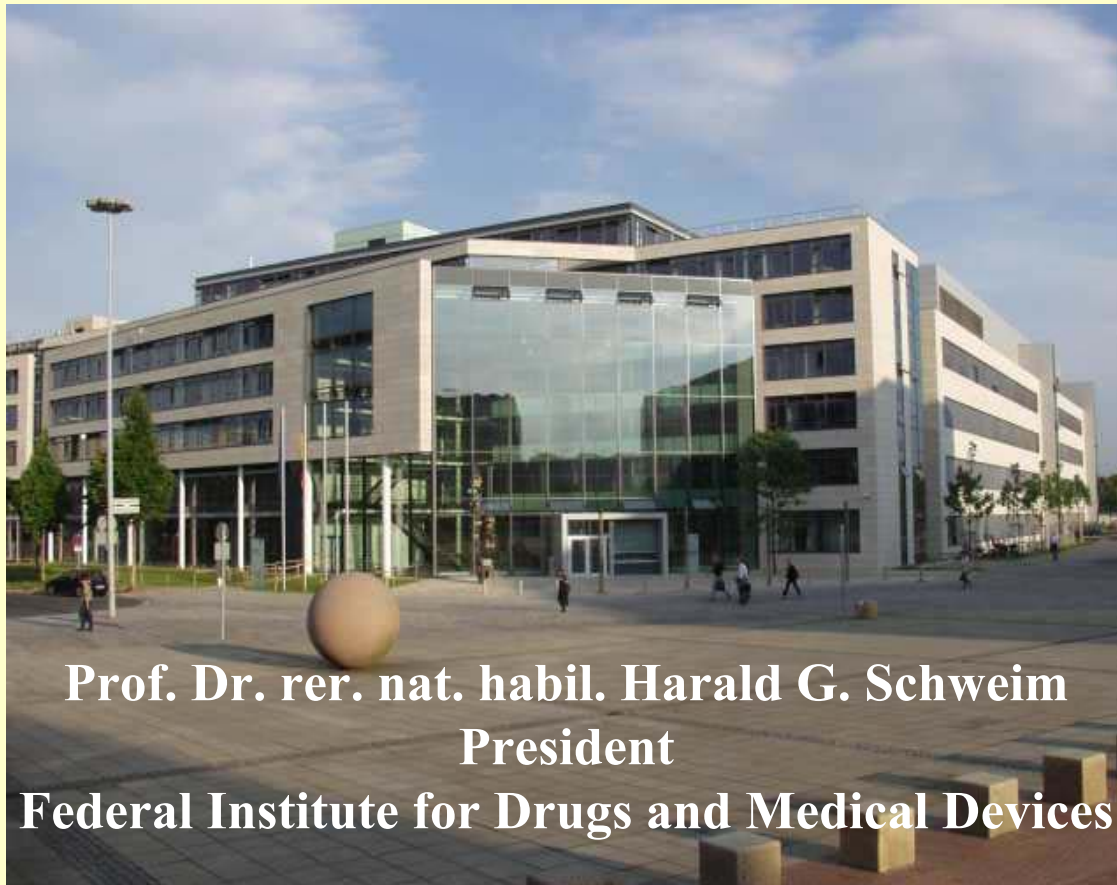


Das BfArM im System des europäischen Zulassungsverfahrens



Ausgangssituation

Der Umzug des BfArM von Berlin nach Bonn

Umzugsetappen:

Am 1. Oktober 1999 wurden rund 450 von 850 Arbeitsplätzen von Berlin in die Friedrich-Ebert-Allee 38 nach Bonn verlagert.

Am 14. Dezember 1999 nahmen die 45 Mitarbeiter der Bundesopiumstelle (Abteilung 8 des BfArM) ihre Arbeit auf.

Am 01.03.2001 wurden die noch in Berlin verbliebenen Arbeitsplätze nach Bonn verlagert. Etwa die Hälfte der Mitarbeiter des BfArM arbeitet jetzt im gerade fertig gestellten 1. Bauabschnitt des BfArM-Neubaus in der Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, die andere Hälfte in der Friedrich-Ebert-Allee 38.

Im Frühjahr 2002 zogen die in der Friedrich-Ebert-Allee arbeitenden Mitarbeiter in den komplett fertig gestellten Neubau ein, sowie ein Teil (rd 120) in die Liegenschaft Peter-Hensen-Straße.

Umzug und Personal

Personaltausch

Tausch von 260 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, überwiegend aus dem einfachen und mittleren Dienst mit dem

- o Deutschen Bundestag
- o Bundesrat
- o Bundeskanzleramt
- o Auswärtigen Amt
- o Bundesministerium für Verkehr, Bau- und Wohnungswesen sowie
- o mit den Bundestagsfraktionen von CDU/CSU und SPD

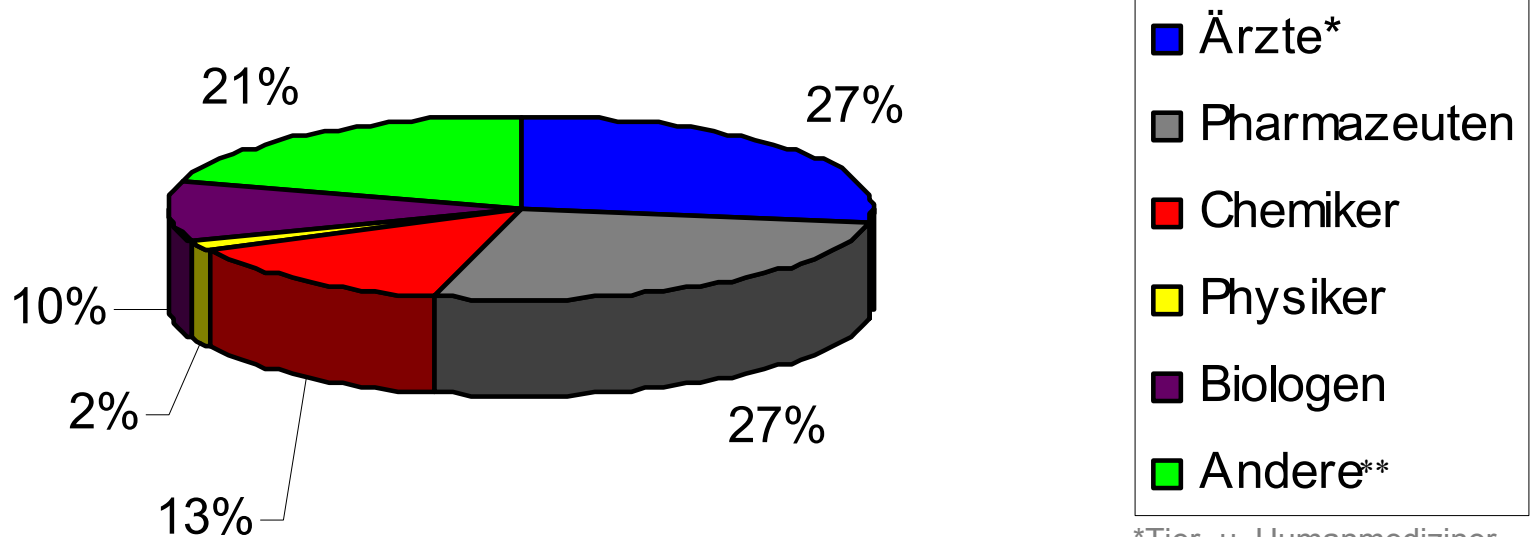
Umzug und Personal

Stichtag 15.02.2003

1016 Mitarbeiter; davon 841,7 Dauer-, 85 Zeit-, und 38,3 Aushilfe-,
; davon **676 weiblich und 340 männlich**
; davon 695 wissen. Bereich und 270 nichtwiss. B.
; davon 174 Beamte, 803 Ang., 32 Arb. und 7 Azubis
; 394 höherer Dienst, davon 353 Wissenschaftler
353 Wissenschaftler ; davon **200 Frauen und 153 Männer**

**In den letzten beiden Jahren wurden (alle Zahlen ca.)
370 Stellen neu besetzt, davon 185 Wissenschaftler und
2850 Bewerbergespräche bei 9000 Bewerbungen geführt.**

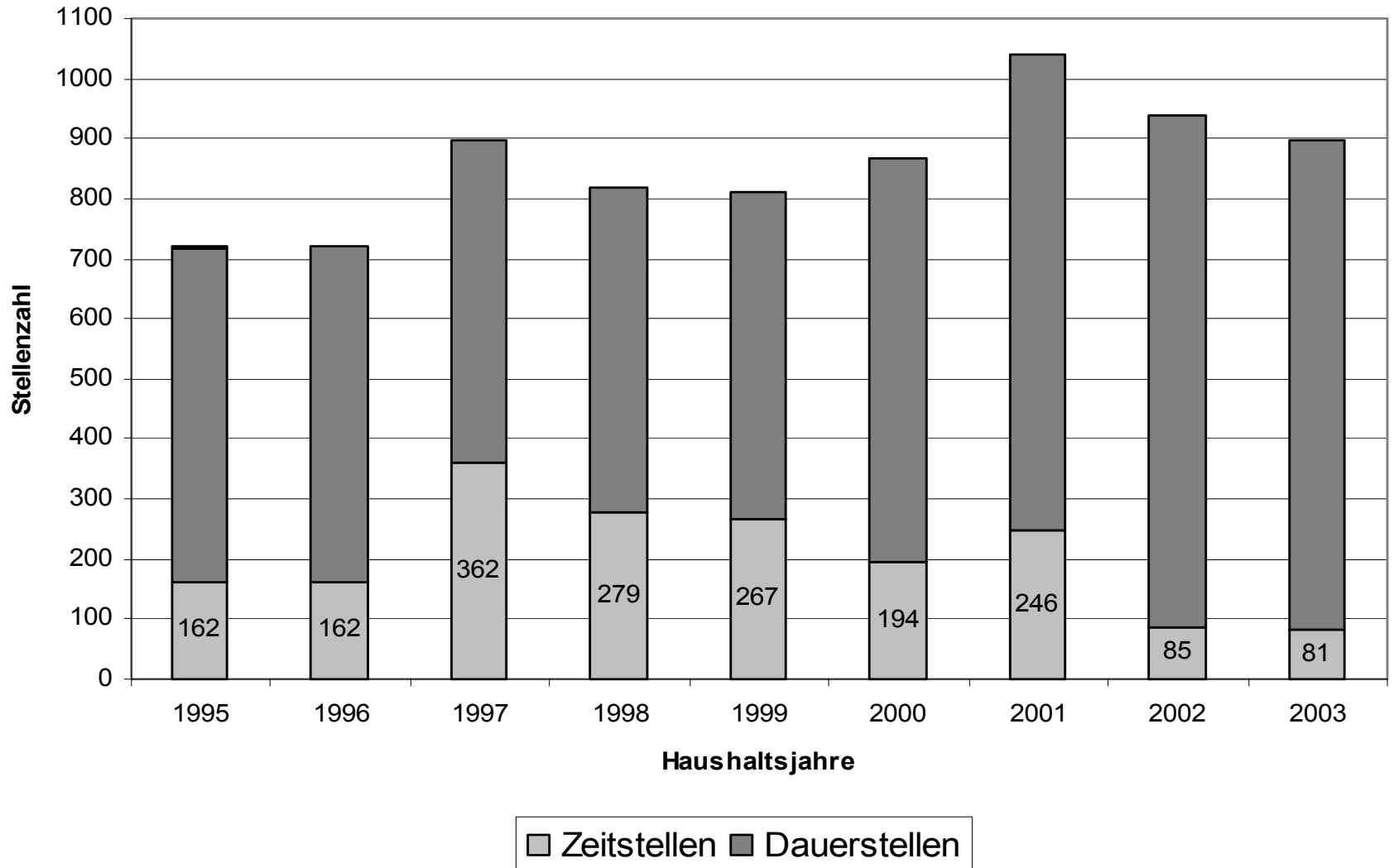
Berufsbilder im BfArM



*Tier- u. Humanmediziner

** z.B. Juristen

Stellenentwicklung BfArM von 1995 bis 2003



Zulassungsverfahren

Gesetzliche Grundlagen :

**Directive 2001/83/EEC = Codification (65/65/EEC; 75/319/EEC;
92/27/EEC) Title II Article 2 und AMG**

Zulassungsverfahren für Arzneimittel in Deutschland :

Zentrales Verfahren nach Verordnung (EWG) Nr. 2309/93

**Dezentrales Verfahren nach Richtlinien 75/319/EWG
(jetzt 2001/83)**

Nationales Verfahren mit neuen Stoffen incl. § 49 AMG

Nationales Verfahren mit bekannten Stoffen



Standardzulassung nach § 36 AMG

Parallelimportzulassung

Nachzulassung nach § 105 AMG

Nachzulassungsverfahren

Gesetzliche Grundlagen

-  Richtlinien, Verordnungen, Veröffentlichungen in der EU
-  Arzneimittelgesetz (AMG), speziell § 105 AMG

Rechtlich:

- *Verlängerungsverfahren* für eine „fiktive Zulassung“, die durch einfache Anzeige des Inverkehrbringens 1978 entstanden ist

Inhaltlich seit 10. Novelle zum AMG:

- Bearbeitung analog *Zulassung bekannter Stoffe*
- Erhöhter Aufwand im pharmazeutischen Bereich durch *komplexe Historie* und vielfältige Änderungen

Arbeitsbelastung des BfArM durch NZ und Stau:

Ürsprünglicher Altmarkt	rd. 140.000 (Anzeige 1978)
Gestellte Nachzulassungsanträge	rd. 32.000 (Langantrag 1990)
Wirklich eingereicht	rd. 12.500* (2001); davon:
7300* Inhaltliche Bearbeitung (EU-Verdikt);	noch offen 4592** (- 2708)
5200* Rücknahmen, formale Bearbeitung;	noch offen 0**, *** (- 5200)
5300* Löschungen, formale Bearbeitung;	noch offen 0**, *** (- 5300)
3500* Homöopath. mit Indikation;	noch offen 2317** (- 1183)
4700* Homöopath. ohne Indikation;	noch offen 3508** (- 1192)
Stau: (01.01.02) 4889;	noch offen (01.07.03) 3667 (- 1222)

*02.02.01; **01.07.03; ***außer Kosten-B.; **Normalleistung vor 2000 ca. 3000 Bescheide/Jahr**

BfArM – Europ. Workload 1995 bis 2002

Mutual Recognition**	Anzahl	als RMS
	Projekte: 1877	Projekte: 258
	Einzel: 3562	Einzel: 466
		als CMS 1362

DE war (2002) auf Platz 4 der RMS-Länder

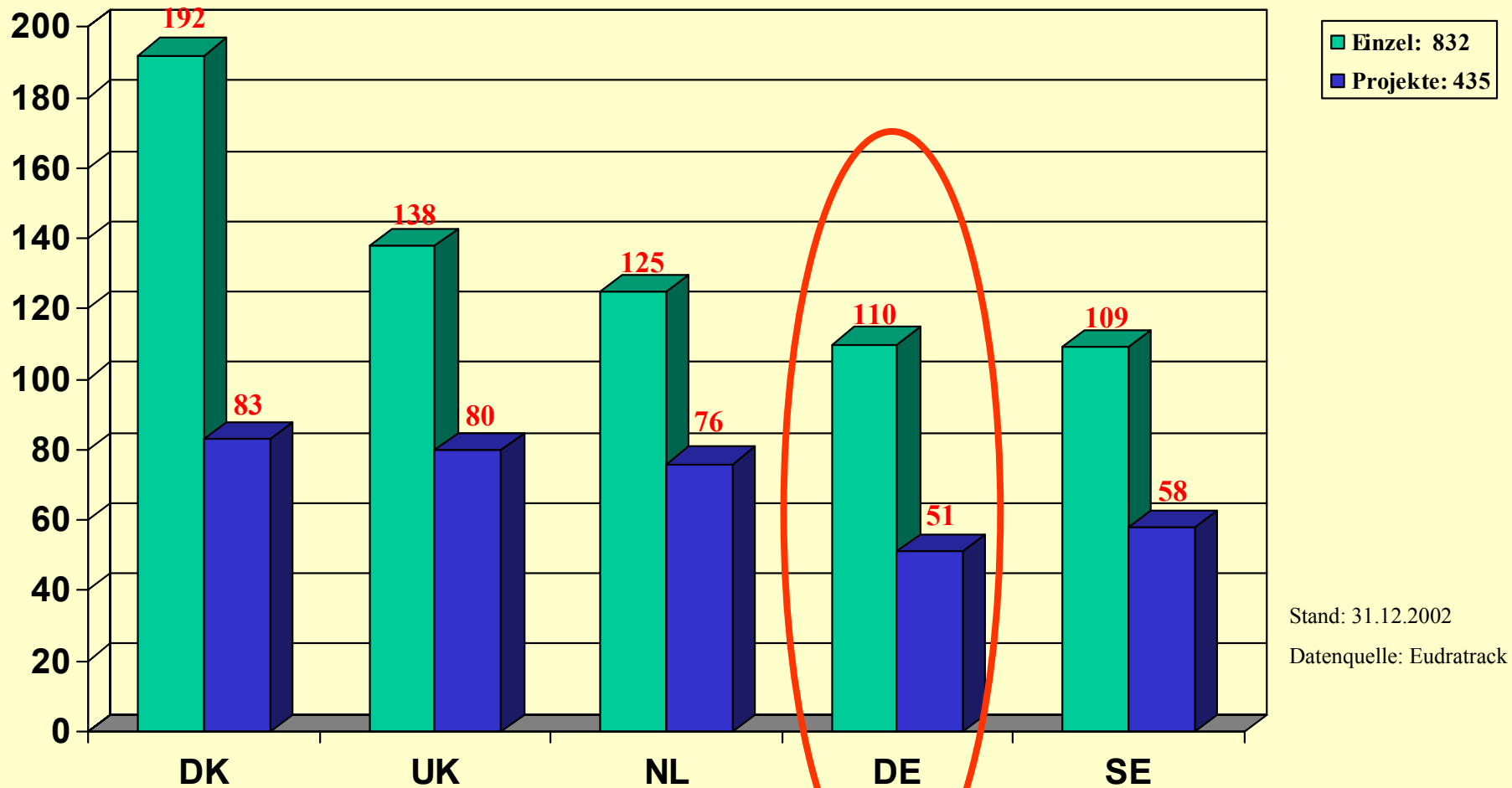
DE (mit SE) führte bei der Zulassung neuer Substanzen im MR-Verfahren

DE ist in mehr als 50% aller Verfahren beteiligt und hat damit die meisten MR-Zulassungen in Europa

****Stand 31.12.02**

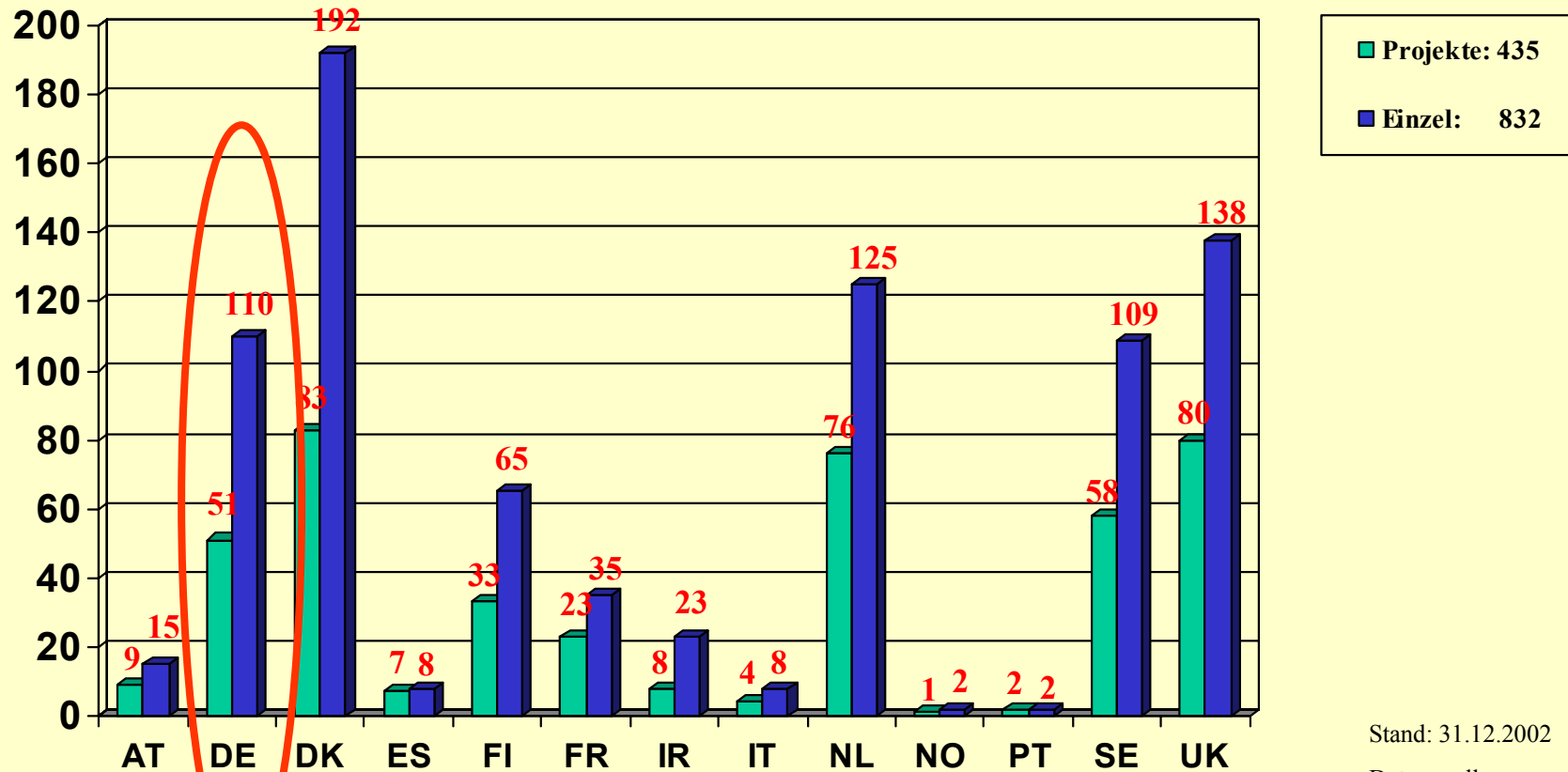
Übersicht der 5 führenden Reference Member States

- abgeschlossene Verfahren (Tag 90) 01.01.2002 bis 31.12.2002 -



Übersicht der Reference Member States im dezentralen Verfahren

- abgeschlossene Verfahren (Tag 90) 01.01.2002 bis 31.12.2002 -

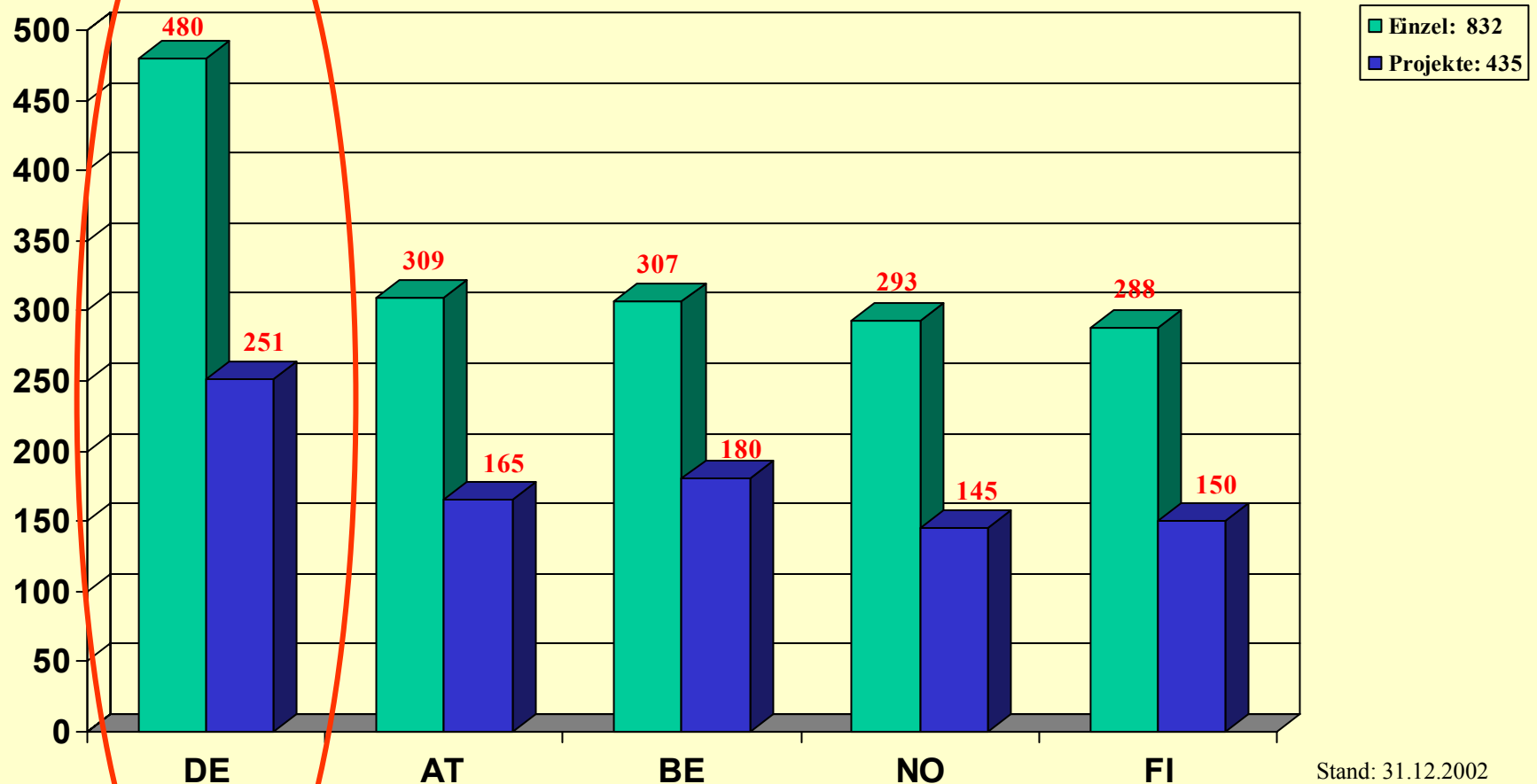


Stand: 31.12.2002

Datenquelle:
Eudratrack

Übersicht der 5 führenden Concerned Member States

- abgeschlossene Verfahren (Tag 90) 01.01.2002 bis 31.12.2002

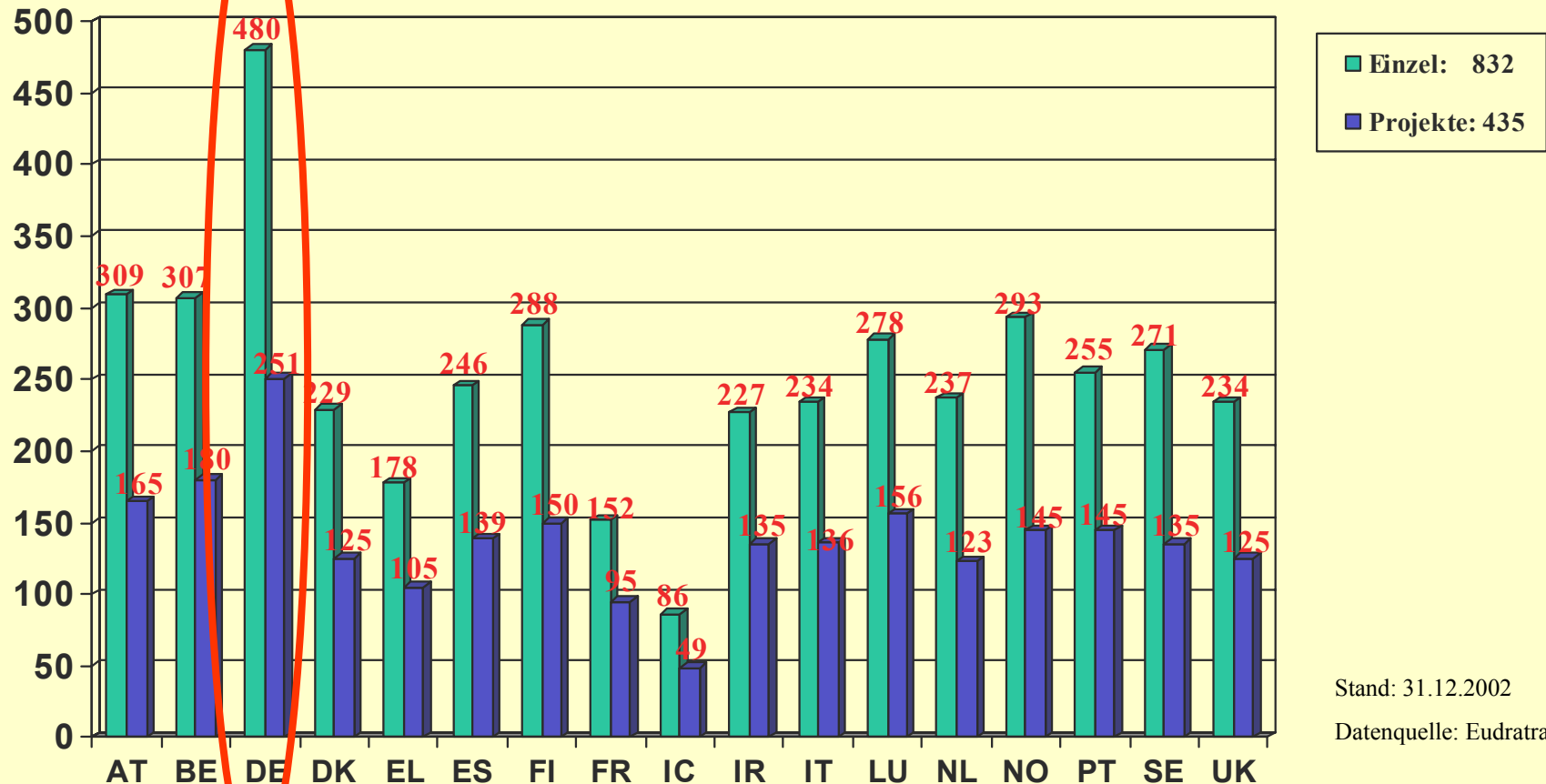


Stand: 31.12.2002

Datenquelle: Eudratrack

Übersicht der Concerned Member States im dezentralen Verfahren

- abgeschlossene Verfahren (Tag 90) 01.01.2002 bis 31.12.2002 -



Stand: 31.12.2002

Datenquelle: Eudratrack

BfArM – Europ. Workload 1995 bis 2002

Centralised Procedure** ges. (ohne line extension)	Anzahl 318	BfArM als (Co)Rapp 50 (ca. 16 %)
---	-----------------------	--

Anträge von Firmen aus Deutschland:

21 d. h. 42 Rapp/Co-Rapp.ship's

gerankt nach Zahl der Anträge/ Zahl/ BfArM Rapp/ Co-Rapp/ ges.:

8 Boehringer Ingelheim*	10	3	4	7
17 Bayer AG*	4	0	0	0
18 Merz GmbH	2	0	0	0
19 Schwarz Pharma*	2	0	0	2
20 Behringwerke	1	0	0	0
20 Grünenthal*	1	0	0	0
20 Medac	1	1	0	1

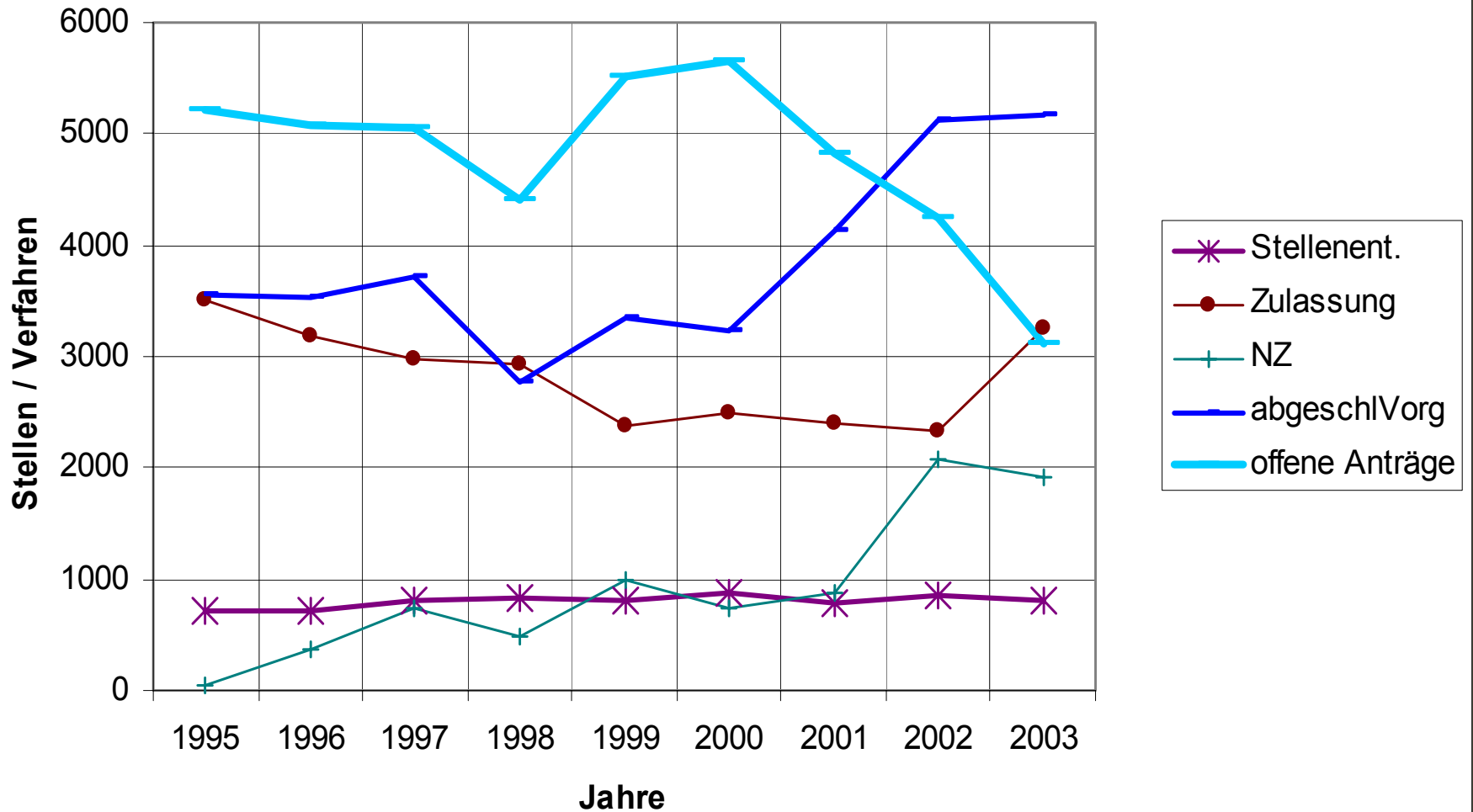
* VFA-Firmen

**Stand 28.02.03

d.h. von den Anträgen deutscher Firmen hat das BfArM ca. **24%** als Rapp/Co-Rapp bearbeitet

Nachrichtlich: Platz 1: Roche 19 Anträge

Stellenentwicklung/Output (2003 Hochrechnung)



"Eurotasks" for BfArM

- present: 10 - 15%
- future: 20 - 30% (after finishing "Nachzulassung")

EU from BfArM:

innovation,
orphans,
biotechs

BfArM from EU:

generics,
OTCs,
"bread-and-butter products"

Drugs in Germany I

- old market workload until 31 December 2005
- strict national regulations
- well established court- law
- strong (good-lobbying !) trade associations
- need for equal treatment of approvals
- **no pricing negotiations within approval procedure**

Drugs in Germany II

- partly electronic application obligatory ("Einreichungsverordnung")
- many internal (partly public) databases for approved drugs
- "electronic" marketing authorisation (in progress)
- broad use of "example" („Muster“) approvals for known drugs
- developing new database vigilance systems
- SOPs on nearly all topics in Regulatory Affairs
- **Very active scientific regulatory affairs society (DGRA)**

Use of Experts in BfArM

- o BfArM as a large competent authority has many internal experts in the fields of
 - o Regulatory affairs
 - o Pharmaceutical quality
 - o Non-clinical issues
 - o Clinical issues
 - o Pharmacovigilance
- o Use of external experts from candidate countries
- o External expertise is also available to BfArM but is not used as frequently

Experts in BfArM

- 2 -

- National procedures
(Internal and external experts)
- Mutual recognition procedures
(Internal experts*, external experts only in exceptional cases)
- Centralised procedures
(Internal experts only*)
- (* with the exception of CC colleagues)

German Nominees in EMA Expert Database

92 Internal Experts

81 External Experts

43 Experts of Federal "Länder"

Proposals of the Commission

- Centralised or decentralised – balance ?
- Mutual Recognition Committee – composition ?
- Empowerment of the Mutual Recognition Procedure :
- **Abolishment of renewals ???**
- **„Pre-approval pharmacovigilance ??**
- **"Better regulation" ?**
- **However, lacking definitions on:**
 - NCE
 - Public health
 - **Serious risk to public health**

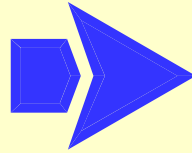
Most Important Aspects of the Review for Us:

- **Streamlining of Committees (number of members; process of selection; responsibility)**
- **Scope for centralised / decentralised procedures**
- **Renewal versus pharmacovigilance**
- **Importance of clear definitions**

Need for Definition: "Serious Risk to Public Health"

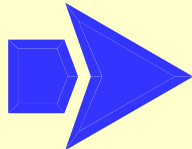
- national views / definitions differ from case to case and from country to country ?
- are national views always objective?
- maybe national views are "historical" ?
- are national views applicable to European harmonisation / single market ?
- are national views "for home use" only
 - or a "mission" to other countries?
 - Conclusion: A European definition is highly necessary.
- **Already on the commission agenda , but time frame ?**

centralised



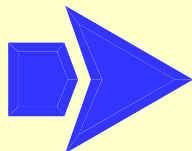
**Council Regulation (EEC) No. 2309/93 - Annex
new drugs for: **AIDS, Oncology & neuro-
vegetative diseases (e.g. Alzheimer)
and diabetes obligatorily CENTRALISED****

decentralised



**Generics
centralised and decentralised
line-extension**

national



**FOR ONE MEMBER STATE ONLY;
bibliographic approval;**

Importance of Centralised Procedure

For 2003*, only few (22+16 orphans) new substances can be expected within the Centralised Procedure.

What is the future ??

(costs ? , fees ? , 240 EMEA - employees must be paid!)

- Therapeutic advisory groups as "European FDA starting point"??
- Variations Type IA (and some Type IB) to be handled by EMEA !?!

"An open door may tempt a saint"

* source: EMEA/MB/057/02/en/Final

Future of national procedures ?

- **abolishment of new substances in national procedures ?**
and how to keep scientific knowledge ??
- **abolishment of renewal procedure (once after 5 years. And then what about outdated claims ??**
we recommended renewals all 10 years

Deficits due to Centralisation/Globalisation of Product Development + Maintenance

- Loss of national identification for:
 - academic research
 - product development
 - licensing system
 - marketing/product maintenance
 - drug safety

Deficits due to Centralisation-(**ONLY**) of Licensing Procedures

- Medium-sized companies' development of innovative products is inhibited by

in-house bundling of capacities

for processing of centralised procedures

in-house costs for pursuing centralised procedures

fees for centralised procedures

So it's absolutely necessary for companies to have (as free as possible) choice of access to market

Possible Development I (risks)

- Shift from national + decentralised procedures to centralised procedures
- Increase in monopolisation of licensing systems
- Decrease in competition
- Decrease in national identification with products
- Shifting of decisions from national to centralised anonymous EU authorities

Development II (advantages)



- Common market
- Quality of supply with medicinal products of a consistently high European standard
- Uniform regulatory system
- Transparency
- Orientation for consumer and patient

But Pharmacovigilance always stays a national responsibility !!

Agencies have to define their Position for the Future:

- **Team leader or/and opinion leader ?**
 - **Centres of excellence for agencies or full provider ??**
 - according to approvals :
 - MRFG – RMS / Centralised - Rapporteur
 - according to projects / indications (e.g. antibiotics, HIV)
 - according to topics (Notes for Guidance, Points to Consider, Working Parties)
 - **Team player in all other cases ?**
- and.....otherwise ???**

Our Proposal for the Future European System

- "Premium products" (innovative)  centralised
 - "Bread-and-butter products"  mutual recogn./national
 - "me too"
 - "former" innovative classes of products
 - OTC's
 - generics
 - "important" herbals
-
- the balanced status (centralised/decentralised) must survive :
 - fast access for innovations, **not overloading the CP**
 - but some NCE need the MRP

"Diamonds are forever ! (Premiums are not !)"

Windows of Opportunity - Vision

CPMP as a trend-setter for pharmaceutical science

- centralised procedure focussed on
 - therapeutic innovations, technologies,
 - new therapeutic principles

national authorities ("better regulation") in MR-Procedures

- known biotechnological products (e.g. insulins)
- known chemical substances and combinations thereof
- other new substances

Implementation and surveillance of consolidated opinions within the MRFG
outside the complex and elaborate Centralised Procedure

Beitrag der Regulierungsbehörde I

- **Effektives und effizientes Zulassungssystem**
- **Kundenorientierung**
- **Wissenschaftliche Kooperation mit anderen Regulierungsbehörden**
- **Erfüllung europäische und internationale Standards**
- **Aufbau eines weltweiten Pharmakovigilanz-Netzwerkes**

Beitrag der Regulierungsbehörden II

- **Zusammenarbeit bei der Ermittlung von Arzneimittelfälschungen**
- **Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Inspektionen**
- **Entwicklung einer europäischen Strategie für die Verbraucherinformation**
- **Off label use“, „orphan drugs“, „fast track drug development“**

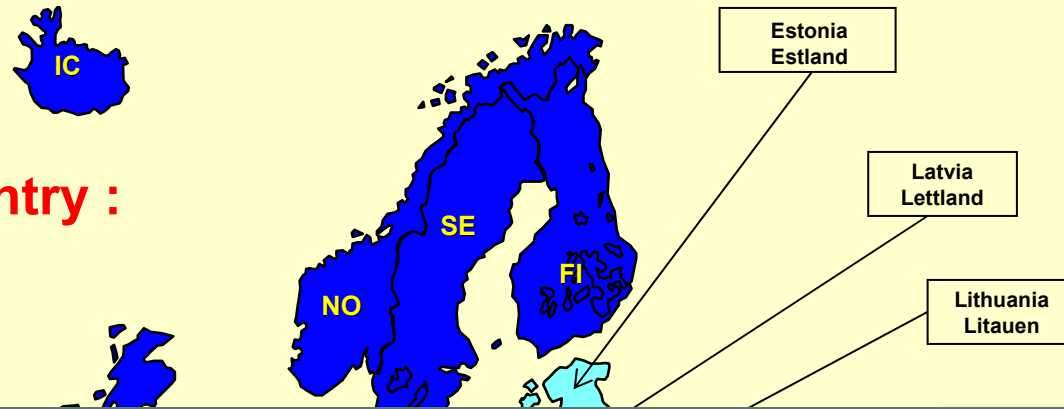
Weitere europäische Interessen des BfArM

- **Förderung der Forschung und Entwicklung über wissenschaftliche Beratung**
- **Verfahrens- / Zulassungsbeschleunigung, ggf. unter Auflagen**
- **Regelungen für Orphans, Pädiatrie, etc.**
- **Vorreiter auf dem Technologiesektor
„Eudra-Track“ = CTS (neuer Name)**

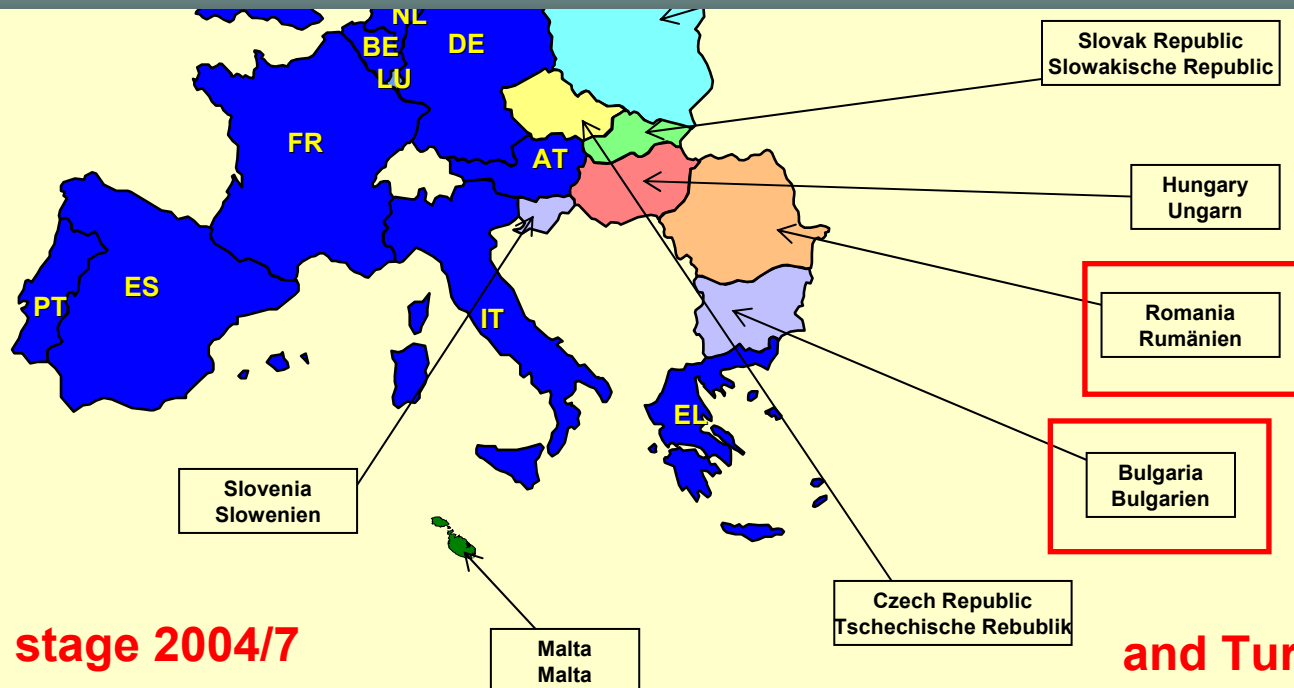
Lösungsvorstellung des BfArM

- **Zusammenarbeit aller Agenturen in Form eines Netzwerkes**
- **Stärkung der Wissenschaftlichkeit und der wissenschaftlichen Expertise**
- **Große Agenturen als „full provider“**
- **Kleiner als „centers of excellence“**
- **Co-Operation auch innerhalb der Verfahren**

my home – country :
EUROPE*



Danke für Ihre Aufmerksamkeit



***Intermediate stage 2004/7**

and Turkey ?