

Aufgaben der Zulassungsbehörde und ethische Aspekte, die damit in Zusammenhang stehen

Heribert PITTNER

Zusammenfassung

In den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union können Arzneimittel entweder national oder im gegenseitigen Anerkennungsverfahren oder zentral zugelassen werden. Die Tätigkeiten der Zulassungsbehörden beschränken sich nicht auf die Zulassung von Arzneimitteln, sondern umfassen auch die Arzneimittelüberwachung, die Durchführung von Inspektionen, die wissenschaftliche Beratung der Antragsteller und die aktive Mitarbeit in internationalen Institutionen. Ethische Aspekte sind bei der Durchführung präklinischer Studien, ganz besonders aber bei der Durchführung klinischer Studien sowie bei der Nutzen/Risiko-Bewertung von Arzneimitteln durch die Zulassungsbehörden von Bedeutung.

Schlüsselwörter: Arzneimittelzulassung, Nutzen/Risiko-Bewertung, Ethik

Abstract

In the Member States of the European Union medicinal products can be authorized either nationally or via the mutual recognition procedure or by means of the centralised procedure. The activities of regulatory authorities are not only limited to the admission of medicinal products, but they also include pharmacovigilance, inspections, scientific advice and engagement in international institutions. Ethical aspects are of importance in the performance of preclinical studies, especially in the conduct of clinical studies and in the benefit/risk-assessment by the regulatory authorities.

Keywords: Authorisation of Medicinal Products, Benefit/Risk-Assessment, Ethics

Anschrift des Autors: Ministerialrat Univ.-Doz. Dr. Heribert PITTNER
Bundesministerium für Gesundheit und Frauen
Radetzkystraße 2, A-1030 Wien

Bevor ein neues Arzneimittel in den Handel kommt, vom Arzt verschrieben und vom Apotheker abgegeben werden darf, muss es die Hürde der behördlichen Zulassung nehmen.

Die behördliche Zulassung eines Arzneimittels liegt immer im Spannungsfeld zwischen zwei an sich entgegengesetzten Zielsetzungen: Einerseits dem Schutz der öffentlichen Gesundheit und andererseits dem freien Warenverkehr.

Im vorliegenden Artikel sollen folgende Bereiche behandelt werden:

1. Die Zulassungsbehörden in Österreich und in der Europäischen Union
2. Die Arten der Zulassungsverfahren für Arzneimittel
3. Die Aufgaben einer Zulassungsbehörde
4. Ethische Aspekte im Rahmen der Arzneimittelzulassung

1. Die Zulassungsbehörden in Österreich und in der Europäischen Union

In Österreich ist die Zulassungsbehörde für Arzneimittel das Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. Der pharmazeutische Unternehmer, der eine Arzneispezialität in Österreich zugelassen bekommen will, stellt beim Gesundheitsministerium einen Zulassungsantrag. Das Ministerium führt die formale Prüfung des Antrages durch. Die fachliche Begutachtung des Antrages erfolgt entweder durch interne Sachverständige im Bundesinstitut für Arzneimittel (BIFA) oder durch externe Sachverständige. Im Rahmen der Zulassung sind die pharmazeutischen Daten, die nicht-klinischen (pharmakologischen und toxikologischen) Daten und die klinischen Daten zu beurteilen. Wenn positive Gutachten zu allen Teilen des Zulassungsantrages sowie eine den gesetzlichen Vorgaben entsprechende Fach- und Gebrauchsinformation vorliegen, erstellt das Ministerium den Zulassungsbescheid.

Ab 1. Jänner 2006 werden ein neu zu schaffender Geschäftsbereich „PharmMed Austria“

im Rahmen der AGES (Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit) und ein neues „Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen“ für die Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln in Österreich verantwortlich sein.

Auf EU-Ebene ist die Zulassungsbehörde die Europäische Kommission in Brüssel, die für zentral zugelassene Arzneispezialitäten (siehe unten) den Zulassungsbescheid erstellt, der für alle EU-Mitgliedstaaten bindend ist. Die Begutachtung von „europäischen“ Arzneimitteln wird durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) in London koordiniert, bei der auch die Anträge für zentrale Arzneimittelzulassungen gestellt werden. Die fachliche Beurteilung von Arzneimitteln erfolgt auf EU-Ebene in den bei EMA eingerichteten wissenschaftlichen Ausschüssen, wobei für die Begutachtung von Humanarzneimitteln ein spezieller Ausschuss (CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use; früher als „CPMP“ bezeichnet) zuständig ist. Diese wissenschaftlichen Ausschüsse werden ihrerseits durch spezielle Arbeitsgruppen und Experten unterstützt, die in ein europäisches Expertenregister eingetragen sein müssen.

2. Die Arten der Zulassungsverfahren für Arzneimittel

Wenn ein Antragsteller seine Arzneispezialität nur in Österreich vertreiben will, beantragt er beim Bundesministerium für Gesundheit und Frauen eine *nationale* Zulassung. Die Zulassung für eine derartige Arzneispezialität ist nur in Österreich gültig.

Eine weitergehende Form der nationalen Zulassung ist das *Verfahren der gegenseitigen Anerkennung*. Der Antragsteller erhält zunächst die Zulassung für eine Arzneispezialität nur in einem EU-Land, das nunmehr als Referenzland für diese Arzneispezialität gilt. Im nächsten Schritt des Verfahrens ersucht

der Antragsteller ein anderes EU-Land oder mehrere oder alle anderen EU-Länder, die im Referenzland erteilte Zulassung in einem Zeitraum von 90 Tagen gegenseitig anzuerkennen. Wenn sich ein „betroffenes“ Land weigert, die Zulassung des Referenzlandes anzuerkennen, kann der Antragsteller entweder seinen Antrag in diesem Land zurückziehen oder in ein Schiedsverfahren eintreten. Mit dem Schiedsverfahren wird das Problem auf die EU-Ebene verlagert: Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) hat für die entsprechende Fragestellung ein Gutachten abzugeben, auf dessen Grundlage die Europäische Kommission eine bindende Entscheidung trifft.

Die dritte Art von Zulassungsverfahren ist das *zentrale* Verfahren: Dieses Verfahren ist für alle hochtechnologischen Produkte (z. B. gentechnologisch hergestellte Produkte, monoklonale Antikörper) bindend und kann freiwillig auch für andere innovative Produkte gewählt werden. Der Antragsteller stellt einen Zulassungsantrag für die gesamte Europäische Union bei EMEA in London; nach der Erstellung des Gutachtens durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) erlässt die Europäische Kommission den Zulassungsbescheid (siehe oben).

Die am 30. April 2004 verlautbarten neuen europäischen Verordnungen und Richtlinien für Arzneimittel werden in nächster Zeit zu einigen Änderungen beim oben skizzierten Ablauf der Zulassungsverfahren führen. Bis Herbst 2005 müssen auch mehrere EU-Richtlinien in das österreichische Arzneimittelgesetz übernommen werden.

3. Die Aufgaben einer Zulassungsbehörde

Die Aufgaben einer Zulassungsbehörde sind wesentlich vielfältiger, als ein Außenstehender denken würde.

Schon vor der Antragstellung ist es die Aufgabe der Behörde, den Antragsteller zu beraten.

Diese Beratungstätigkeit erfolgt in Österreich durch die Bediensteten des Ministeriums und des Bundesinstituts für Arzneimittel informell und (derzeit noch) kostenlos. Auf europäischer Ebene wurde eine Gruppe zur wissenschaftlichen Beratung („Scientific Advice Working Party“) eingerichtet, die in einem formalisierten Verfahren und gegen Gebühr schriftliche Anfragen von Antragstellern zur weiteren Entwicklung von Arzneispezialitäten beantwortet.

Wenn der Antragsteller seinen Antrag bei der zuständigen Behörde eingereicht hat, überprüft die Behörde die Vollständigkeit und formale Richtigkeit des Antrages und wählt die Gutachter für die fachliche Bewertung des Antrages aus. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nicht nur Neuanträge, sondern auch Änderungen bereits zugelassener Arzneispezialitäten zu begutachten sind, wenn etwa der Zulassungsinhaber ein neues Anwendungsgebiet oder eine neue Arzneiform beansprucht.

Wenn die Begutachtung eines Zulassungsantrages positiv abgeschlossen ist, erstellt die Zulassungsbehörde den Zulassungsbescheid. Damit ist aber die Aufgabe der Behörde noch lange nicht abgeschlossen. Häufig werden Zulassungen mit Auflagen erteilt, zum Beispiel dass noch eine bestimmte klinische Studie bis 2 Jahre nach der Zulassung nachgereicht werden muss. In diesem Fall muss die Erfüllung der Auflage verfolgt werden, was eine neuerliche Begutachtung erforderlich macht. Bei manchen Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen werden im Laufe der Zeit neue Risiken bekannt, wie etwa vor einiger Zeit für die Hormonersatztherapie in der Menopause; in diesem Fall müssen die Fach- und Gebrauchsinformationen aller betroffenen Präparate in relativ kurzer Zeit geändert werden, was beträchtliche Anforderungen an die Organisation stellt. In jedem Fall muss aber der Zulassungsinhaber der Behörde in regelmäßigen Abständen Berichte über die Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung (sogenannte PSURs = „Postmarketing Safety Update Reports“) vorlegen, da seltene Ne-

benwirkungen oft erst nach der Zulassung bei der breiten Anwendung eines Arzneimittels in der Praxis entdeckt werden. Die Beobachtung eines Arzneimittels nach der Zulassung bezüglich seiner Unbedenklichkeit wird von den behördlichen Einrichtungen für die Pharmakovigilanz wahrgenommen.

Wenn die Zulassung eines Arzneimittels, das über Jahre oder Jahrzehnte zugelassen war, eines Tages aufgehoben wird, so geschieht dies im Regelfall auf Betreiben des Zulassungsinhabers und aus wirtschaftlichen Gründen. In seltenen Fällen muss aber auch die Behörde entweder ein Abgabeverbot aussprechen oder die Zulassung eines Arzneimittels aufheben, wenn Gefahr für die öffentliche Gesundheit in Verzug ist, etwa wenn unerwartete schwere oder tödliche Nebenwirkungen auftreten.

Die zunehmende Europäisierung des Arzneimittelwesens führt dazu, dass immer mehr Bedienstete nationaler Behörden auch international tätig werden müssen – als Delegierte in mehrmals jährlich (bis zu monatlich) tagenden wissenschaftlichen Ausschüssen oder Arbeitsgruppen oder als Experten bei kurzfristig einberufenen Sitzungen. Jeder nationale Delegierte, der in einer internationalen Organisation als Berichterstatter tätig ist, übernimmt damit die Verpflichtung, die entsprechenden Gutachten zu erstellen und die Ergebnisse seiner/ihrer Tätigkeit in immer kürzer werdenden Fristen, die sich ohne E-Mail nicht mehr bewerkstelligen ließen, den zuständigen internationalen Organisationen zur Verfügung zu stellen.

Eine weitere Aufgabe der Behörden auf nationaler und internationaler Ebene ist die Durchführung von Inspektionen, die verschiedene Einrichtungen betreffen können:

- Inspektionen von Einrichtungen zur Herstellung des Wirkstoffes oder des Endproduktes gemäß GMP (Good Manufacturing Practice)
- Inspektionen von pharmakologischen und toxikologischen Laboratorien gemäß GLP (Good Laboratory Practice)

- Inspektionen von Einrichtungen, in denen klinische Prüfungen durchgeführt werden, gemäß GCP (Good Clinical Practice)

4. Ethische Aspekte im Rahmen der Arzneimittelzulassung

Die Beurteilung einer Arzneyspezialität im Rahmen des behördlichen Zulassungsverfahrens hat ausschließlich nach den folgenden drei Kriterien zu erfolgen:

- Qualität
- Wirksamkeit
- Unbedenklichkeit

Eine Bedarfsprüfung findet im Rahmen der behördlichen Zulassung nicht statt, und auch der Preis einer Arzneyspezialität hat auf die wissenschaftliche Beurteilung einer Arzneyspezialität keinen Einfluss.

In jedem Fall ist für die Erstellung eines positiven Zulassungsgutachtens für eine neue Arzneyspezialität ein *positives Nutzen/Risiko-Verhältnis* erforderlich. Bei der Abwägung des Nutzens einer Arzneyspezialität gegenüber ihren möglichen oder dokumentierten Risiken kommen ethische Aspekte zum Tragen.

Für alle Bereiche der Arzneimittelzulassung (chemisch-pharmazeutische Unterlagen, nichtklinische Unterlagen und klinische Unterlagen) wurden und werden laufend internationale Leitlinien erstellt, wobei die Tätigkeit der Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) besonders hervorzuheben ist. Internationale Leitlinien führen zu einer Harmonisierung der Anforderungen für Zulassungen, wodurch die Wiederholung von bereits durchgeführten Untersuchungen weitgehend vermieden werden kann. Wenn aber Fragestellungen auftreten, die (noch) nicht in Leitlinien geregelt sind, muss die Behörde Ermessensentscheidungen treffen, bei denen ethische Überlegungen eine Rolle spielen.

Ethische Aspekte haben schon bei der Durchführung *präklinischer* Untersuchungen Bedeutung. Entsprechende Tierversuchskommissionen

hinterfragen die Notwendigkeit jedes einzelnen Tierversuches. Die oben angeführte Harmonisierung der Leitlinien ist gerade auf dem Gebiet der Sicherheitsbewertung von Arzneimitteln sehr weit fortgeschritten, und es ist ethisch sehr zu begrüßen, wenn ein notwendiger Tierversuch etwa zur Feststellung der Langzeitverträglichkeit oder der Prüfung des kanzerogenen Potentials eines neuen Wirkstoffes gemäß den geltenden Leitlinien und der guten Laborpraxis (GLP) weltweit nur einmal durchgeführt werden muss und nach korrekter Durchführung von den Zulassungsbehörden aller Staaten der Erde anerkannt werden kann.

Von noch größerer Bedeutung sind ethische Aspekte bei der Durchführung *klinischer* Studien. Die von der Weltärztereinigung erstmals im Jahr 1964 veröffentlichte Deklaration von Helsinki führte ethische Prinzipien für Ärzte bei der Forschung am Menschen ein. Auch der Rat für internationale Organisationen der medizinischen Wissenschaften (CIOMS, Council for International Organizations of Medical Sciences) hat ethische Richtlinien für biomedizinische Wissenschaften herausgegeben. Die Einhaltung der „Guten klinischen Praxis“ (GCP) sowie die Befassung von unabhängigen Ethikkommissionen vor der Durchführung klinischer Prüfungen stellen heute Selbstverständlichkeiten dar.

Dem Thema „Ethische Überlegungen bei klinischen Prüfungen“ hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) im November 2001 eine eigene Arbeitstagung gewidmet, und aus den bei dieser Tagung besprochenen Problemkreisen sollen die folgenden Fragen hervorgehoben werden.

- Besteht ein tatsächlicher Bedarf, eine bestimmte klinische Prüfung durchzuführen? Wie weit gehen die Vollmachten von Ethikkommissionen?
- War die Wahl eines Vergleichspräparates oder die Wahl eines Placebos ethisch vertretbar? In jedem Fall muss die Balance zwischen ethischer Akzeptanz und methodologischer Notwendigkeit gefunden werden. Eine Prü-

fung, die keine Antwort auf eine gestellte Frage geben kann, ist von sich aus unethisch.

- Wurden bei der klinischen Prüfung offensichtliche Verzerrungen („Bias“) vermieden?
- Sind die Probengröße und die statistischen Anforderungen ausreichend, um eine vorhandene Wirkung tatsächlich zu zeigen?
- Waren die Möglichkeiten eines Patienten, eine wirksame Behandlung zu erhalten, akzeptabel? Wurden Minderheiten (Kinder, schwer behinderte Personen) ausreichend geschützt?
- Welche Sicherheiten hatten Patienten, die an der klinischen Prüfung teilgenommen haben? Haben die Patienten ihre Zustimmung nach Aufklärung gegeben und waren sie über die Prüfung ausreichend informiert? Waren die Patienten ausreichend versichert?
- Welche Patienten sollten an der klinischen Prüfung teilnehmen? (Ein- und Ausschlusskriterien)

Besondere ethische Probleme können bei der Durchführung klinischer Prüfungen in Entwicklungsländern auftreten. So wird zum Beispiel in einzelnen Kulturen auch heute noch Frauen das Recht auf vollständige Aufklärung verweigert.

Der/die Sachverständige der Behörde sieht klinische Prüfungen im Regelfall erst retrospektiv: Er/sie bewertet die Planung, Durchführung, Analyse und Interpretation einer klinischen Prüfung nach ihrem Abschluss.

Abschließend sollen einige Beispiele zeigen, in welchen Fällen bei der Nutzen/Risiko-Bewertung von Arzneimitteln ethische Überlegungen zur Entscheidung für oder gegen eine Zulassung beitragen können:

- Ein neues Arzneimittel hat sich in klinischen Prüfungen als gleich wirksam erwiesen wie ein seit vielen Jahren zugelassenes Arzneimittel, dessen Wirksamkeit selbst aber nach dem Stand der Wissenschaft nicht mehr als gesichert gilt; Prüfungen gegen Placebo liegen nicht vor. Ist es ethisch gerechtfertigt, das neue Arzneimittel zuzulassen?

- Ein neues Krebsmittel hat in einer Studie an nur wenigen Patienten einen Trend zu einem günstigen Effekt gezeigt, der sich wegen der kleinen Patientenzahl aber statistisch nicht sichern ließ. Ist es ethisch vertretbar, dieses Arzneimittel schon zum jetzigen Zeitpunkt mit Auflagen zuzulassen, oder sollen vor der Zulassung die Ergebnisse einer weiteren Studie an einer größeren Patientenzahl abgewartet werden?
- Ein neues Krebsmittel verlängert den Zeitpunkt bis zum Fortschreiten der Krebser-

krankung um zwei Monate um den Preis sehr schwerer Nebenwirkungen. Ist der Gewinn von zwei Lebensmonaten um den Preis einer deutlich reduzierten Lebensqualität für den Patienten wünschenswert und ethisch vertretbar?

Für weiterführende Informationen zum Thema wird auf die Homepage der Europäischen Arzneimittelagentur (www.emea.eu.int) verwiesen, auf der nicht nur alle internationalen Leitlinien für Arzneimittel, sondern auch alle Vorträge des „EMEA Workshop on Ethical Considerations in Clinical Trials“ vom 26. November 2001 abgerufen werden können.