennt. In jedem Fall muss der pharmazeutische Unternehmer den Behörden die zuständige *Qualified Person for Pharmacovigilance* (QPPV) benennen. Das Pharmakovigilanzsystem eines pharmazeutischen Unternehmers muss regelmäßig auditiert werden und für die Behörden jederzeit zugänglich gemacht werden können. Darüber hinaus wird im Zuge der neuen Gesetzgebung (*Directive 2010/84/EC*) für alle Arzneimittel die Erstellung eines *Risk-Management-Plans* seitens der Behörden gefordert (§ 104, 104a; ausgenommen Produkte, die vor Inkrafttreten der Richtlinie bereits zugelassen waren). Dieser dient dazu, die wichtigsten Risiken des einzelnen Arzneimittels zu ermitteln und geeignete Maßnahmen zu implementieren, um die Risiken zu minimieren.

Die Kernaufgabe des pharmazeutischen Unternehmers, alle Informationen über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung zu sammeln, soll durch die Schaffung dieser Systeme unterstützt werden. Neben dem Sammeln der Berichte gilt es, diese zu verifizieren, zu bewerten und in den vorgegebenen Fristen an die zuständigen Behörden weiterzuleiten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die im Zuge der Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels auftreten, müssen innerhalb von 15 Tagen, nachdem sie dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt geworden sind, nicht schwerwiegende innerhalb von 90 Tagen gemeldet werden. Für Arzneimittel, die sich noch in der klinischen Prüfung befinden, werden die Fristen durch § 17 *Directive 2001/20/EC* festgelegt auf 7 Tage im Fall lebensbedrohlicher, schwerwiegender, unerwarteter Reaktionen und 15 Tage für alle übrigen schwerwiegenden, unerwarteten Reaktionen. Für klinische Studien muss darüber hinaus ein jährlicher Bericht erstellt werden. Dabei ist zu beachten, dass die jeweilige Frist beginnt, sobald ein Mitarbeiter oder ein durch den pharmazeutischen Unternehmer Beauftragter von dem Ereignis Kenntnis erhält, also z. B. auch der Mitarbeiter einer *Clinical Research Organisation* (CRO), der im Auftrag des pharmazeutischen Unternehmers eine Studie im Ausland betreut. Der *Pharmacovigilance System Master File* dient dazu, Kommunikationswege und Arbeitsweisen so klar zu beschreiben, dass die Fristen eingehalten werden können.

Die verschiedenen Berichte über unerwünschte Ereignisse müssen seitens des pharmazeutischen Unternehmers regelmäßig zusammengefasst und bewertet werden. Dazu

dient der *Periodic Safety-Update Report* (PSUR, § 107b, c; *Directive* 2001/83/EC amendiert), der gemäß einer europäisch harmonisierten Liste, der *List of European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission* (EURD-List) eingereicht werden muss, sofern nicht mit Erteilung der Zulassung besondere Auflagen bzgl. der Einreichungsfristen erteilt wurden. Das Datum, nach dem sich diese Fristen berechnen, gilt für die gesamte EU als *Union Reference Date* und wird gemeinsam mit den Behörden während der Zulassung bestimmt. Die Bewertung aller PSURs zu einem Arzneimittel erfolgt federführend durch die Behörde eines Mitgliedsstaats.

Bei zentral zugelassenen Arzneimitteln durch den Rapporteur, der vom *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) benannt wird, bei dezentral zugelassenen Produkten durch den *Lead Member State*, welcher von der *Coordination Group* beauftragt wird.

In der neuen Pharmakovigilanz-Gesetzgebung wurden darüber hinaus strengere Vorgaben für die Durchführung von Phase IV-Studien oder *Post-Authorisation-Studies* aufgenommen. Protokolle solcher Studien müssen nun vom PRAC (bei Durchführung der Studie in mehreren Mitgliedsländern) bzw. der betroffenen nationalen Behörde freigegeben werden und der Studienbericht wie bei einer klinischen Studie der früheren Phasen zwölf Monate nach Abschluss offiziell eingereicht werden.

Detailliertere Anweisungen zu den organisatorischen Aspekten des Pharmakovigilanzsystems finden sich wie in § 8 *Directive* 2010/83/EC angekündigt in *Regulation* EC/520/2012:

- Format, Inhalt und Pflege des *Pharmacovigilance System Master File* (§ 1–7),
- minimale Anforderungen für ein Qualitätssicherungssystem für alle Aktivitäten im Bereich Pharmakovigilanz (generell § 8 und 9, speziell für pharmazeutische Unternehmer § 10–13, speziell für Behörden § 14–17),
- Umgangsbestimmungen für die *Eudravigilance Database* (§ 18–21),
- Format und Inhalt des *Risk-Management-Plans* (§ 30–33),
- Format und Inhalt des *Periodic Safety-Update Reportings* (§ 34 und 35).

Die Schaffung des *Eudravigilance-Database-Systems*, einer zentralen EU-weiten Datenbank für Nebenwirkungsmeldungen, sowie die Schaffung des *Pharmacovigilance Risk Assessment Committees* (PRAC) als eigenständiges Gremium für Pharmakovigilanz-Belange sind sicherlich die wichtigsten Punkte der neuen Gesetzgebung, da sie zu einer grundsätzlichen Straffung und Zentralisierung führen, die vielfach gefordert wurde.

Wie die gesetzlichen Vorgaben im Einzelnen von den pharmazeutischen Unternehmern umgesetzt werden sollen, ist in insgesamt zwölf Modulen der *Guidelines of Good Pharmacovigilance Practice* (GVP) ausgeführt.

### 1.3.8 Paediatric Regulation

Im Jahre 2007 trat nach langen Diskussionen die *Paediatric Regulation* (*Regulation* EC/1901/2006) in Kraft mit dem Ziel, sowohl für neue Arzneistoffe als auch für etablierte Substanzen mehr Studiendaten in der pädiatrischen Population zu erhalten. Seither ist es für pharmazeutische Unternehmer verpflichtend, während der Entwicklung eines neuen Arzneimittels auch eine pädiatrische Entwicklung zu planen (*Paediatric Investigational Plan*, PIP). Diese Planungen müssen mit dem *Paediatric Committee* abgestimmt werden. Ein Zulassungsantrag ohne einen abgestimmten PIP wird als ungültig betrachtet (§ 7, Art. 1, *Regulation* EC/1901/2006), auch wenn es sich in dem Antrag um einen Erweiterungs-