

Prof. Burkhard Sträter • Sträter Rechtsanwälte, Bonn

Neue Entwicklungen in Regulatory Affairs

Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs – DGRA

Im Jahre 2020 hat die DGRA coronabedingt den Jahreskongress abgesagt und konnte in diesem Jahr 2021 erfolgreich unter *2G-Bedingungen* im Hybridformat einen spannenden Jahreskongress präsentieren. Im ehemaligen Plenarsaal des Deutschen Bundestages konnten sich über 100 präsenzte Teilnehmer coronakonform platzieren. Weitere ca. 120 Teilnehmer waren virtuell zugeschaltet. Das Konzept passte gut zu der aktuellen Entwicklung der Corona-Situation „Tagung ja, aber unter Beachtung von Sicherheitsmaßnahmen.“

Ich hatte als Moderator gemeinsam mit dem Präsidenten des BfArM, Herrn Prof. Dr. Broich, die Ehre, hohen Besuch zu begrüßen. Als Executive Director der EMA war *Emer Cooke* zu Gast. Sie hat über die Strategie der EMA in der internationalen Kooperation mit anderen Einrichtungen des Gesundheitsschutzes der WHO und der FDA berichtet.

Die Arbeit der EMA in der Bewertung und Zulassung von Impfstoffen und Therapeutika wurde sehr positiv bewertet. Die Behörde hat neue Konzepte zur Bewertung von Arzneimitteln in der Pandemie entwickelt, die sich bewährt haben. Es waren keine gesetzlichen Änderungen zur Schaffung von Notzulassungen erforderlich. Die EMA konnte vielmehr im etablierten System der sog. bedingten Zulassung auf der Grundlage von Art. 14a der Verordnung (EU) 726/2004 in kurzer Zeit auf der Grundlage solider wissenschaftlicher Bewertungen Zulassungen erteilen. Besondere Bedeutung hat dabei der sog. Rolling-Review. Dies bedeutet, dass Antragsteller Teile des Dossiers zur ersten vorläufigen Bewertung bei der EMA schon einreichen können, bevor der eigentliche

vollständige Antrag gestellt wird. Dies erlaubt eine enorme Beschleunigung, ohne auf wissenschaftliche Standards verzichten zu müssen. Das Ergebnis ist valide. Wenn man bedenkt, dass in Deutschland die Ständige Impfkommission (STIKO) nach anfänglich abweichenden Bewertungen ihre Empfehlungen schließlich an den Status der EMA-Zulassungen angepasst hat, zeigt dies die Solidität der Einstufung. Die frühe richtige Entscheidung der EMA hat daher in der Pandemiebekämpfung den dringend erforderlichen frühen Zugang zu Impfstoffen ermöglicht.

In der wissenschaftlichen Bewertung ist das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) gefordert. Hier sind die Mitgliedstaaten durch ihre Zulassungsbehörden vertreten. Großer Respekt wurde der Arbeit des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und der österreichischen Behörde, dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen in Österreich (BASG) gezollt. Diese haben sich in der intensiven wissenschaftlichen Bewertung der neuen Technologien zur Verwendung in Impfstoffen besonders verdient gemacht.

Prof. Dr. Klaus Cichutek, der Präsident des PEI, hat einen Überblick über den Stand der Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen gegeben. Er hat dabei betont, dass die Bewertung und Zulassung von Impfstoffen noch nie auf so umfassende klinische und Pharmakovigilanz-Daten gestützt werden konnte. Dies gilt vor allem, weil die Impfstoffe weltweit in einer sehr großen Zahl von Anwendern zur Bekämpfung der Pandemie eingesetzt werden. Die Aussagen zur hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit sind daher als besonders valide einzustufen.

Diese Position wurde unterstützt von der Vorsitzenden des Management Boards der EMA, *Frau Dr. Christa Wirthumer-Hoche*. Sie hat überzeugend dargelegt, welche Lehren die Zulassungsbehörde aus der

■ AUTOR



Prof. Burkhard Sträter

Sträter Rechtsanwälte
Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn (Germany)
E-Mail: straeter@straeterlawyers.de

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

Pandemie gezogen hat und wie diese für die künftige Bewertung von Arzneimitteln noch nutzbar gemacht werden können. Besondere Bedeutung haben nach Frau Dr. Wirthumer-Hoche Versorgungsgänge, die in der Pandemie deutlich wurden. Wenn Indien und China Exportverbote aussprechen und der größte Teil der in Europa angewendeten Arzneimittel, insbesondere Generika in diesen Ländern hergestellt werden, ist dies ein Warnzeichen. Sie begrüßt daher die Einrichtung eines *Executive Steering Group on Shortages of Medicines Caused by Major Events* der EU-Kommission. Es wurde sehr deutlich, dass dies nicht nur ein nationales, sondern ein europäisches Problem ist und daher einer europäischen Lösung bedarf. Dies wird auch besonders daran deutlich, dass zurzeit in den Drittstaaten außerhalb der EU fast keine Inspektionen durchgeführt werden, weil sich die Inspektoren nach Einreise zunächst 14 Tage in Quarantäne begeben müssen. Faktisch können damit die notwendigen Überprüfungen der pharmazeutischen Qualität vor Ort in Drittstaaten nur noch sehr begrenzt durchgeführt werden!

Die DGRA hat Frau Dr. Wirthumer-Hoche die *Walter-Cyran-Medaille* verliehen. Mit dieser Auszeichnung ehrt die DGRA Frau Dr. Wirthumer-Hoche für ihren langjährigen und engagierten Einsatz für die Fortentwicklung von Regulatory Affairs auf europäischer und internationaler Ebene. Frau Dr. Wirthumer-Hoche hat sich auch in besonderer Weise um den Studiengang *Master of Drug Regulatory Affairs (MDRA)* an der Universität Bonn verdient gemacht. Von Beginn an war sie als Lehrbeauftragte aktiv und bringt ihre große Erfahrung in die Ausbildung der Studenten mit ein. In seiner Laudatio hat der Präsident des BfArM, Herr Prof. Dr. Karl Broich, die wissenschaftlichen Verdienste der Preisträgerin besonders hervorgerufen. Erfreut über den langhaltenden Applaus der Kongressteil-

nehmer, nahm Frau Dr. Wirthumer-Hoche die Auszeichnung aus seinen Händen entgegen. Mit der nach dem Pharmazeuten Walter Cyran (1907–2000) benannten Medaille ehrt die DGRA seit 2002 Persönlichkeiten, die sich besondere Verdienste auf dem Gebiet von Regulatory Affairs und die Ziele der DGRA als Fachgesellschaft erworben haben.

Der Präsident des BfArM, Herr Prof. Dr. Karl Broich, hat die neue Rolle des BfArM in der Digitalisierung der Gesundheitsversorgung betont. Das BfArM hat schon früh die Aufmerksamkeit auf die Medical Apps gerichtet und dafür Sorge getragen, dass diese als Medizinprodukte CE-zertifiziert werden müssen und nur dann in den Verkehr gebracht werden können. Das BfArM ist nunmehr zuständig für die Bewertung der sog. Digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA), wenn sie Medizinprodukte der Risikoklassen I und IIa sind. Nach positiver Bewertung durch das BfArM und anschließenden Preisverhandlungen mit dem Spitzenverband der Krankenkassen, können diese künftig zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordnet werden. Das BfArM hat nach Fusion mit dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in der Digitalisierung die besondere Aufgabe übernommen, die Interoperabilität zwischen den verschiedenen Einrichtungen des Gesundheitswesens zu gewährleisten. Dafür ist ein nationales Kompetenzzentrum für die medizinische Terminologie in Deutschland eingeführt, dessen Zentrum beim BfArM gebildet wurde.

Eine weitere wichtige Aufgabe des BfArM ist das neue Forschungsdatenzentrum nach § 303d SGB V, in dem alle Daten aus dem System der gesetzlichen Krankenversicherungen erfasst werden. Es wird eine besondere Herausforderung sein, diese Daten für Real World Data (RWD) zugänglich zu machen und damit eine wissenschaftliche Nutzung zu ermöglichen. Kontrovers wurde die

Frage diskutiert, ob und in welchem Umfang auch pharmazeutische Unternehmen Zugang haben sollen – jedenfalls wenn sie mit einer wissenschaftlichen Einrichtung, z. B. einer Universität kooperieren. Das BfArM hat daher eine besondere Verantwortung in der wissenschaftlichen Auswertung dieser Daten. Die Einhaltung des Datenschutzes für die betroffenen Patienten überwacht das Robert-Koch-Institut (RKI) als Vertrauensstelle nach § 303c SGB V.

Als Vertreter der pharmazeutischen Industrie hat der Leiter der Arzneimittelzulassung der Bayer AG weltweit, Herr Dr. Max Wegner, vorgetragen und insbesondere die Bedeutung der digitalisierten Informationen von Fachkreisen und Patienten hervorgehoben. Er begrüßte ausdrücklich die internationale Kooperation zwischen den Zulassungsbehörden. Er hat insbesondere auch die besondere Bedeutung der Bewertung neuer Gesundheitstechnologien (HTA) hervorgehoben.

Es entspricht inzwischen guter Tradition der DGRA, auf dem Jahreskongress vielversprechende Neuentwicklungen in der Medizin vorzustellen. Vor 3 Jahren war z. B. Herr Prof. Dr. Sahin Gastredner. Er hat damals die mRNA-Technologie erläutert, insbesondere zur Entwicklung neuer therapeutischer Vakzine. Damals ahnte noch niemand, dass diese Technologie den Durchbruch in der Bekämpfung der Pandemie bringen würde. Prof. Dr. Thomas Thum von der Medizinischen Hochschule Hannover und Direktor des Fraunhofer Instituts für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM) hat in diesem Jahr eine neue Technologie vorgestellt, nämlich die microRNA als neue Klasse von Substanzen für die Therapie von schweren Erkrankungen. Orientiert am medizinischen Bedarf, ist die Entwicklung dieser Substanzen zunächst ausgerichtet auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Nach Erläuterung des Wirkungsmechanismus dieser völlig neuen Therapie hat Herr Prof. Dr. Thum einen Überblick

gegeben zum Stand der Entwicklungen. Erste Präparate befinden sich bereits in der Phase II der klinischen Prüfung. Es bleibt abzuwarten, ob diese Technologie einen vergleichbaren Aufschwung erfahren wird wie die mRNA.

Als Vertreter des BMG hat *Herr Dr. Lars Nickel* zu dem aktuellen Stand des Gesetzgebungsverfahrens für eine HTA-Verordnung der EU-Kommission berichtet. Diese ist bekanntlich auf Widerstand der Mitgliedstaaten gestoßen. Im Streiflicht in Pharm. Ind. 83, Nr. 9, 1137–1140 (2021) hatte ich die aktuelle Entwicklung dargestellt und darauf hingewiesen, dass ich ein Ergebnis in dem Trilog erst für das kommende Jahr erwarte. In intensiven Verhandlungen, die von der Öffentlichkeit auch von den Verbänden kaum wahrgenommen wurden, hat man unter der Leitung der sehr engagierten portugiesischen Gesundheitsministerin inzwischen schon ein Einvernehmen gefunden. Das Ergebnis entspricht in wesentlichen Teilen den in meinem o. g. Streiflicht dargestellten Verfahren und Bewertungskriterien. Analog dem dezentralen Zulassungsverfahren soll eine Coordination Group geschaffen werden, die mit einfacher Mehrheit entscheiden kann, abgesehen von Grundsatzfragen wie z. B. zur Methodik, die einer qualifizierten Mehrheit bedürfen. Die EU-Kommission soll dieses Verfahren organisieren und koordinieren. Die Verbindlichkeit für die Mitgliedstaaten ist begrenzt. Der Gesetzgeber fordert sie auf, dies bei der nationalen Entscheidung gebührend zu berücksichtigen. Analog den Regelungen in der neuen Clinical Trial Regulation besteht danach die Option des *Qualified Opt-out*, d. h. die Mitgliedstaaten müssen begründen, warum sie einer Bewertung der europäischen Coordination Group nicht folgen wollen. Neu gegenüber dem früheren Entwurf ist jedoch die deutlich verzögerte Umsetzung der neuen Regelungen. Sie sollen in Kraft treten im neuen Jahr, aber erst 3 Jahre

später anwendbar werden, also voraussichtlich Ende 2024/Anfang 2025. Der Start ist reduziert auf die Bewertung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen und für neuartige Therapien (ATMP). 3 weitere Jahre später wird dann die Anwendung auf Orphan-Arzneimittel erstreckt, also voraussichtlich Ende 2027/Anfang 2028. In einem dritten Schritt soll dann 5 Jahre nach Anwendung der Verordnung die Bewertung auf alle Produkte erstreckt werden, also voraussichtlich im Winter 2029/2030.

Ob die Zustimmung des Deutschen Bundestages nach der Wahl – unter welchem Gesundheitsminister dann auch immer – eine reine Formsache ist, wird man abwarten müssen. Die Vertreter Deutschlands im Rat haben jedenfalls dem vorliegenden Ergebnis zugestimmt.

Darüber hinaus hat Herr Dr. Nickel noch einmal darauf hingewiesen, dass in der EU-Kommission die Systeme zur Zulassung und Bewertung von Orphan Drugs und Kinderarzneimitteln sowie ATMPs in der Revision sind und in den nächsten Jahren mit neuen Regelungen für die Arzneimittelgruppen zu rechnen ist.

Im Anschluss an die Ausführungen von Herrn Dr. Nickel hat Frau *Dr. Anna Silke Hammerbacher* aus dem Vorstand der DGRA die besondere Bedeutung der Zulassungsabteilung für die HTA-Verfahren hervorgehoben. Die Bewertungsverfahren sollen künftig parallel zur Zulassung laufen, so dass sich zwangsläufig Interaktionen ergeben, die auch einer firmeninternen Koordination bedürfen. Dies gilt vor allem für die Inanspruchnahme von Scientific Advice. Die neue HTA-Verordnung etabliert ein umfassendes System der frühen Beratung der betroffenen Unternehmen, sog. Joint Scientific Consultation (JSC). Es ist absehbar, dass diese mit dem Scientific Advice kombiniert werden müssen, wenn die Zulassung für die spätere HTA-Bewertung nicht zu Überraschungen führen soll. Dies kann nur gelingen, wenn die Abteilung

Market Access und Regulatory von Beginn an gut zusammenarbeiten.

Der Direktor der zentralen Leitstelle Gesundheit (ZLG), *Herr Dr. Rainer Edelhäuser*, hat einen beeindruckenden Überblick über die Probleme in der Implementierung der neuen Medizinprodukteverordnung gegeben. Wenn die Dossier-Anforderungen für Medizinprodukte erhöht, die Anzahl der bewertenden Stellen aber gleichzeitig reduziert wird, ist absehbar, dass bei kurzen Übergangsfristen das Arbeitspensum nicht zu leisten ist und Versorgungsengpässe zu befürchten sind. Gewöhnlich gut unterrichtete Kreise berichten, dass in Brüssel bereits Gespräche auf dem Weg sind mit dem Ziel, die Übergangsfristen noch einmal zu verlängern.

PD Dr. Thomas Sudhop, Leiter der Abteilung wissenschaftliche Dienste des BfArM, hat zum aktuellen Stand der Anwendung der Clinical Trial Regulation berichtet. Es wird ernst! Ab 31. Jan 2022 ist die neue Verordnung anzuwenden, da die EU-Kommission 6 Monate zuvor die Funktionalität des Portals bestätigt hat, über das einzureichen ist. Herr Dr. Sudhop hat über die Ergebnisse der verschiedenen Pilotverfahren im BfArM berichtet, die durchaus ermutigend sind. Allerdings konnte noch kein Pilotverfahren in dem neuen System der EMA durchgeführt werden. Es ist zu hoffen, dass es hier nicht zu Überraschungen kommt. Sollte dies der Fall sein, hat dies auf die Anwendung und Verbindlichkeit der Verordnung jedoch keinen Einfluss. Es müssen die Anträge dann eben per E-Mail eingereicht werden, wie in alten Zeiten.

Besondere Bedeutung hat die Neuregelung für klinische Prüfungen, die noch nach altem Recht auf den Weg gebracht wurden und werden. Die Übergangsvorschriften erlauben, noch bis zum 31. Jan. 2023 Anträge unter der Geltung des alten Rechts zu stellen. 2 Jahre später, also nach 3 Jahren tritt die Richtlinie 2001/20 außer Kraft. Es ist dann das neue Recht anzuwenden. Dies

kann zu Turbulenzen in der Durchführung von Studien führen, wenn sie sich z. B. wegen Problemen in der Gewinnung von Patienten zeitlich verzögern und dann im Lauf der Studie das gesamte Dossier den neuen Anforderungen angepasst werden muss. Spätestens bei Einreichung von Amendments werden das BfArM und das PEI die Anpassung des Dossiers und die Durchführung der Studien an das neue System verlangen!

Abschließend hat Herr *Dr. Andreas Franken* vom Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH) die Ausführungen von Herrn Dr. Max Wegner aufgegriffen und den Stand der Digitalisierung in der elektronischen Produktinformation (EPI) dargestellt. Danach werden für eine Übergangszeit sicher beide Weg parallel zur Verfügung gestellt werden müssen, nämlich in Papierform in der Packungsbeilage und daneben als zusätzliches Angebot, z. B. durch schnell lesbare QR-Codes. Intensiv wurde auch die Frage diskutiert, wie weit die elektronische Information schnelle Umsetzung von Pharmakovigilanz-bedingten Änderungen erlaubt. Zum Beispiel bei Einführung gravierender

Änderungen, die jedoch aufgrund der Bedeutung der Präparate keinen Rückruf von bereits vertriebenen Packungen mit alter Information erlauben. Hier ist sicher die digitale Information die effizientere und schnellere Form. Es bleibt jedoch das Problem, dass nicht alle Verbraucher von Arzneimitteln diese Technik beherrschen!

Als Ergebnis kann festgehalten werden: Das System der EMA zur Bewertung und Zulassung neuer Arzneimittel zur Bekämpfung der Pandemie hat sich hervorragend bewährt. Die Behörden werden prüfen müssen, welche der hier zum Einsatz gekommenen Bewertungsstrategien auch auf andere Arzneimittel übertragen werden können. Digitale Gesundheitsleistungen werden erheblich an Bedeutung gewinnen. Das BfArM hat hier besondere Verantwortung übernommen.

Die Umsetzung der Medical Device Regulation schafft kaum lösbare Probleme. Eine weitere Verlängerung der Übergangsfristen ist daher nicht unwahrscheinlich. Die neue Verordnung zur Durchführung klinischer Prüfungen wird ab 31. Jan. 2022 verbindlich werden. Die Unter-

nehmen sollten sich schnell umstellen, um nicht im Lauf einer Studie unter dann turbulenten Umständen die Umstellung auf das neue System organisieren zu müssen.

Das europäische System zur Zulassung von besonderen Arzneimittelgruppen, Orphans, ATMPs und Kinderarzneimitteln steht vor einer sehr grundlegenden Überarbeitung. Die Entwicklung muss aufmerksam verfolgt werden.

Die EU-HTA-Verordnung wird kommen, aber über einen langen Zeitraum nach Indikationen gestaffelt implementiert. Die erste Anwendung 3 Jahre nach Inkrafttreten (voraussichtlich Ende 2024/Anfang 2025) bezieht sich auf Arzneimittel mit Substanzen, die zur Behandlung von Krebserkrankungen bestimmt sind und auf neuartige Therapien (ATMP). 3 Jahre später, also voraussichtlich 2027/2028, wird die Anwendung auf Orphans erstreckt und ab Ende 2029/2030 auf alle betroffenen Produkte. Auf Empfehlung der Coordination Group kann die EU-Kommission weitere Medizinprodukte In-vitro-Diagnostika in das Verfahren mit einbeziehen, insbesondere dann, wenn ein „Unmet medical need“ besteht.