

## Arzneimittelzulassung in Europa

**Zusammenfassung: Die nationale Zulassung von Arzneimitteln hat weitgehend ausgedient. EU-weite Verfahren bestimmen bereits jetzt, ob und unter welchen Bedingungen neue Medikamente auf den Markt kommen. Für Verschreiber von Arzneimitteln ist es wichtig zu wissen, welche Maßstäbe in der Europäischen Union an neue Mittel angelegt werden. Wie transparent sind die Verfahren und wo liegen mögliche Schwächen des Systems, die möglicherweise besondere Vorsicht bei der Verschreibung neuer Substanzen nahelegen? Die verschiedenen Zulassungswege werden erläutert und einer kritischen Bewertung unterzogen. Dabei muß festgestellt werden, daß die Entscheidungen der europäischen und der nationalen Behörden weitgehend undurchsichtig sind und sich einer unabhängigen wissenschaftlichen Bewertung entziehen.**

**Warum sollten uns die Zulassungsverfahren interessieren?** Weitgehend unbemerkt von der Öffentlichkeit hat eine Europäisierung der Arzneimittelzulassung stattgefunden. Die nationale Zulassung von neuen Medikamenten durch das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist bereits heute eher die Ausnahme als die Regel. Dabei hört die deutsche Behörde aber keineswegs auf zu existieren, sondern sie ist Teil eines EU-weiten Systems geworden. Eine zentrale Rolle kommt dem Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) zu, dem Ausschuß für Arzneispezialitäten der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) in London. Diese ist im zentralen Zulassungsverfahren federführend und spielt zudem im System der dezentralen Zulassung, auch System der gegenseitigen Anerkennung genannt (Mutual recognition), eine wichtige Rolle. Die Bedeutung der EU-Zulassung ragt über die Grenzen der derzeit 15 Mitgliedsstaaten der Union hinaus: weitere europäische Staaten nutzen EMA-Entscheidungen als Basis für ihre nationalen Zulassungsentscheide, erhalten aber keinen Zugang zu den dort vorliegenden Studien (1).

Maßstab für die Bewertung des Behördenhandelns sollte der Nutzen für und die Sicherheit der Patienten sein. So kann als Maßstab gelten, was A. Herxheimer für die Ausrichtung medizinischer Forschung postuliert hat (2): Das primäre Ziel ist die Verbesserung der Gesundheit des Einzelnen und der Gesellschaft. Das bedeutet, daß es für neue pharmazeutische Produkte einen klaren, unter verschiedenen Aspekten begründeten medizinischen Bedarf geben muß; außerdem müssen sie meßbar bessere Ergebnisse für die Gesundheit bringen, als das vor ihrer Einführung möglich war.

Der CPMP und seine Arbeitsgruppen (Wirksamkeit, Qualität, Sicherheit, Biotechnologie und Pharmakovigilanz) haben in den vergangenen Jahren eine Vielzahl spezieller Leitlinien erarbeitet und verabschiedet, die in den verschiedenen Bewertungsverfahren angewendet werden sollen. In ihnen sind nicht nur Verfahrensweisen festgelegt, sondern z.B. auch Anforderungen an Belege zur

Wirksamkeit eines bestimmten Wirkstoffs, an toxikologische Sicherheitsnachweise oder an Methoden zur Überwachung nach der Zulassung.

Weder Patienten noch Gesundheitspersonal spielen gegenwärtig bei der Ausrichtung der zukünftigen Forschung eine bedeutende Rolle. Wesentlich schwerer wiegt aber, daß weder die Gesellschaft noch die Fachleute, die therapieren, zum Zeitpunkt der Zulassung ausreichenden Zugang zu validen und zuverlässigen vergleichenden Informationen über Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Kosten verschiedener Therapien für eine bestimmte Krankheit haben.

Dieser Mangel an Transparenz über Arzneimittel wird durch die Geheimhaltung der Pharmaindustrie und (auf Drängen der Industrie) der meisten Zulassungsbehörden aufrecht erhalten. Bürgerinnen und Bürger stellen sich für medizinische Versuche und Untersuchungen zur Verfügung und ermöglichen damit erst die Entwicklung neuer Medikamente. Die Gesellschaft hat Anspruch auf umfassende Informationen über die Ergebnisse von Versuchen und damit über die Sinnhaftigkeit von Medikamenten.

Besonders bei neuen Arzneimitteln sind nicht nur vollständige Informationen – einschließlich vergleichender Untersuchungen – wichtig, sondern die Verbraucher müssen ebenso wie die Verschreiber über den Stellenwert eines Mittels in der Therapie und seine Anwendungsprinzipien aufgeklärt werden. Ohne diese Aufklärung sind selbst Informationen schwer verständlich, und das Mittel wird nicht optimal und sicher eingesetzt werden können.

**Welche Wege führen zur Zulassung?** Auf drei verschiedenen Wegen kann ein Hersteller ein Arzneimittel auf den Markt bringen. Seit dem 1. Januar 1998 können nur noch die beiden ersten Verfahren zu einer EU-weiten Zulassung führen.

1. Das zentrale Verfahren (bei Biotech-Produkten vorgeschrieben; für andere neue Wirkstoffe mit bedeutendem therapeutischen Fortschritt möglich). Hier entscheidet der CPMP, ob ein Antrag auf eine zentrale Zulassung gestellt werden kann.
2. Das dezentrale Verfahren (für alle anderen Fälle). Hier entscheidet zunächst die nationale Behörde, die das Mittel als erstes zuläßt, und der CPMP wird nur mit dem Antrag befaßt, wenn keine einheitliche Auffassung über die Zulassungsentscheidung besteht.
3. Das nationale Zulassungsverfahren (nur für Arzneimittel, die in einem einzigen EU-Land zugelassen werden sollen; unter bestimmten Bedingungen auch für Generika). Hier entscheidet die nationale Behörde.

Nur zu den europäischen Verfahren sind die Zahlen relativ leicht zugänglich (s. Tab. 1).

**Das zentrale Verfahren:** Für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel ist das zentrale Verfahren obligatorisch (sog. Part-A-Produkte). Als Kriterium gilt das Herstellungsverfahren (rekombinante DNS-Technologie, monoklonale Antikörper, Genveränderungen an biologisch aktiven Proteinen). Voraussetzung für die Aufnahme in das wahlweise zentrale Verfahren (sog. Part-B-Produkte) ist, daß das Arzneimittel eine „signifikante Innovation“ bzw. von „signifikantem therapeutischem Interesse“ ist.

Das zentrale Verfahren wird von der EMEA in London durchgeführt. Zwei Mitglieder des CPMP fungieren als verantwortliche und koordinierende Berichtersteller (Rapporteure). Alle Mitgliedstaaten werten die vom Hersteller eingereichten Unterlagen aus. Bestimmte externe Experten können hinzugezogen werden. Die Fachdiskussion über die Zulassung findet im CPMP statt. Der CPMP setzt sich aus je zwei Vertretern aller EU-Mitgliedstaaten zusammen. Das zentrale Verfahren bietet für den Hersteller Vorteile: Der CPMP muß innerhalb von 210 Tagen zu einer abschließenden Bewertung kommen. Die EU-Kommission hat weitere 70 Tage Zeit. Formell erteilt letztlich die EU-Kommission für Wirtschaft die Zulassung, und das Mittel ist dann für den gesamten EU-Markt zugelassen.

Entsprechend der gesetzlichen Regelung kann der erste Berichtersteller vom Hersteller vorgeschlagen werden; wer die Berichtersteller tatsächlich sind, entscheidet der CPMP. Da in der Zukunft die meisten Zulassungen im zentralen oder dezentralen EU-Verfahren durchgeführt werden, entsteht faktisch eine Konkurrenz zwischen den nationalen Zulassungsbehörden, weil im zentralen Zulassungsverfahren ein Teil der Gebühreneinnahmen (25%) den nationalen Behörden für die Berichterstellertätigkeit zukommt. Der CPMP versucht, die zentralen Zulassungsanträge gleich unter den Mitgliedstaaten zu verteilen.

Die Bewertung von zentralen Zulassungsanträgen in allen Mitgliedstaaten wird unterschiedlich beurteilt: Einige sehen in der nun stattfindenden „offenen Diskussion“ (die Berichtersteller müssen sich im CPMP der Diskussion mit Fachbeamten und Experten aus anderen Ländern stellen) die Möglichkeit für eine Qualitätssteigerung. Behördenvertreter aus anderen Ländern sehen diesen Wettlauf um die Berichterstellerposten im dezentralen Zulassungsverfahren eher kritisch: „Ich bin etwas besorgt, wenn ich sehe, wie Behörden wie die MCA (Medicines Control Agency = britische Zulassungsbehörde) sich selbst als die Schnellsten vermarkten, 65 Tage oder 54 Tage. Ich glaube, es ist schade, wenn wir als Behörden in einem Rennen antreten, das der Industrie vielleicht gefällt, wir aber vergessen, warum es uns Behörden überhaupt gibt. Behörden sind dazu da, daß es nur sichere und wirksame Arzneimittel auf dem Markt gibt – zum Schutz der Verbraucher“ (3).

Ein weiteres Problem ist die Liste externer Experten, welche die EMEA hinzuziehen kann. Sie unterliegt keiner externen Qualitätskontrolle; die EMEA hat einfach alle Personen aufgelistet, die von den Gesundheitsministerien bzw. Fachbehörden der Mitgliedsstaaten vorgeschlagen wurden. Zwar mußte für alle benannten Experten die fachliche Qualifikation dokumentiert werden, und alle Experten mußten eine Erklärung abgeben, daß sie keine finanziellen oder Arbeitsbeziehungen zur Industrie haben; diese Erklärungen können aber nur bei der EMEA in London eingesehen werden. Innerhalb von anderthalb Jahren machten nur 25 Personen von diesem Recht Gebrauch. Zum Vergleich: Im selben Zeitraum wurden die EMEA-Seiten im Internet mehr als 200000mal besucht (4).

**Öffentliche Informationen durch die EMEA:** Während des Zulassungsprozesses werden von der EMEA alle Informationen geheimgehalten. Man erfährt nicht einmal, welche Substanzen sich im Prozeß befinden. Erst wenn die EU-Kommission die Zulassung beschließt, wird ein sogenannter European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht. Verglichen mit den Informationen, welche die meisten europäischen Zulassungsbehörden geben, ist der EPAR ein echter Fortschritt. Dennoch bleiben die Informationsmöglichkeiten im Vergleich mit den USA relativ gering. Dort wird die

wissenschaftliche Diskussion, die zur Zulassung führt, komplett öffentlich gemacht.

**Was enthält der EPAR?** Er faßt die wissenschaftliche Diskussion des CPMP auf typischerweise 7 bis 12 Seiten zusammen. Im Anhang befinden sich vor allem die Summary of Product Characteristics (SPC), eine Fachinformation für Verschreiber, und das Package Leaflet, der Beipackzettel für Patienten.

Die EU-Gesetzgebung räumt ein Recht auf mehr Informationen ein; eigentlich müßte der gesamte Assessment Report des CPMP nach Schwärzung der Geschäftsgeheimnisse jedermann zugänglich sein (5). Während der EPAR nur eine Kurzfassung des Assessment Report darstellt, funktioniert die Schwärzung, und das offensichtlich mit zweifelhafter Beteiligung der Industrie. So ergab eine Untersuchung über Geheimhaltung, daß Informationen in den EPAR auf Verlangen des Herstellers einfach weggelassen werden (6).

Von verschiedenen Seiten wurde Kritik an der Unvollständigkeit und Inkonsistenz der EPAR geäußert (7, 8, 9). Die International Society of Drug Bulletins (ISDB), der auch der ARZNEIMITTELBRIEF angehört, hat die Qualität von neun EPAR analysiert (10). Trotz einer internen EMEA-Richtlinie sehen die EPAR äußerst unterschiedlich aus. Einige wichtige Kritikpunkte werden im folgenden aufgeführt.

*Wissenschaftliche Diskussion:* Der EPAR sollte die wissenschaftliche Diskussion widerspiegeln, die zur Entscheidung geführt hat; dies ist aber nicht immer der Fall. Diese Undurchsichtigkeit wird auch in einem „Viewpoint“-Artikel im Lancet von J. Abraham und G. Lewis beklagt (11). Manchmal wurde nur die Wirkweise des betreffenden Arzneimittels beschrieben. In anderen EPAR wurden die Krankheit und die Behandlungsziele beschrieben oder epidemiologische Daten genannt. Niemals wurde mit Quellenangabe auf den derzeitigen Stand der Therapie verwiesen. Oft entsteht der Eindruck, daß bereits publizierte Studien beim Entscheidungsprozeß nicht berücksichtigt wurden oder daß Studienergebnisse falsch oder überinterpretiert wurden. Eigentlich müßte aus dem EPAR klar hervorgehen, welche Studien für die Entscheidung benutzt wurden. Ebenso müßten nicht berücksichtigte Studien mit Ausschlußgrund erwähnt werden.

*Quellenangaben:* In den EPAR werden in der Regel keine Quellen zu den dem CPMP vorliegenden Studien angegeben. Das macht es schwierig, die wissenschaftliche Diskussion nachzuvollziehen und veröffentlichte Studien zu identifizieren. Der Hersteller ist zwar verpflichtet, der EMEA bzw. dem CPMP alle Studien vorzulegen; es ist aber unklar, ob es irgendwelche Sanktionen gibt, wenn ein Hersteller dies unterläßt. In den USA ist das der Fall.

*Indikation:* Oftmals werden die Indikationen vor der wissenschaftlichen Diskussion der Daten genannt. Es bleibt dann unklar; ob es sich um die vom Hersteller gewünschten oder die von der EMEA genehmigten Anwendungsbereiche handelt. Dies kann zu einer Verschreibung der Mittel außerhalb der genehmigten Indikationen führen. Es trüge zur Klarheit bei, wenn am Anfang des EPAR – unmißverständlich gekennzeichnet – die vom Hersteller gewünschten Indikationen erwähnt werden und am Schluß die genehmigten. Das könnte einen unangemessenen Gebrauch des Mittels und auch weitere Studien (und damit Risiken für Versuchspersonen) an Patientengruppen verhindern, bei denen das Mittel nicht wirkt.

*Qualität der Entscheidungen:* Aufgrund der relativ spärlichen Informationen, die ein EPAR gibt, kann die Qualität der Entscheidungen nur begrenzt bewertet werden. Doch lassen EPAR und publizierte Studien manche Entscheidungen der EMEA bedenklich erscheinen. Vor allem fehlen oft methodisch akzeptable vergleichende Bewertungen mit bereits existierenden Therapien. Diese sind aber unabdingbar, um den Wert eines neuen Arzneimittels beurteilen zu können.

**Das dezentrale Verfahren:** Im dezentralen Verfahren beantragt der Hersteller in einem EU-Mitgliedsstaat (Reference member state) die Zulassung (12). Dieser muß innerhalb von 210 Tagen (Bearbeitungszeit der Behörde) über die Zulassung entscheiden. Danach kann der Hersteller dann gleichzeitig in beliebig vielen Mitgliedsstaaten (Concerned member state[s]) die Zulassung verlangen. Sie muß innerhalb von 90 Tagen gewährt werden, es sei denn, der Concerned member state sieht in dem Medikament ein Risiko für die öffentliche Gesundheit. In diesem Fall beginnt ein Schlichtungsverfahren (Arbitration) vor dem CPMP, das mit einem für alle Mitgliedsstaaten bindenden Beschluß der EU-Kommission endet (13).

Ohne Rechtsgrundlage versucht die Mutual Recognition Facilitating Group (MRFG), die Abläufe des dezentralen Verfahrens besser zu koordinieren. Der Vorsitz rotiert unter den beteiligten Behörden (zur Zeit Österreich), Treffen finden in den Räumen der EMEA parallel zu den Treffen des CPMP statt.

Gegenwärtig ist das dezentrale Verfahren für Außenstehende völlig undurchsichtig. Das einzige, was die Öffentlichkeit erfährt, ist die Zahl der in der Bearbeitung befindlichen und zugelassenen Arzneimittel sowie einige technische Verfahrenspapiere. Auf einem ISDB-EMEA Workshop bekundete der Vorsitzende der MRFG, daß auch im dezentralen Verfahren Dokumente öffentlich gemacht werden sollen, die den EPAR vergleichbar sind. Dabei wurde aber kein konkreter Zeitpunkt angegeben (14).

**Nationale Zulassung:** Seit Januar 1998 können nur noch Arzneimittel national zugelassen werden, die ausschließlich in einem EU-Mitgliedsstaat verkauft werden sollen. Dies erhält den Raum für regionale Besonderheiten (und oft wohl auch für Irrationales). Einzige Ausnahme sind Generika, die auch eine nationale Zulassung bekommen können. Hintergrund ist die Schwierigkeit, daß die Originalanbieter oft unterschiedliche Indikationen usw. in den Mitgliedsstaaten durchsetzen konnten. Dem Zweitanbieter bliebe dann im dezentralen Verfahren als Anwendungsbereich nur der kleinste gemeinsame Nenner der unterschiedlichen Zulassungen. Ursprünglich war gedacht, daß Generika-Anmeldungen in solchen Fällen stets zu einem Schlichtungsverfahren vor dem CPMP geführt hätten (15). Da ein solches Vorgehen auch Rückwirkungen auf den Originalanbieter gehabt hätte, wurde davon Abstand genommen. Damit wurde eine Chance zur Vereinheitlichung der Arzneimittelinformation in Europa verpaßt.

**Risiküberwachung:** Die Überwachung von Arzneimittelrisiken unterliegt bei zentral zugelassenen Arzneimitteln den nationalen Behörden, vor allem dem ursprünglichen Berichtersteller. Die EMEA hat jedoch die Verfahrensführung. Mitgliedsstaaten und EMEA sind zur gegenseitigen Information verpflichtet. Detaillierte Vorschriften über die Meldeverpflichtungen der Hersteller, der Behörden und der EMEA über Arzneimittelrisiken (Nebenwirkungen) wurden erlassen und mit Vorschriften in den USA und Japan vereinheitlicht. Eine seit mehreren Jahren bestehende Verfahrensrichtlinie zur schnellen gegenseitigen Information über neue Arzneimittelrisiken, die eine Neubewertung des

Arzneimittels insgesamt notwendig machen, ist 1996 an die Verfahren der zentralen Zulassung angepaßt worden (16). Die gesetzlich vorgeschriebene Datenbank bei der EMEA über unerwünschte Arzneimittelwirkungen von zentral zugelassenen Arzneimitteln wurde Ende 1997 fertig (17).

**Wo gibt es Informationen?** Dokumente der EMEA können abonniert werden, jedoch sind die Kosten beträchtlich. Am einfachsten können Informationen kostenlos im Internet abgerufen werden, Adressen jeweils in . Gesetzliche Bestimmungen der EU im Arzneimittelbereich: . Zentrales Zulassungsverfahren (EPAR, Presseerklärungen, Berichte der EMEA): . Dezentrales Zulassungsverfahren (Statistik, Presseerklärungen): .

## Literatur

1. EMEA Directorate: Availability of EMEA Assessment Reports to Third Countries. London 8.11.1996.
2. Herxheimer, A.: Future Pharmaceutical Research, Development and Innovation in Europe. Unveröffentlichtes Paper, Paris 12.7.1996.
3. Abraham, J., und Lewis, G.: The Interaction between European Drug Regulation and Toxicological Science. Report to the UK Economic and Social Research Council. London, Juni 1997,18.
4. EMEA: Transparency and Openness – Public Access to EMEA Documentation. London, 3.7.1996.
5. Verordnung EWG Nr.2309/93, Artikel 12, 4.
6. Abraham, J.W.: Int. J. Risk & Safety in Medicine 1997, **10**, 143.
7. EMEA: Interim report on the consultation exercise on transparency and access to documents at the EMEA. London, 28. 4.1997.
8. Milner, P., et al.: Brit. Med. J. [1997, 315, 953](#).
9. Abbasi, K., und Herxheimer, A.: Brit. Med. J. [1998, 317, 898](#).
10. ISDB assessment of 9 European Public Assessment Reports. London 26.6.98.
11. Abraham, J., und Lewis, G.: Lancet [1998, 352, 480](#).
12. Verordnung EWG Nr.93/39.
13. EMEA Standard operating procedure (SOP), Arbitration under the Decentralized Procedure. EMEA/SOP/001 /96. FINAL.
14. ISDB-EMEA Workshop. London 26.6.1998.
15. Schaaber, J.: Pharma-Brief 1997, **4**, 6.
16. Rapid Alert System (RAS) in Pharmacovigilance. June 1996, CPMP/PhVWP/005/96.
17. EMEA: Third General Report, 49.

**Tabelle 1**  
**Neue Wirkstoffe in der Europäischen Union 1995-1998 (3, 4)**

	Biotechn. Wirkstoffe	Andere Wirkstoffe	Summe
Zentrales Verfahren*	26	43	69
Dezentrales Verfahren**	Nicht möglich	86	86
Summe	26	129	155

\* = 1. Januar 1995 bis 30. Juni 1998

\*\* = 1. Januar 1995 bis März 1998