

Interview mit Katrin Rosen, Geschäftsführerin der RegIntA GmbH

„Zusammenarbeit ist das Schlüsselwort“

Der Markt für Arzneimittel und Medizinprodukte gehört zu den am stärksten regulierten Branchen in der Europäischen Union. Im Gespräch mit „Market Access & Health Policy“ berichtet Katrin Rosen, Geschäftsführerin der RegIntA GmbH, über die Herausforderungen bei der Zulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten, über die Veränderungen der Regularien sowie Lösungen zur Unterstützung bei den Regulatory Affairs von Unternehmen. Zusammenarbeit auf europäischer Ebene ist nach Einschätzung von Katrin Rosen zentral, denn „einheitliche Zulassungswege sind notwendig, um im gesamten europäischen Markt die gleiche Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln und Medizinprodukten zu gewährleisten“. Mit Blick auf die weitere Harmonisierung der Zulassung in der Europäischen Union fordert sie eine Stärkung der EMA sowie den Aufbau einer eigenen europäischen Behörde für Medizinprodukte.

>> Frau Rosen, der Markt für Arzneimittel und Medizintechnikprodukte zählt zu den am stärksten regulierten Branchen. Was sind die Besonderheiten des deutschen bzw. europäischen Zulassungsverfahrens im Bereich der Arzneimittel?

Im Bereich der Arzneimittel gibt es zahlreiche Zulassungsverfahren, die sich auf verschiedenen Ebenen abspielen, z. B. auf nationaler (Nationales Zulassungsverfahren), also wenn das Arzneimittel in einem EU-Mitgliedstaat zugelassen werden soll. Der Antrag wird dann über die jeweilige Behörde des Mitgliedstaates gestellt. Mit einem Dezentralisierten Zulassungsverfahren (DCP) stellt man Anträge auf eine gleichzeitige Zulassung in mehreren Mitgliedstaaten, das heißt, es werden in mehreren Mitgliedstaaten über die jeweiligen Behörden Anträge auf Zulassung gestellt.

Ein MR Zulassungsverfahren (MRP) beinhaltet hingegen die Zulassung in mehreren Mitgliedstaaten über die gegenseitige Anerkennung. Auch hier werden Anträge über die jeweiligen Behörden des Mitgliedstaates gestellt. Im Gegensatz zum DCP wird beim Zentralen Zulassungsverfahren die gleichzeitige Zulassung des Arzneimittels in allen Mitgliedstaaten gefordert. Der Antrag wird hierbei über die EMA (European Medicine Agency) gestellt, die Zulassung erteilt die Europäische Kommission. Letzteres kann auch in Form einer „Bedingten Zulassung“ erfolgen, wie im Zuge der Corona-Impfstoffzulassung weitläufig bekannt geworden. Dies ist jedoch eine Sonderform und bedeutet, dass ausreichend Informationen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegen, die es rechtfertigen, das Arzneimittel schon auf den Markt zu bringen.

Allerdings ist die Zulassung an Auflagen gebunden, wie etwa das Nachreichen weiterer Daten. Das heißt, historisch bedingt haben die Arzneimittel, die sich auf dem europäischen Markt befinden, nicht alle denselben Registrierungsweg durchlaufen. Mit der Stärkung der EMA nehmen Zentrale Zulassungsverfahren aber immer mehr zu, was langfristig gesehen zu mehr Einheitlichkeit bzw. einer Harmonisierung der Regularien führen wird.

Wie sieht es bei den Medizinprodukten aus?

Im Bereich der Medizinprodukte gibt es zwar einen einheitlichen europäischen Prozess, aber keine europäische Zulassungsbehörde. Das

Produkt durchläuft eine Konformitätsbewertung, an deren Ende die CE-Kennzeichnung liegt. Die Zertifizierung erfolgt, je nach Risikoklasse, durch eine Benannte Stelle, z.B. TÜV SÜD. Für Medizinprodukte mit niedrigem Risiko können Hersteller die Konformitätsbewertung selbst durchführen.

In welchen Bereichen beobachten Sie bei den Zulassungsverfahren und Regularien zur In-Markt-Bringung die meisten Veränderungen?

Insgesamt wird für den gesamten europäischen Binnenmarkt die Harmonisierung der ursprünglich unterschiedlichen Regularien angestrebt, wie es unter anderem etwa bei der Pharmacovigilance Legislation und der Clinical Trial Regulation für Arzneimittel oder der Medical Device Regulation (MDR) bzw. In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation (IVDR) der Fall ist. Verbindliche Verordnungen lösen Direktiven ab, die viel Raum für Definitionen zuließen, wenn sie in nationales Recht eingeflochten worden sind.

Für Arzneimittel wie für Medizinprodukte gilt: Der gesamte Lebenszyklus rückt immer mehr in den Fokus. Der Aspekt der Sicherheit und somit die Sammlung von Daten rund um die Sicherheit nach der Zulassung wird immer wichtiger, sodass die Daten von klinischen Studien für Arzneimittel hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit zunehmend von unabhängigen Experten (DMC/DS-

MB) überwacht werden. Während für Arzneimittel die gesetzlichen Bestimmungen hier schon seit Jahren sehr strikt sind, bessern Medizinprodukte mit der Einführung von MDR und IVDR nach.

Andere zentrale Themen sind Transparenz und öffentliche Einsicht von elektronisch eingegebenen Daten, wie die Einführung des EudraVigilance Systems für

Arzneimittel oder EUDAMED für Medizinprodukte.

Könnten Sie die Gründe dafür skizzieren?

Die Harmonisierung der Gesetzgebung und die Einführung von verpflichtenden Verordnungen ist aus der Erfahrung heraus entstanden, dass Direktiven von jedem Mitgliedstaat anders interpretiert wurden und im europäischen Wirtschaftsraum so letztendlich eine Vielzahl geltender Rechte herrschte bzw. noch herrscht.

Zur Sicherheit: Hier haben die vergangenen Jahre gezeigt, das allein

<< Für Arzneimittel wie für Medizinprodukte gilt: Der gesamte Lebenszyklus rückt immer mehr in den Fokus. Der Aspekt der Sicherheit und somit die Sammlung von Daten rund um die Sicherheit nach der Zulassung wird immer wichtiger, sodass die Daten von klinischen Studien für Arzneimittel hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit zunehmend von unabhängigen Experten (DMC/DSMB) überwacht werden. >>

präklinische Studien nicht immer ausreichend sind, um alle Gefahren eines Arzneimittels oder Medizinproduktes auszuschließen. Ein Beispiel hierfür ist die Marktrücknahme des Diabetesmittels Avandina (Rosiglitazon). Erst Studien, die nach dessen Marktzulassung durchgeführt worden waren, konnten ein erhöhtes Herzinfarktrisiko nachweisen. Mit der Anzahl der Patienten steigt die Wahrscheinlichkeit, zuvor unentdeckte Nebenwirkungen wie diese zu erkennen. Daher ist es auch so wichtig, dass nach der Markteinführung weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels und Medizinproduktes gesammelt und ausgewertet werden.

Was bedeuten diese Besonderheiten für die jeweiligen Zulassungs-Behörden – mit Fokus auf Europa und Deutschland?

Zusammenarbeit ist hier das Schlüsselwort. Einheitliche Zulassungswege sind notwendig, um im gesamten europäischen Markt die gleiche Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln und Medizinprodukten zu gewährleisten. Auch das Zusammentragen und Auswerten von gemeinsam gesammelten Daten ist relevant. Was die EMA als zentrale europäische Behörde schon vormacht, fehlt leider für die Medizinprodukte. Mit der Einführung der Medical Device Coordination Group (MDCG) ist zumindest ein beratendes Gremium auf europäischer Ebene eingeführt worden. Ein erster Schritt in die richtige Richtung ist getan.

Vor welche Herausforderungen stellt das wiederum die pharmazeutischen Unternehmer?

Selbst wenn Regularien innerhalb Europas immer weiter harmonisiert werden, so gibt es auch hier eine Vielzahl von Guidance-Dokumenten und zusätzlichen Erlässen, die die Hersteller immer im Blick haben müssen. Zudem sind die Verantwortungen im Hinblick auf die Sicherheit und die weitere Erfassung von Daten zur Sicherheit nach der Zulassung immer weiter angestiegen. Schaut man über die europäische Grenze hinaus, so sind gesetzliche Bestimmungen und Regularien zunehmend komplexer, undurchsichtig und schnelllebig. Insbesondere Hersteller, die international expandieren möchten, können hier schnell den Überblick verlieren. Die ständige Prüfung der länderspezifischen Regularien wird deshalb nicht nur immer zeit- und kostenintensiver, sondern auch riskanter für Unternehmen.

Sie haben mit Ihrem Beratungsunternehmen die Online-Datenbank „Daedalus“ entwickelt, um Unternehmen bei ihren Regulatory-Affairs zu unterstützen – und zwar auf internationaler Ebene. Bei welchen Fragestellungen und welchen Aufgaben kann die Datenbank die Unternehmen unterstützen?

„Daedalus“ bietet relevante länderspezifische Bestimmungen für Hersteller, die ihr Produkt auf dem internationalen Markt verkaufen wollen. Im August 2020 sind wir innerhalb der Online-Datenbank zunächst mit



Informationen rund um die Registrierung von Medizinprodukten gestartet. Diese beinhalten u.a. einen Überblick über rechtliche Grundlagen, Definitionen, einzureichende Dokumente, spezielle Anforderungen an Tests und klinische Studien, sprachliche Anforderungen oder Einreichungsarten. Weitere Bereiche werden folgen. Die Datenbank wird von unserem internationalen Team dabei permanent aktualisiert. Dadurch können sich Hersteller sicher sein, immer die aktuellen gesetzlichen Anforderungen im jeweiligen Markt zu erfüllen. Wer Zeit, Kosten und unternehmerisches Risiko minimieren möchte, kann sich und sein Regulatory-Affairs-Department mit „Daedalus“ also deutlich entlasten. Die Online-Datenbank bringt somit nicht nur Licht ins Dunkel international variierender gesetzlicher Bestimmungen, sondern garantiert auch Rechtssicherheit für Medizintechnik- und Arzneimittelhersteller in einem Markt, der zu den am stärksten regulierten Branchen überhaupt gehört.

Welchen Nutzen haben die Unternehmen davon?

Der wichtigste Nutzen ist die Rechtssicherheit, die eigenen Verpflichtungen entsprechend der aktuellen länderspezifischen gesetzlichen Bestimmungen erfüllt zu haben. Gerade der Nachweis der korrekten

Meldung von Sicherheitsberichten ist in Zeiten zunehmender Behördeninspektionen immer wichtiger. Auch bei der Produktregistrierung und später bei Änderungsmeldungen und Verlängerungen der Registrierung können auf diese Weise Fehler vermieden werden. So können Produkte mit der Online-Datenbank ohne zeitliche Verzögerung und rechtssicher auf den Markt gebracht werden und dort verfügbar bleiben. Möglichen Bußgeldern oder Rückrufen kann außerdem vorgebeugt werden. Zudem hilft der Service dabei, die eigenen Regulatory-Affairs-Departments zu entlasten und die eigenen Ressourcen anderweitig einzusetzen. Großer Vorteil ist

.....
 << *Selbst wenn Regularien innerhalb Europas immer weiter harmonisiert werden, so gibt es auch hier eine Vielzahl von Guidance-Dokumenten und zusätzlichen Erlässen, die die Hersteller immer im Blick haben müssen. Zudem sind die Verantwortungen im Hinblick auf die Sicherheit und die weitere Erfassung von Daten zur Sicherheit nach der Zulassung immer weiter angestiegen.* >>

auch: Die Bedienung von „Daedalus“ ist sehr einfach und intuitiv. Und durch ein flexibel buchbares Baukastensystem erhalten unsere Kunden genau die Informationen, die sie individuell benötigen. Wir bieten aktuell ein Schnupperangebot, das Herstellern die Möglichkeit gibt, die Online-Datenbank drei Monate lang für drei Länder kostenlos zu testen.

Arbeiten Sie mit Partnern in den verschiedenen Ländern zusammen, um im Bereich der unterschiedlichen Regularien immer up-to-date zu sein?

Unser internationales Team setzt sich aus Muttersprachlern – von Chinesisch über Russisch bis Arabisch – zusammen, die laufend aus einer Vielzahl von Quellen die neuesten gesetzlichen Rahmenbedingungen auswerten. So stellen wir sicher, dass „Daedalus“ bei allen länderspezifischen Bestimmungen immer auf dem aktuellen Stand ist. Alle Quellen durchlaufen eine gesonderte Wirkungseinschätzung im eigens konzipierten Dokumentenmanagementsystem. Der Kunde erhält im Ergebnis dann gebündelt und übersichtlich Informationen rund um den jeweils gebuchten Lebenszyklus des Medizintechnikprodukts oder Arzneimittels, wie zum Beispiel zur Produktregistrierung oder zu Sicherheitsmeldungen. Wir halten auch engen Kontakt zu den jeweiligen Gesundheitsbehörden, sodass wir verschiedene Themen direkt abklären können.

Welche Länder decken Sie mit Ihrer Datenbank ab?

Für Medizinprodukte haben wir Informationen zu weit über 40 Ländern vorliegen. In der Datenbank sind derzeit bereits 26 Länder übertragen, darunter unter anderem Russland, China, Mexiko und Brasilien. Weitere Länder und Bereiche folgen und werden selbstverständlich auch auf Auftrag erarbeitet.

In den vergangenen Jahren ist ein Trend zu beschleunigten Zulassungen insbesondere bei Onkologika nicht nur in USA, sondern auch in Europa zu beobachten. Welche Folgen haben diese beschleunigten Zulassungsverfahren für die Behörden, aber auch die Unternehmen?

Das beschleunigte Verfahren nach Regulation No. 726/2004 ist seit vielen Jahren etabliert und bietet einen schnelleren Markteinstieg für Arzneimittel, die von großem Interesse für die öffentliche Gesundheit sind, insbesondere wenn sie neue Therapieansätze bieten. Antragsteller sollten zuvor bei der EMA ihren Antrag begründet haben und mit Good Manufacturing Practices (GMP) und Good Clinical Practices (GCP) Inspektion rechnen. Die beschleunigte Zulassung bedeutet also sowohl für den Hersteller als auch für die Behörden einen erhöhten organisatorischen Aufwand bei gleicher Anforderung an das Arzneimittel. Mit dem von der EMA ins Leben gerufenen Programm „PRIME“ wird die Entwicklung von Arzneimitteln, für die es derzeit keine Alternative auf dem Markt gibt, frühzeitig und proaktiv unterstützt. Dazu zählt auch das Erkennen von Arzneimitteln, die sich für eine beschleunigte Zulassung eignen, und die Hilfestellung, den Hersteller durch den Ablauf zu führen.

Darüber hinaus kommen verstärkt neue Therapien, wie beispielsweise Gen- und Zelltherapeutika, zur Zulassung. Sind die Zulassungsregularien für diese Innovationen „robust“ genug?

Bei allen Zulassungen durch die EMA stehen die Sicherheit der Patienten und die Wirksamkeit und Qualität des Arzneimittels an oberster Stelle. Gentherapeutika unterliegen darüber hinaus noch einmal zusätzlichen Anforderungen.

Welche weiteren Anpassungen und Veränderungen in den Regulatory Affairs machen diese Innovationen notwendig?

Auch hier müssen Definitionen der derzeitigen Regularien angepasst werden und Zulassungsprozesse sowie die entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen den neuen Therapien entsprechen.

Wie beurteilen Sie den derzeitigen Status quo bei den Arzneimittelzulassungen in Europa? Welche Stärken und Schwächen sehen Sie beim europäischen Zulassungsprozess?

Die EMA als unabhängige europäische Behörde steht für einen sehr hohen Standard und gewährleistet die Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität eines Arzneimittels auf dem europäischen Markt. Auch bei beschleunigter oder bedingter Marktzulassung wird immer eine ausreichende Datenlage beurteilt und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis abgewogen.

Es gibt aber nicht den einen europäischen Zulassungsweg. Stattdessen gibt es derzeit immer noch die Möglichkeit von Zulassungen über die nationalen Behörden der Mitgliedstaaten. Optimierungspotenzial sehe ich bezüglich der Umsetzungsgeschwindigkeit von Entscheidungen. So ist die Clinical Trial Regulation (CTR), die Verordnung über Klinische Prüfungen, zwar 2014 verabschiedet und in Kraft getreten, doch hängt ihre Gültigkeit von der vollständigen Funktionalität des Clinical Trial Information System (CTIS) ab, die bislang mehrfach verschoben wurde. Der zuletzt genannte Termin ist nun Dezember 2021. So gelten für Klinische Prüfungen bis dahin noch die nationalen Gesetze der 27 Mitgliedstaaten.

Welche Punkte bzw. Regulierungsbereiche sollten Ihrer Einschätzung nach optimiert werden? Könnten Sie für die angesprochenen Punkte konkrete Lösungsvorschläge skizzieren?

Die weitere Stärkung der EMA unter gleichzeitigem Abbau von Bürokratie ist ein Punkt. Hinzu kommt das bereits angesprochene, schnellere

Reagieren auf die erlassenen Regularien, um mit der Innovation von Arzneimitteln, aber auch von Medizinprodukten mithalten zu können. Und speziell auf Medizinprodukte bezogen: Der Aufbau einer eigenen europäischen Behörde, die für die Zulassung, aber auch für die Sicherheit verantwortlich ist.

Vielen Dank, Frau Rosen. <<

Die Fragen stellte Jutta Mutschler, Leitende Redakteurin „MA&HP“.

Über die RegIntA GmbH

Die RegIntA GmbH mit Sitz in Altenstadt (Hessen) gehört zu den Innovationsführern im Consulting- und Know-how-Markt rund um Regulatory-Affairs-Themen aus dem Bereich Medizintechnik und Arzneimittelprodukte. 2018 gegründet, beschäftigt das Unternehmen heute insgesamt 10 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Kern des Geschäfts ist die „Daedalus“ Online-Datenbank, die regulatorische Informationen sämtlicher relevanter Märkte einfach und übersichtlich zugänglich macht. Geschäftsführerin ist Katrin Rosen. Die XTR Group und JuWin-Capital halten Anteile an dem Unternehmen. Weitere Informationen unter www.reginta.de.