



Für die Vielfalt tierischer Patienten wird unterschiedlichste Medizin benötigt. Die Zulassung der Medikamente ist entsprechend komplex.

Foto: psdesign1 – fotolia.com

Tierarzneimittelzulassung – Von der Idee zum Medikament

Komplex und zeitaufwendig sind die Vorgänge für die Zulassung eines Tierarzneimittels. In der Praxis häufig gestellte Fragen hierzu werden in diesem sowie dem nächsten Blickpunkt zusammenfassend beantwortet.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Tierarzneimitteln in der tierärztlichen Praxis werden immer wieder Fragen zu den einzelnen Produkten, beispielsweise zur Wirkungsweise oder Dosierung, aber auch produktübergreifende Fragen gestellt. Diese betreffen die Haltbarkeit, unterschiedliche Packungsgrößen, die Pharmakovigilanz oder die Frage: „Warum sind für einzelne Tierarten oder Indikationen keine spezifischen Tierarzneimittel verfügbar?“ Die Antworten auf diese und zahlreiche weitere Fragen geben der aktuellen und ein nachfolgender Beitrag. Dafür werden die komplexen Anforderungen an die Zulassung, den Erhalt der Produkte und die Herstellung von Tierarzneimitteln näher beleuchtet – Aspekte, die gleichzeitig die hohe Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von Arzneien garantieren.

Wie entstehen neue Tierarzneimittel?

Am Anfang der Entwicklung steht die Idee für ein neues Produkt. Sie ergibt sich aus neuen Erkenntnissen in der Erforschung und Behandlung von Krankheiten, Ergebnissen der Marktforschung oder auch Anregungen aus der tierärztlichen Praxis. Neben innovativen neuen Wirkstoffen, die erstmals in einem Tierarzneimittel verwendet werden, stellt in der Tiermedizin auch die Entwicklung einer neuen Formulierung, beispielsweise eines Pour-on, eines Spot-on oder einer Kautablette, eine wesentliche Innovation dar. Auch Erweiterungen oder Änderungen der Zulassungen wie z. B. neue Indikationen oder neue Tierarten sind jeweils mit neuen Studien bzw. Untersuchungen zu belegen.

Generika stellen Kopien bereits zugelassener Produkte dar. Sie dürfen frühestens 10 Jahre nach Zulassung des Originalproduktes in Verkehr gebracht werden und erhöhen den Wettbewerb. Die Vergleichbarkeit (Bioäquivalenz) mit dem Originalprodukt (Referenzprodukt) muss im Rahmen der Zulassung, die in weiten Teilen auf die Unterlagen des jeweiligen Referenzproduktes Bezug nimmt, belegt werden.

Woher kommt der Wirkstoff?

Die Forschung nach neuen Wirkstoffen ist sehr aufwendig und kann nur von sehr wenigen Tierarzneimittelherstellern selbst geleistet werden. Nur etwa eines von ca. 10.000 bis 15.000 getesteten Molekülen führt letztlich zum zugelassenen Medikament. Häufiger stammen Wirkstoffe, die neu in der Tiermedizin

verwendet werden, aus der humanmedizinischen Forschung – oder im Falle von Ektoparasitika – aus dem Pflanzenschutz. Neben der Suche und Entwicklung völlig neuer Wirkstoffe hat sich als weiteres Verfahren die Modifizierung bekannter Moleküle etabliert. Ziele der chemischen Bearbeitung sind die Beeinflussung pharmakologischer und toxikologischer Eigenschaften, Änderungen des erfassten Erregerspektrums bei Antibiotika und auch die Überwindung von Resistenzmechanismen. So sind die in den vergangenen 20 Jahren für die Veterinärmedizin neu zugelassenen Wirkstoffe – wie die neueren Cephalosporine, Makrolide und Florfenicol – auf diese Weise entstanden. Auch Verkürzungen der Wartezeit, beispielsweise bei Antiparasitika, wurden durch dieses Verfahren möglich. Einen völlig neuen Ansatz eröffnen die modernen Techniken der Genom- und Proteomforschung, die die Identifizierung neuer Zielstrukturen für medikamentöse Behandlungen ermöglichen.

Wie lange dauert es, bis aus einem neuen Wirkstoff ein zugelassenes Tierarzneimittel wird?

Ein Tierarzneimittel erhält von den Behörden die Zulassung für den deutschen bzw. europäischen Markt, wenn der

pharmazeutische Unternehmer belegen kann, dass das Produkt sicher ist für Mensch, Tier und Umwelt. Außerdem müssen die Qualität und die Wirksamkeit für die Anwendung bei der jeweils beantragten Tierart und Indikation belegt werden. Bei antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln ist nach neueren Vorgaben für jeden beantragten Erreger die Wirksamkeit durch entsprechende Studien nachzuweisen. Nur die durch Studien belegten Indikationen finden – nach positivem Votum durch die Zulassungsbehörden – Eingang in die Gebrauchsinformation.

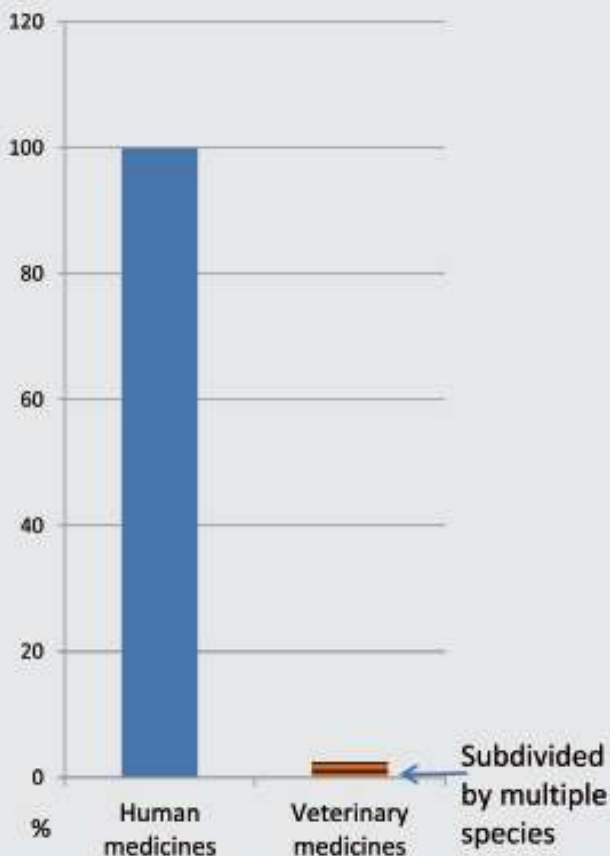
In Deutschland ist das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) in Berlin für die Zulassung von Tierarzneimitteln (Pharmazeutika) zuständig. Tierimpfstoffe werden durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen bewertet. Neben dem nationalen Verfahren gibt es das sogenannte Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MR-Verfahren). Dieses ermöglicht die Anerkennung eines in einem Mitgliedstaat der EU bereits zugelassenen Produkts in weiteren Mitgliedstaaten. Des Weiteren existiert das dezentrale Verfahren, bei dem die Zulassung in mehreren Mitgliedstaaten gleichzeitig beantragt wird. Dabei agiert jeweils die Behörde eines Landes als Rapporteur (Reference Member State, RMS).

Die Zulassungsbehörden der weiteren Länder, in denen die Zulassung angestrebt wird, sind als Concerned Member States (CMS) ebenfalls beteiligt. Sie können zusätzliche Fragen an den Antragsteller stellen oder Einspruch gegen die Vorschläge des Rapporteurs erheben.

Das zentrale Zulassungsverfahren bei der Europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) steht derzeit nur neuen, innovativen Produkten offen. Nach dem Votum des Tierarzneimittelausschusses der EMA (Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP), in dem die Vertreter der einzelnen Mitgliedstaaten über die fachliche Bewertung abstimmen, wird schließlich die europäische Zulassung durch die Europäische Kommission erteilt. Sie ist in allen EU-Ländern gültig. Man erkennt entsprechende Produkte daran, dass die Zulassungsnummer mit „EU“ beginnt.

Nach Daten des europäischen und weltweiten Tiergesundheitsverbandes geht man heute davon aus, dass zwischen der Entdeckung eines neuen Wirkstoffes und dem Verkauf des fertigen Tierarzneimittels bis zu zehn Jahre liegen (Abbildung 1). Die Kosten für die Neuentwicklung eines Tierarzneimittels bis hin zur Marktreife liegen nach Schätzungen bei bis zu 150 Millionen Euro. >>





- Tierarzneimittelmarkt nur etwa 3 % des Humanarzneimittelmarktes
- stark segmentiert durch zahlreiche Tierarten
- Kosten der Behandlung werden in der Regel vom Tierhalter selbst getragen

Abbildung 2: Wirtschaftliche Rahmenbedingungen: Tierarzneimittelmarkt vs. Humanarzneimittelmarkt.

Quelle: BfT/FAH-Europa

>> Welche Studien sind im Einzelnen vorzulegen?

Bevor der Zulassungsantrag gestellt werden kann, führen die Experten in den Forschungsabteilungen der Unternehmen die erforderlichen Studien durch und tragen die Daten zusammen, die dann im sogenannten Zulassungsdossier bei den Behörden eingereicht werden.

Es besteht aus mehreren Teilen. In Teil I befinden sich der eigentliche Zulassungsantrag, Expertengutachten sowie die Vorschläge für die Kennzeichnung, Packungsbeilage und die Zusammenfassung der Produkteigenschaften (Fachinformation). Teil II bezieht sich auf die chemisch-pharmazeutische Qualität. Darin belegt der pharmazeutische Unternehmer die Qualität aller Inhaltsstoffe und des Fertigproduktes. Er beschreibt die Herstellung sowie die Kontrollen der einzelnen Herstellungsschritte. Auch die Haltbarkeit des Produktes ist mit entsprechenden Studien zu belegen.

In Teil III geht es besonders um die Sicherheit für Mensch, Tier und Umwelt. Hier werden Studien zur Pharmakologie und Toxikologie dargelegt. Bei Tierarz-

neimitteln für Lebensmittel liefernde Tiere wird ein besonderes Augenmerk auf die Rückstandsstudien gelegt. Darüber hinaus wird eine Umweltverträglichkeitsprüfung vorgenommen. Teil IV befasst sich mit der Wirksamkeit des Produktes. Anhand dieser Daten erfolgt auch eine Nutzen-Risiko-Abwägung. Ein Tierarzneimittel sollte eine möglichst gute Wirksamkeit aufweisen und gleichzeitig möglichst wenige Nebenwirkungen zeigen.

Rechtliche Grundlagen für die Zulassung eines Tierarzneimittels sind in der europäischen Tierarzneimittel-Richtlinie 2001/82/EG (geändert durch Richtlinie 2004/28/EG), die sich derzeit in Überarbeitung befindet, niedergelegt sowie auf nationaler Ebene im Arzneimittelgesetz und für Tierimpfstoffe in der Tierimpfstoffverordnung. Darüber hinaus sind nähere Vorgaben für die einzelnen Studien und Untersuchungen in europäischen und internationalen Leitlinien der Europäischen Zulassungsbehörde EMA, der International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH) und den

Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs festgelegt.

Wie kommt es zu den Angaben hinsichtlich der Haltbarkeit eines Produktes?

Im Rahmen der Zulassung sind auch Daten zur Haltbarkeit des Produktes über die gesamte Laufzeit und bei vorgesehener Mehrfachentnahme auch für die Haltbarkeit nach dem Öffnen des Behältnisses (Anbruchstabilität) vorzulegen. Bei älteren Produkten (bis etwa Ende der 1990er Jahre) war eine Angabe hierzu nicht immer in der Zulassung enthalten. Im Rahmen der Nachzulassung wurde auch für Altprodukte ein Beleg über die Haltbarkeit nach Anbruch gefordert, wodurch sich Änderungen der Produkttexte ergeben haben.

Warum ist die Haltbarkeit nach Anbruch bei Injektionslösungen in der Regel auf 28 Tage beschränkt?

Die europäischen Leitlinien sehen in der Regel für sterile Injektionslösungen

(Pharmazeutika) eine Spanne von maximal 28 Tagen vor. Die Haltbarkeit des Produktes, insbesondere die Wirkstoffstabilität und Sterilität, müssen unter realistischen Anwendungsszenarien nach genau vorgeschriebenen Tests untersucht werden. Diese sind sowohl zu Beginn als auch am Ende der Laufzeit durchzuführen. Soweit die Haltbarkeit nach Anbruch nicht durch entsprechende Daten belegt wurde, kann nur eine demgemäß kürzere Spanne beansprucht werden.

Warum ist ein spezifisches Produkt nur als Injektionslösung und nicht als Tablette oder in Form von Tropfen verfügbar?

Die Entscheidung für eine bestimmte Darreichungsform kann sich zum einen aus Erfordernissen des Wirkstoffes oder der Galenik ergeben. Nicht jeder Wirkstoff eignet sich für jede Darreichungsform. Zum anderen ist die Zieltierart entscheidend. So kann sich bei Verwendung bei mehreren Tierarten die gewählte Darreichungsform aus dem vorherrschenden Verwendungszweck ergeben. Eine in erster Linie für Rind und Schwein eingesetzte Injektionslösung wird aufgrund der maximal gewünschten Applikationsvolumina eine höhere Konzentration aufweisen als ein ausschließlich für Hund oder Katze entwickeltes Produkt.

Zusätzliche Darreichungsformen und Wirkstoffkonzentrationen zu entwickeln, bedeutet einen erheblichen Mehraufwand. Jede einzelne muss durch weitere Studien geprüft und von der Behörde zugelassen werden.

Warum gibt es für seltene Indikationen und weniger häufige Tierarten so wenige Produkte?

Wie oben ausgeführt, ist die Entwicklung und Zulassung eines Tierarzneimittels mit erheblichen Kosten verbunden. Zusätzlich entstehen auch nach der Zulassung noch Kosten für den Erhalt und die Pflege des Produktes. Darunter fallen beispielsweise Ausgaben für die laufende Aktualisierung aller Daten, für die Pharmakovigilanz, aber auch für Produktion und Vertrieb. Diese müssen letztlich durch die zu erzielenden Erlöse getragen werden. Wie in der tierärztlichen Praxis können auch die Tierarzneimittel herstellenden Unternehmen langfristig nur am Markt bestehen, wenn die Wirtschaftlichkeit gegeben ist. Im Gegensatz zur Humanmedizin ist der Tierarzneimittelmarkt sehr viel kleiner

KOMPLEXE ZULASSUNG

Von der Idee zum Medikament

Bis zur Zulassung eines neuen Tierarzneimittels ist es ein weiter Weg. Nach der Entstehung der Produktidee und der Wirkstoffsuche sind zahlreiche weitere Studien erforderlich, bevor ein Produkt auf den Markt gebracht werden kann. In den sogenannten vorklinischen Studien wird das toxikologische und pharmakologische Profil der Substanz näher untersucht. In klinischen Studien werden die optimale Dosis ermittelt und Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und die Verträglichkeit des Medikaments untersucht. In Feldversuchen erfolgt dann die Überprüfung von Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Praxisbedingungen. Für Lebensmittel liefernde Tiere sind zudem Untersuchungen zur Festlegung einer Rückstandshöchstmenge (MRL) und der Wartezeit für die jeweiligen Erzeugnisse – essbare Gewebe, Eier, Milch – erforderlich. Das Zulassungsdossier fasst alle Daten zusammen. Die Zeit für die Entwicklung eines Tierarzneimittels bis hin zur Marktreife liegt bei etwa 10 Jahren. Die Kosten können bis zu 150 Mio. Euro betragen.

und stark segmentiert (Abbildung 2). Die Behandlungskosten werden in der Regel vom Tierhalter selbst getragen. Der zu erzielende Preis ist insbesondere bei Produkten für kleine Heimtiere, wie Kaninchen, Meerschweinchen oder Hamster, aber auch für Schafe oder Ziegen limitiert. Zulassungserleichterungen oder Fördermöglichkeiten für seltenere Indikationen (Minor Use) oder weniger bedeutende Tierarten (Minor Species) bestehen zudem nur in sehr begrenztem Umfang.

Warum werden nicht größere oder kleinere Packungsgrößen angeboten?

Grundsätzlich werden vor der Zulassung eines Produktes die Anforderungen an die Gebindegrößen im Markt von den Unternehmen geprüft. Für jede einzelne Größe sind – wie oben beschrieben – Untersuchungen zur Stabilität und Anbruchstabilität sowie Analytik nach genau definierten Vorgaben durchzuführen. Diese Daten sind

auch vorzulegen, wenn zu einem späteren Zeitpunkt eine zusätzliche Packungsgröße angeboten werden soll. In Einzelfällen können sich bei Kleinabfüllungen spezielle Probleme ergeben, zum Beispiel bei bedampften Überständen oder durch das geänderte Verhältnis von Oberfläche zu Volumen. Erforderliche regulatorische Schritte wie Änderungsanzeigen, Anpassung von Packmaterialien, die Umstellung in der Produktion und die Validierung der Herstellung (Abfüllung) sowie gesonderte Logistik und Vertrieb bedeuten zusätzlichen Aufwand. Abhängig vom jeweiligen Produkt und den im Einzelfall erforderlichen Untersuchungen können durch die Bereitstellung kleinerer Packungsgrößen Kosten in mittlerer sechsstelliger Höhe entstehen.

Aus wirtschaftlichen Gründen ist es daher oft nicht möglich, eine Vielzahl verschiedener Packungsgrößen anzubieten. Vorrangig bei Nutztieren eingesetzte Produkte werden meist in größeren Behältnissen, etwa zu 100 ml, angeboten. Kleinere Packungsgrößen werden zum Teil nur in Deutschland und oft nur in einem sehr geringen Umfang nachgefragt, sodass eine Produktion zu einem adäquaten, in der Praxis akzeptierten Preis in vielen Fällen nicht möglich ist.

Claudia Sigge ●

Die Autorin

Dr. Claudia Sigge ist Tierärztin und seit 1999 Technisch-Wissenschaftliche Leiterin beim Bundesverband für Tiergesundheit e. V. (BfT). Davor war sie mehrere Jahre in der Gemischt- und Großtierpraxis tätig und absolvierte die Ausbildung für den amtstierärztlichen Dienst. In ihrer Funktion beim BfT, der die führenden Hersteller von Tierarzneimitteln (Pharmazeutika und Biologika) in Deutschland vertritt, betreut sie unter anderem den Technisch-Wissenschaftlichen Ausschuss des BfT und die zugehörigen Arbeitsgruppen, beispielsweise die „AG Zulassungsfragen“ und die „AG Pharmakovigilanz“. Auch die hier zusammengestellten Einblicke zur Tierarzneimittelzulassung basieren auf den Erfahrungen und der Expertise in den Gremien des BfT.

Dr. Sigge ist ausgewiesene Expertin im Arzneimittelrecht und vertritt den BfD in verschiedenen Ausschüssen und Arbeitsgruppen auf nationaler Ebene und im europäischen Tiergesundheitsverband IFAH-Europe. Seit 2010 ist sie zudem verantwortlich für die Initiative Kleintiergesundheit des Verbandes.