



**KoLi**

Dr. med. C. Kori-Lindner, München  
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht V, 3-02. Sickmüller-Zulassungsanforderungen – Biotech/  
22.04.2002/ Seite: 1

## **Zulassungsanforderungen an Biotech-Produkte heute und morgen**

Prof. Dr. Barbara **Sickmüller**, BPI (Frankfurt)

Bericht vom 18. DGPharMed Jahreskongress, München

Die **Anforderungen des EU-Zulassungssystems** an Biotech-Produkte basieren auf dem EU-Zulassungssystem (seit 1995):

- Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel:  
hierfür ist ein zentrales Zulassungsverfahren vorgeschrieben (VO (EG) 2309/93)
- EMEA:  
bewertet den Antrag
- EU-Kommission:  
erteilt rechtsgültige Zulassung für alle EU-Mitgliedstaaten in allen Sprachen der Mitgliedstaaten einschl. Norwegen, Island und Liechtenstein

Weiteres Verfahren:

- Gegenseitiges Anerkennungsverfahren (Mutual Recognition Procedure - MRP)  
Außer für biotechnologische Produkte kann der Antragsteller für alle anderen Arzneimittel das Verfahren wählen (Definition von Biotech-Produkten ist offen)  
Erstzulassung in einem Mitgliedstaat (Reference Member State - RMS) dauert max. 210 Tage

Biotech-Produkte in der Struktur der EMEA:

- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)
- Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP)  
pro Mitgliedstaat 2 Mitglieder  
technisches Sekretariat durch die EMEA

### **CPMP- Biotechnology WP:**

wichtiges Gremium zur Bewertung von Fragen im Rahmen der Biotechnologie

Fristen und Gebühren im zentralen Verfahren

- EU-Zulassungen: Erteilung innerhalb der gesetzlichen Frist von 210 Tagen durch EU-Kommission, **aber**
- Problem der Vermarktung durch nationale Preisfestsetzungsverfahren
- Kosten: 200.000 Euro für neues Arzneimittel
- jede weitere Darreichungsform 20.000 Euro
- Jahresgebühr von 60.000 Euro
- wissenschaftliche Beratung (scientific advice) maximal 60.000 Euro

## **Anforderungen an Entwicklung**

- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union mit
- Notice to Applicants for Marketing Authorisations for medicinal products for human use in the EU (NtA)
- Notes for Guidance for Quality, Safety and Efficacy mit Umsetzung von ICH-Leitlinien

Anforderungen an Quality, Safety and Efficacy

- Single dose toxicity: Evaluierung der letalen Dosis möglich



# KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München  
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht V, 3-02. Sickmüller-Zulassungsanforderungen – Biotech/  
22.04.2002/ Seite: 2

- Repeated dose toxicity (sub-akute oder chronische Toxizität): Evaluierung von physiologischen und/oder anatomisch-pathologischen Änderungen; höchste Dosis sollte gewählt werden, um negative Effekte erkennen zu können
- Toxicokinetics (CPMP/ICH/384/95)
- Examination of reproductive function

Anforderungen an Embryo / foetal and perinatal toxicity:

- das Unterbleiben derartiger Versuche muss hinreichend begründet werden.

Anforderungen an Mutagenität:

- Untersuchungen, um durch den Stoff ausgelöste Änderungen am Genbestand von Individuen oder von Zellen aufzuzeigen, die dazu führen, dass sich die Nachkommen dauerhaft in ihrer Erbmasse von ihren Vorgängern unterscheiden. Diese Untersuchung wird für jeden neuen Stoff verlangt.

Anforderungen an Karzinogenes Potential

- Untersuchung gewöhnlich gefordert bei Stoffen, die eine enge chemische Ähnlichkeit mit Stoffen aufweisen, deren krebserregende oder krebefördernde Wirkung gegeben ist; die während der langfristigen toxikologischen Prüfungen verdächtige Veränderungen gezeigt haben; die bei Tests über die mutagene Wirkung oder anderen Kurztests über die kanzerogene Wirkung verdächtige Ergebnisse gezeigt haben.

## **Nicht-klinische Voraussetzungen**

Pharmacodynamics

Pharmacological properties; animal disease models / cells for diseases; immunogenicity

Pharmacokinetics

Absorption, distribution, biotransformation / metabolism & excretion (ADME); systemic absorption at topical use

Local tolerance

Safety tests (sterility, bacterial endotoxin, pyrogenicity and local tolerance in animals)

Substantial impurities / significant degradation

must undergo toxicological evaluation

Toxicology of excipients used for the first time

## **Präklinische Voraussetzungen**

Duration of Repeated Dose Toxicity Studies to Support Phase I & II Trials in EU and Japan and Phase I, II and III Trials in the US (CPMP/ICH/286/95)

*Duration of Clinical Trials*    *Duration of Repeated*

	<i>Dose Toxicity Studies</i>
Single Dose	2 - 4 Weeks
Up to 2 Weeks	2 - 4 Weeks
Up to 1 Month	1 Month
Up to 3 Months	3 Months
Up to 6 Months	6 Months
> 6 Months	6 - 12 Months



# KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München  
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht V, 3-02. Sickmüller-Zulassungsanforderungen – Biotech/  
22.04.2002/ Seite: 3

*Basic requirements with several derogations:*

- EU and US: 2 week studies are the minimum duration. In Japan: 2 weeks non-rodent and 4 weeks rodent studies are needed. In the US, single dose toxicity studies with extended examinations can support single-dose human studies .
- In EU and Japan, 6 month studies are adequate. In the US, a 12 month non-rodent study is usually needed.

## **Qualität: Nicht-klinische und klinische Prüfungen**

Anforderungen an pharmazeutische Qualität

„are to be carried out on the final product or material consistent with the final product with an impurity profile which has been established by analytical tests“

Anforderungen an Sicherheit und Verträglichkeit

Verteilung und Überlebensdauer der Substanzen im menschlichen Körper

Menge / Konzentrationen und zeitlicher Verlauf der Substanzen

Zelluläre und / oder humorale immunologische Reaktionen gegen übertragene Produkte (z. B. neutralisierende und nicht-neutralisierende Antikörper - Resistenzentwicklung)

Langzeitbeobachtung der Patienten

Wachstumsfaktoren oder Substanzen mit stimulierendem Einfluss auf Zellen könn(t)en

ruhende potentiell maligne Zellen zum Wachstum anregen

ruhende Zellen mit genetischen oder erworbenen Chromosomendefekten zur Expression anregen

## **Drug Development - Speed**

The top 25% of 109 pharmaceutical companies developed drugs more than 9 years faster than those in the bottom 25%

Average development time was 5.7 years, fastest development time was 2.7 years, slowest development time was 12.2 years.

Every day in or delaying Phase I costs € 45,000 per day. For an average product, a single day of delay results in approximately € 2,000,000 in lost prescription sales

## **Biotechnologie Produkte im Jahr 2001**

Neue Biotechnologie Produkte (New Molecular Entities - NME) machen 35% der Gesamtzahl neuer Stoffe aus. Aber bisher sind nur wenige Biotech-Firmen an der Vermarktung von Arzneimitteln beteiligt. Geeignete Kooperationen sind wichtig.

## **Gemeinschaftskodex für Arzneimittel**

Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 06.11.2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften vom 28.11.2001).

Die Vorgabe: Zusammenstellung von 11 bisher gültigen RL in einem Text ohne inhaltliche Änderungen und Entsprechungstabelle für RL-Artikel

*daher sind nicht enthalten:*

EG-Verordnungen wie z. B. VO (EWG) 2309/93 zum zentralen Verfahren



# KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München  
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht V, 3-02. Sickmüller-Zulassungsanforderungen – Biotech/  
22.04.2002/ Seite: 4

## **Änderungen der Anforderungen nach dem Review 2001:**

- Commission Proposals to amend the Directive on the Community code relating to medicinal products for human use
- Commission Proposals to amend the Regulation 2309/93 for the centralised procedure and to establish the EMEA
- Inkrafttreten: voraussichtlich 2004/2005
- EU-Kommission: nicht nur – wie bisher – alle biotechnologisch hergestellten Arzneimittel, sondern zusätzlich alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen sollen nur über das zentrale Verfahren in den EU-Markt kommen können.
- finanzielle Belastungen durch Übersetzungen in alle Sprachen der EU-/EWR-Mitgliedstaaten, (Namenfindung, Gebühren, Variations etc.)
- Im Gegensatz zum zentralen Verfahren kann eine Firma beim MRP schrittweise in den einzelnen EU-Ländern Zulassungen erlangen
- Vermarktung entsprechend den jeweiligen Möglichkeiten
- beide Verfahren sind qualitativ gleichwertig, da die Bewertungen von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit jeweils durch die nationalen Behörden erfolgen als Rapporteur oder RMS
- EU-Osterweiterung mit anschließend mehr als 20 verschiedenen Sprachen in der EU
- Bisheriges MRP wird modifiziert in zwei Verfahren:
  - dezentralisiertes Verfahren mit Absprache zwischen RMS und CMSs bei bisher nicht zugelassenen Arzneimitteln
  - bisheriges MRP mit Erstzulassung im RMS und gegenseitige Anerkennung
- Vermarktungszwang ist vorgesehen
  - Erlöschen der Zulassung, wenn das Arzneimittel nicht innerhalb von 1 Jahr „aktiv“ vermarktet wird
- für Generika wird eine nationale Bezugnahme auf zentral zugelassene Arzneimittel ermöglicht
- Verzicht auf Zulassungsverlängerungen

## **BPI-Vorschläge**

- Möglichst hohe Flexibilität bei der Wahl des Zulassungsverfahrens (zentral /MRP/dezentralisiert) auch hinsichtlich „Standard Biotechprodukte“
- Bei Einrichtung des zentralen Zulassungsverfahrens (1993) wurde Biotechnologie als Modelltechnologie für diesen neuen Typ Zulassung betrachtet; mit wachsender Erfahrung kann die Gentechnik nicht länger als Ausnahmemethode betrachtet werden
- spiegelt sich auch in den Monographien des Europäischen Arzneibuches wieder, das rekombinante Produkte beschreibt
- Dies zeigt, daß es sich bei der Biotechnologie um eine akzeptierte und weit angewendete Methode handelt
- Beschleunigung der Entscheidung der EU-Kommission im zentralen Verfahren nötig.
- Deregulierung im Bereich der Zulassungs-erhaltung, insbesondere



**KoLi**

**Dr. med. C. Kori-Lindner, München  
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

Tagungsbericht V, 3-02. Sickmüller-Zulassungsanforderungen – Biotech/  
22.04.2002/ Seite: 5

- Vereinfachung der “Variationsprocedure” und
- Verzicht auf Zulassungsverlängerungen
- Stärkung der Pharmakovigilanz
- Einrichtung einer einheitlichen EU-Datenbank für Nebenwirkungen
- Schutz auch von Daten für neue Indikationen, Darreichungsformen und Dosierungsschemata bei bekannten Substanzen erforderlich
- “Compassionate use” mit Möglichkeit der Verordnung vor der Zulassung und
- “fast track procedures” werden unterstützt

Zusammenfassung: KoLi