

Beratung im Vorfeld klinischer Prüfungen durch die Bundesoberbehörde und Scientific Advice bei der EMEA

Die Beratung von potenziellen Antragstellern von Zulassungen von Arzneimitteln (Scientific Advice) ist seit Gründung der EMEA im Jahr 1995 Teil der Aufgaben dieser Behörde, wobei die Bedeutung der Beratung ständig zunahm und nunmehr auf der Grundlage von Art. 56(3) der Verordnung 726/2004 [1] durch eine eigenständige Arbeitsgruppe der EMEA, der SAWP, wahrgenommen wird. Das CHMP hat auf seiner Sitzung im September 2004 das neue Mandat der SAWP verabschiedet, das nunmehr auch auf der Website der EMEA öffentlich zugänglich ist.

Das BfArM sowie das PEI bieten – ebenso wie andere nationale Behörden in Europa – den Antragstellern die Möglichkeit, wissenschaftlichen und regulatorischen Rat bei der nationalen Behörde zu Fragen der Durchführung der unterschiedlichsten Untersuchungen und Studien, die notwendig sind, um die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln nachzuweisen, einzuholen. Darüber hinaus beraten diese Institute zu Fragen, die sich im Vorfeld eines beabsichtigten Orphan Drug Status ergeben und noch nicht im Verantwortungsbereich der EMEA liegen. Ziel dieser Beratungen ist eine Optimierung des Entwicklungsprogramms sowie letztlich eine Erleichterung der Bewertung und Prüfung des folgenden Zulassungsantrages.

Grundlage der nationalen Beratung bilden § 71c des Verwaltungs-Verfahrensgesetzes (ggf. in Verbindung mit § 25 Satz 2 VwVfG) sowie das AMG, die Arzneimittelprüfrichtlinien sowie Dokumente, die den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis definieren. Entsprechend erteilen die Insti-

tute allgemeine Auskünfte über Möglichkeiten der Verfahrensbeschleunigung und beraten zu konkreten Inhalten und Abläufen eines geplanten Zulassungsverfahrens.

Die Beratungsverfahren – ob als Beratungsgespräch oder schriftliche Stellungnahmen – sind ausschließlich produktbezogen und können zu jedem Zeitpunkt der Entwicklung eines Arzneimittels vom Antragsteller beantragt werden, also vor oder auch nach Zulassung (z. B. bei Indikationserweiterungen). Die Vorprüfung eines Zulassungsdossiers oder von Teilen eines Dossiers ist jedoch ausgeschlossen.

Im Folgenden werden die Grundzüge der europäischen bzw. nationalen Beratung vorgestellt, wobei die nationale Beratung am Beispiel des BfArM sowie die in den letzten 3 Jahren gesammelten Erfahrungen ausführlich beschrieben werden.

Scientific Advice bei der EMEA

Zweck der Beratung

Das Angebot der Beratung richtet sich gemäß dem gesetzlichen Auftrag insbesondere an solche potenziellen Antragsteller, die neue Therapien entwickeln, steht aber prinzipiell allen offen, unabhängig vom zukünftig zu wählenden Zulassungsverfahren für das betreffende Arzneimittel. Das schließt auch die Befassung mit Arzneimitteln für seltene Erkrankungen, denen der Orphan-drug-Status zuerkannt wurde, mit ein. Hierbei ist die Beratung über die Begründung des „Significant benefit“ eines solchen Arzneimittels im Vergleich zu bestehenden Therapien oder Ver-

fahren als „Protocol assistance“ durchzuführen. Ein neuer Aspekt der Beratung kommt durch Art. 58(1) der Verordnung 726/2004 hinzu. Dieser betrifft die Beratung im Zusammenhang mit der künftig von der EMEA zu erstellenden Stellungnahmen zu Arzneimitteln, die außerhalb der europäischen Gemeinschaft für die WHO zur Anwendung kommen sollen.

Generell widmet sich die Beratung der Durchführung von Tests und Studien, die zur Demonstration der Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln erforderlich sind. Auf verschiedenen Stufen der Entstehung eines Arzneimittels kann ein Arzneimittel entwickelndes Unternehmen an die EMEA herantreten, um Stellungnahmen zu den Untersuchungen und Studien einzuholen, die für einen bestimmten Entwicklungsstand notwendig sind. Dabei liegt der Fokus ausschließlich auf den Daten, die letztlich für die angestrebte Zulassung wichtig sind, sowie auf der Bewertung der vom Entwickler selbst vorgeschlagenen Strategie der Testung. Durch die im Vorfeld einer Zulassung erzielte Übereinstimmung zwischen Entwickler und Zulassungsbehörde soll die Entwicklung des Arzneimittels effektiver gestaltet werden und ein zukünftiges Zulassungsverfahren beschleunigt zur Entscheidung kommen können. Auf europäischer Ebene kommt der nicht ganz unbedeutende Aspekt der Entwicklung einer harmonisierten, also einer mit allen EU-Mitgliedsstaaten abgestimmten Stellungnahme hinzu.

Einreichungen von klinischen Protokollen bereits begonnener Studien sind problematisch, da die Durchführung einer wis-

senschaftlichen Beratung sehr aufwändig ist und die in der Regel durch die SAWP vorgeschlagenen Änderungen des Studienprotokolls nicht umgesetzt werden können. Ausdrücklich gewünscht sind hingegen parallele Einreichungen von Anträgen bei der EMEA und der Federal Drug Association (FDA). Im Zuge der Erarbeitung der Stellungnahme zu diesen Anträgen tauschen die Experten der SAWP und der FDA ihre Positionen aus, was in der Regel durch Videokonferenzen mit entsprechender schriftlicher Vorbereitung erfolgt.

Mitglieder der SAWP

Die Arbeitsgruppe ist nicht paritätisch besetzt. Die Mitglieder werden seitens der EMEA aus den durch die CHMP-Mitglieder eingereichten Vorschlägen gemäß ihrer wissenschaftlichen Expertise ausgewählt. Für die Dauer von 3 Jahren werden 18 Experten aus den Nominierungen der CHMP-Mitglieder und 3 Experten aus den Nominierungen des Committee for Orphan Medicinal Products- (COMP-)Mitglieder benannt. Aus den Reihen der SAWP werden der Vorsitzende und der stellvertretende Vorsitzende gewählt. Außerdem werden verstärkt externe Sachverständige aus der hauptsächlich universitären Praxis in die wissenschaftliche Diskussion einbezogen, um Stellungnahmen mit höchstmöglichem Praxisbezug erteilen zu können. Die EMEA wendet zur Ermittlung der geeigneten und unabhängigen externen und internen Experten einen jüngst überarbeiteten „Code of Conduct“ an.

Verfahren

Das Verfahren bereitet ein Antragsteller mit der EMEA vor, die dieses auch administrativ und rechtlich begleitet. Die wissenschaftliche Stellungnahme selbst wird durch die Mitglieder der SAWP erarbeitet und durch den CHMP verabschiedet. Für Verfahrensfragen können auf der Webseite der EMEA vielfältige Dokumente zur Hilfestellung abgerufen werden. Das Beratungsverfahren kann von unterschiedlicher Dauer sein, es läuft jedoch nicht länger als 3 Monate. Zwei Mitglieder der SAWP fungieren als Koordinatoren und erstellen unabhängige schriftliche erste Stellungnahmen zum Antrag auf Beratung, die in der SAWP kritisch diskutiert werden,

und, sofern es nötig ist, auch in den Fachgruppen des CHMP, z. B. in der Biotechnology Working Party (BWP) oder in der Safety Working Party (SWP). Falls dies der Fall ist, wird die Frage zur Beurteilung eines „Significant benefit“ jeweils durch ein Mitglied der SAWP übernommen, das durch den COMP benannt wurde.

Nach dieser ersten Runde des Austauschs im ersten Monat nach Einreichung wird entweder deutlich, dass eine mündliche Erörterung der Positionen des Antragstellers und der SAWP erforderlich ist oder dass bereits ohne weitere Nachfragen eine schriftliche Stellungnahme erteilt werden kann. Letzteres ist eher selten der Fall. Für die Mehrzahl der Verfahren wird eine kurze Fragenliste formuliert, die sich aus der Beschreibung der Kernpunkte der bisherigen Diskussion der SAWP ableitet. Neben den Fragen zur späteren mündlichen Präsentation (zukünftig als Diskussionsrunde bzw. Discussion meeting bezeichnet) sind auch Fragen zur schriftlichen Beantwortung möglich. Dieses Dokument erhält der Antragsteller zur Vorbereitung der dann im 2. Monat nach Einreichung stattfindenden ca. 90-minütigen Diskussionsrunde. In den unmittelbar darauffolgenden Tagen stellt der Antragsteller der EMEA und der SAWP eine kurze Zusammenfassung des Gesprächs zur Verfügung. Danach verfassen beide Koordinatoren einen gemeinsamen Bericht, der alle neuen Positionen enthält und als Grundlage für den Entwurf einer Stellungnahme an den Antragsteller dient. Dieser kann entweder sofort, also noch im 2. Monat nach Einreichung, verabschiedet werden. Sollten die Positionen jedoch noch nicht einheitlich sein, ist eine abschließende Diskussion im 3. Monat nach Einreichung erforderlich. Spätestens dann erhält der Antragsteller jedoch die vom CHMP verabschiedete Stellungnahme, die aufgrund des Verfahrens alle CHMP-Experten einbezogen und eine abgestimmte Position dargestellt. Dass der Antragsteller die von den Koordinatoren im Zuge des Verfahrens erstellten Berichte grundsätzlich nicht erhält, begründet sich mit dem Bestreben des CHMP, nur eine abgestimmte Position mitzuteilen.

Trotz der Bemühungen der SAWP, sehr ausführliche und eindeutige Stellungnahmen zu den einzelnen Fragen zu erteilen, werden seitens der Antragsteller immer wieder Nachfragen zum Verständnis der Kom-

mentierung gestellt (Clarification). Zum Teil sind auch erneute Verfahren der Beurteilung von Studienprotokollen, die z. B. aufgrund der Kommentierung des SAWP geändert wurden (Follow-up scientific advice), notwendig. Zur Vermeidung von Nachfragen zum Verständnis der erteilten wissenschaftlichen Beratung wird dem Antragsteller der Entwurf der Stellungnahme zur kurzfristigen Kommentierung vor Verabschiedung durch den CHMP übermittelt.

Kosten

Die Beratung ist grundsätzlich – außer für Anträge zu Arzneimitteln für seltene Erkrankungen – gebührenpflichtig. Die Kosten unterscheiden sich je nach Komplexität des Antrags auf Beratung und können bis zu 69.600 Euro betragen [2]. In der Zukunft sind Gebührenreduktionen für kleinere und mittlere Unternehmen geplant.

Erfahrungen mit der Beratung

Das Verfahren ist für alle Aspekte des Dossiers nutzbar, d. h. sowohl für die pharmazeutische Entwicklung als auch für präklinische und klinische Fragestellungen. Die am häufigsten gestellten Fragen betreffen das klinische Entwicklungsprogramm. Diese Fragen beziehen sich auf das Gesamturteil über die klinische Entwicklung, auf die Indikation, auf primäre Zielkriterien, die Definitionen der Patientenpopulation, die statistische Fallzahlplanung, das Studiendesign, den Beobachtungszeitraum, das Studiendesign für die Prüfung des Arzneimittels an Kindern, die Definition der Kontrollgruppe, die Dosisfindung und die Akzeptanz von Phase-II-Studien als pivotale Studien. Auch die präklinische Entwicklung wird häufig im Vorfeld diskutiert. In diesem Zusammenhang wird häufig das Gesamtprogramm vorgestellt, wobei insbesondere Fragen zur Wahl der Spezies, zur Zahl der in der Prüfung einzusetzenden Tiere und zur Dauer der präklinischen Untersuchungen gestellt werden. Wesentlich seltener sind Fragen zur pharmazeutischen Entwicklung. Diese betreffen meist Fragen zur Vergleichbarkeit eines Arzneimittels, das in verschiedenen Stufen der Entwicklung mit geänderter Herstellungsmethode oder Formulierung hergestellt wird. Auch werden Fragen zur Wahl der Methode, zur

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsf - Gesundheitsschutz 2005 · 48:423–428
DOI 10.1007/s00103-005-1022-9
© Springer Medizin Verlag 2005

P. Dejas-Eckertz · G. Schäffner

Beratung im Vorfeld klinischer Prüfungen durch die Bundesoberbehörde und Scientific Advice bei der EMEA

Zusammenfassung

Die Beratung von potenziellen Antragstellern von Zulassungen von Arzneimitteln (Scientific Advice) ist seit Gründung der European Medicines Agency (EMA) im Jahr 1995 Teil der Aufgaben dieser Behörde, wobei die Bedeutung der Beratung ständig zunahm und nunmehr auf der Grundlage von Art. 56(3) der Verordnung 726/2004 durch eine eigenständige Arbeitsgruppe der EMA, der Scientific Advice Working Group (SAWP), wahrgenommen wird. Wissenschaftliche und regulatorische Beratung durch die nationalen Zulassungsbehörden ist ebenfalls seit Jahren Bestandteil der Arbeit der beiden Zulassungsbehörden in Deutschland, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), hat jedoch insbesondere in den letzten 3 Jahren an Bedeutung gewonnen. Grundlage der nationalen Beratung bilden § 71c des Verwaltungs-Verfahrensgesetzes (VwVfG) sowie das Arzneimittelgesetz (AMG), die Arzneimittelprüfrichtlinien sowie entsprechende Leitlinien, die den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis definieren. Ein Arzneimittel entwickelndes Unternehmen kann zu jeder Zeit an die EMA bzw. an die na-

tionale Zulassungsbehörde herantreten, um Stellungnahmen zu den Untersuchungen und Studien der pharmazeutischen, präklinischen und klinischen Entwicklung, die für einen bestimmten Entwicklungsstand erforderlich sind, einzuholen. Dabei liegt der Fokus ausschließlich auf den für die angestrebte Zulassung erforderlichen Daten und auf der Bewertung der vom Unternehmer selbst vorgeschlagenen Strategie der Untersuchungen. Durch die im Vorfeld einer Zulassung erzielte Übereinstimmung zwischen Unternehmer und Zulassungsbehörde soll die Entwicklung des Arzneimittels effektiver gestaltet werden und ein zukünftiges Zulassungsverfahren beschleunigt zur Entscheidung kommen können. Den Hauptteil der nationalen Beratungsverfahren nehmen die Beratungsgespräche ein, deren Ergebnisse durch die Protokolle schriftlich zusammengefasst werden. Die Beratung steht für alle Arzneimittel einschließlich der Produkte für seltene Erkrankungen zur Verfügung. Auf europäischer Ebene wird das Beratungsverfahren mit der EMA vorbereitet, die dieses auch administrativ und rechtlich begleitet. Die wissenschaftliche Stellungnahme selbst wird hingegen durch die Mitglieder der SAWP

erarbeitet und durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) spätestens 3 Monate nach Antrag verabschiedet. Neben den durch 2 Mitglieder der SAWP, die als Koordinatoren fungieren, erstellten schriftlichen Stellungnahmen und der internen Diskussion ist der Austausch mit dem Antragsteller im Rahmen einer Diskussionsrunde (Discussion Meeting) wichtiger Bestandteil des Verfahrens. Die Beratung ist bei beiden Behörden mit bestimmten Ausnahmen gebührenpflichtig. Die Erfahrung aus der bisherigen Bilanz der Beratung durch die EMA bzw. durch das BfArM lässt eine gewisse Beschleunigung der nachfolgenden Zulassungsverfahren erkennen. Letztendlich zeigt die Erfahrung jedoch auch sehr klar, dass für ein zügiges Zulassungsverfahren die in der Prüfung tatsächlich ermittelten Daten, insbesondere zur Wirksamkeit und Verträglichkeit, entscheidend sind.

Schlüsselwörter

Arzneimittelzulassung · BfArM · EMA · Europäische Beratung · Klinische Prüfung · Wissenschaftliche und regulatorische Beratung

Scientific advice by the nationally competent authority and by the EMA on the conduct of clinical trials

Abstract

Scientific advice for potential applicants for marketing authorisation for medicinal products has been part of the tasks of the European Medicines Agency (EMA) ever since its establishment in 1995, and has been of increasing significance. Based on Article 56(3) of Regulation (EC) No. 726/2004, this task is now the responsibility of an independent working group of the EMA, the Scientific Advice Working Party (SAWP). National scientific and regulatory advice has also been part of the work of two national authorities in Germany, the Federal Agency for Medicinal Products and Medical Devices (BfArM) and the Paul Ehrlich Institute (PEI) for several years, but has gained in significance especially over the past 3 years. The basis for advice at a national level is Article 71c of the Law on Administrative Procedures (Verwaltungs-Verfahrensgesetz), the Drug Law, the Guidelines for the Evaluation of Medicinal Products (Arzneimittelprüfrichtlinien), and relevant guidelines defining the scientific state

of the art. A company developing medicinal products may consult the EMA or the national authority at any time in order to obtain opinions on the investigations and studies on the pharmaceutical, preclinical and clinical development required for a particular stage of development. In this context, the focus is exclusively on the data required for the planned authorisation and the assessment of the evaluation strategy suggested by the company itself. The agreement between the company and the regulatory authority prior to marketing approval is designed to achieve a more effective development of the product and to obtain a more rapid decision on a future authorisation procedure. An important component of the scientific advice procedure is the discussion between the company and the agencies. The results of this oral exchange is always summarised in writing. Advice is available for all medicinal products, including "orphan drugs". At the European level, the authorisation procedure is prepared with the EMA which provides admin-

istrative and legal support, whereas the scientific opinion itself is elaborated by the members of SAWP, and is adopted by CHMP after a maximum of 3 months following the application. In addition to the written opinions elaborated by two members of SAWP, acting as coordinators, and the internal discussion, the exchange of positions within a "discussion meeting" is also an important part of the European procedure. Scientific advice is a fee-paying procedure, with certain exceptions. Experience from previous advice from the EMA and the BfArM has shown a certain acceleration in subsequent procedures. This experience, however, also shows very clearly that it is the data actually established in the investigation, especially on efficacy and safety, which are important for a successful and fast approval procedure.

Keywords

Marketing authorisation of medicinal products · BfArM · EMA · PEI · European advice · Clinical trial · Scientific and regulatory advice

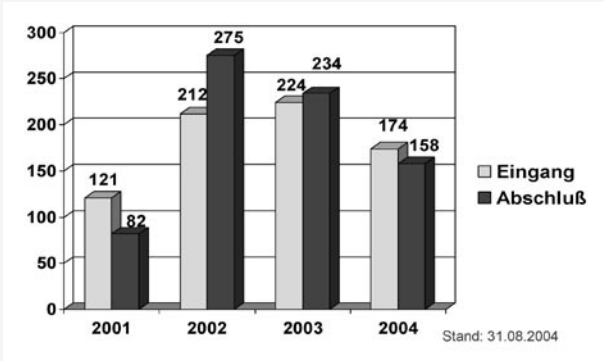


Abb. 1 ◀ **Wissenschaftliche Beratung durch das BfArM**

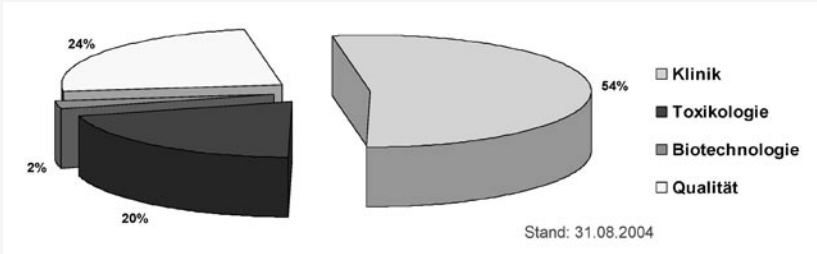


Abb. 2 ◀ **Wissenschaftliche Beratung 2004, prozentualer Anteil der Klinik/Prälinik/Qualität**

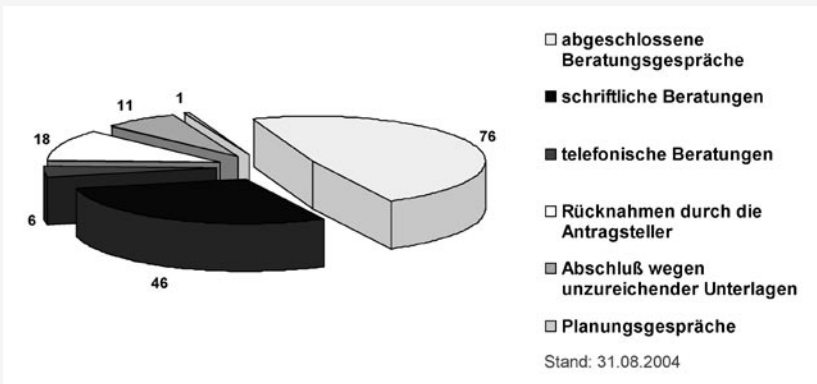


Abb. 3 ◀ **Abgeschlossene Beratungsverfahren 2004; n=158**

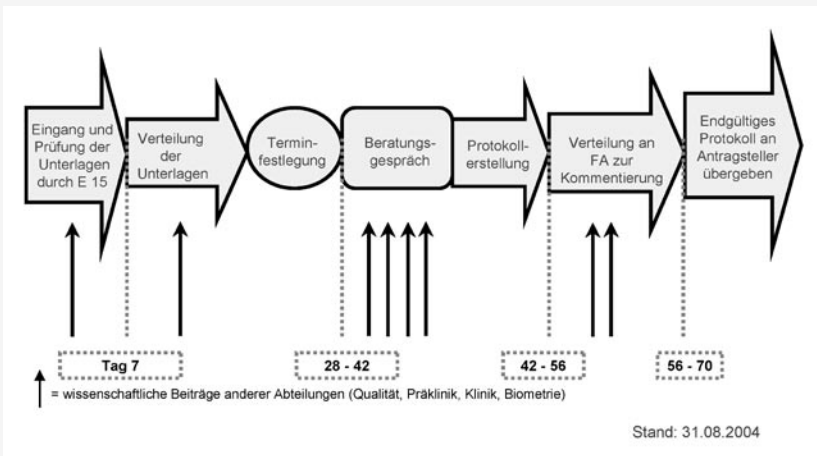


Abb. 4 ◀ **Ablauf der wissenschaftlichen Beratung durch das BfArM**

Bestimmung der Wirksamkeit und Reinheit, zu Validierungen von Kontroll- und Herstellungsmethoden sowie zum Ersatz von Hilfsstoffen für die Formulierung oder von Materialien aus der Herstellung, die menschlichen oder tierischen Ursprungs

sind, durch rekombinante Materialien, zur Stellungnahme eingereicht.

Die Erfahrung aus der nunmehr fast 10-jährigen Bilanz der Beratung durch die EMEA lässt eine gewisse Beschleunigung des nachfolgenden Zulassungsver-

fahrens erkennen. Letztendlich zeigt die Erfahrung jedoch auch sehr deutlich, dass für ein zügiges Zulassungsverfahren die in der Prüfung tatsächlich ermittelten Daten, insbesondere zur klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit, entscheidend sind.

Wissenschaftliche Beratung im Vorfeld klinischer Prüfungen durch die Bundesoberbehörde am Beispiel des BfArM

Inhalt und Zweck der Beratung

Ähnlich dem Verfahren bei der EMEA zählt die Beratung der potenziellen Antragsteller zu den genuinen Aufgaben des BfArM. Sie hat in den vergangenen 3 Jahren immens an Bedeutung gewonnen, was sich auch in der steigenden Zahl der Anträge widerspiegelt (■ **Abb. 1**). Zielvorstellung des Institutes ist es, die wissenschaftliche Beratung als Eingangportal für die Antragsteller zu etablieren und in Zukunft möglichst eine prozessbegleitende Beratung zu offerieren. Grundgedanke dabei ist, bereits in einer frühen Phase der Entwicklung eines Arzneimittels mit dem Antragsteller in den Dialog zu treten und zu Übereinstimmungen zu kommen, die letztlich zu einer effektiveren Entwicklung des Produktes führen sollte und somit auch zu einer beschleunigten Entscheidung der Zulassungsbehörde. Das BfArM berät zu Problemen, die bei der Entwicklung entstehen können, allerdings hier nur zu Fragen, die über bestehende Guidelines oder bereits veröffentlichte Draft Guidelines oder Guidance Documents sowie Monographien hinausgehen. Es berät auch in besonderen Fällen, wie z. B. zu Auslegungen bestimmter Aussagen dieser Dokumente in spezifischen Fragen. Eine Übersicht über die Themenschwerpunkte wissenschaftlicher Beratung ist der ■ **Tabelle 1** zu entnehmen. Für die pharmazeutischen Unternehmen bedeutet dies, nicht erst nach Beginn der großen konfirmatorischen klinischen Studien eine Beratung zu suchen, sondern wesentlich eher, da etwaige Mängel in der Versuchsplanung nur in den seltensten Fällen zum Zeitpunkt der Auswertung einer Studie behoben werden können. In den letzten 2 Jahren sind daher Antragsteller vermehrt im Planungsstadium umfangreicher Studien bei Unklarheiten, die sich aus verschiedenen Interpretationsmöglichkeiten der Guidelines ergeben können, oder bei Indikationen, zu denen keine Guidelines existieren, an das Institut herangetreten, um diese bereits vor Studienbeginn zu klären. Beratungsgespräche wurden auch dann gesucht, wenn z. B. vor Entblindung pivotaler Studien im Studienverlauf Probleme aufgetreten

Tabelle 1	
Themenschwerpunkte wissenschaftlicher Beratung (Beispiele)	
Qualität	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilitätsprüfungen • Herstellungsverfahren • Vergleichbarkeit
Biotechnologie	<ul style="list-style-type: none"> • TSE • Virussicherheit • Änderung der Formulierung
Präklinik	<ul style="list-style-type: none"> • Kanzerogenität • Reproduktionstoxizität • Bridging-Programme (e. g. neue Indikationen) • Übereinstimmung mit Strategie/legalen Anforderungen und Richtlinien • Pädiatrische Anforderungen
Klinik/Biometrie	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wahl/Akzeptanz/Relevanz • Surrogatparameter • Composite endpoints • Endpunkte in der Onkologie <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Methoden/Design</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterlegenheitsstudien – Äquivalenz-Delta-Überlegenheitsstudien • Verblindung/offenes Studiendesign <p>Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interimsanalyse • early applications • Interimsanalysen/MA under Exceptional Circumstances • Anzahl der Studien zum Zeitpunkt der Zulassung <p>Kontrollen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo/Vergleichspräparat • Dosierungsschemata • Begleitmedikationen/-behandlungen <p>Studiendauer</p> <p>Studienpopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien • Ausschlusskriterien <p>Sicherheitsanforderungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Langzeitsicherheitsdaten <p>Spezielle Sicherheitsanforderungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antigenität • Kardiotoxizität (e. g. QTc) <p>Entwicklung bei Kindern</p>

sind, die in unterschiedlicher Weise bei der Auswertung berücksichtigt werden müssen und zu interpretatorischen Schwierigkeiten führen können.

Im Jahr 2004 sind bis Ende August allein 174 Neuanträge zu Beratungen eingegangen. Betrachtet man die bis zu diesem Zeitpunkt abgeschlossenen Verfahren (158), so ist ebenso wie in den vergangenen Jahren ein deutlicher Schwerpunkt auf dem Gebiet der Klinik – fast immer unter Beteiligung der Biometrie – auszumachen. Beratungsschwerpunkte waren hier vor allem Studienprotokolle von Phase-III-Studien bzw. von Phase-II-Studien sowie reine Dosisfindungsstudien. Qualität und Präklinik waren et-

wa zu gleichen Anteilen – nämlich zu etwa ein Viertel – gefragt (■ **Abb. 2**). Im Rahmen der Anfragen zur Qualität wurden – ähnlich wie bei der EMEA – vornehmlich Probleme zur Vergleichbarkeit eines Arzneimittels mit geänderter Herstellungsmethode oder Formulierung erörtert, aber auch Fragen der Validierung von Kontroll- und Herstellungsmethoden. Mehrfach standen im letzten Jahr Fragen der Virusvalidierung im Mittelpunkt. Die Beratung zur Präklinik betraf häufig Probleme der Kanzerogenität und der Mutagenität sowie zur Reproduktionstoxikologie. Zudem waren immer wieder Fragen der Kardiotoxizität zu klären. Kontakt zum Institut wurde aber auch dann

notwendig, wenn Unklarheiten über die Art und den Umfang der vorzulegenden toxikologischen Untersuchungen bestanden.

Betrachtet man die Beteiligung der einzelnen klinischen Fachgebiete, so ist nach der Anzahl der Beratungen wiederum – wie in der Vergangenheit – die Onkologie als meistgefragt zu nennen. Weitere häufig frequentierte Fachgebiete waren die Neurologie, Analgesie/Anästhesiologie, Infektiologie, Gastroenterologie und Stoffwechselerkrankungen. Gliedert man die im Jahr 2004 abgeschlossenen Verfahren nach der Art der Beratung, überwiegen wie auch in den vergangenen Jahren die Beratungsgespräche, gefolgt von den schriftlichen Beratungen und Telefonkonferenzen. Elf Beratungswünsche konnten vom Institut wegen mangelnder Unterlagen nicht akzeptiert werden. Allerdings haben auch 18 pharmazeutische Unternehmen ihre Anträge auf Beratung zurückgezogen. Dies geschah aus den unterschiedlichsten Gründen. Am häufigsten waren die Rücknahmen jedoch darauf zurückzuführen, dass firmenintern angekündigte Unterlagen nicht rechtzeitig fertig gestellt waren oder die Terminkoordination mit den überseeischen Firmenniederlassungen nicht zu regeln war (■ **Abb. 3**).

Verfahrensablauf

Das BfArM erwartet bereits zum Zeitpunkt des Antrages auf wissenschaftliche Beratung alle benötigten Unterlagen, d. h. Anschreiben, die Dokumentation sowie den präzisen Fragenkatalog, der im Übrigen auch die Position des pharmazeutischen Unternehmens zu jeder Frage enthalten soll. Als nützlich hat sich erwiesen, wenn die Antragsteller bereits hier Angaben zum beabsichtigten Antragstyp gemäß Artikel 8 Abs. 3 bzw. Artikel 10 Abs. 1a der Richtlinie 2001/83/EG machen können. Ausführliche Angaben finden sich in den Ergänzenden Hinweisen des BfArM vom 12.2.2003 zur Gemeinsamen Bekanntmachung des BfArM, BgVV und PEI vom 4.9.1998, die auf der Homepage des Instituts zu finden sind [3]. Nach inhaltlicher Prüfung der Unterlagen im Fachgebiet „Wissenschaftliche Beratung“ erfolgt die Verteilung der Unterlagen an die zu beteiligenden Fachkollegen des Hauses sowie eine interne Terminfestlegung. Eine verbindliche Terminvergabe mit dem Antragsteller ist in der Regel innerhalb von

14 Tagen bis zu 6 Wochen nach Eingang der Anfrage möglich. Die Gesprächsdauer ist auf maximal 2 Stunden begrenzt. Die Erarbeitung der Ergebnisniederschriften liegt beim Antragsteller. In den letzten 2 Jahren konnten dabei die Zeiten bis zur Vorlage des Protokollentwurfs von 2 Wochen auf eine Woche verkürzt werden. Die abgestimmte Endversion des BfArM erreicht die Unternehmen als Papierversion meist innerhalb von 2–4 Wochen. Eine Diskussion über die Protokolle findet nicht statt. Es kann jedoch sein, dass aufgrund des vom BfArM erteilten wissenschaftlichen Rates Folgeberatungen nötig sind, da nach gründlicher Überarbeitung von z. B. Studienprotokollen erneuter Abstimmungsbedarf besteht. Eine Übersicht des Verfahrensablaufs vermittelt die ■ **Abb. 4**.

Schriftliche Beratungen umfassen meist einen Zeitraum von 4–6 Wochen. Sie erfolgen meist dann, wenn sich die Fragestellung auf ein spezifisches Problem einer Fachabteilung beschränkt. Dies gilt weitgehend auch für die telefonischen Beratungen, die jedoch eher selten stattfinden, sich in der Praxis allerdings zur Klärung spezieller ad hoc zu lösender Fragen als nützlich erwiesen haben. Der Zeitraum ist in diesen Fällen enger gesteckt.

Kosten

Ebenso wie bei der EMEA ist die wissenschaftliche Beratung des BfArM gebührenpflichtig. Die Kosten sind auch hier – je nach Komplexität des Antrags und des jeweiligen Aufwands für das Institut – unterschiedlich hoch. Die Gebühren bewegen sich gemäß der Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln (AMGKostV) vom 10. Dezember 2003 zwischen 1020 und 4600 Euro pro Beratungsvorgang [4].

Erfahrungen und Perspektiven der Beratung beim BfArM

Die über die letzten 3 Jahre stetig gestiegene Anzahl der wissenschaftlichen Beratungswünsche beim BfArM unterstreicht eindrucksvoll die wachsende Akzeptanz der Expertise des Instituts bei den pharmazeutischen Unternehmen. Die Reduzierung der durchschnittlichen Bearbeitungszeit eines Beratungsantrags von 186 Tagen im Jahr 2001 auf 66 Tage bereits im Jahr 2002 hat si-

cherlich mit dazu beigetragen, dass das Angebot des Instituts von der Industrie verstärkt genutzt wird. Darüber hinaus hat das BfArM mit der Einführung der so genannten Planungs- oder Pipelinegespräche im Jahr 2003 die Möglichkeit eröffnet, bereits in einem sehr frühen Planungsstadium Kontakt mit dem Institut zu suchen und frühzeitig Interessenschwerpunkte von beiden Seiten auszuloten. Für das Bundesinstitut bedeutet dies, dass es lange vor Eingang eines Zulassungsantrages einen Überblick über mögliche Anträge erhält und dementsprechend rechtzeitig die Zusammenstellung eines Teams zur Bearbeitung planen kann. Überdies sind die involvierten Fachgebiete zum Zeitpunkt der Antragstellung bereits mit wesentlichen Aspekten des Produkts vertraut. Für die Unternehmen ergibt sich durch die an das Planungsgespräch anschließenden Folgegespräche mit den Experten des Hauses die Möglichkeit, frühzeitig mit der Zulassungsbehörde in den Dialog zu treten.

Gleichwohl bleibt auch bei der Beratung durch die nationalen Behörden zu konstatieren, dass eine gute und rechtzeitige Beratung – d. h. möglichst vor Beginn der pivotalen Studien – zwar auf eine reibungslosere Bearbeitung zukünftiger Zulassungsanträge fokussiert ist, die Bearbeitungsdauer jedoch letztendlich von den dann im Dossier präsentierten überzeugenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Produkts abhängig ist.

Korrespondierender Autor

Dr. P. Dejas-Eckertz

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, E-Mail: p.dejas@bfarm.de

Literatur

1. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31.3.2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. Amtsblatt der Europäischen Union vom 30.4.2004, L 136/1–L 136/33
2. Explanatory note on fees payable to the EMEA (EMEA/H/5913/03) 10.04.2003. <http://www.emea.eu.int/htmls/human/presub/591303.en.pdf>
3. Wissenschaftliche und verfahrenstechnische Beratung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Ergänzende Hinweise des BfArM zur Gemeinsamen Bekanntmachung des BfArM, BgVV und PEI vom 4.9.1998. <http://www.bfarm.de/de/DasBfArM/service/index.php>
4. Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln (AMGKostV) vom 10. Dezember 2003. Bundesgesetzblatt vom 16.12.2003, Teil I, Nr. 59, S 2510ff