

STUDIENBRIEF

ARZNEIMITTELZULASSUNG UND RECHT

MODUL 3.3

Modul im geplanten weiterbildenden Masterstudiengang
„Biopharmazeutisch-Medizintechnische Wissenschaften (BM-Wiss)“
der Fakultät für Biotechnologie
der Hochschule für Angewandte Wissenschaften Biberach, der
Fakultät für Naturwissenschaften der Universität Ulm und der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm
mit dem Abschluss „Master of Science (M. Sc.)“
an der Universität Ulm und der Hochschule Biberach.

Eine **Zulassung** ist eine von einer zuständigen Behörde erteilte Genehmigung zum Vertrieb und zur Abgabe von industriell hergestellten Arzneimitteln. Das Hauptanliegen besteht darin den Schutz der öffentlichen Gesundheit von Menschen & Tieren zu gewährleisten und mit den zuständigen Behörden ein Kontrollorgan zu haben, das Entscheidungen über die Genehmigung solcher Arzneimittel auf den objektiven wissenschaftlichen Kriterien der Qualität, der Sicherheit und der Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels unter Ausschluss wirtschaftlicher oder sonstiger Überlegungen trifft. Im Interesse der öffentlichen Gesundheit ist es erforderlich zu prüfen, ob eine Balance zwischen dem therapeutischen Nutzen eines Arzneimittels und einer eventuellen Patientengefährdung (**Nutzen-Risiko-Verhältnis**) besteht. Dies ist gleichzeitig das wichtigste Kriterium bei einer Arzneimittelzulassung.



§2 Abs. 1 S.1 AMG

„**Arzneimittel** sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind...“

Daraus lassen sich verschiedene Pflichten sowohl für ein pharmazeutisches Unternehmen (**pU**) und Arzneimittelhersteller (verantwortlich für die Endfreigabe) ableiten (z.B. Vetter Pharma ist ein Arzneimittelhersteller, aber kein pharmazeutisches Unternehmen). Bevor ein Arzneimittel für den Markt zugelassen wird: i) muss ein Antrag auf Zulassung gestellt werden und zwar in Abhängigkeit eines spezifischen Anwendungsgebiets (**Indikationsgebiet**); und ii) es müssen regelmäßige Kontrollmaßnahmen vor und nach der Zulassung durchgeführt werden um eine Patientengefährdung auszuschließen. Wird das Arzneimittel außerhalb dieser Indikation benutzt, spricht man von einem **off-label-use** (§35c SGB V).

Die Voraussetzungen für eine Zulassung sind die therapeutische Wirksamkeit (**efficacy**), die pharmazeutische Qualität (**quality**), und die Unbedenklichkeit (Sicherheit, **safety**) (Abb. 2). Diese drei Aspekte müssen der zuständigen Behörde in einem umfangreichen Dossier bewiesen werden.

Es existieren verschiedene Zulassungsarten, die sich auf verschiedene Rechtsgrundlagen stützen und jeweils unterschiedliche Unterlagen enthalten. Die Richtlinien für die jeweiligen Anträge sind im **Arzneimittel-gesetz** und in der **Richtlinie 2001/83/EG** vorgegeben. Letztere bildet zusammen mit der **Verordnung (EG) Nr. 726/2004** die Rechtsgrundlage für europäische Zulassungsverfahren.

Die Grundlage für eine Arzneimittelzulassung in Deutschland ist das Arzneimittelgesetz (**AMG**), welches den Verkehr mit Arzneimitteln für Mensch und Tier regelt. Es wurde in seiner ursprünglichen Fassung 1961 verabschiedet. Die derzeit geltende Fassung trat am 20. Mai 2016 in Kraft. Es umfasst Regularien zu den folgenden Inhalten. Die Zulassung eines Arzneimittels wird in den **§21 bis §37 AMG** geregelt.

- Zweck des Gesetzes und Begriffsdefinitionen (§01 - §04)
- Anforderungen an ein Arzneimittel (§05 - §12)
- Herstellung von Arzneimitteln (§13 - §20)
- Zulassung von Arzneimitteln (§21 - §37)
 - Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (§25b)
 - Gleichstellung von zentralen europäischen mit nationalen Zulassungen (§37)
- Registrierung von Arzneimitteln (§38 - §39)

Leseprobe

- Schutz des Menschen bei einer klinischen Studie (§40 - §42)
- Abgabe von Arzneimitteln (§43 - §53)
- Sicherung und Kontrolle der Qualität (§54 - §55)
- Arzneimittel für Tiere (§56 - §61)
- Pharmakovigilanz (§62 - §63)
- Überwachung (§64 - §69)
- Einfuhr und Ausfuhr (§72 - §74)
- Haftung für Arzneimittelschäden (§84 - §94)



§21 Abs. 4 S.1 AMG

„**Fertigarzneimittel**, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 sind, dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind oder wenn für sie die Europäische Gemeinschaft oder die Europäische Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen [...] erteilt hat. Das gilt auch für Arzneimittel, die keine Fertigarzneimittel und zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, ...“

Die §84 bis §94 regeln die Haftung für Arzneimittelschäden bei einer sachgemäßen Anwendung. Dies umfasst Herstellungs- als auch Entwicklungsfehler. Das AMG setzt europäisches Recht in nationales Recht um.

Bei Arzneimitteln werden folgende Klassifizierungen unterschieden:

- Neue & bekannte chemische Wirkstoffe (**NCE**, *New Chemical Entity*)
- Biopharmazeutika (**NBE**, *New Biological Entity*)
- Generika, Biosimilars, Biobetters
- Arzneimittel für neuartige Therapien (*Advanced Therapy Medicinal Products*, **ATMP**), immunologische Arzneimittel, Impfstoffe
- Alternativmedizin (*Alternative medicine*) / Homöopathie (*Homeopathy*)
- (traditionelle) pflanzliche Arzneimittel (*Herbal medicinal products*)
- Radiopharmaka (*Radiopharmaceutical*)
- Kombinationspräparate
- Medizinprodukte (*Medical products*) und Arzneimittelkombinationen (*Combination drug*)

Arzneimittel sind deutlich abzugrenzen von Nahrungsergänzungsmitteln und Kosmetika.



§3 MPG

Medizinprodukte sind sämtliche Instrumente, Apparate, Vorrichtungen und Materialien (auch Software) für die Diagnose, Vorbeugung, Überwachung, Verhütung, Behandlung oder Linderung einer Krankheit, Verletzung oder Behinderung. Auch Untersuchungen, Veränderungen oder Ersatzteile für die Anatomie oder physiologische Prozesse gelten als Medizinprodukte. Die Hauptfunktion eines Medizinproduktes darf nicht durch ein Arzneimittel hervorgerufen werden, darf jedoch von diesen unterstützt werden.

Ein Antrag (**Vollantrag** bzw. **Erstantrag**, *marketing authorizaion application* nach Art. 8 (1), Richtlinie 2001/83/EC) auf Zulassung eines Arzneimittels enthält Unterlagen zur Pharmazie (Nachweis der Qualität), Pharmakologie und Toxikologie (Nachweis der Sicherheit) und Klinik (Nachweis der Wirksamkeit). Diese Unterlagen dienen der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels und müssen in einem systematisch gegliederten Dossier eingereicht werden. Da diese Art von Antrag alle nötigen Unterlagen enthält ohne dabei auf einen anderen Antrag zu verweisen, wird er auch als **stand-alone application** bezeichnet.

Darüber hinaus kann ein Antragsteller für die Zulassung eines **Generikums**, nach Art. 10 (1), Richtlinie 2001/83/EC, Bezug nehmen auf den Zulassungsantrags eines Referenzarzneimittels. Hierbei verweist er auf Daten der präklinischen und klinischen Prüfung und muss diese nicht selbst erbringen. Referenzarzneimittel sind nur solche, die i) selbst Daten, auf die Bezug genommen werden, in ihrem Zulassungsantrag enthalten; ii) deren Unterlagen gesetzlich nicht mehr geschützt sind und iii) in der europäischen Gemeinschaft zugelassen wurden. Es muss jedoch stets die Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel gewährleistet sein. Die Bezugnahme kann vollständig (Generika) bzw. teilweise (Hybrid-Antrag) erfolgen.

Hybrid-Anträge, nach Art. 10 (3), Richtlinie 2001/83/E,C für die Zulassung von Generika nehmen Bezug auf Unterlagen eines Referenzarzneimittels und beinhalten zusätzlich Ergebnisse aus eigenen präklinischen oder klinischen Studien. Dies ist nötig, falls die Vergleichbarkeit zwischen den Arzneimitteln nicht gegeben ist.

Für Arzneimittel, die bereits seit mindestens 10 Jahren (Art. 10a, Richtlinie 2001/83/EC, **Well-established Use**) innerhalb der europäischen Gemeinschaft verwendet werden und deren Wirksamkeit und Sicherheit belegt ist, kann eine Sonderform eines Antrags auf Zulassungsverlängerung gestellt werden. Hierbei kann auf die Unterlagen der präklinischen und klinischen Daten verzichtet werden. Stattdessen wird auf eine umfassende Bibliographie (positive wie negative Literaturdaten) verwiesen, die diese Aspekte schildert. Daher bezeichnet man diese Form des Antrags auch als „**bibliographischer Antrag**“.

Darüber hinaus existieren **Verlängerungsanträge** (*renewal*, wird einmalig nach 5 Jahren nach der Zulassung beantragt), für deren Prüfung die Unterlagen zu den drei genannten Gebieten (Wirksamkeit, Qualität, Sicherheit) eingereicht werden.

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel werden nicht nur über ihre Molekülstruktur sondern auch ihr Gewinnungsverfahren charakterisiert. Da diese voneinander abweichen und einer natürlichen Variabilität unterliegen (**Biobetter**, **Biosimilars**), bedarf ihre Zulassung strenger Reglementierungen um Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit garantieren zu können. Das Zulassungsverfahren ist ähnlich dem eines Generikums. Es darf auf ein Referenzarzneimittel (z.B. aus mehreren Chargen) Bezug genommen werden, allerdings müssen die Wirksamkeit und Sicherheit in eigenen präklinischen und klinischen Studien gezeigt (sog. Komparabilitätsstudien) und mit dem Referenzarzneimittel kontrovers diskutiert werden.

Die zuständige Behörde erteilt eine Zulassung, wenn die positive Wirkung eines Arzneimittels auf das spezifische Krankheitsbild überwiegt und wenn die Wirksamkeit bei der angestrebten Behandlung besser als eine eventuell bestehende Standardtherapie bzw. signifikant besser als das Placebo ist.

Arzneimittel können in der Bundesrepublik Deutschland durch eine rein **nationale** Zulassung bzw. über eine **EU-weite Zulassung**, nach Freigabe durch die Sachkundige Person (§15 AMG), in den Verkehr gebracht werden. Darüber hinaus existiert das **Verfahren der gegenseitigen Anerkennung**, d.h. Arzneimittel die bereits in einem anderen EU-Land zugelassen wurden können auch für den deutschen Markt zugelassen werden.

Ansprechpartner

Dr. Doris Masal

Karlstrasse 11
88400 Biberach an der Riss

Telefon: +49 (0) 7351 582-147
Telefax: +49 (0) 7351 582-119

zww@hochschule-bc.de
www.hochschule-bc.de/zww

Geschäftsführende und wissenschaftliche Leitung: Dr. Jennifer Blank



Postanschrift

Hochschule Biberach
Zentrum für wissenschaftliche Weiterbildung
Karlstrasse 11
88400 Biberach an der Riss

Arzneimittelzulassung und Recht" im geplanten Studiengang „Biopharmazeutisch-Medizintechnische Wissenschaften (BM-Wiss)“ wurde entwickelt im Projekt Cross-Over, das aus Mitteln des Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst des Landes Baden-Württemberg gefördert und aus dem Europäischen Sozialfonds der Europäischen Union kofinanziert wird (Förderkennzeichen: 696606). Dabei handelt es sich um ein Vorhaben im Programm „Auf- und Ausbau von Strukturen der wissenschaftlichen Weiterbildung an Hochschulen in Baden-Württemberg“.

