EUROPÄISCHE
KOMMISSION

Brüssel, den 31.8.2021
COM(2021) 497 final

BERICHT DER KOMMISSION AN DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DEN RAT

über die Erfahrungen mit den Verfahren für die Zulassung und Überwachung von Humanarzneimitteln gemäß den Anforderungen der EU-Rechtsvorschriften über Humanarzneimittel

1. EINFÜHRUNG

Die Kommission ist verpflichtet, mindestens alle 10 Jahre[1] einen allgemeinen Bericht über die Erfahrungen mit der Funktionsweise der durch die Verordnung (EG) Nr. 726/2004[2] und durch Titel III Kapitel 4 der Richtlinie 2001/83/EG[3] festgelegten Verfahren für Humanarzneimittel zu veröffentlichen. In der EU gibt es verschiedene Verfahren zur Erteilung einer Zulassung für Arzneimittel. Gegenstand dieses Berichts sind das zentralisierte und dezentralisierte Verfahren und das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung. Nicht darin enthalten ist das rein nationale Verfahren zur Zulassung von Humanarzneimitteln in einem einzelnen Mitgliedstaat.[4]

Dieser Bericht steht mit der Arzneimittelstrategie für Europa[5] in Zusammenhang und dient in Bezug auf mögliche legislative und nicht legislative Maßnahmen als Informationsgrundlage für deren Umsetzung. Er ergänzt ferner die laufende Überarbeitung i) der EU-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden und der EU-Verordnung über Kinderarzneimittel[6] sowie ii) der Verordnung über das Gebührensystem der Europäischen Arzneimittel-Agentur[7].

2. RECHTSRAHMEN UND HINTERGRUND

Ziele des Rechtsrahmens

Mit dem Rechtsrahmen der EU für Arzneimittel werden drei Hauptziele verfolgt, die nachstehend genannt sind.

- Das erste Ziel ist ein hohes Gesundheitsschutzniveau für die Menschen in Europa. Dies soll hauptsächlich auf zweierlei Art und Weise erreicht werden. Erstens zielt der Rechtsrahmen darauf ab, Patienten so zügig wie möglich mit hochwertigen, sicheren und wirksamen Arzneimitteln zu versorgen – sowohl innovativen als auch patentfreien Arzneimitteln. Zweitens soll die Überwachung von Arzneimitteln nach deren Zulassung intensiviert werden, und zwar durch gestärkte Überwachungs- und Pharmakovigilanzverfahren.
- Das zweite Ziel besteht darin, i) den Binnenmarkt für Arzneimittel unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren der Globalisierung zu vollenden, und ii) die Wettbewerbsfähigkeit des Arzneimittelsektors in Europa zu unterstützen.

[1] Artikel 86 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Artikel 38 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG.
[2] Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Unionsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1).
[3] Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67).
[4] In Abschnitt 2 sind die verschiedenen Zulassungsverfahren für Humanarzneimittel in der EU näher erläutert.
[5] COM(2020) 761.
[6] Gemeinsame Evaluierung der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel und Verordnung (EG) Nr. 141/2001 über Arzneimittel für seltene Leiden (SWD(2020) 163 final).
[7] „Evaluation of the European Medicines Agency's fee system" (Bewertung des Gebührensystems der Europäischen Arzneimittel-Agentur) (SWD(2019) 335 final).

- Das dritte Ziel ist eine weitestmögliche Rationalisierung und Vereinfachung des Regulierungssystems, damit Konsistenz, Effizienz und Transparenz der Verfahren und Entscheidungsprozesse insgesamt verbessert werden.

Zulassungsverfahren

Seit dem Erlass ihres ersten Arzneimittel-Rechtsakts im Jahr 1965 verfolgt die EU zwei übergeordnete Ziele: ein hohes Niveau des Schutzes der öffentlichen Gesundheit und die Beseitigung von Hindernissen, die dem freien Arzneimittelverkehr entgegenstehen. Mit der Richtlinie 65/65/EWG des Rates[8] wurde das Grundprinzip des EU-Arzneimittelrechts eingeführt, nämlich dass ein Arzneimittel nur dann auf dem EU-Markt in Verkehr gebracht werden darf, wenn für das Mittel eine Zulassung erteilt wurde. Die Zulassung von Arzneimitteln beruht auf drei Schlüsselkriterien: Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit. So soll sichergestellt werden, dass Mittel, die Patienten verabreicht werden, von geeigneter Qualität sind und eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz aufweisen.

Seit 1965 ist ein umfangreiches Regelwerk entstanden. Im gesamten Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) hat eine zunehmende Harmonisierung der Anforderungen im Hinblick auf i) die Erteilung von Zulassungen und ii) die Überwachung nach der Zulassung stattgefunden. Die zwei wichtigsten Rechtsakte, die derzeit die Zulassungsverfahren für Arzneimittel im EWR regeln, sind die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und die Richtlinie 2001/83/EG in ihrer geänderten Fassung. Es gibt vier verschiedene Verfahren zum Erhalt einer Zulassung: ein **zentralisiertes Verfahren**, ein **dezentralisiertes Verfahren**, ein **Verfahren der gegenseitigen Anerkennung** und ein rein **nationales Verfahren**.

Über das zentralisierte Verfahren erhält der Antragsteller eine einzige Zulassung mit EWR-weiter Gültigkeit.[9] Der Antrag wird vom wissenschaftlichen Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) beurteilt. Die Zulassung erteilt die Europäische Kommission. Das zentralisierte Verfahren für Humanarzneimittel hat zwei verschiedene „Anwendungsbereiche". Der erste Anwendungsbereich ist verpflichtend und umfasst i) durch bestimmte biotechnologische Prozesse entwickelte Arzneimittel, ii) Arzneimittel für neuartige Therapien, iii) Arzneimittel für seltene Krankheiten und iv) neue Arzneimittel für bestimmte Krankheiten, z. B. Krebs, AIDS und Diabetes. Der zweite Anwendungsbereich ist optional. Hierunter fallen zum Beispiel i) Arzneimittel in anderen Krankheitsgebieten, ii) Arzneimittel, die einen neuen Wirkstoff enthalten, oder iii) vorhandene Arzneimittel, die eine wesentliche Innovation aufweisen.

[8] Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. 22 vom 9.2.1965, S. 369).

[9] Gemäß EWR-Abkommen ist für Norwegen, Island und Liechtenstein ein nationales Verfahren bzw. ein nationaler Schritt erforderlich, damit EU-Zulassungen Gültigkeit erlangen.

Über die übrigen Verfahren erhält der Antragsteller eine nationale Zulassung für den Markt in nur einem Mitgliedstaat (rein nationales Verfahren) oder für die Märkte mehrerer Mitgliedstaaten (dezentralisiertes Verfahren und Verfahren der gegenseitigen Anerkennung).

Das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung findet Anwendung, wenn der Antragsteller bereits eine nationale Zulassung für ein Arzneimittel in einem Mitgliedstaat besitzt und eine nationale Zulassung für dasselbe Arzneimittel in anderen Mitgliedstaaten erhalten möchte.

Das dezentralisierte Verfahren gilt für Arzneimittel, die noch in keinem Mitgliedstaat zugelassen sind, wenn der Antragsteller eine nationale Zulassung in mehr als einem Mitgliedstaat erhalten möchte.

Die Verfahren für Erstzulassungen werden, wie nachstehend aufgeführt, von zwei Tätigkeitsfeldern flankiert.

- **Das erste Tätigkeitsfeld betrifft Tätigkeiten vor der Zulassung**. Diese Tätigkeiten finden statt, bevor ein Antrag auf Zulassung gestellt wird. Hierzu gehören: i) Einholen und Erhalt von wissenschaftlicher Beratung, ii) Prüfung von Anträgen auf Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden, iii) Einigung auf pädiatrische Prüfkonzepte und iv) sonstige formelle und informelle Tätigkeiten zur Unterstützung der Entwicklung von Arzneimitteln und Vorbereitung von Zulassungsanträgen.
- **Das zweite Tätigkeitsfeld betrifft Tätigkeiten nach der Zulassung**. Dazu gehören Tätigkeiten im Bereich der Pharmakovigilanz (kontinuierliche Überwachung), Befassungen und Änderungen von Zulassungen.

Europäisches Netzwerk der Arzneimittelzulassung

Um den Pflichten in Bezug auf die Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln gerecht zu werden, ist eine Partnerschaft zwischen der Kommission, der EMA und den zuständigen nationalen Behörden in den Mitgliedstaaten eingerichtet worden. Diese Partnerschaft wird gemeinhin als „Europäisches Netzwerk der Arzneimittelzulassung“ bezeichnet. In diesem Netzwerk haben die Parteien, wie nachstehend erläutert, verschiedene Aufgaben.

- Die EMA ist für die wissenschaftliche Beurteilung, Überwachung und Kontrolle der Sicherheit von Arzneimitteln in der EU zuständig. Sie koordiniert darüber hinaus die EU-weite wissenschaftliche Expertise.
- Die zuständigen nationalen Behörden sind für die Erteilung nationaler Zulassungen und die Überwachung der Arzneimittel in den jeweiligen Mitgliedstaaten zuständig. Sie bringen ferner Fachwissen in das Netzwerk ein.
- Die Europäische Kommission erteilt EU-Zulassungen nach Beurteilung durch die EMA. Auch verfolgt und beaufsichtigt sie die Tätigkeiten des Netzwerks. Zudem ist die Kommission für die ordnungsgemäße Anwendung des EU-Rechts zuständig.

Die Parteien stimmen sich in ihrer Arbeit eng mit allen Interessenträgern ab, die im Bereich der Entwicklung, Herstellung, Abgabe und Verabreichung von Arzneimitteln tätig sind. Über diese Zusammenarbeit soll sichergestellt werden, dass die Ziele des Regelwerks erreicht werden.

3. STUDIE MIT HINTERGRUNDANALYSE

Die Kommission hat extern eine Begleitstudie für diesen Bericht in Auftrag gegeben.

Studie über die Erfahrungen mit der Funktionsweise der Verfahren für die Zulassung und Überwachung von Humanarzneimitteln[10]

In der Studie wurde untersucht, inwieweit das derzeitige System der Arzneimittelzulassungen im Zeitraum 2010–2017 seine Ziele erreicht hat. Insbesondere wurden im Rahmen der Studie:

- verfügbare Daten und die Evidenzlage bezüglich der Funktionsweise des zentralisierten Verfahrens, des dezentralisierten Verfahrens und des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung erhoben;
- die Wirksamkeit (Erreichung der Ziele, die der Rechtsrahmen setzt) und Effizienz (Verhältnis zwischen den eingesetzten Ressourcen und den Änderungen, die vorgenommen wurden, wozu eine Betrachtung der Verwaltungs- und Regulierungslast gehörte) der Verfahren und des Systems in ihrer aktuellen Form beurteilt, einschließlich einer Bewertung des Funktionierens des Europäischen Netzwerks der Arzneimittelzulassung;
- die Ergebnisse der Analyse zusammengefasst und nützliche Schlussfolgerungen auf Grundlage der Erfahrungswerte gezogen, die mit den Zulassungsverfahren gemacht worden sind;
- die derzeitige Lage mit den Erkenntnissen aus der Studie des Jahres 2010 verglichen und die Umsetzung der Empfehlungen des Jahres 2010 nachverfolgt;
- mögliche Optionen für Maßnahmen genannt, die ggf. erforderlich sind, um bestehende Hürden und Hindernisse zu beseitigen, die einer optimalen Funktionsweise entgegenstehen, und Vor- und Nachteile jeder Option analysiert.

Im Rahmen der Studie wurden relevante Interessenträger zu ihren Erfahrungen mit dem System und bezüglich dessen Stärken und Schwächen befragt. Die Konsultationsmaßnahmen umfassten:

- Gespräche mit Vertretern von EMA, Kommission, Europäischem Parlament, der pharmazeutischen Industrie, von Dachverbänden, Patientenorganisationen und Vereinigungen von Angehörigen der Gesundheitsberufe;
- die Teilnahme an Treffen des CHMP und der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren –

[10] *Hier nach Veröffentlichung den Link einfügen*.

Humanarzneimittel (Coordination Group for the Mutual Recognition and Decentralised Procedures – human, CMDh);

- einen Fragebogen, der an zuständige nationale Behörden geschickt wurde, gefolgt von telefonisch geführten Nachfassgesprächen;
- eine Online-Umfrage, die an Sachverständige der Ausschüsse geschickt wurde;
- acht Fallstudien aus Mitgliedstaaten (Dänemark, Deutschland, Estland, Italien, Portugal, Schweden, Spanien und Tschechien).

Prüfung des Berichts zur Studie

Die Kommission hat die extern erstellte Studie an die Mitgliedstaaten, die EMA und die CMDh weitergeleitet. Die Anmerkungen, die sie zurückerhielt, betrafen zum Teil Unstimmigkeiten und Ungenauigkeiten in der Studie. Es gingen jedoch auch Vorschläge ein, bestimmte potenzielle Effizienzzuwächse genauer zu untersuchen und die aktuellen Verfahren und Leitlinien an die Innovation und den Fortschritt in der Wissenschaft anzupassen. So enthielten die Anmerkungen beispielsweise Forderungen nach i) einem höheren Maß an Koordinierung zwischen den zuständigen nationalen Behörden, der EMA und den Stellen für die Bewertung von Gesundheitstechnologien (HTA) und ii) Maßnahmen zur Straffung der Verfahren, um die Verwaltungslast zu reduzieren. In den Anmerkungen wurde auch auf Themen hingewiesen, die in der Studie nicht ausreichend untersucht worden sind. Auf diese wird jedoch bei der Evaluierung der Rechtsvorschriften im Arzneimittelbereich im Rahmen der Arzneimittelstrategie für Europa näher eingegangen werden.

4. ERGEBNISSE DER STUDIE BEZÜGLICH DER BEURTEILUNG DER ZULASSUNGS- UND ÜBERWACHUNGSVERFAHREN

Wirksamkeit

Insgesamt zeigen die in der extern erstellten Studie enthaltenen Daten, dass das derzeitige System der EU-Verfahren für die Zulassung und die Überwachung von Humanarzneimitteln die in der Gesetzgebung festgesetzten Ziele erreicht. Insbesondere wird damit ein hohes Gesundheitsschutzniveau für die Menschen in Europa garantiert. Das System erreicht im Großen und Ganzen auch die Ziele einer Vollendung des Binnenmarktes für Arzneimittel und der Schaffung eines Rechtsrahmens, der die Wettbewerbsfähigkeit des Arzneimittelsektors in Europa unterstützt.

Die Entwicklungssprünge in der Wissenschaft stellen das System vor neue Herausforderungen. Seine Komplexität hat zugenommen, da i) neue Ausschüsse auf dem Wege neuer EU-Rechtsvorschriften, ii) unterstützende, mit Sachverständigen besetzte Arbeitsgruppen eingerichtet worden sind und iii) inzwischen weitere zusätzliche rechtliche Anforderungen auf EU-Ebene gelten. Aufgrund des raschen wissenschaftlichen Fortschritts steht das System kontinuierlich vor Herausforderungen, für die im Zuge der Umsetzung der Arzneimittelstrategie für Europa Lösungsvorschläge unterbreitet werden.

Im Zeitraum 2010–2017 hat sich die Aktivität im Netzwerk allgemein erhöht. Entsprechend haben die meisten zuständigen nationalen Behörden mehr Ressourcen auf die Tätigkeiten, die auf EU-Ebene stattfinden, verwendet. Die gestiegenen Einkünfte der EMA in Form von Gebühren (+ 81 %) sind ebenfalls ein Indikator für eine Zunahme der Aktivität, da die Gebühren von Antragstellern entrichtet werden, um eine Zulassung zu beantragen oder aufrechtzuerhalten. Die Anzahl der Erstzulassungsanträge im Rahmen des zentralisierten Verfahrens blieb mit circa 90–100 Anträgen pro Jahr stabil. Doch wächst durch diese neuen Anträge das Portfolio zugelassener Mittel, das die EMA, das Netzwerk und die Kommission verwalten müssen, stetig weiter an. In der Folge hat sich die Anzahl der Verfahren nach der Zulassung gesteigert und der Umfang der zugehörigen Aufsichts- und Überwachungstätigkeiten wächst beständig. Die Anzahl der im Rahmen des zentralisierten Verfahrens gewährten Änderungen von Zulassungen erhöhte sich von etwa 4100 im Jahr 2010 auf circa 6200 im Jahr 2017 (+ 51 %).[11]

Darüber hinaus hat sich die Anzahl der Verfahren, die Arzneimittel für seltene Leiden, Kinderarzneimittel und Arzneimittel für neuartige Therapien betreffen, im Zeitraum 2010–2017 erheblich gesteigert. Die Anzahl der eingereichten Anträge auf Einstufung als Arzneimittel für neuartige Therapien erhöhte sich von 20 Anträgen im Jahr 2013 auf 46 im Jahr 2017 (d. h. ein Anstieg um 130 %), während die jährlichen Anträge auf Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden von 174 auf 260 (plus 49 %) und sämtliche Verfahren im Zusammenhang mit pädiatrischen Prüfkonzepten von 318 auf 421 (plus 32 %) stiegen.

Die Anzahl der abgeschlossenen Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisierten Verfahren schwankte zwischen 1640 Verfahren im Jahr 2010 und 1515 Verfahren im Jahr 2017. 2014 war ein kurzfristiger Abfall auf 1046 Verfahren zu verzeichnen.[12] Die CMDh spielt in den Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisierten Verfahren sowohl vor als auch nach der Zulassung ein wichtige Rolle. Die Gruppe fördert die Harmonisierung, zum Beispiel indem sie Meinungsverschiedenheiten zwischen Mitgliedstaaten klärt und allgemeine Leitlinien zu den Verfahren herausgibt. Im Zeitraum, den die Studie abdeckt, hat sich die Anzahl der Befassungen im Rahmen der Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisierten Verfahren durch Dialog, Zusammenarbeit und Harmonisierung in der CMDh verringert. Die Anzahl der an die CMDh gerichteten Befassungen fiel von 17 im Jahr 2010 auf 11 im Jahr 2017, mit einer Höchstzahl von 27 Befassungen im Jahr 2012. Die Anzahl der Befassungen von der CMDh an den CHMP fiel von 7 im Jahr 2010 auf nur 1 im Jahr 2017.[12]

Bei der EMA gingen zwischen 2010 und 2017 über 40 % mehr Anträge auf wissenschaftliche Beratung und Protokollunterstützung von Arzneimittelentwicklern

[11] Auf Grundlage veröffentlichter Jahresberichte der EMA: https://www.ema.europa.eu/en/about-us/annual-reports-work-programmes.
[12] Statistik der CMDh 2017.

ein. Die extern erstellte Studie hat bestätigt, dass die Prozesse der EMA insgesamt gut funktionieren.

Die Unterstützung kleiner und mittlerer Unternehmen (KMU) hat sich zwischen 2013 und 2017 von 366 Anträgen auf wissenschaftliche Beratung durch die EMA auf 436 erhöht. In diesem Zeitraum lag der Anteil der KMU bei allen Anträgen auf Ebene der EMA konstant bei ca. 30 %.

Trotz gestiegenem Tätigkeitsvolumen arbeitet das System weiterhin insgesamt effektiv. Das System stützt sich auf Ressourcen und Fachwissen der Mitgliedstaaten. Es nutzt Mechanismen, die eine interne Koordinierung im System sicherstellen. Die EMA bringt sich wirkungsvoll in die Koordinierung und wissenschaftliche Unterstützung ein. Indem sie die Organisationsstruktur und Arbeitsabläufe anpasst, sorgt sie vor dem Hintergrund des erhöhten Tätigkeitsvolumens für Effizienzgewinne.

Nach der Erweiterung der EU erhöhte sich der Harmonisierungs- und Abstimmungsgrad zwischen den Mitgliedstaaten. Immer mehr Mitgliedstaaten begannen, sich aktiv in Verfahren einzubringen, etwa als i) (Ko-)Berichterstatter, ii) Teil eines multinationalen Beurteilungsteams im zentralisierten Verfahren oder iii) Referenzmitgliedstaat in den Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisierten Verfahren.

Die Markt- und Sicherheitsüberwachung wurde gestärkt. Hauptsächlich geht dies auf die Einführung der überarbeiteten Pharmakovigilanz-Rechtsvorschriften im Jahr 2012 zurück, in deren Zuge i) der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz und ii) ein koordiniertes Signalmanagement eingerichtet wurden. Mechanismen zur Meldung von Arzneimittelnebenwirkungen sind kontinuierlich weiterentwickelt worden. Hierbei haben die Patienten eine besonders ausschlaggebende Rolle gespielt: Die Zahl der von Patienten gemeldeten Nebenwirkungen hat 2017 ca. 90 000 erreicht.[13] Im Prüfverfahren für Nebenwirkungen von Arzneimitteln werden potenzielle Risiken ausgemacht und die EMA, die Kommission und die zuständigen nationalen Behörden erhalten die Möglichkeit, die zur Regulierung erforderlichen Schritte zu unternehmen. Die Identifizierung dieser potenziellen Risiken ließe sich durch die Integration realer Daten in die Verfahren weiter verbessern. Dazu müsste Fachwissen in den Bereichen Big Data, Pharmakoepidemiologie und Statistik aufgebaut werden.

Effizienz

Laut der Studie lässt sich die Effizienz des derzeitigen Systems verbessern. Die Hauptansatzpunkte für eine Verbesserung sind nachstehend aufgeführt und werden im Rahmen der Arzneimittelstrategie für Europa weiter untersucht und verfolgt.

Bereits vor der COVID-19-Pandemie wiesen einige Sachverständige, die an der im Zuge der Studie durchgeführten Umfrage teilgenommen hatten, darauf hin, dass die

[13] Jahresbericht 2017 der EMA.

Kapazitäten nicht ausreichen würden, um kritische Bedarfe und Engpässe über die Verfahren nach der Zulassung abzuwickeln. Laut Aussage von Sachverständigen ist das System nicht für eine schnelle und flexible Reaktion gerüstet, und zwar aufgrund a) fehlender EU-Rechtsvorschriften zur Deckung kritischen Bedarfs (z. B. Engpässe von Arzneimitteln) und b) der schwerfälligen Ansätze zur Abstimmung zwischen Mitgliedstaaten und Ausschüssen, die gestrafft und formeller gefasst werden sollten.

Die kürzlich verabschiedeten Legislativvorschläge im Rahmen des Pakets zur Europäischen Gesundheitsunion[14] werden in der Frage des kritischen Bedarfs ihren Teil zur Lösung beitragen. Zusätzlich wird im Rahmen der Arzneimittelstrategie für Europa[5] untersucht, wie sich das Risiko von Arzneimittelengpässen durch spezifische Maßnahmen so gering wie möglich halten lässt, etwa durch i) strengere Versorgungsverpflichtungen, ii) frühzeitigere Meldung von Engpässen und Rücknahmen, iii) größere Transparenz über Lagerbestände und iv) stärkere Koordinierungsmechanismen auf EU-Ebene, um Engpässe zu überwachen, zu bewältigen und zu vermeiden. Darüber hinaus wird im Rahmen der Arzneimittelstrategie für Europa geprüft werden, welche Maßnahmen die Verfügbarkeit von Arzneimitteln in der gesamten EU verbessern. Auch dies wird sich (vorbeugend) auf Engpässen auswirken.

Die extern erstellte Studie legt nahe, dass über den Zulassungsprozess hinaus, der durch die Arzneimittelgesetzgebung der EU reguliert ist, die Abstimmung zwischen der EMA, den zuständigen nationalen Behörden und HTA-Stellen verbessert werden könnte. Das würde dazu beitragen, dass Arzneimittel den Patienten schneller zur Verfügung stünden. Seit 2010 hat sich die Zahl der Verfahren für eine gemeinsame wissenschaftliche Beratung seitens der EMA/der zuständigen nationalen Behörden einerseits und der HTA-Stellen/Preisfestsetzungsbehörden/Erstattungsstellen andererseits erhöht. Durch Verfahren für gemeinsame wissenschaftliche Beratung wäre es möglich, klinische Prüfungen und Studien mit realen Daten zu planen, über die sich Fakten für mehrere Verwendungszwecke gewinnen ließen. Nicht nur ließe sich diese Evidenz für Zulassungen nutzen, sie könnte auch als Grundlage für Entscheidungen im Bereich der Preisfestsetzung und Erstattung auf nationaler Ebene dienen. So würde sichergestellt, dass die Patienten schneller Zugang zu Arzneimitteln erhalten. Letztlich wird das System durch eine stärkere Zusammenarbeit zwischen diesen Parteien zum Wohle der Patienten effizienter werden und es wird den Zugang zu Arzneimitteln verbessern.

Um die Verwaltungslast und damit die Bindung wertvoller Zeit und Kapazitäten sowohl aufseiten der Aufsichtsbehörden als auch der Industrie zu reduzieren, sollte der Rechtsrahmen vereinfacht werden. Eine Möglichkeit bestünde darin, bestimmte Prozesse und Verfahren zu straffen. Zur Straffung der Zulassungsverfahren und

[14] Paket zur Europäischen Gesundheitsunion: COM(2020) 724, COM(2020) 725, COM(2020) 726, COM(2020) 727.

Optimierung des Zulassungsrahmens könnte eine Kooperation mit ausgereiften Systemen aus anderen Teilen der Welt in Betracht gezogen werden – wobei diese anderen Systeme gleichzeitig als Inspirationsquelle dienen könnten.

Änderungen der Bedingungen für Zulassungen sind unterschiedlichster Art. Zum Beispiel kann eine Änderung Folgendes umfassen: i) einem Mittel wird eine neue therapeutische Indikation hinzugefügt, ii) die Informationen zu Gegenanzeigen werden geändert oder iii) die Adresse des Inhabers einer Zulassung ändert sich. Zuständige nationale Behörden, die EMA und Interessenträger der Industrie teilen die Ansicht, dass Änderungen einen hohen Arbeitsaufwand für alle drei Parteien bedeuten und eine Vereinfachung erforderlich ist. Effiziente Abläufe sind daher sehr wichtig.

In der extern erstellten Studie wird auch die Möglichkeit erwähnt, die Abstimmung zwischen den Ausschüssen der EMA weiter zu verbessern. Es wird insbesondere eine Koordinierung vorgeschlagen, die zu konsistenteren Ergebnissen führen würde, indem die Verfahren zwischen den Ausschüssen zur Erstellung der endgültigen wissenschaftlichen Gutachten und Empfehlungen der EMA besser aufeinander abgestimmt werden. Im Zuge der laufenden Überarbeitung der Rechtsvorschriften für Arzneimittel für seltene Krankheiten und Kinderarzneimittel werden bereits mögliche Lösungen beurteilt, um i) die Arbeit der betreffenden Ausschüsse ggf. besser zu koordinieren und ii) bestimme Verfahren zu vereinfachen und zu straffen.

Von KMU eingereichte Anträge auf eine zentralisierte Zulassung haben sich im Zeitraum der Studie von 2010–2017 zahlenmäßig erhöht. Jedoch ist der Anteil der Mittel, die keine Zulassung erhalten, bei Anträgen von KMU höher als bei den Anträgen größerer Firmen. Laut der extern erstellten Studie könnte dies an der Komplexität, den Kosten und der Zugänglichkeit des Verfahrens liegen. KMU fehlt es auch an Personal und Geld, weshalb die Qualitäts- und klinischen Voraussetzungen zum Erhalt einer Zulassung für sie eine Herausforderung darstellen. Darüber hinaus bringen KMU von ihnen entwickelte Arzneimittel nicht unbedingt selbst auf den Markt. Häufig werden vielversprechende Arzneimittel in der letzten Entwicklungsstufe von größeren Pharmaunternehmen gekauft.

Im Studienzeitraum 2010–2017 ist ein deutlicher Fortschritt bei der Unterstützung für KMU zu verzeichnen gewesen, und zwar dank:

- einer speziellen Unterstützungsfunktion und Anreizen für KMU (z. B. Beratung im Hinblick auf die Vorschriften und gebührenbezogene Anreize), die die EMA eingeführt hat;
- der Unterstützung der Branche, einschließlich KMU, durch die zuständigen nationalen Behörden in Form frühzeitiger Beratung.

Weitere Wege zur Unterstützung von KMU werden im Rahmen der Arzneimittelstrategie für Europa untersucht.

Der digitale Wandel verändert den Gesundheitssektor. Jedoch stehen digitale Expertise und Infrastruktur in den Mitgliedstaaten und im Netzwerk noch nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung. Mehr Expertise und Infrastruktur braucht es insbesondere im Bereich Big Data und hinsichtlich des Einsatzes künstlicher Intelligenz.

Alle Interessenträger waren sich einig, dass die Telematiksysteme der EU ebenfalls eine wichtige Rolle für die Effizienz des Systems spielen. Dabei erkannten die Interessenträger Spielraum für Verbesserungen. Zuständige nationale Behörden wiesen auf ein hochkomplexes Steuerungssystem für die Telematik in der EU hin. Einige Interessenträger brachten vor, dass die Telematiksysteme der EMA und die nationalen Systeme nicht vollständig kompatibel seien, was zu Doppelarbeit führe. Verschiedene Interessenträger und zuständige nationale Behörden merkten an, dass das Netzwerk bei der Entwicklung EU-weiter IT-Systeme den Anschluss verliere. Die Ursache sind konkurrierende Prioritäten: Einerseits müssen nach geltendem Recht neue IT-Systeme eingeführt werden, andererseits müssen mit den aktuell verfügbaren Ressourcen die Bestandssysteme gepflegt werden. Dies könnte in naher Zukunft die Effizienz herabsetzen, wenn hier nicht zügig und agil gehandelt wird.

Zuständige nationale Behörden, die EMA und Sachverständige berichteten, dass das System Schwierigkeiten mit Erzeugnissen hat, die an der Grenze zwischen Arzneimittel und Medizinprodukt liegen und sich nicht einfach einer Kategorie zuordnen lassen (d. h. Erzeugnisse, deren primäre Wirkungsweise nicht einfach bestimmbar ist). Es ist eine verbesserte Koordinierung zwischen den Sektoren erforderlich, damit die Innovation in der EU nicht behindert wird. Schwierigkeiten entstehen auch an den Grenzen zwischen Arzneimitteln und anderen Produktkategorien (d. h. Substanzen menschlichen Ursprungs, Biozide und Nahrungsergänzungsmittel).

Die Ausschüsse und Arbeitsgruppen der EMA müssen den Zugang zu neuen Fachgebieten weiter ausbauen, um neuestes wissenschaftliches und technologisches Wissen in die Entwicklung und Beurteilung neuartiger Arzneimittel zu integrieren. Das gilt insbesondere für Bereiche wie Arzneimittel für neuartige Therapien, in denen der Aufbau von Fachwissen in den zuständigen nationalen Behörden in Anbetracht der beträchtlichen Zahl in der Pipeline befindlicher Mittel von wachsender Bedeutung ist.

5. ERSTE ERFAHRUNGSWERTE MIT COVID-19 IN BEZUG AUF ZULASSUNGS- UND ÜBERWACHUNGSVERFAHREN

Die COVID-19-Pandemie machte deutlich, wo die Grenzen und Stärken des EU-Regulierungssystems für Arzneimittel liegen. Es wurde auch ersichtlich, wo Verbesserungsmöglichkeiten bestehen.

Die EU leistete eine schnelle Beurteilung und Zulassung von Impfstoffen und Therapeutika gegen COVID-19 dank zügiger wissenschaftlicher Beratung und Prüfung

wissenschaftlicher Erkenntnisse sofort nach ihrem Vorliegen mittels Rolling-Review durch die EMA sowie dank beschleunigter Entscheidungsverfahren auf Ebene der Europäischen Kommission. Durch Ferninspektionen und klinische Prüfungen aus der Distanz blieb das System auch unter den pandemiebedingten Einschränkungen funktionsfähig und gleichzeitig war die Erprobung alternativer Arbeitsweisen möglich. Angesichts der kritischen Lage wurden für Impfstoffe und Arzneimittel gegen COVID-19 bedingte Zulassungen erteilt. Die Mitgliedstaaten sorgten auf nationaler Ebene schon vor der (bedingten) Zulassung durch Härtefall-Mechanismen[15] für den Zugang zu COVID-19-Arzneimitteln auf der Grundlage harmonisierter Empfehlungen der EMA. Dies war bei Remdesivir vor Erteilung der bedingten Zulassung der Fall sowie bei Dexamethason und bei Arzneimitteln, die aus monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2[16] bestehen.

Um in dieser kritischen Lage effizient zu reagieren, wurde der Regulierungsrahmen flexibilisiert, zum Beispiel in Bezug auf Kennzeichnungsanforderungen sowie zeitliche Planung und Konsultationssprachen im Entscheidungsfindungsprozess. Diese flexiblen Regelungen wurden in verschiedenen von der Kommission[17], der EMA[18] und den Leitern der europäischen Arzneimittelbehörden[19] veröffentlichten Leitfäden erläutert.

In der Pandemie wurde zudem verstärkt deutlich, wie wichtig ein früher Dialog mit Arzneimittelentwicklern und der Wissenschaft und Forschung ist, damit die EMA und die Sachverständigen im EU-Netzwerk in Bezug auf neue Technologien stets auf aktuellem Stand und auf deren Prüfung vorbereitet sind, was im Fall von COVID-19 die schnelle Zulassung von Impfstoffen und Therapien ermöglicht hat. Die von der EMA für die COVID-19-Pandemie gebildete Taskforce[20] hat die beste Expertise aus dem Netzwerk zusammengeführt und für eine schnelle und koordinierte Reaktion auf die Pandemie gesorgt, von der frühen Beratung für Entwickler bis zur Lenkung der wissenschaftlichen Diskussion bei wichtigen Meilensteinen. Dieser Erfahrungswert wurde hinsichtlich einer Stärkung des Mandats der EMA[21] bereits in den Vorschlag für das Paket zur Gesundheitsunion aufgenommen, der vorsieht, eine solche Taskforce bei der EMA formell einzurichten, damit diese in zukünftigen Notlagen im Bereich der

[15] https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use
[16] https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions
[17] Zum Beispiel vaccinesstrategy_labellingpackaging_en.pdf (europa.eu) und guidance_regulatory_covid19_en.pdf (europa.eu).
[18] Leitlinien der EMA sind hier zu finden: Guidance for medicine developers and other stakeholders on COVID-19 (Leitlinien zu COVID-19 für Arzneimittelentwickler und andere Interessenträger) | Europäische Arzneimittel-Agentur (europa.eu).
[19] Heads of Medicines Agencies: COVID-19 (hma.eu)
[20] COVID-19-Taskforce der EMA: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/emas-governance-during-covid-19-pandemic#covid-19-ema-pandemic-task-force-section.
[21] COM (2020) 725.

öffentlichen Gesundheit zur Speerspitze der Reaktion der Wissenschaft wird. Derselbe Vorschlag enthält auch Mechanismen für Krisenmanagement und für die Überwachung und Minderung von Engpässen.

Die Pandemie setzte das europäische Netzwerk der Arzneimittelzulassung extrem unter Druck und brachte dessen Ressourcen an ihre Grenzen. Es wurden Maßnahmen zur Abfederung getroffen, um die Aufrechterhaltung des Betriebs zu gewährleisten.[22] Die Mitgliedstaaten meldeten eine noch nie da gewesene Arbeitsbelastung, sowohl in Bezug auf die Beurteilung als auch die Pharmakovigilanz der Impfstoffe und Therapeutika gegen COVID-19. Diese Arbeitslast konnte für kurze Zeit ohne schwerwiegende Auswirkungen auf die üblichen Aufgaben und Abläufe und mit bemerkenswerten Ergebnissen im Hinblick auf die effiziente Unterstützung der Entwickler von Arzneimitteln und Impfstoffen gegen COVID-19 und die zügige Zulassung von vier COVID-19-Impfstoffen bewältigt werden. Jedoch ist hier eine weitere Überwachung notwendig, damit die richtigen Schritte zur Stützung und Stärkung der Kapazitäten des Netzwerks unternommen werden.

Die Möglichkeit, die Tools und Flexibilitäten, die während der COVID-19-Pandemie zur Anwendung kamen, entsprechend angepasst in den normalen Betrieb zu integrieren, wird im Kontext der Evaluierung des allgemeinen Arzneimittelrechts im Rahmen der Arzneimittelstrategie für Europa bereits in Betracht gezogen und weiter beurteilt, einschließlich der Auswirkung auf die Ressourcen.

6. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Der aktuelle Bericht und die begleitende Studie zeigen, dass die EU insgesamt über ein gut funktionierendes Zulassungssystem für Arzneimittel verfügt. Jedoch wird auch auf Verbesserungspotenzial hingewiesen. Darüber hinaus stammt die Studie aus der Zeit vor den jüngsten disruptiven Ereignissen wie Brexit und COVID-19-Pandemie, die sich unmittelbar auf die Zulassungsverfahren und die Aufrechterhaltung des Betriebs ausgewirkt haben. Diese Erfahrungswerte sollten in Folgemaßnahmen einfließen. Einige erste Erkenntnisse aus der COVID-19-Pandemie sind in Abschnitt 5 oben erläutert.

Die Umsetzung der Arzneimittelstrategie für Europa[5], die sich mit den Herausforderungen für den Arzneimittelrechtsrahmen befasst und ein breites Spektrum von Themen über den Lebenszyklus von Arzneimitteln hinweg abdeckt, bietet die Chance, die oben skizzierten Probleme ganzheitlich anzugehen.

Die Umsetzung wird verschiedene Themenfelder betreffen, etwa i) den Umgang mit Arzneimittelengpässen, ii) Wege zur Straffung von Verfahren und des Lebenszyklusmanagements, u. a. auch für Änderungen, iii) eine verstärkte

[22] EMRN COVID19 BCP (europa.eu)

Zusammenarbeit zwischen Sektoren und einschlägigen Parteien über den Lebenszyklus von Arzneimitteln hinweg und iv) die Sicherstellung, dass das Netzwerk über relevantes Fachwissen verfügt. Davon werden auch KMU profitieren, indem sich die Verwaltungslast für die Branche verringert und die Zusammenarbeit zwischen den Regulierungsstellen für Arzneimittel, HTA-Stellen, Stellen für Preisfestsetzung und Erstattung verstärkt wird.

Einige Maßnahmen würden eine Änderung von Rechtsvorschriften erfordern, andere hingegen lassen sich durch nicht legislative Mittel erreichen (z. B. durch Leitlinien und intensivere Abstimmung). Belege dafür, dass Bedarf an bestimmten legislativen Maßnahmen besteht, sollen durch eine Evaluierung des Arzneimittelrechts im Rahmen der Arzneimittelstrategie für Europa gewonnen werden.

Die Umsetzung der Arzneimittelstrategie für Europa[5] erfolgt in enger Zusammenarbeit mit i) der EMA, ii) den Mitgliedstaaten und zuständigen nationalen Behörden, iii) Vertretern von Patientenorganisationen und Vereinigungen von Angehörigen der Gesundheitsberufe, iv) der Wissenschaft, v) der Industrie und vi) sonstigen relevanten Interessenträgern.