Zulassungsverfahren für Tierarzneimittel in Europa

BfT Bundesverband für Tiergesundheit e.V.

animalhealth europe
THE VOICE OF THE ANIMAL MEDICINES INDUSTRY

Diese Broschüre informiert über die Zulassungsverfahren, die Hersteller von Tierarzneimitteln durchlaufen müssen, um eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Produkten auf dem europäischen Markt zu erhalten.

Gesetzliche Vorgaben für Tierarzneimittel in der Europäischen Union (EU) legen Standards und Verfahren fest, damit diese wichtigen Produkte vor und nach ihrem Markteintritt genau reguliert werden.

Bevor ein neues Tierarzneimittel auf den Markt gebracht werden kann, wird eine gründliche Prüfung durch die Zulassungsbehörden durchgeführt. Erst dann wird entschieden, ob das Produkt die geforderten hohen Standards erfüllt und auf den Markt gebracht werden kann.

Für diesen „Zulassungsprozess“ muss für jedes neue Medikament ein umfangreiches Dossier mit Daten eingereicht werden, mit dem Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit des Produkts belegt werden.

Dieses Dossier wird von unabhängigen Experten, die im Auftrag europäischer und nationaler Zulassungsbehörden tätig sind, geprüft. Sie führen eine umfassende wissenschaftliche Bewertung der Daten, einschließlich einer Nutzen-Risiko-Analyse, durch, um zu entscheiden, ob das Medikament mit definierten Anwendungsbedingungen für eine Marktzulassung empfohlen werden kann.

Inhalt

Eine regulierte Industrie 4

One-Health-Ansatz: Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit 6

Entwicklung eines neuen Tierarzneimittels 8

Ein transparenter Zulassungsprozess 11

Verfahren zur Zulassung von Tierarzneimitteln in Europa 13

- Nationales Verfahren 14
- Verfahren der gegenseitigen Anerkennung 15,16
- Dezentrales Verfahren 15,17
- Zentrales Verfahren 15,18

Eine regulierte Industrie

Der Weg zur Zulassung von Tierarzneimitteln

Ziel der Zulassung

Ziel der Zulassung ist zu überprüfen, dass das Arzneimittel unschädlich ist und den angegebenen therapeutischen Nutzen erbringen kann, bevor es auf den Markt gebracht wird. Die Zulassung ermöglicht es den Behörden auch zu verfolgen, welche Produkte auf dem Markt sind, und sicherzustellen, dass ihre Sicherheit kontinuierlich überwacht wird.

Wie sich die Zulassung entwickelt hat

Die Gesetzgebung für die Zulassung von Tierarzneimitteln hat sich kontinuierlich weiterentwickelt, um dem wissenschaftlichen Fortschritt und der zunehmenden Zusammenarbeit innerhalb der EU-Mitgliedstaaten im Hinblick auf ein verbessertes Funktionieren des Binnenmarktes gerecht zu werden.

1960er Erste europäische Arzneimittelrichtlinie	Das Registrierungsverfahren für die Zulassung von Tierarzneimitteln hat seinen Ursprung in der EG-Arzneimittelrichtlinie von 1965, in der die drei Kriterien Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit festgelegt wurden.
1980er Verbesserung der Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten	1981 wurden zwei europäische Richtlinien mit der Absicht veröffentlicht, das Zulassungsverfahren für Arzneimittel in der Europäischen Union (EU) zu verbessern und zu harmonisieren. Diese wurden später auf Impfstoffe und homöopathische Arzneimittel ausgeweitet.
1990er Neue zentralisierte EU-Verfahren	In den 1990er Jahren wurden die Kontrollen weiter harmonisiert und verschärft. Dazu gehörten die Einführung von Rechtsvorschriften über Rückstände in Lebensmitteln, ein zentralisiertes Verfahren und die Regeln der guten Herstellungspraxis.
2004 Verbesserte Effizienz für eine erweiterte EU	2004 wurde die Gesetzgebung geändert, um die Effizienz der Verfahren zu erhöhen. Diese Änderung erfolgte zeitgleich mit dem Beitritt von zehn neuen Mitgliedstaaten zum 1. Mai 2004.
2019 Anpassung an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt	2019 wurde die Gesetzgebung angepasst, insbesondere um die Kontrollen der Verwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen in der Veterinärmedizin zu verstärken, Investitionen anzuregen und Innnovationen und neuartige Therapien zu fördern, das System der Überwachung nach dem Inverkehrbringen zu modernisieren sowie das reibungslose Funktionieren des Binnenmarktes zu verbessern.

Zulassungsverfahren

Ziel des Zulassungsverfahrens ist nach Prüfung durch die Behörden die Erteilung einer offiziellen „Marktzulassung“. Grundlage des Zulassungsverfahrens ist die wissenschaftliche Prüfung der Zulassungsunterlagen, dem sogenannten „Dossier“, das von dem antragstellenden Unternehmen bei den Zulassungsbehörden zur wissenschaftlichen Überprüfung eingereicht wird. Dabei handelt es sich um eine umfassende Prüfung, die alle Aspekte des neuen Produkts einbezieht. Vorgelegt werden dazu Studienergebnisse entsprechend der Anforderungen, die in der Gesetzgebung festgelegt sind und sich auf die folgenden drei Kriterien beziehen:

- **Sicherheit**: Das Produkt ist sicher für das Tier selbst, für den Verbraucher bei Arzneimitteln zur Anwendung bei Lebensmitteln liefernden Tieren sowie für diejenigen, die das Produkt verabreichen, und für die Umwelt;
- **Qualität**: Das Produkt ist von gleichbleibend hoher Qualität und hat die nötige Haltbarkeit bis mindestens zum Verfallsdatum;
- **Wirksamkeit**: Die Wirksamkeit des Produkts bringt ausreichende Vorteile und entspricht den Angaben auf der Packungsbeilage und dem Etikett.

Die Experten der Behörden prüfen die Daten und nehmen eine Nutzen-Risiko-Bewertung vor, wobei sie den Nutzen des Medikaments gegen die Risiken abwägen, die es mit sich bringen könnte. Fällt diese Nutzen-Risiko-Bewertung positiv aus, erhält das Produkt eine Marktzulassung mit definierten Anwendungsbedingungen.

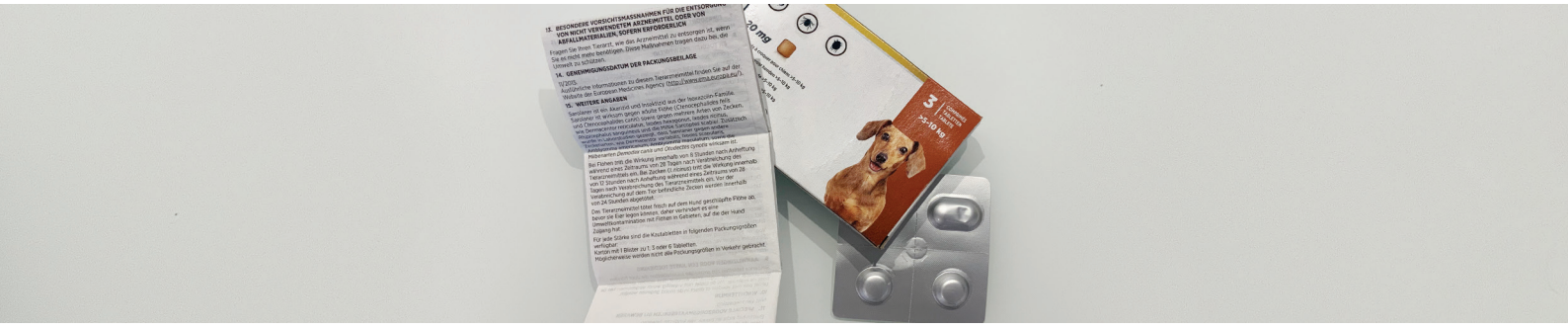
Objektive wissenschaftliche Bewertung

Dieser gründliche Bewertungsprozess ist wichtig, weil er sicherstellt, dass nur sichere und wirksame Produkte von gleichbleibender und definierter Qualität für die Vermarktung in Europa zugelassen werden.

Die Mitglieder von AnimalhealthEurope und dem Bundesverband für Tiergesundheit e. V. halten alle Vorgaben der relevanten unabhängigen Zulassungsprozesse für die Zulassung von Arzneimitteln ein.

Packungsbeilage - wesentlicher Produktbestandteil

Ein Tiergesundheitsprodukt besteht nicht nur aus dem Arzneimittel allein. Das Produktetikett und die Packungsbeilage sind ebenfalls wesentliche Bestandteile des Produkts und Teil des Zulassungsverfahrens. Die Packungsbeilage enthält detailliertere Informationen zur korrekten und sicheren Anwendung des Produkts, wie z. B. weitere Informationen über die Erkrankung, für deren Behandlung es bestimmt ist, den Applikationsweg, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Wartezeiten[1]. Dies und alle späteren Änderungen müssen von den Zulassungsbehörden genehmigt werden.



[1] **Wartezeit:** Wenn Arzneimittel bei Tieren eingesetzt werden, die zur Lebensmittelerzeugung gehalten werden, wird in Rückstandsstudien die Zeit ermittelt, die erforderlich ist, bis etwaige Rückstände eines Stoffes oder seiner Metaboliten (siehe Fußnote 3), die möglicherweise noch in den Geweben eines Tieres vorhanden sind, unter den als sicher nachgewiesenen Wert absinken. Hinzu kommen weitere Sicherheitsfaktoren. Sobald dieser Zeitpunkt ermittelt ist, kann die Wartezeit festgelegt werden. Diese Wartezeit ist definiert als die Mindestzeit, die zwischen der letzten Behandlung und dem Zeitpunkt, zu dem die Erzeugnisse vom Tier in die Nahrungkette gelangen, verstreichen muss.

One-Health-Ansatz: Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit

Kriterium 1: Sicherheit

Die Sicherheitskriterien, die während des Zulassungsprozesses geprüft werden, umfassen vier Bereiche: das Tier, den Verbraucher, den Anwender und die Umwelt.

1. Das Tier

Die Sicherheit des Tieres hat oberste Priorität. Die Produkte werden in der Entwicklungsphase streng auf mögliche Nebenwirkungen bei akuter oder langfristiger Exposition gegenüber dem Medikament untersucht; außerdem werden klinische Symptome bei einer Überdosierung sorgfältig bewertet. Die Packungsbeilage des Produkts enthält u.a. Informationen darüber, wie das Arzneimittel angewendet werden soll und, falls erforderlich, auch Angaben, wann es nicht verwendet werden sollte.

2. Der Verbraucher

Bei Nutztieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, ist die Sicherheit für den Verbraucher von zentraler Bedeutung. Studien werden durchgeführt, um durch die Festlegung von Rückstandshöchstmengen[2] zu garantieren, dass keine schädlichen Rückstände in der Nahrung zurückbleiben. Nach der Behandlung mit einem Medikament kann es notwendig sein, ein der Lebensmittelerzeugung dienendes Tier oder seine Erzeugnisse erst nach einem bestimmten Zeitraum (der sogenannten Wartezeit[1]) in die Nahrungskette zu geben, wenn die Spuren des Arzneimittels auf ein unbedenkliches Niveau für den Verbraucher gesunken sind.

3. Der Anwender

Die sichere Anwendung ist sehr wichtig. Die Anwender, die das Produkt verabreichen, dürfen nicht gefährdet werden, egal ob Tierarzt, Landwirt oder Tierhalter. Die toxischen Eigenschaften des Produkts werden sorgfältig untersucht. In der Packungsbeilage des Produkts werden, soweit erforderlich, Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren Anwendung empfohlen.

4. Die Umwelt

Die Umwelt muss geschützt werden. Das Produkt muss auch daraufhin geprüft werden, ob es unter den geplanten Anwendungsbedingungen sicher für die Umwelt ist. Zum Beispiel müssen die Ausscheidungen behandelter Tiere, seien es Haus- oder Nutztiere, sorgfältig auf mögliche Auswirkungen auf andere Organismen in der Umwelt untersucht werden.

Von der Entwicklung bis zur Anwendung werden Tierarzneimittel in Bezug auf Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit nach dem One-Health-Ansatz konzipiert.

[2] **Rückstandshöchstmenge**: Die Rückstandshöchstmenge legt die maximale Konzentration des Rückstands eines pharmakologisch wirksamen Stoffes fest, der in Lebensmitteln tierischen Ursprungs zulässig ist.

Wissenschaft für Sicherheit

Um die Sicherheitsanforderungen zu erfüllen, muss eine Reihe von Studien – darunter Studien zum Metabolismus[3], Toxizitätstests und Rückstandsabbauraten – durchgeführt werden. Das Ergebnis der Studien gibt die Dosierung und Bedingungen an, bei denen das Produkt für das Tier, den Verbraucher, den Anwender und die Umwelt sicher ist.

Kriterium 2: Qualität

Hohe Standards für Reinheit und Zusammensetzung

Die pharmazeutische Qualität ist ein wesentlicher Bestandteil der Produktsicherheit und erfordert, dass das Produkt nach bestimmten Standards zur Reinheit und Zusammensetzung hergestellt wird. Diese Standards gelten während des gesamten Formulierungs- und Produktionsprozesses.

Der pharmazeutische Hersteller muss sicherstellen, dass ein Arzneimittel nur diejenigen Inhaltsstoffe enthält, die im Zulassungsdossier angegeben sind – nicht mehr und nicht weniger – und auch nur in den angegebenen Mengen. Dies erfordert oft die Anwendung ausgefeilter analytischer Testmethoden und die kontinuierliche Anpassung der Testverfahren an die Fortschritte in der analytischen Chemie.

Stabilitätsstudien dienen dazu, die Haltbarkeit des Produkts und die Lagerungsbedingungen zu ermitteln, die sicherstellen, dass das Produkt seine Wirksamkeit und Sicherheit behält.

Kriterium 3: Wirksamkeit

Das Produkt erfüllt die Anforderungen

Es müssen ebenfalls Daten vorgelegt werden, um zu belegen, dass das Produkt ein bestimmtes Maß an Wirksamkeit bei der Behandlung oder Vorbeugung einer bestimmten Erkrankung erfüllt. Auf diese Weise kann der Anwender sicher sein, dass ein Produkt bei ordnungsgemäßer Verabreichung (korrekte Dosierung, Häufigkeit und Dauer der Behandlung) die Angaben auf dem Etikett erfüllt. Hierzu wird ein Produkt ausgiebig im Labor und in klinischen Studien untersucht. Schließlich wird in Feldversuchen getestet, dass das Produkt unter den Bedingungen der praktischen Anwendung funktioniert.

[3] **Metabolismus:** eine Reihe chemischer Reaktionen, die im Körper ablaufen und die zur Umwandlung oder zum Abbau von Substanzen in kleinere Moleküle führen, so dass sie entweder vom Körper genutzt oder ausgeschieden werden. Dies geschieht in den darauf spezialisierten Organen, hauptsächlich in der Leber. Die umgewandelten Moleküle, die das Ergebnis dieses Stoffwechsels sind, werden als „Metaboliten“ bezeichnet. Das toxische Potenzial des Stoffes oder seiner Metaboliten wird bewertet, und nach Anwendung eines geeigneten Sicherheitsfaktors kann ein Wert festgelegt werden, der entweder für den Verbraucher oder - bei tierischen Ausscheidungen - für die Umwelt nachweislich sicher ist.

Entwicklung eines neuen Tierarzneimittels

Zeitlinie der Forschungs- und Entwicklungsarbeiten

5 – 10 Jahre
Skalierung auf Produktionsmaßstab
ung
Endformulierung
Stabilitäts-studien
yse der ormulierung
ewandte Pharmakologie Wirkungsweise
ät bei wiederholter Ver-hung, Reproduktions-ät, generische Toxizität
Chronische Toxizität, Kanzerogenität, Mehrgenerationenstudien zu Toxizität, Sicherheitstests an Zieltieren, Umweltverträglichkeitsstudien
Wirkstoffverstoffwechselung, Pharmakokinetik und Entwicklung von Analysemethoden für Gewebe/Flüssigkeiten
Studien zum Abbau von Rückständen
Dosisfindungsstudien
Feldversuche
Rückstandshöchstmengen-dossier 2
Behördliche Festlegung Rückstandshöchstmenge 2
Zusammenstellung Zulasungsdossier
Bewertung durch Zulassungsbehörden
Zulassung erteilt

Forschung und Entwicklung

In Innovation investieren

Stetige Forschung und Innovation tragen dazu bei, bisherige Lücken für die Tiergesundheit durch den Einsatz neuer, auch digitaler Technologien zu füllen und Lösungen für zukünftige Herausforderungen zu finden. Es gibt keinen Raum für Selbstzufriedenheit bei der Bekämpfung von Krankheiten. In der Veterinärmedizin gibt es nach wie vor viele krankheitsbedingte, aber auch neue, bisher unbekannte Herausforderungen, so dass kontinuierliche Forschung unerlässlich ist. Die große Bandbreite spezifischer Anforderungen im Bereich der Tiergesundheit, wie u.a. die große Anzahl verschiedener Tierarten, verschiedener Krankheiten sowie tiergerechter Behandlungsmethoden, macht innovative Ansätze erforderlich und verlangt einen sehr großen Forschungsaufwand.

Forschung und Entwicklung sind zeit- und kostenintensiv. Die Anforderungen an Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit erfordern komplexe wissenschaftliche Programme, um alle notwendigen Daten für die behördliche Zulassung zu liefern. Forschungs- und Entwicklungsprogramme, die erforderlich sind, um ein neues Produkt bis zur Marktreife zu bringen, können bis zu 150 Millionen Euro kosten und zwischen 5 und 10 Jahren dauern. Ein Großteil der Zeit, die für die Erforschung und Entwicklung des neuen Tiergesundheitsprodukts benötigt wird, wird für Studien zur Pharmakokinetik[4], zur Toxizität und zum Metabolismus aufgewendet.

Die erfolgreiche Entdeckung und Entwicklung im Labor ist in der Tat erst der Anfang des Prozesses, um ein neues Tierarzneimittel auf den Markt zu bringen (siehe Diagramm auf Seite 8). Das Zulassungsverfahren selbst kann bis zu zwei Jahre dauern.

Studienergebnisse: das Dossier

Alle Studienergebnisse werden im sogenannten Zulassungsdossier zusammengefasst. Dieses ist nach einem einheitlichen Schema aufgebaut und enthält alle Informationen, die zur Beurteilung der Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit eines Produkts erforderlich sind.

Häufig werden von den Zulassungsbehörden während des Zulassungsverfahrens weitere Daten angefordert, die zusätzliche Studien erfordern. Der Hersteller hat die Möglichkeit, gegenüber der Zulassungsbehörde neue Informationen vorzulegen und zusätzliche Erläuterungen zu seinem Antrag zu übermitteln.

[4] Die **Pharmakokinetik** untersucht die Absorptionsrate und die anschließende Ausscheidung eines Medikaments. Arzneimittel können lokal, z. B. auf der Haut, durch Injektion oder oral verabreicht werden. Der Wirkstoff des Medikaments kann durch die Haut oder den Darm absorbiert werden. Die Ausscheidung kann über den Urin oder den Kot erfolgen.

Ein transparenter Zulassungsprozess fördert Investitionen

Der Prozess der Forschung, Entwicklung und Zulassung eines Arzneimittels erfordert hohe Investitionen in Zeit und Geld. Unternehmen, egal ob groß oder klein, riskieren diesen umfangreichen Einsatz ihrer Ressourcen nur dann, wenn der Zulassungsprozess berechenbar ist.

Um dies zu erreichen, müssen die Zulassungsvoraussetzungen transparent, wissenschaftlich fundiert und Fakten basiert sein. Die Transparenz wird durch eine umfassende Reihe von verfahrenstechnischen und wissenschaftlichen Richtlinien sichergestellt. Dies muss durch einen klaren Rechtsrahmen und Mechanismen für Dialog und Informationsaustausch zwischen der Aufsichtsbehörde und dem antragstellenden Unternehmen unterstützt werden.

Genauso wichtig ist der respektvolle Umgang mit diesem System. Seine Unabhängigkeit, Objektivität und Glaubwürdigkeit dürfen nicht durch nichtwissenschaftliche Interessen untergraben werden.

Eine ausgewogene Nutzen-Risiko-Bewertung

Bei jedem Medikament muss der potenzielle Nutzen gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden. Ein Nullrisiko gibt es in keinem Bereich. Daher ist es unerlässlich, dass Nutzen und Risiken eines Medikaments korrekt bewertet und wirksam kommuniziert werden, zum Beispiel über die Packungsbeilage des Medikaments.

Das Ergebnis der Nutzen-Risiko-Bewertung wird der breiten Öffentlichkeit durch die Publikation des „Öffentlichen Beurteilungsberichts“ bei der Zulassung auf den Webseiten der Aufsichtsbehörden, wie beispielsweise der Europäischen Arzneimittelagentur, zugänglich gemacht.

Wissenschaftliche Bewertung durch die Regulierungsbehörde

Es liegt in der Verantwortung der Regulierungsbehörde, das Zulassungsdossier zu bewerten und zu genehmigen, Fragen zu stellen oder eine Ablehnung zu empfehlen, wenn die bereitgestellten Daten unzureichend sind oder das erforderliche Sicherheits-, Qualitäts- und Wirksamkeitsniveau nicht angemessen belegt ist.

Ausschüsse, die sich aus unabhängigen Experten zusammensetzen, führen die offizielle Bewertung aller mit dem Zulassungsdossier eingereichten Daten durch. Ihr Wissen und ihre Erfahrung ermöglichen es ihnen, objektive Urteile auf der Grundlage der von den Herstellern vorgelegten Daten für neue Produkte zu fällen.

Ein Team von weiteren Wissenschaftlern, die Ratschläge zu Fragen bestimmter wissenschaftlicher Fachgebiete erteilen, kann zur Unterstützung dieser unabhängigen Experten herangezogen werden.

Das Zulassungsverfahren muss auf einer Evaluierung der wissenschaftlichen Erkenntnisse beruhen. Dadurch wird sichergestellt, dass es prognostizierbar und objektiv bleibt. Die Produktentwicklung ist eine langfristige Verpflichtung. Plötzliche Änderungen der regulatorischen Anforderungen können Investitionen in die Forschung untergraben, da das Investitionsrisiko zu hoch wird. Dies würde sich nachteilig auf die innovative Forschung und die Entwicklung neuer Tierarzneimittel auswirken.

Verfahrenstechnische und wissenschaftliche Richtlinien

Eine umfangreiche Bibliothek von Leitlinien liefert detaillierte Informationen zu bestimmten Aspekten der Zulassungsanforderungen. Diese Leitlinien erfüllen zwei wichtige Funktionen. Erstens helfen sie bei der Harmonisierung des Prozesses in den EU-Mitgliedstaaten, indem sie ein einheitliches Anforderungskonzept liefern. Zweitens schaffen sie für das antragstellende Unternehmen Klarheit darüber, welche Daten erforderlich sind.

Die wissenschaftlichen Ausschüsse der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erstellen Entwürfe für Leitlinien. Die Industrie hat die Möglichkeit, über ihre Wirtschaftsverbände Kommentare und Vorschläge vorzutragen, wie der Richtlinienentwurf aus der Sicht eines „Anwenders“ der Leitlinie verbessert werden kann.

Bei dieser Zusammenarbeit wird anerkannt, dass die Verfügbarkeit klarer, praktikabler Leitlinien zu einem guten Verständnis zwischen den Zulassungsbehörden und der Tiergesundheitsindustrie darüber beiträgt, welche Informationen erforderlich sind, wie sie erstellt und präsentiert werden sollten und wie sie bewertet werden.

Aufgrund der Komplexität des Zulassungssystems gibt es Verfahren, die einen guten Informationsaustausch zwischen den zuständigen Behörden - auf Ebene der EU und der Mitgliedstaaten - und mit der Tiergesundheitsindustrie ermöglichen. Dies kann in Form einer formellen wissenschaftlichen Beratung zu einzelnen Produktanwendungen oder in Form von Workshops zu allgemeinen oder spezifischen wissenschaftlichen oder verfahrenstechnischen Themen erfolgen. Dies trägt zur Transparenz über das Zulassungssystem bei.

Verantwortung gegenüber der Gesellschaft

Ein zentrales Ziel des Regulierungsprozesses ist es, die Gesellschaft zu schützen, ohne durch Überregulierung Innovationen zu blockieren. Die Zulassungsbehörden und die Tiergesundheitsindustrie sind sich ihrer Verantwortung gegenüber der Gesellschaft und ihrer Rolle bei der Aufgabe bewusst, Produkte auf den Markt zu bringen, die von hoher Qualität, sicher und wirksam in der Anwendung sind.

Die Vorschriften für Tierarzneimittel spielen eine wichtige Rolle, um sicherzustellen, dass die Verfügbarkeit von Pharmazeutika und Impfstoffen zum Wohl der Tiere aufrechterhalten werden kann. Dies trägt dazu bei, Haustiere gesund zu halten und sichere, preiswerte Lebensmittel von gesunden Nutztieren zu gewinnen.

Kontinuierliche Sicherheitsüberwachung auf dem Markt befindlicher Produkte

Unternehmen, die Arzneimittel in Verkehr bringen, müssen ein System zur Sammlung, Zusammenstellung und Analyse der Meldungen von Tierärzten und Tierhaltern über vermutete unerwünschte Reaktionen im Zusammenhang mit der Verwendung eines Tierarzneimittels einrichten und pflegen.

Dieser Prozess der kontinuierlichen Überwachung der Arzneimittelsicherheit auf dem Markt befindlicher Produkte wird als „Pharmakovigilanz“ bezeichnet. Die Daten zur Pharmakovigilanz müssen von den Unternehmen in eine gemeinsame EU-Datenbank eingegeben werden. Es liegt in der Verantwortung der Unternehmen, die Sicherheit ihrer Produkte durch die Analyse dieser Daten kontinuierlich zu überwachen.

Die Tierärzte und Tierhalter können vermutete unerwünschte Ereignisse auch direkt an die Behörden melden, die die Daten ebenfalls in die EU-Datenbank eingeben und das betroffene Unternehmen informieren müssen. Die Behörden können das Sicherheits- und Nutzenprofil von Arzneimitteln jederzeit überprüfen, und zwar sowohl von einzelnen Produkten als auch von Gruppen ähnlicher Produkte, zum Beispiel solchen, die denselben Wirkstoff enthalten.

Verfahren zur Zulassung von Tierarzneimitteln in Europa

Zulassung in Europa heute

Seit 1981 gibt es in den Mitgliedstaaten der EU einen Rechtsrahmen für die Harmonisierung von Verfahren und Anforderungen. Die Gesetzgebung hat sich stetig weiterentwickelt, um die verbleibenden Hindernisse für den freien Verkehr von Tierarzneimitteln innerhalb der EU zu überwinden. Hierzu wurden die verschiedenen Zulassungssysteme, die in den einzelnen Mitgliedstaaten existierten, schrittweise harmonisiert. Seit 1993 sind die Mitgliedstaaten verpflichtet, die Entscheidung der zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten anzuerkennen, und zwar durch das „Verfahren der gegenseitigen Anerkennung".

Im Jahr 1995 trat mit der Gründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ein neues „zentralisiertes Verfahren" für die Zulassung von Arzneimitteln in der EU in Kraft.

Im Jahr 2004 wurde das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung schließlich durch ein neues „dezentralisiertes Verfahren" ergänzt. Nun gibt es also mehrere Wege, auf denen ein Produkt eine Marktzulassung in der EU erhalten kann. Aber alle erfordern die gleichen Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsstandards.

Es gibt vier Wege zu einer Marktzulassung:

- Nationales Verfahren, um eine einzige Marktzulassung in nur einem Mitgliedstaat zu erhalten
- Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, um eine einzige nationale Marktzulassung auf andere Mitgliedstaaten auszuweiten
- Dezentralisiertes Verfahren zur Erlangung von Marktzulassungen in mehreren Mitgliedstaaten
- Zentralisiertes Verfahren, um eine einzige gesamteuropäische Marktzulassung zu erhalten

Diese vier Verfahren werden auf den folgenden Seiten ausführlicher beschrieben.

Die Unternehmen können die Zulassung für ein Produkt in nur einem Mitgliedstaat oder einer ausgewählten Gruppe von Mitgliedstaaten beantragen, z.B. für lokal begrenzte Krankheiten oder eine ausgewählte Tierart mit regionaler Bedeutung, oder in allen EU-Mitgliedstaaten. Die Wahl des Zulassungsverfahrens (siehe Seite 19) ist teilweise eingeschränkt. So müssen Produkte mit neuen und innovativen Eigenschaften verpflichtend das zentralisierte Verfahren durchlaufen (siehe Seite 18).

EU-Rechtsrahmen für die Zulassung von Tierarzneimitteln

Verordnung (EU) 2019/06 über Tierarzneimittel	Harmonisierte Verfahren für - Zulassung für Tierarzneimittel einschließlich Impfstoffe - Änderungen einer Marktzulassung - Herstellungskontrollen - Pharmakovigilanz - Nutzung, Vertrieb und Verkauf - Sanktionen und Kontrollen
Anhang zur Verordnung (EU) 2019/06	„Normen und Protokolle“ umreißen den Ablauf der Tests, die durchgeführt werden müssen, um die Anforderungen hinsichtlich Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit zu erfüllen.
Verordnung (EU) 470/2009	Verfahren zur Festlegung von EU-Rückstandshöchstmengen (MRLs) für Substanzen, die bei Tieren verwendet werden, die zur Nahrungsmittelerzeugung genutzt werden.
Richtlinie 91/412/EG (1991)	Grundsätze und Richtlinien der Guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel
Verordnung (EG) 297/95 (1995), geändert durch die Verordnung (EG) 494/2003 (2003)	An die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln zu entrichtende Gebühren

(Für weitere Informationen: EudraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union)

Nationales Verfahren

Jeder Mitgliedstaat hat seine eigene zuständige Zulassungsbehörde in Form einer unabhängigen staatlichen Einrichtung oder einer Abteilung innerhalb der Ministerien für Gesundheit und/oder Landwirtschaft. Für Deutschland sind dies das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) für Pharmazeutika und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) für Impfstoffe, Sera und andere immunologische Tierarzneimittel.

Wenn ein Unternehmen ein Produkt in nur einem Mitgliedstaat lizenzieren möchte (z. B. für eine lokale Krankheit oder Tierart), kann es bei dieser einen nationalen Behörde einen Antrag auf Marktzulassung stellen.

Das Dossier wird von nationalen Experten auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit geprüft und bewertet. Das Ergebnis der Überprüfung ist ein Evaluierungsbericht und entweder eine Empfehlung für die Erteilung einer Marktzulassung, eine Aufforderung zur Vorlage weiterer Informationen oder eine Ablehnung des Antrags auf Marktzulassung.

Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

Ein Unternehmen ist verpflichtet, das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung anzuwenden, wenn es eine bestehende nationale Zulassung auf weitere Mitgliedstaaten der Europäischen Union ausweiten möchte.

Wenn für das Produkt bereits eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in einem oder mehreren EU-Mitgliedstaaten erteilt wurde, kann das Unternehmen das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung nutzen, um die bestehende Zulassung durch andere Mitgliedstaaten „gegenseitig anzuerkennen".

Im Rahmen dieses Verfahrens ist das Dossier bereits von der nationalen Behörde geprüft worden, die die ursprüngliche Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt hat. Dieser Mitgliedstaat wird dann zum „Referenzmitgliedstaat" für das Verfahren und erstellt einen aktualisierten Beurteilungsbericht.

Die vom Unternehmen ausgewählten Behörden in den anderen Mitgliedstaaten erhalten eine Kopie des Originaldossiers und eine Kopie des Beurteilungsberichts. Sie sollten dann die Entscheidung des Referenzmitgliedstaats „gegenseitig anerkennen". Wenn ein Mitgliedsstaat Bedenken hat, kann er ein zusätzliches Überprüfungsverfahren und ein Schiedsverfahren einleiten (siehe Seite 19).

Dezentrales Verfahren

Ein Unternehmen kann das dezentralisierte Verfahren für ein neues Produkt, für das noch keine nationale Genehmigung für das Inverkehrbringen vorliegt, anwenden, um Genehmigungen für das Inverkehrbringen in mehreren oder allen Mitgliedstaaten zu erhalten. Dem Unternehmen steht auch offen, für ein Produkt ohne bestehende Zulassung in der EU das zentralisierte Verfahren in Betracht zu ziehen, wenn eine EU-weite, alle Mitgliedstaaten abdeckende Genehmigung für das Inverkehrbringen angestrebt wird.

Bei dem dezentralisierten Verfahren wird das Dossier an eine ausgewählte nationale Behörde geschickt. Dieser „Referenzmitgliedstaat" führt dann eine wissenschaftliche Bewertung durch und erstellt den Entwurf eines Beurteilungsberichts. Eine Entscheidung wird noch nicht getroffen.

Die vom Unternehmen ausgewählten Behörden in den anderen Mitgliedstaaten erhalten eine Kopie des Originaldossiers und eine Kopie des Entwurfs des Beurteilungsberichts. Sie sollten dann einen abschließenden Beurteilungsbericht diskutieren und ihm zustimmen, was zur Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen in allen ausgewählten Mitgliedstaaten führt.

Zentrales Verfahren

Der vierte Weg zur Erlangung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen ist das zentralisierte Verfahren, das zu einer einzigen, in der gesamten EU gültigen Genehmigung für das Inverkehrbringen führt. Dieses zentrale Verfahren ist obligatorisch für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, für Produkte, die einen neuen Wirkstoff enthalten, und für „neuartige" Therapien.

Bei diesem Verfahren wird das Dossier direkt bei der EMA zur wissenschaftlichen Beurteilung durch den Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) eingereicht. Die Stellungnahme des CVMP wird an die Europäische Kommission weitergeleitet, die eine Kommissionsentscheidung zur Erteilung oder Ablehnung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen vorbereitet, die in allen Mitgliedstaaten der EU verbindlich ist.

Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

PHASE 01	PHASE 02	PHASE 03	PHASE 04	PHASE 05
Antrag beim ersten Mitgliedstaat	Aktualisierung von Unterlagen und Bewertungsbericht	Gegenseitige Anerkennung in ausgewählten Mitgliedstaaten	Überprüfungs-verfahren	Erteilung einer nationalen Zulassung
Binnen 210 Tagen[5] ab Erhalt eines Antrags	90 Tage	90 Tage	90 Tage	30 Tage

Antragsteller reicht Dossier bei Mitgliedstaat 1 (MS 1) ein

Bewertung durch MS 1 binnen 210 Tagen

Bewertungs-bericht

Registrierung MS1

ZULASSUNG

oder

ABLEHNUNG

Nach 6 Monaten

Antragsteller reicht aktualisiertes Dossier ein

MS1 aktualisiert den Bewertungsbericht

Antragsteller reicht Antrag auf gegenseitige Anerkennung ein

Bei Eignung

Bei Einwänden

Ausgewählte Mitgliedstaaten prüfen den Bewertungsbericht

(bis zu 26 Mitgliedstaaten möglich)

Eine Sitzung der Koordinierungsgruppe kann einberufen werden

Koordinierungsgruppe

Referenzmitgliedstaat (MS1) sucht nach Lösungen

Eine Sitzung der Koordinierungsgruppe kann einberufen werden
Mündliche Anhörung möglich

Einigung

Keine Einigung

ZULASSUNG ERTEILT

Erteilung der nationalen Marktzulassung in allen beteiligten Mitgliedsstaaten

(bis zu 26 Mitgliedstaaten)

oder

ZULASSUNG ABGELEHNT

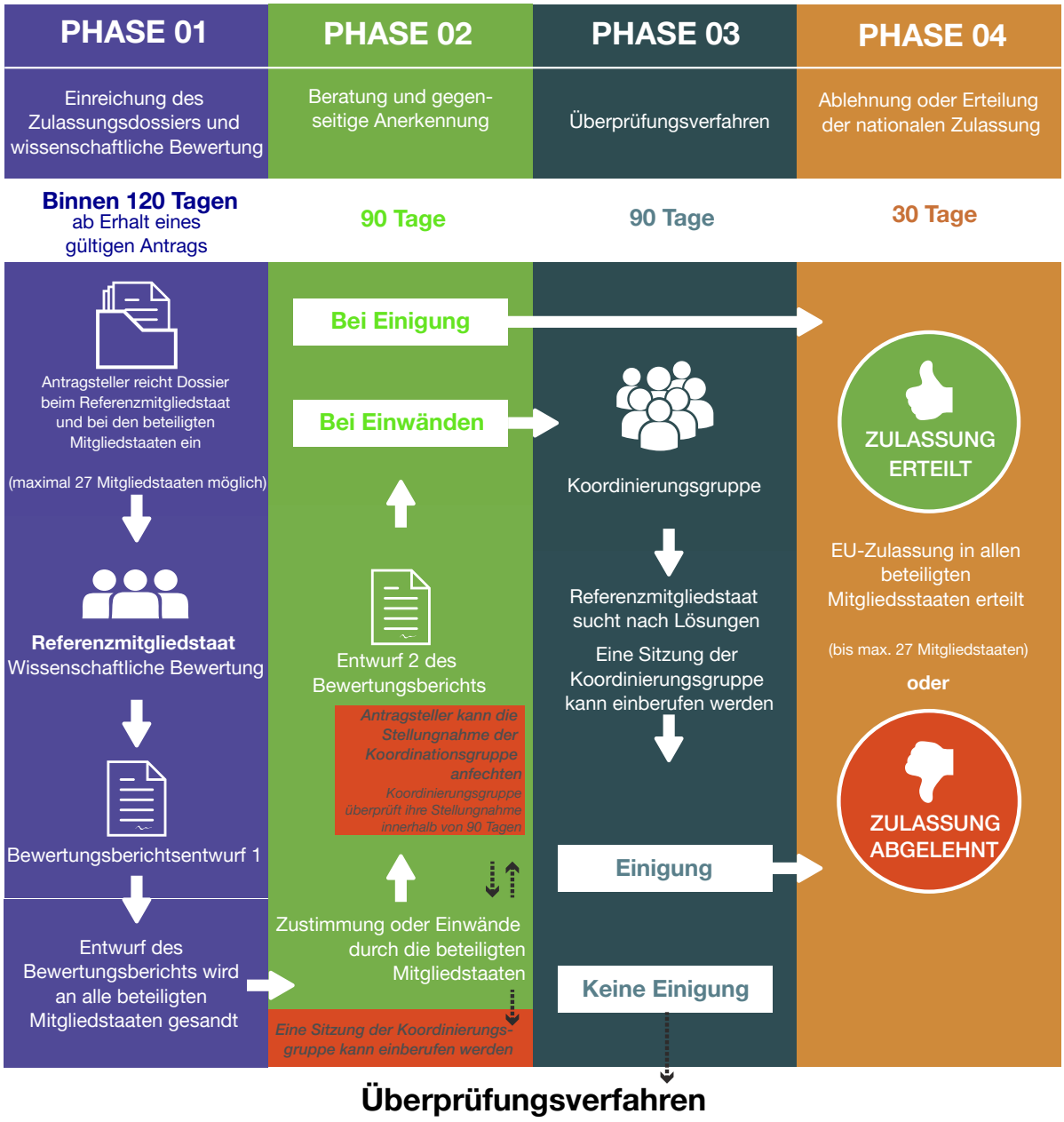
Überprüfungsverfahren

Uhr stoppt	30 Tage	Vom Vorsitz (EK) festgelegte Frist	
Die Europäische Kommission kann die zuständigen Behörden und/oder die EMA um Klarstellungen ersuchen	**Europäische Kommission** Entwurf einer Entscheidung der Kommission zur Zulassungserteilung oder -ablehung	**Ständiger Veterinärausschuss** Prüfverfahren[6]	**Entscheidung der Kommission** Angenommen oder abgelehnt mit qualifizierter Mehrheit

[5] Tage: Wenn Fragen an den Antragsteller gesendet werden, wird die Beantwortungsfrist ausgesetzt und erst wieder gestartet, wenn Antworten vom Antragsteller eingegangen sind.

[6] Prüfverfahren: Artikel 145 der Verordnung (EU) 2019/06 verweist auf die Komitologie-Verordnung (EU) 182/2011, Artikel 5.

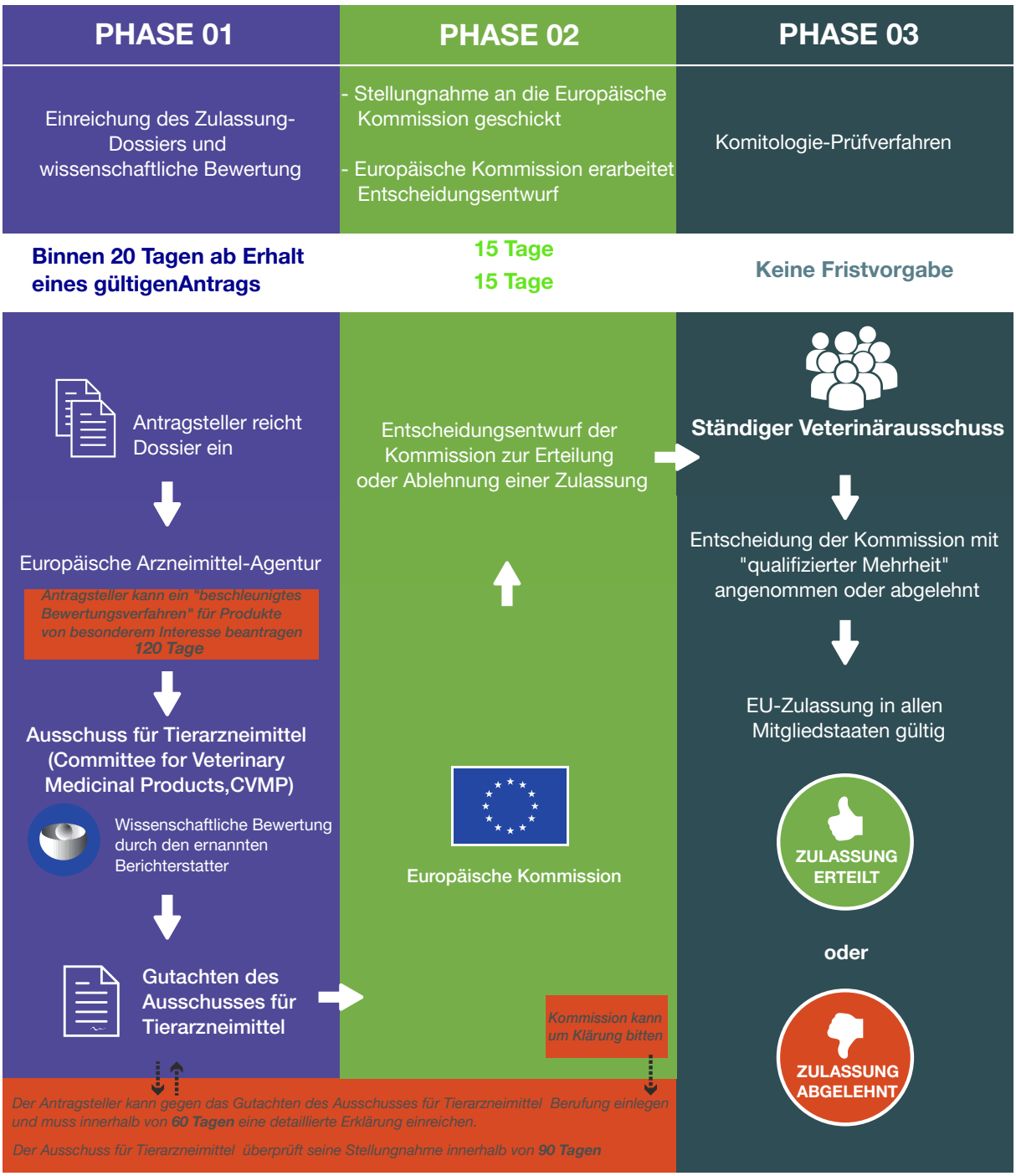
Dezentrales Verfahren



Überprüfungsverfahren

Fristaussetzung	30 Tage	Vom Vorsitz (EK) festgelegte Frist	
Die Europäische Kommission kann die zuständigen Behörden und/oder die EMA um Klarstellungen ersuchen	**Europäische Kommission** Entscheidungsentwurf der Kommission zur Erteilung oder Verweigerung einer Lizenz	**Ständiger Veterinärausschuss** Prüfverfahren[6]	**Entscheidung der Kommission** Angenommen oder abgelehnt mit qualifizierter Mehrheit

Zentrales Verfahren



Ab 2022 ist das zentralisierte Verfahren für alle Arten von Tierarzneimitteln offen, soweit dafür in der Union keine andere Zulassung erteilt wurde.

Europäische Arzneimittel-Agentur

Zur Umsetzung des zentralisierten Verfahrens wurde 1995 die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) gegründet. Ursprünglich mit Sitz in London und seit 2020 in Amsterdam, hat die EMA die Aufgabe, die bestmögliche wissenschaftliche Empfehlung zur Bewertung der Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit von Arzneimitteln zu geben. Dies wird durch die Dienste ihres Ausschusses für Tierarzneimittel (Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP) erreicht, der sich aus wissenschaftlichen Experten zusammensetzt, die aus allen Mitgliedsstaaten entsandt werden.

Bei Uneinigkeit im Rahmen der gegenseitigen Anerkennung oder im dezentralen Verfahren kann eine Koordinierungsgruppe der EMA durch das Überprüfungsverfahren zur unabhängigen Bewertung hinzugezogen werden.

Überprüfungsverfahren

Während des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung oder des dezentralisierten Verfahrens stellen die Mitgliedstaaten häufig weitere Fragen, und ein Mitgliedstaat kann einen Einspruch erheben. Wenn sie sich nicht einigen können, wird der strittige Punkt zur weiteren Erörterung an den Koordinierungsausschuss weitergeleitet (siehe Seiten 16 und 17). Wenn der Einspruch nicht gelöst werden kann, wird er an die Europäische Kommission weitergeleitet, die im Rahmen des Überprüfungsverfahrens eine Entscheidung trifft. Die Europäische Kommission wird den CVMP konsultieren.

Ist der Einspruch gültig, wird der Antrag abgelehnt. Beim Verfahren der gegenseitigen Anerkennung verliert das Unternehmen die ursprüngliche nationale Marktzulassung. Wenn der Einspruch vom CVMP als nicht gültig erachtet wird, müssen alle Mitgliedstaaten das Produkt genehmigen und zulassen.

Die Wahl des Zulassungsverfahrens

Die Unternehmen können wählen, ob sie die Zulassung von den nationalen Behörden in einem oder mehreren einzelnen Mitgliedstaaten oder zentral über die EMA erhalten möchten. Die Entscheidung der Unternehmen, ein Tierarzneimittel in einem oder mehreren einzelnen Mitgliedstaaten oder zentral zuzulassen, hängt eindeutig davon ab, ob das Unternehmen beabsichtigt, das neue Produkt in der gesamten EU oder nur in bestimmten Ländern zu vermarkten. Die Wahl des Verfahrens kann dadurch beeinflusst werden, in welchen Ländern das Unternehmen tätig ist und in welchen Ländern die jeweilige Tierart und/oder Krankheit vorkommt. Ausgenommen sind Arzneimittel mit neuen und innovativen Eigenschaften, die zentral zugelassen werden müssen.

animalhealth europe

THE VOICE OF THE ANIMAL MEDICINES INDUSTRY

BfT Bundesverband für Tiergesundheit e.V.

AnimalhealthEurope vertritt Unternehmen, die in Europa Tierarzneimittel erforschen, entwickeln und herstellen. Die Mitglieder von AnimalhealthEurope decken 90 % des europäischen Marktes für Tierarzneimittel ab.

Der Bundesverband für Tiergesundheit e.V. (BfT) vertritt die führenden Hersteller von Tierarzneimitteln und Futterzusatzstoffen in Deutschland.

Unsere Mitgliedsunternehmen erforschen, entwickeln und produzieren Impfstoffe und Pharmazeutika sowie Diagnostika und weitere Gesundheitslösungen, die den tiermedizinischen Fortschritt vorantreiben und zur Bewältigung aktueller gesellschaftlicher Herausforderungen beitragen.

Bewährte Lösungen und Innovationen sorgen für die Gesundheit und das Wohlergehen von Nutz-, Klein- und Heimtieren.

AnimalhealthEurope
Brüssel, Belgien

Bundesverband für Tiergesundheit e.V.
Bonn, Deutschlad

animalhealtheurope.eu bft-online.de

Januar 2019 - EN / Januar 2021 - DE