

# Beschleunigung der Arzneimittelzulassung generischer Produkte durch Vereinfachung der Prüfung der Pharmazeutischen Qualität

## Die „Korridor-Zulassung“

Harald G. Schweim

### Einleitung

Eines der wesentlichen Probleme für sowohl die Generika-Hersteller als auch die Zulassungsbehörde in Deutschland ist die hohe Zahl der Anträge mit bekannten Stoffen und die daraus resultierende lange Bearbeitungszeit. Dabei ist auf diesem Sektor – wenn auch für die Generika-Hersteller nicht immer in befriedigender Qualität umgesetzt – durch die sog. „Muster“ des BfArM im Bereich der Vorklinik und Klinik eine teilweise arbeitstechnische Entlastung eingetreten. Im Bereich der „Pharmazeutischen Qualität“ ist dies bisher so nicht erfolgt, da die gesetzliche Lage (Mängel in der Pharmazeutischen Qualität sind ein absoluter Versagungsgrund) bisher so interpretiert wurde, dass ein Qualitätsdossier stets vollständig zu prüfen ist.

In den frühen Zeiten der Arzneimittelzulassung hatte dies sicher seine Berechtigung. Durch die moderne Entwicklung der Pharmazeutischen Technologie, die auch in den Firmen umgesetzt wurde, ist dies indessen überholt. So ist aus den 80er Jahren nur ein Fall (Tryptophan)<sup>1</sup> in Erinnerung, in dem ein Qualitätsmangel zu einem Stufenplanverfahren geführt hat. Es gibt auch kaum Meldungen über Qualitätsmängel, die mit UAWs verbunden sind<sup>2</sup>. Chargenbezogene kleinere Mängel, die in der Regel von den Landesbehörden bearbeitet werden, kommen allerdings vor, sind jedoch fast nie zulassungsrelevant.

### Hauptteil

Seit längerer Zeit ist Kundigen bekannt, dass generische Zulassungen – auch wenn sie von am Markt als „erbitterte“ Wettbewerber auftretenden Firmen eingereicht werden – in der Realität oft auf

gleiche Daten bzw. sogar identische Dossiers zurückgehen. Es soll sogar Fälle geben, wo Firma A für die Firmen B und C mit produziert und das Produkt dann unter verschiedenen Zulassungen und Warenzeichen vertrieben wird. Den Zulassungsbehörden ist dies bekannt. Wo indessen ist die zulassungsbeschleunigende Konsequenz?

Als Beispiel: In einigen Stoffgruppen gibt es bis zu 500 nahezu identische (z. B. orale Formen von Acetylcystein) Arzneimittel. Da die galenischen Vorgaben durch den Wirkstoff gegeben sind und die Zahl der denk- und einsetzbaren Hilfsstoffe begrenzt ist, lassen sich diese vermutlich auf maximal 30 oder weniger „Grundrezepturen“ zurückführen. In einer modernen Zulassungsbehörde sollte ein automatischer Datenbankvergleich zur Zusammensetzung auch der Hilfsstoffe dies „auf Knopfdruck“ ergeben. Wenn man dann allergiepotente Hilfsstoffe identifiziert, sollte sich ein „Rezepturkorridor“ errechnen lassen, in dem man die Produkte ohne Einzelprüfung (Stichproben zur Qualitätssicherung ausgenommen) zulassen könnte. Es ist nicht einsehbar, warum ein Produkt als Hilfsstoff z. B. nicht 5 bis 20% einer Maisstärke gegen Kartoffelstärke und vice versa austauschen können sollte, ohne erneut geprüft zu werden, wenn in diesem „Korridor“ ohnehin Produkte am Markt sind. Es ließen sich so ohne weiteres „Qualitäts-Muster“ für schnell freisetzende Tabletten erstellen. Einige andere Darreichungsformen (z. B. orale Lösungen, Injektionslösungen, Pulver) könnten vergleichbar erarbeitet werden.

Bei komplizierten Zusammensetzungen oder Retardformen und insbesondere für Topika bleibt allerdings eine einzelne Bearbeitung erforderlich. Es sollte geprüft werden, ob für Generika eine Auf-lagenmöglichkeit für die Qualität (wie für die Nachzulassung) geschaffen werden könnte, da prinzipielle (Patienten

gefährdende) galenische Probleme nicht existieren (dürften), denn wenn sie je existiert hätten, hätte der Originator solche im Zweifel bereits gelöst. Bedauerlicherweise ignoriert eine nach dem ATC-Code strukturierte Zulassungsbehörde die EU-gewollte und durch die CTD-Dokumentation (Qualität) vorgegebene Logik der Bearbeitung. Sie besteht in der Qualität aus zwei Teilen<sup>3</sup>:

3.2.S: Drug Substance und  
3.2.P: Drug Product.

Bei der nach ATC-Code vorgenommenen Verteilung der Anträge geht dies unter. Es müsste daher zumindest für Generika eine stoffbezogene Verteilung wieder aufgenommen werden (oder eine Bearbeitung in dem Bereich „vereinfachte Verfahren“ erfolgen), weil bei diesen dann die Vorklinik (die sowieso auch früher nur in seltenen Ausnahmefällen angefragt wurde) und die Klinik durch „Muster“ erledigt werden können. Es wäre zu prüfen, ob in diesem Zusammenhang nicht eine Medizinische Abteilung zu „Mustererstellung“, die keine Spezialisten sein müssen, da ihre Arbeit ja nur in der Auswertung bestehender Zulassungen besteht, die mit dem Stand des (allgemein akzeptierten) medizinischen Wissens verglichen werden müssen, aufzubauen wäre. Dadurch könnten die „Qualitäts-Assessoren“ als „Fachleute“ für Wirkstoffe ausgebildet werden. Ein Teil der Dokumentation (3.2.S) wird in der Regel dann nur einmal bearbeitet. Das „Know How“ über den Wirkstoff wird in einer Hand bleiben. Die „Qualitäts-Assessoren“ fragten in der Vergangenheit vieles, das durch GMP schon abgedeckt war. Daher brauchen sie eine eingehendere Ausbildung zur Vermeidung dieser Fragen. Für diese Form der Ausbildung war durch den Zeit- und

<sup>1</sup> B. Müller-Oerlinghausen, [http://www.akdae.de/en/47/94\\_Gedenkfeier\\_Scheler.html](http://www.akdae.de/en/47/94_Gedenkfeier_Scheler.html)

<sup>2</sup> Dr. A. Thiele, BfArM, private Mitteilung.

<sup>3</sup> An anderer Stelle wurde bereits darauf hingewiesen, dass der Verzicht auf eine Abteilung „Pharmazeutische Qualität“ als Fehler in der Umorganisation des BfArM betrachtet wird.

Leistungsdruck insbesondere der Nachzulassung früher nie Zeit und ist auch im neuen Konzept kein Ansatz erkennbar. Als Ergebnis werden nicht nur eine Erleichterung der Bearbeitung für den „Qualitäts-Assessoren“, sondern kongruente Entscheidungen mit höherer Qualität erzielt werden. Es sollte geprüft werden, ob es möglich ist, dass Pharmaunternehmen eidesstattlich erklären können, dass die gesamte Herstellung nach GMP stattfindet und die GMP relevanten Unterlagen jeder Zeit der Zulassungsbehörde vorgelegt werden könnten, ohne sie beifügen zu müssen.

Die Verpflichtung der Pharmaunternehmen, auch bei Generika stets eine ausführliche Dokumentation<sup>4</sup> zur pharmazeutischen Entwicklung einzureichen, sollte bestehen bleiben, insbesondere, wenn sich die Produkte durch „Änderungsanzeigenfluten“ von der Ursprungszulassung entfernen, wird darauf zurückgegriffen werden müssen.

Bedauerlicherweise kann das Problem nicht durch die Schaffung von Standardzulassungen gelöst werden, da diese nicht mit EG-Recht vereinbar ist und solche Produkte somit nicht Mutual Recognition (MR)-fähig sind; eine unabdingbare Voraussetzung für Generika-Firmen, um das Verfahren zu akzeptieren.

Zu untersuchen ist weiterhin, ob eine solche „Korridor“-Zulassung EG-rechtskonform wäre.

<sup>4</sup> Zu überlegen wäre, ob dies eine Art „Masterfile“ des entwickelnden Unternehmens, auf den sich in der Regel viele Firmen beziehen, sein könnte.

Maßgeblich ist dabei zunächst Art. 8 der Richtlinie 2001/83 in Verbindung mit Anhang I derselben Richtlinie. Aus dieser Vorschrift ebenso wie aus Art. 19 ergibt sich folgender bekannter Aufbau des Zulassungsverfahrens, der für alle Zulassungen unabhängig von der Rechtsgrundlage gilt: Der Antragsteller ist verpflichtet, entsprechende Unterlagen einzureichen, und umgekehrt ist die Behörde verpflichtet, diese Unterlagen zu prüfen und darauf basierend die Zulassungsentscheidung zu treffen.

Damit vereinbar wäre allerdings eine Verfahrensweise, bei der der Antragsteller, etwa im Antragsformular, darauf hinweist, dass er bereits eine entsprechende Zulassung mit identischem bzw. in bestimmten Punkten übereinstimmendem Modul 3 eingereicht hat. Ergänzt werden könnte diese Verfahrensweise durch eine (freiwillig) vorzulegende eidesstattliche Versicherung zur Übereinstimmung. Es wäre dann Sache der Behörde, im Detail oder nur stichprobenartig zu prüfen, ob der Inhalt des Dossiers tatsächlich übereinstimmt und auf dieser Basis die Zulassung zu erteilen. Ein vollständiges Modul 3 muss aber in jedem Fall eingereicht werden. Rahmenrezepturen wären sicher hilfreich, sie dürften auch mit EG-Recht vereinbar sein. Es wird zwar nicht möglich sein, offiziell auf die Prüfung der Unterlagen zur pharmazeutischen Qualität zu verzichten, sie könnten aber eine behördeninterne vereinfachte Verfahrensweise gut begründen.

Etwas anderes gilt nur für den Sonderfall der „informed consent-Zulassung“ nach Art 10c der Richtlinie bzw § 24a AMG i.d.F des 14. AMG-ÄndG. Mit Einwilligung des Vorantragstellers kann neuerdings auch auf Modul 3 Bezug genommen werden, Unterlagen hierzu brauchen also nicht mehr vorgelegt zu werden.

## Fazit

Mit etwas gutem Willen könnte der mittelständisch deutschen Generika-orientierten Pharmaindustrie bei der Bearbeitung der sie interessierenden Anträge mit erheblichem Zeitgewinn entgegengekommen werden. Im Idealfall wäre eine medizinische Anpassung an moderne Muster, verbunden mit einer pharmazeutischen Nutzung einer „Korridor-Zulassung“ im vereinfachten Verfahren, nur „abzustempeln“ (natürlich vorbehaltlich randomisierter stichprobenartiger Qualitätskontrolle). EG-rechtliche Vorgaben, die ein solches Verfahren verbieten, sind nicht erkennbar. Der Gesetzgeber sei aufgefordert, die nötige Veränderung bei der nächsten AMG-Novelle zu berücksichtigen.

### Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil.

Harald G. Schweim

Lehrstuhl für „Drug Regulatory Affairs“

der RFW-Universität Bonn

Gerhard-Domagk-Straße 3

53121 Bonn

e-mail: [schweim@web.de](mailto:schweim@web.de)

# Klinische Forschung am Menschen: Wäre weniger mehr, oder braucht es aus gesamtgesellschaftlicher Sicht sogar mehr klinische Forschung?

Dietmar Buchberger und E. Jürgen Metzner

## Besserung der Kenntnisse über einen Wirkstoff unter Vermeidung unnötiger klinischer Prüfungen

Betrachten wir ein Beispiel: Man will z. B. den Kenntnisstand zu einem Wirkstoff bezüglich bestehender Wechselwirkun-

gen mit anderen Arzneimitteln verbessern: Die Anzahl der als „Versuchstier“ Mensch Belasteten lässt sich dann minimieren, wenn dann bei der behördlichen Anforderung zu klinischen Prüfungen behördlicherseits gleich auf herstellereinspezifische Studien abgestellt wird (nach dem Prinzip „ein Problem gleich eine

Studie“ und nicht „ein Problem gleich 50 Studien“ – nur, weil 50 Hersteller mit wirkstoff- und wirkstärkegleichen Arzneimitteln am Markt sind).

Es scheint weder aus Gründen der Arzneimittelsicherheit, noch aus Gründen sinnvollen Ressourceneinsatzes auf Antragsteller- und Behördenseite zielfüh-