

# Arzneimittelzulassung

DPHG Doktorandentagung

September 2006



**GRANZER**  
REGULATORY CONSULTING & SERVICES

**Der Vertrieb von Arzneimitteln  
ist verboten**



Es sei denn...

**Man hat eine  
Genehmigung**



**GRANZER**  
REGULATORY CONSULTING & SERVICES

# Zulassungsbehörden

---

- Prüfen und genehmigen das in Verkehr Bringen von Arzneimitteln
- Verrichten ihre Arbeit auf der Basis von Arzneimittelgesetzen



# Arzneimittelgesetze

---

- **Deutschland: AMG**
- **EU: Regulations und Directives**
- **USA: Food and Drug Act, Code of Federal Regulations**



# EU – die vier wichtigsten Regelwerke

- Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency
- Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use
- Directive 2004/28/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products
- Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use



# Legal documents in the EU – a ranking

- **Regulations:**
  - Directed to the citizens of the EU
  - Come into force everywhere at the same time
- **Directives:**
  - Directed to Member States
  - Need implementation into national law
- **Guidelines:**
  - Non binding
  - reflect state of science
- **Points to consider:**
  - Non binding
  - Fast instruments to help give guidance in drug development



# EMA und zentrales Zulassungsverfahren

- **Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency**



- **European Medicines Agency**  
(<http://www.emea.eu.int/htms/aboutus/organigramme04.htm>)
  - Management Board
  - CHMP
  - COMP
  - CVMP
  - HCMP
  
- **EMEA Organisationsstruktur**
  - [24204en.pdf](#)



# Verordnung zur Zulassung von Arzneimitteln, ihre Prüfung und Zulassungsverfahren

- **Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use**



# Heads of Agencies.htm



**GRANZER**  
REGULATORY CONSULTING & SERVICES

# Deutschland

---

- **Paul-Ehrlich-Institut**
  - Impfstoffe, Sera, Blutprodukte, Antikörper
- **BfArM**
  - chemisch definierte Arzneistoffe
  - synthetische Proteine
  - Devices
  - Betäubungsmittel (controlled drugs)



# Struktur der FDA

- <http://www.fda.gov/>
- FDA is an agency within the Department of Health and Human Services and consists of eight centers/offices



# Centres and offices of the FDA

- **Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)**
- **Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**
- **Center for Devices and Radiological Health (CDRH)**
- **Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN)**
- **Center for Veterinary Medicine (CVM)**
- **National Center for Toxicological Research (NCTR)**
- **Office of the Commissioner (OC) Dr Lester Crawford**
- **Office of Regulatory Affairs (ORA)**



# Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

- **The FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER) promotes and protects the health of Americans by assuring that all prescription and over-the-counter drugs are safe and effective. CDER evaluates all new drugs before they are sold, and serves as a consumer watchdog for the more than 10,000 drugs on the market to be sure they continue to meet the highest standards.**
- **The center routinely monitors TV, radio, and print drug ads to ensure they are truthful and balanced.**
- **CDER also plays a critical role in providing health professionals and consumers information to use drugs appropriately and safely.**



# Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

---

- **CBER is responsible for ensuring the safety and efficacy of blood and blood products, vaccines, allergenics, and biological therapeutics.**
- **CBER's regulation of biological products has expanded in recent years to include a wide variety of new products such as biotechnology products, somatic cell therapy and gene therapy, and banked human tissues.**



# Zulassungsverfahren in Europa



**GRANZER**  
REGULATORY CONSULTING & SERVICES

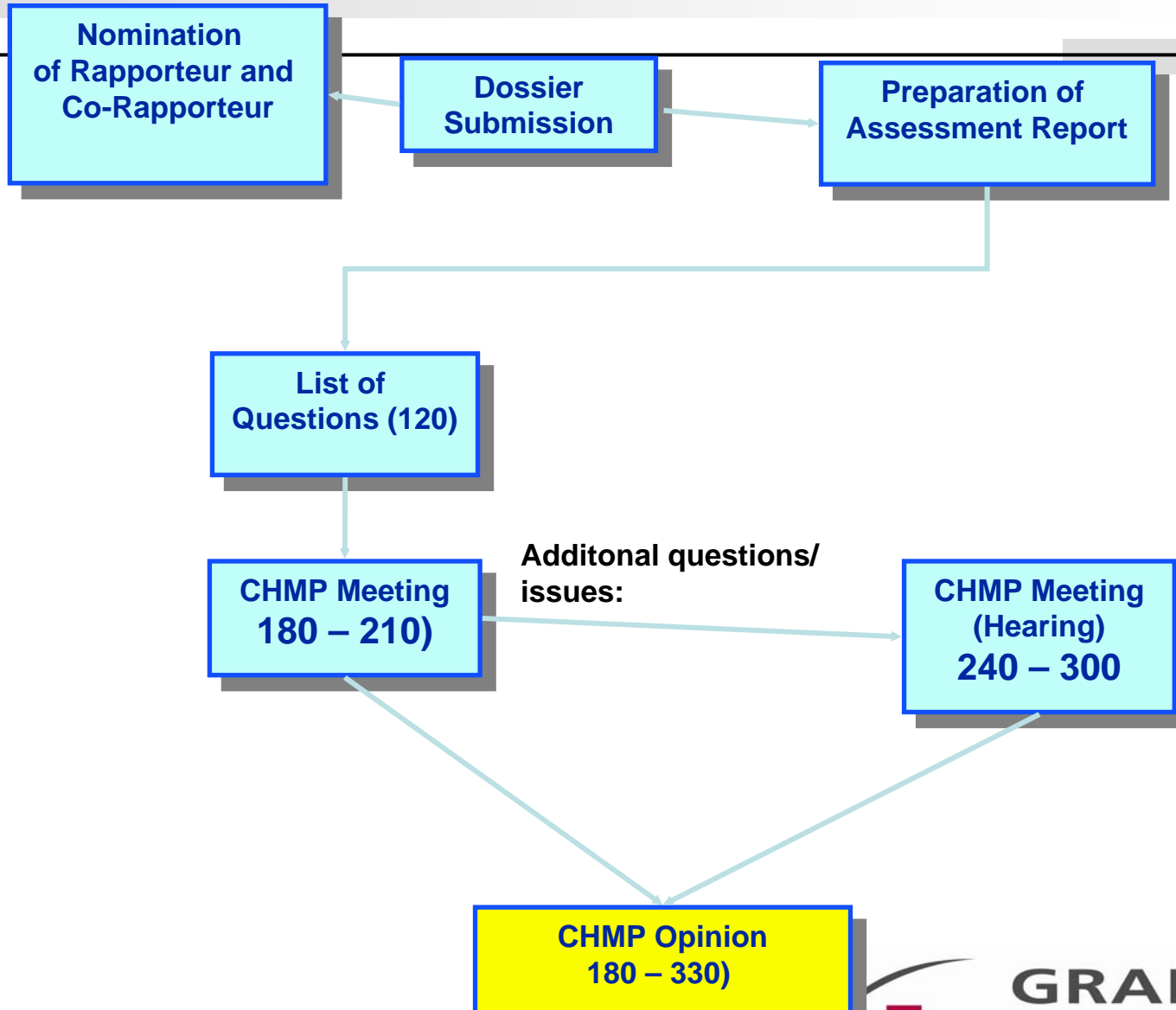
# The Centralised Procedure

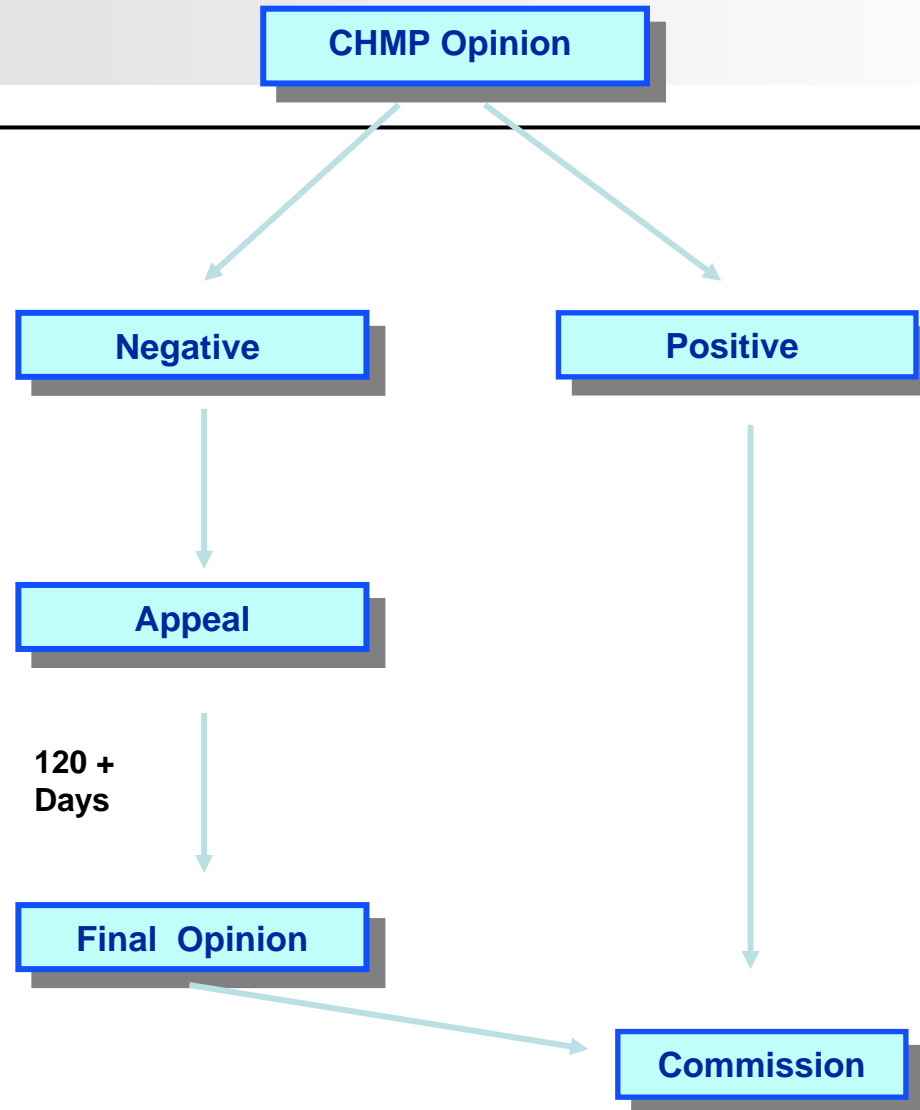


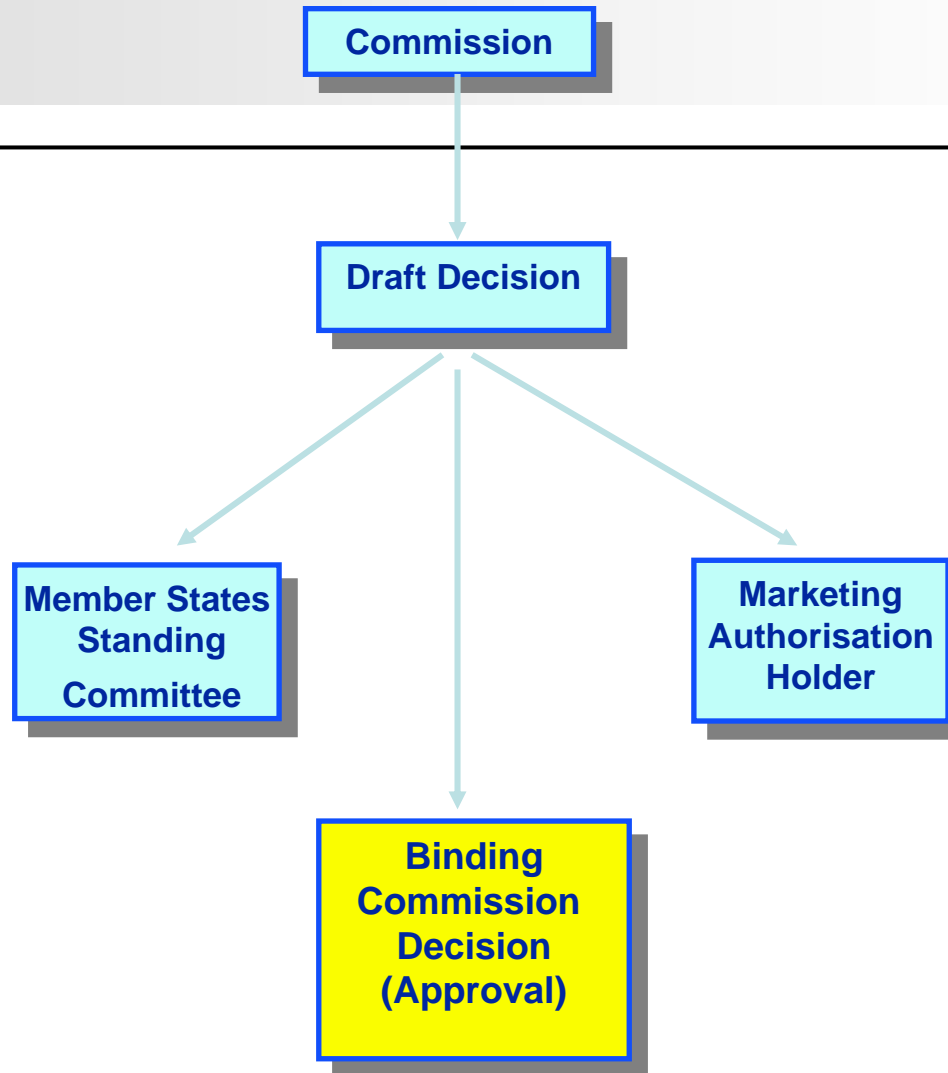
# Centralised procedure

- **Mandatory for biotech products**
- **Used for all Orphan drugs so far**
- **Mandatory for**
  - Anticancer
  - Diabetes drugs
  - HIV
  - Neurodegenerative treatments (e.g. Alzheimer, TSE)
  - Orphan Drugs









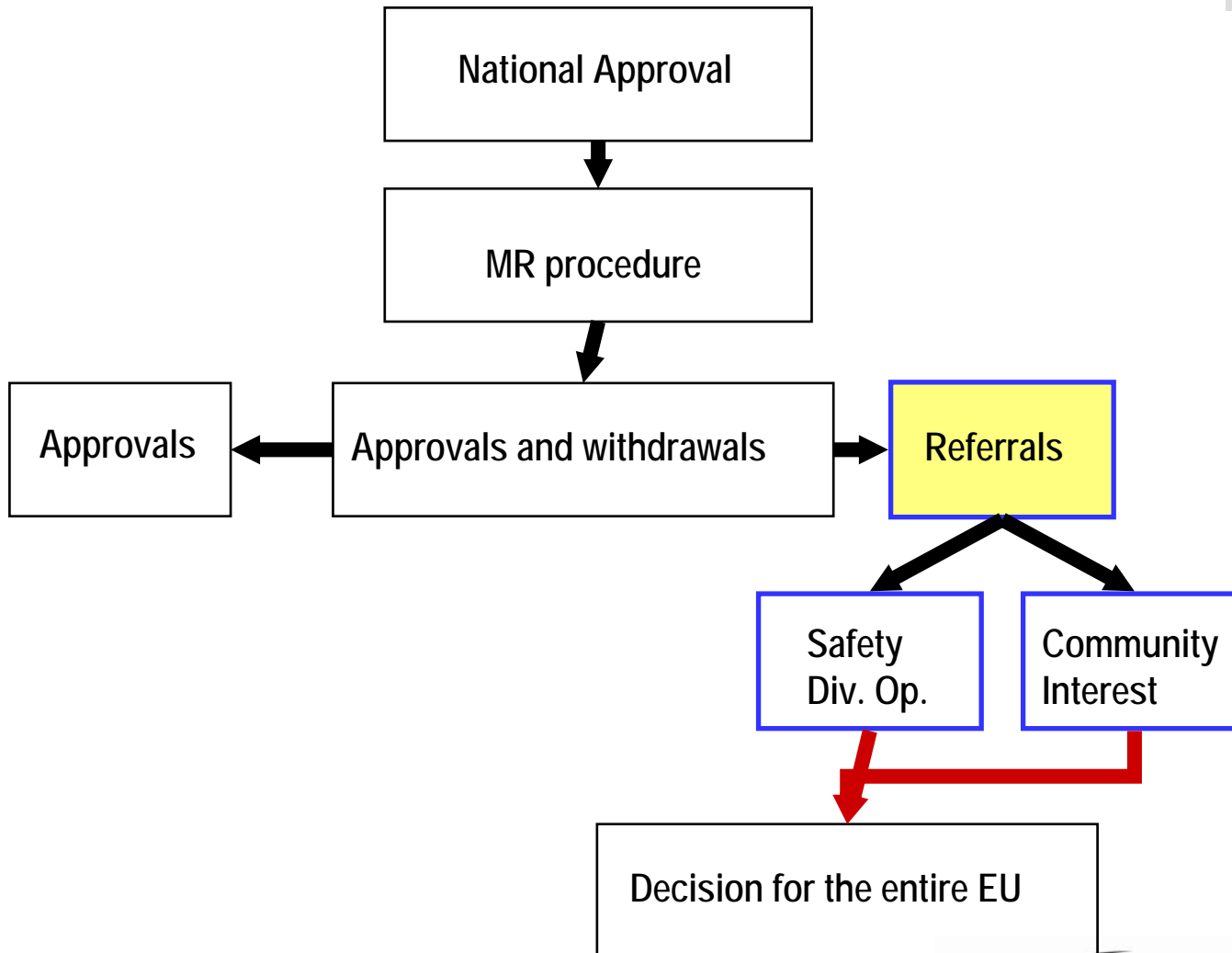
# Decentralised procedure – current status

---

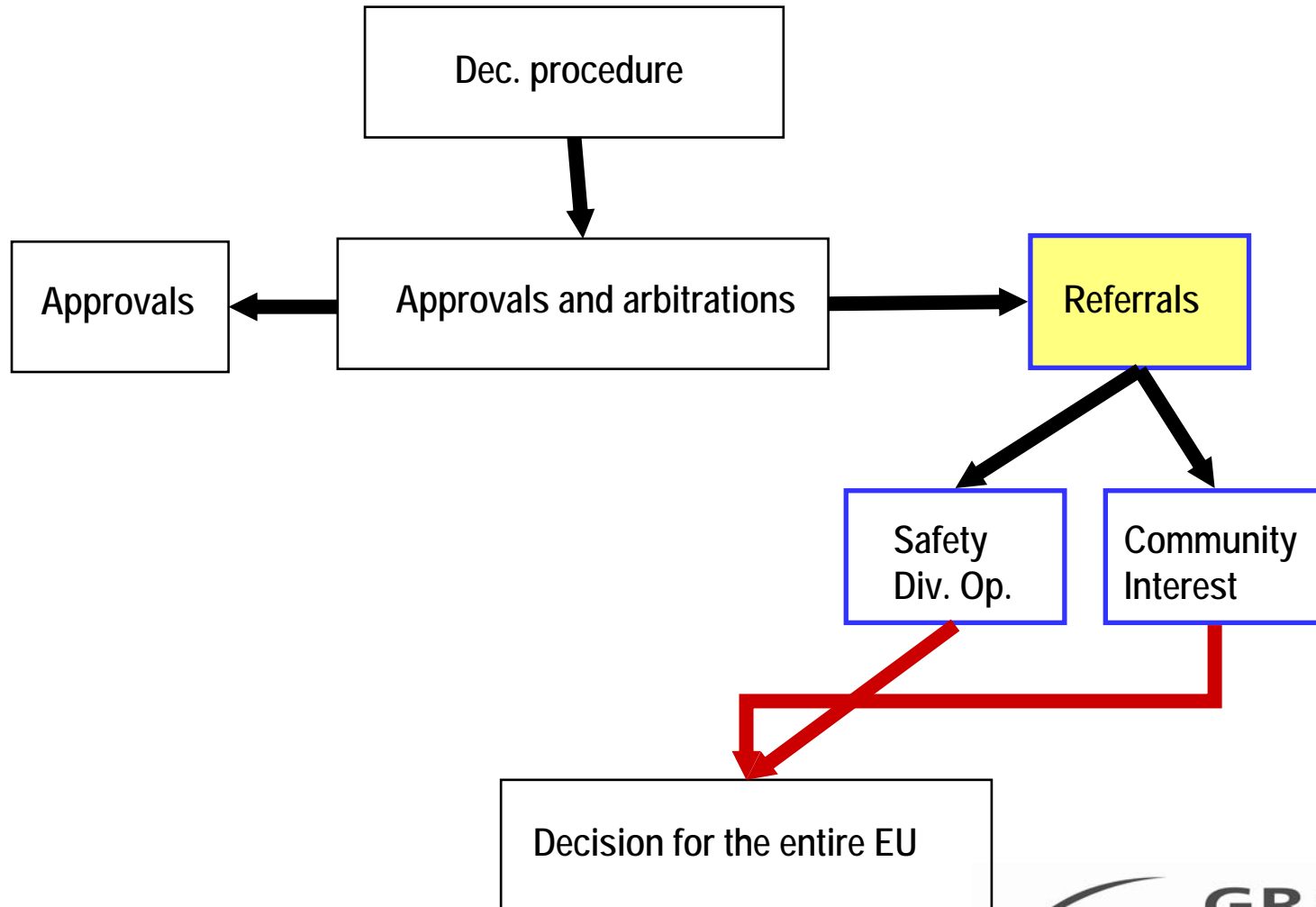
- **Basic registration system for drugs in the EU**
  - NME's (New Molecular Entities)
  - Generics



# Mutual Recognition



# Decentralised procedure



# Die wichtigsten Punkte zu den Verfahren

- Zur Zeit existieren 3 verschiedenen Zulassungsverfahren in der EU: MR Verfahren, dezentrales und zentrales Verfahren
- Im Herbst 2005 kam das dezentrale Verfahren dazu
- Alle Biotech Produkte (gentechnologisch veränderte Organismen zur Fermentation) und Arzneimittel zur Behandlung von **HIV, Krebs, neurodegenerativen Erkrankungen, Diabetes und alle Orphans** müssen ins zentrale Verfahren

„Die roten“ sind seit 20. 11. 2005 Pflicht



# Zulassungsverfahren in den USA



# Verfahrensablauf

- **Prescription Drug User Fee Act**
  - legt die Gebühren fest
  - legt fest, wie lange die Behörde Zeit bis zum Ende des Erstreviews hat: 6 Monate
- **Zulassungsdossier heißt entweder NDA oder BLA**
  - NDA: New Drug Application
  - BLA: Biological Licence Application



# Mögliche erste Antworten der FDA

- **Approval letter**
  - Zulassung wird direkt erteilt, kein Mängelschreiben
- **Rejection letter**
  - **Der Antrag hat fundamentale Probleme:**
    - Wirksamkeit nicht ausreichend nachgewiesen
    - Sicherheit auch bei korrekter Anwendung nicht gewährleistet
- **Approvable letter**



# Approvable letter

- **Der Antrag kann positiv beschieden werden, wenn:**
  - **Kleinigkeiten ausgeräumt werden: analog zur EU**
  - **Auflagen erfüllt werden. Der PU muß sich verpflichten, das zu tun**
  - **weitere Studien durchgeführt werden**
    - **de facto Versagung**



# Zulassung

---

- **EU: „Marketing Authorisation“, die Erlaubnis, ein Arzneimittel zu vermarkten**
- **USA: Approval: Zulassung zur Vermarktung**



**Kurze Pause?**



**GRANZER**  
REGULATORY CONSULTING & SERVICES

# Nachdem die Zulassung erteilt worden ist

- **Variations**
  - Änderung einer bestehenden Zulassung
  - Verschiedene Prozeduren für verschieden schwer wiegende Änderungen



# Variations of marketing authorisations

- **Biggest working area in reg. affairs departments**
- **Knowledge on options and requirements essential**
- **Type of legal document: Regulation**
  - One for centralised procedures (1085/2003)
  - One for revision of all the others (1084/2003)
  - Content de facto identical

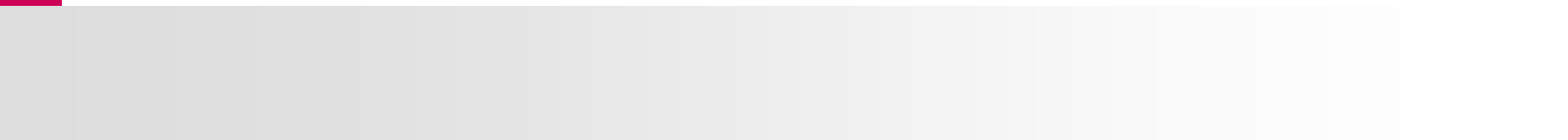


# Definition

---

- **‘Variation to the terms of a marketing authorisation’ means:**
- **for medicinal products for human use: an amendment to the contents of the documents referred to in Articles 8 to 12 of Directive 2001/83/EC**





**GRANZER**  
REGULATORY CONSULTING & SERVICES

# CTD



**GRANZER**  
REGULATORY CONSULTING & SERVICES

# Fragen

---

- **Welche Dokumente sollen eingereicht werden?**
  - Welche zusammenfassenden Dokumente werden benötigt?
- **Wie soll die Einreichung strukturiert sein?**
- **Wann sollen welche Dokumente vorliegen?**



- **Wirkstoff:**
  - Vollcharakterisierung
  - Herstellung des Wirkstoffes
  - Analytik
  - Spezifikationen
- **Fertigarzneimittel**
- **Alles unter GMP**



## ■ Studien

- Species, Dauer, jeweils mit Begründung
- Mechanismusstudien
- Pharmakokinetik
- Pharmakodynamik
- Sicherheitsstudien
- In – vitro Experimente



- **Studien**
  - Phase I bis Phase III
  - Rohdaten
  - Berichte



# Daten und Metadaten

---

- **Originaldaten: Studien**
- **Literatur**
- **Zusammenfassungen**

**Gesamtinformationsmenge: einige 100 Megabyte  
oder einige 10.000 Seiten**



# Probleme

---

- **Wie werden die Daten aufbereitet?**
- **Wie werden die Daten präsentiert?**
- **Wer ist das Zielpublikum?**

**Wie „verkaufe“ ich die Datenflut so, daß die Informationen gelesen, verstanden und wissenschaftlich vernünftig bewertet werden?**



# International Conference on *Harmonisation* : ICH

---

The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) is a unique project that brings together the regulatory authorities of Europe, Japan and the United States and experts from the pharmaceutical industry in the three regions to discuss scientific and technical aspects of product registration.



# ICH

The purpose is to make recommendations on ways to achieve greater harmonisation in the interpretation and application of technical guidelines and requirements for product registration in order to reduce or obviate the need to duplicate the testing carried out during the research and development of new medicines. The objective of such harmonisation is a more economical use of human, animal and material resources, and the elimination of unnecessary delay in the global development and **availability of new medicines** whilst maintaining safeguards on quality, safety and efficacy, and regulatory obligations to protect public health. This Mission is embodied in the Terms of Reference of ICH.



# ICH Ziele

- **Vereinheitlichung der Zulassungs- Voraussetzungen in den Triadeländern**
- **Reduzierung von Doppelarbeit**
- **Ein Satz von Regeln zur globalen Entwicklung von Arzneimitteln**
- **Kostenreduktion**
- **Transparenz der Systeme**
- **Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Vergleichbarkeit der Zulassungen in USA, EU, Japan**



- **Guidelines**
  - Chemie, Pharmazie
  - Präklinik
  - Klinik

**Fokus auf Sicherheit und Einhaltung von Basisregeln  
bei der Arzneimittelentwicklung**



# Common Technical Document

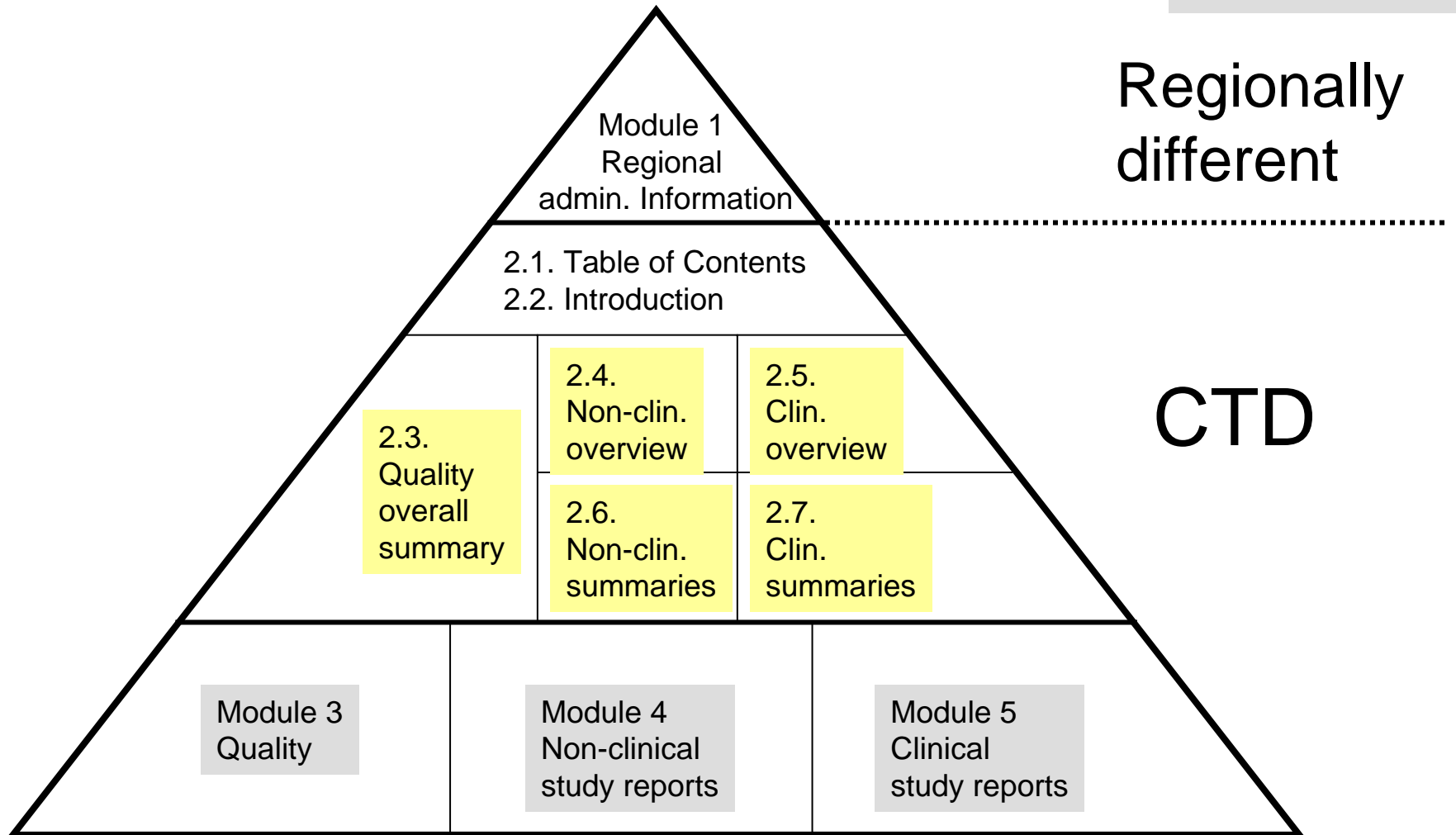
- **Vereinheitlichung der Präsentation von Ergebnissen**
- **Verwendbarkeit eines Dossiers für globale Einreichungen (Global = Triadeländer)**
- **Vereinheitlichung der Reviewregeln**
  - Bottom up: US
  - Top down: EU
- **Gültig ab Juli 2003**
- **Vorgeschrieben in D: Seit November 2003**



# Aufbau des Dossiers



# Dossierstruktur: CTD



# Stichwort Labelling

- **Alle Information, die sich direkt an, auf oder in der Packung befindet**
  - **Beschriftung der Faltschachtel**
  - **Beschriftung des „Primärpackmittels“ z.B. Blister, Ampulle, Fertigspritze**
  - **Aufdruck auf die Tablette**



# Module 1

---

- **Regional administrative Information**
- **the application form (s)**
- **the proposed summary of product characteristics:  
SmPC**
- **the labelling and package leaflet (PIL)**
- **other**



# Stichwort SmPC

- **Summary of Product Characteristics**
  - Nicht zu verwechseln mit „Supplementary Protection Certificate
- Enthält alle Informationen, die die Fachkreise direkt zur Anwendung des Arzneimittels benötigen
- Alter deutscher Ausdruck: Fachinformation



# Module 2

---

- **Quality Overall Summary,**
- **Nonclinical Overview / Summary**
- **Clinical Overview / Summary**
- **Prepared by an experienced person**



# Zusammenfassungen/Formulare

---

- Für alle Teile des CTD
- Formate sind vorgegeben
- Global vereinheitlicht verwendbar
- e – CTD



# Modules

---

- **Module III**
  - Chemical documentation
  - Pharmaceutical documentation
  - Biological documentation
- **Module IV**
  - Toxicological documentation
  - Pharmacological documentation
- **Module V**
  - Clinical Documentation



# Aufbau der Einzelmodule

---

Each volume has to be labelled according to the section(s) which it contains, for example:

“Section 3.2.P.4”, meaning

**3.** – Module 3 - Quality

**2.** – Body of data

**P.** – Product

**4.** – Control of excipients



# Beispiele: Quality Documentation

- 3.2.S.4.4 Batch Analyses
  - Description of batches and results of batch analyses should be provided.
  - *Reference CPMP-ICH Guidelines: “Impurities testing guideline: impurities in new drug substances”, “Impurities: residual solvents”,*
  - *Substances”, “Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products”*



# Beispiele: Quality Documentation

- 3.2.S.4.5 Justification of Specification
- Justification for the *drug substance* specification should be provided.
- *Reference CPMP-ICH Guidelines: “Impurities testing guideline: impurities in new drug substances”, “Impurities: residual solvents”,*
- *“Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products”*



# Wie überlebt man die Erstellung der Dokumentation?

- 1.** Es sind schon Dossiers eingereicht worden
- 2.** Es wurden schon Zulassungen auf der Basis solch detaillierter Vorschriften zur Dossiererstellung erteilt
- 3.** Man sollte frühzeitig mit der Planung beginnen



# Nächste Schritte

- Planung des „Emerging Dossier“
  - Kenntnis aller relevanten Regeln: Regulatory Plan
  - Anlegen der Dateistruktur gemäß CTD
  - [CTD Core Database Template Final.xls](#)
  - Einfügen aller „fertigen“ Dokumente in die richtige Stelle im richtigen Dateiformat
  - Definition der Hyperlinks

**Planung vom Ende (Submission)  
zum Anfang**



# Frage: Welche Daten?

## ■ Beispiel Klinik:

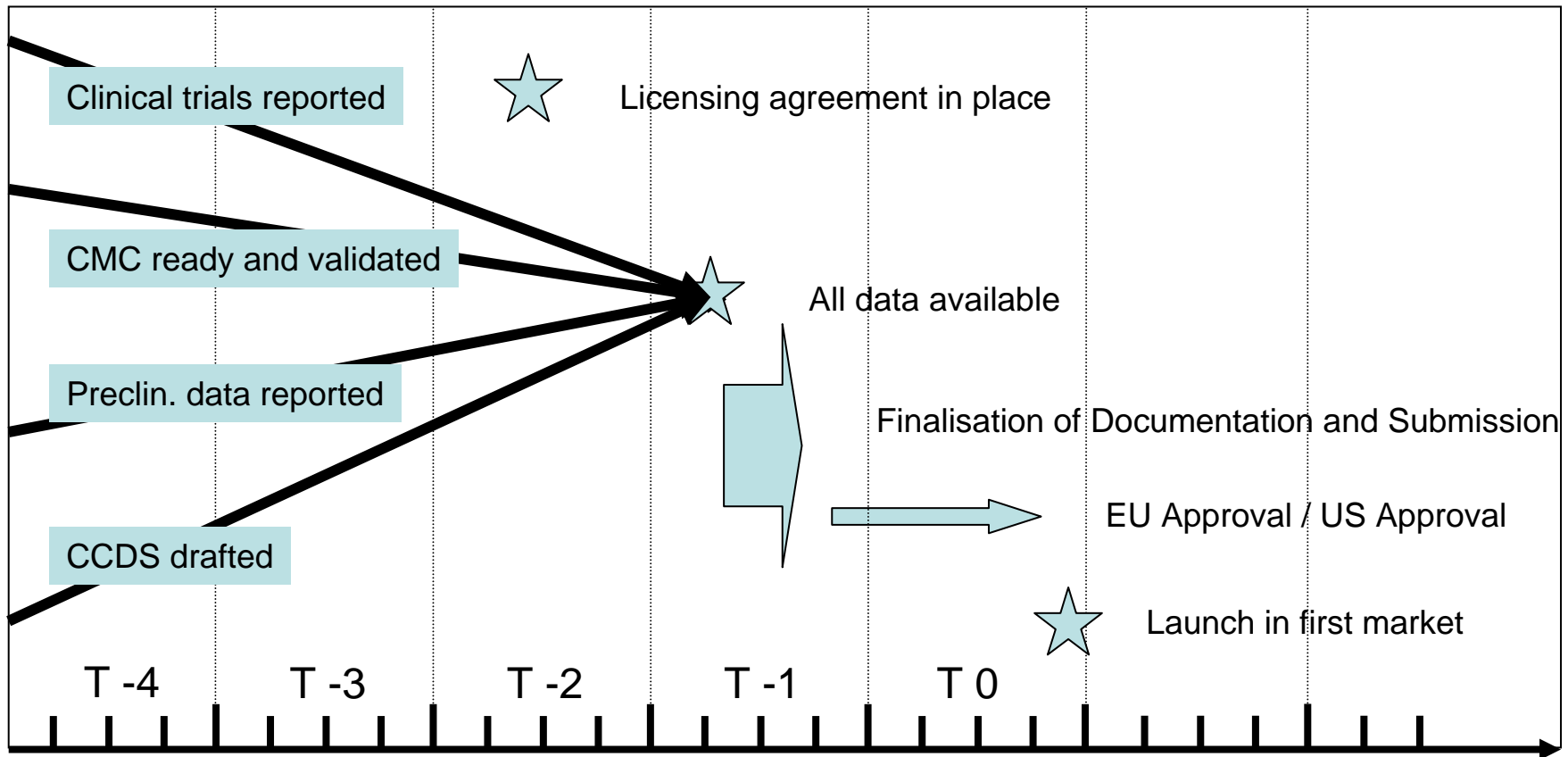
### — Reports aller relevanten klinischen Prüfungen

- Pivotal Prüfungen: Welche, wann sind die Berichte fällig?
- Dosisfindung: Gab es Studien? Gibt es ein Dosisrationale?
- Human – Pharmakologie: Was ist gemacht worden? Fehlen noch Informationen?

### — Alles, was die Indikation untermauert: Wissenschaftliches Erkenntnismaterial: Literatur



# Zeitplan



**Haben Sie Fragen?**



**GRANZER**  
REGULATORY CONSULTING & SERVICES

**Vielen Dank**



**GRANZER**  
REGULATORY CONSULTING & SERVICES