Änderungen bei der Arzneimittelzulassung

Immer mehr ausländische Hersteller von Arzneimitteln drängen auf den chinesischen Markt. Das Anfang 2018 eingeführte „Drug Master Filing"-System vereinfacht ihnen die Zulassung.

VON STEFAN FISCHER ::: Der chinesische Arzneimittelmarkt wächst exponentiell. Im Jahr 2018 hat das Volumen im Vergleich zu 2017 um 12,5% auf 2,8 Bill. Yuan (umgerechnet 414 Mrd. US-Dollar) zugelegt. Für 2019 zeichnet sich sogar ein 14-prozentiges Wachstum ab. Der Anstieg bezieht sich sowohl auf lokal hergestellte Medikamente als auch auf Importe, berichtet das Ministerium für Industrie und Informationstechnologie der Volksrepublik China (MIIT). Angesichts vieler Skandale hat das Vertrauen der Bevölkerung in lokale Produkte allerdings gelitten, was die Ausgangssituation für ausländische Anbieter in China positiv beeinflusst. Deshalb ist es naheliegend, dass immer mehr ausländische Arzneimittelhersteller auf den chinesischen Markt drängen.

Aus regulatorischer Sicht wird dieser Trend durch eine Vereinfachung und Internationalisierung der Verfahren weitgehend unterstützt. Die ehemalige China Food and Drug Administration (CFDA) gab im August 2016 bekannt, dass sich die Prüfung und die Zulassung von drei Produktgruppen verändert haben. Pharmazeutische Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Verpackungsmaterialien müssen keine separaten Zulassungsverfahren mehr durchlaufen, sondern sollen nur noch gemeinsam mit der entsprechenden Arzneimittelregistrierung überprüft und bewertet werden. 2018 führte die neu gegründete Nachfolgerin der CFDA, die National Medical Products Administration (NMPA), das „Drug Master Filing"-System (DMF) für die drei Produktgruppen ein und trennte das Verfahren dadurch strikt von der Arzneimittelregistrierung. Obwohl die DMF-Registrierung in China sehr dem Verfahren der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) ähnelt, folgen die Anforderungen für die Überprüfung des DMF-Antragsdossiers in China jedoch weitestgehend der International Conference on Harmonization of Technical Requirements (ICH).

Weiterhin ist zu beobachten, dass China immer mehr zum Vorreiter bei der internationalen Harmonisierung von Produktsicherheitsstandards und den dazugehörigen Zulassungsverfahren wird. Am 4. Januar 2020 wurden der Öffentlichkeit drei Richtlinien des International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) zu Clinical Evaluation, Clinical Evidence (Key Definitions and Concepts) und Clinical Investigation zur Kommentierung vorgelegt.

„Legal Agent" agiert als Antragsteller

Seit dem 1. Januar 2018 wird das vormals gültige „Pre-market Approval System" des chinesischen Center of Drug Evaluation (CDE), einer Unterbehörde der NMPA, nicht mehr akzeptiert und es können für die drei Produktgruppen nur noch DMF beantragt werden. Ein DMF besteht aus vertraulichen und detaillierten Informationen über die Herstellung und Qualitätssicherung von pharmazeutischen Wirkstoffen, Hilfsstoffen und Verpackungsmaterialien, die beim CDE eingereicht und auf dessen Datenbank hinterlegt werden. Auf diese Informationen greift später die NMPA im Zuge der Zulassung eines Arzneimittels – des Endprodukts – zu. Mithilfe einer DMF-Nummer können die Hersteller von pharmazeutischen Wirkstoffen, Hilfsstoffen und Verpackungsmaterialien vermeiden, vertrauliche Informationen an die Arzneimittelhersteller weiterzugegeben.

Die DMF-Antragsdokumente müssen aktuell noch auf einer CD eingereicht werden. Die Einführung eines elektronischen Systems ist immerhin schon in der Diskussion.

Bild: Charlie's, Shutterstock

Für die Einreichung eines DMF müssen ausländische Hersteller einen chinesischen Rechtsvertreter, den „Legal Agent", benennen. Dieser muss eine juristische Person, eine „Legal Entity", in China sein. Üblicherweise betrauen ausländische Hersteller entweder ein eigenes Tochterunterneh-

men in China oder ein renommiertes Beratungsunternehmen mit dieser Aufgabe. Da der „Legal Agent“ eine entscheidende Rolle im Antragsprozess spielt, sollte er sehr sorgfältig ausgewählt werden. Die wichtigsten Auswahlkriterien sind seine Erfahrung im Umgang mit regulatorischen Angelegenheiten und den damit verbundenen Produktstandards, den zuständigen Behörden und Loyalität, da die bereitgestellten Unterlagen ausgesprochen sensible Informationen enthalten. Sowohl der Hersteller als auch der Vertreter sind für die Echtheit und Überprüfbarkeit der eingereichten Unterlagen verantwortlich.

Der „Legal Agent“ ist nach dem Erhalt der DMF-Nummer auch für den Jahresbericht an das CDE verantwortlich. Dieser ist im ersten Quartal eines jeden Kalenderjahres vorzulegen, damit das DMF nicht ausgesetzt wird. Der Bericht soll eine Zusammenfassung von etwaigen Änderungen und Qualitätsproblemen enthalten sowie eine Liste der Arzneimittelhersteller, die bevollmächtigt worden sind, das DMF zu verwenden.

Der Antragsprozess ist bereits auf ein Onlineverfahren umgestellt. Dafür muss der „Legal Agent“ beim CDE ein Onlinekonto beantragen und erhält daraufhin einen Benutzernamen und ein Passwort. Die Anwendung eines „electronic Common Technical Document“ (eCTD) ist zwar bereits in Diskussion, wurde aber noch nicht umgesetzt. Daher können die Antragsdokumente nur auf einer CD beim CDE eingereicht werden.

Die CDE-Datenbank stellt folgende Informationen unter *http://www.cde.org.cn/* uneingeschränkt zur Verfügung:

- DMF-Nummer
- Produktbezeichnung
- Firmenname
- Firmenadresse
- Importstatus
- Verpackungsspezifikationen
- Produktspezifikation
- Aktualisierungsdatum
- CDE-Prüfungsstatus

Die Anzahl der genehmigten DMF hat sich seit 2017 nahezu verzehnfacht. 2019 wurden 8.735 pharmazeutische Wirkstoffe, 1.084 pharmazeutische Hilfsstoffe und 5.772 pharmazeutische Verpackungsmaterialien zugelassen. 2017 waren es nur 961 pharmazeutische Wirkstoffe, 146 pharmazeutische Hilfsstoffen und 360 pharmazeutischen Verpackungsmaterialien. Angesichts dieser gestiegenen Nachfrage ist es nicht verwunderlich, dass sich die Vergabe von DMF-Nummern länger hinzieht. Deshalb wählen viele Antragsteller folgendes Verfahren: Mit dem ausgefüllten und unterschriebenen Antragsformular erhält der Zulieferer bereits seine DMF-Nummer, auch wenn das Antragsdossier noch unvollständig oder nahezu leer ist, weil die technische Prüfung zu einem späteren Zeitpunkt mit dem Arzneimittel zusammen erfolgt. Der Zulieferer kann diese Nummer bereits seinen Kunden, den Arzneimittelherstellern, mitteilen und ihnen eine Vollmacht („Letter of Authorization“) für die Verwendung des DMF im Antragsverfahren für die Arzneimittel ausstellen. Während der Zulieferer an der Vervollständigung der Unterlagen für das DMF arbeitet, können sich die Arzneimittelhersteller bereits parallel mithilfe der DMF-Nummer mit ihrer Arzneimittelzulassung beschäftigen.

Dieses Vorgehen ist möglich, weil das CDE zunächst lediglich formell prüft, ob alle erforderlichen Informationen übermittelt wurden. Dann wird innerhalb von zwei Wochen der Status in der DMF-Datenbank auf „I“ (inaktiv) gesetzt. „I“ bedeutet, dass lediglich eine formelle Bewertung stattgefunden hat. Im nächsten Schritt erfolgt die Prüfung durch die technischen Gutachter („Technical Review“) zusammen mit dem Arzneimittel.

Zulassung der Arzneimittel

Verpackungsmaterialien und Hilfsstoffe durchlaufen während der Zulassung des Arzneimittels eine gekoppelte Überprüfung („Bundled Technical Review“) mit dem Endprodukt. Dies verhindert eine unnötige Belastung des CDE, verbessert die Effizienz der technischen Überprüfung und beschleunigt das Bewertungs- und Zulassungsverfahren für die Marktzulassung neuer Arzneimittel. Pharmazeutische Wirkstoffe oder Active Pharmaceutical Ingredients (API) erfahren hingegen eine separate technische Überprüfung („Separate Technical Review“).

Während der Zulassung des Endprodukts (Arzneimittels) stellt der CDE-Gutachter eine „Supplementary Notice“ aus und fordert ergänzende Informationen an. Der Zulieferer muss daraufhin zusammen mit seinem „Legal Agent“ die Unterlagen vorbereiten und diese auf einer CD beim CDE einreichen.

Wenn der DMF-Antrag allen Vorgaben entspricht, wird der Status in der Datenbank auf „A“ (aktiv) gesetzt. „A“ bedeutet, dass die pharmazeutischen Wirkstoffe, Hilfsstoffe oder Verpackungsmaterialien für die Verwendung in den fertigen Arzneimitteln zugelassen sind. Danach können die Produkte ohne jegliche Einschränkung nach China importiert werden. Basis dafür ist die im April 2018 veröffentlichte Mitteilung (NMPA Nr. 2018-8). :::

Stefan Fischer ist Managing Director von Cisema (Hong Kong) Limited, einem Beratungsunternehmen für Produktsicherheitszulassungen in China, zum Beispiel für Medizinprodukte, Pharma und Kosmetika.
Kontakt: fischer@cisema.com, Tel.: +852 9539 5030