

# Die Zulassung von Impfstoffen

## Regelungen und Prozesse auf europäischer Ebene

### Zusammenfassung

Die drei Möglichkeiten der Zulassung im europäischen Rahmen – nationale Zulassung, zentrales Zulassungsverfahren und Verfahren zur gegenseitigen Anerkennung – werden mit den für Impfstoffe besonderen Voraussetzungen und Rahmenbedingungen aus der Erfahrung des Autors dargestellt. Die sich daraus ergebenden Vor- und Nachteile mit ihren Konsequenzen insbesondere für die Formulierung der Indikationen und Impfschemata werden erläutert.

### Schlüsselwörter

Impfstoffe · Zulassung · Europäische Union · Regulierungen · Verfahren

**G**rundsätzlich können Impfstoffe im Rahmen der zunehmenden europäischen Integration auf dem Arzneimittelmarkt nach drei verschiedenen Verfahren zugelassen werden. Zum einen besteht die im Arzneimittelgesetz 76 (AMG) rechtlich verankerte nationale Zulassungspflicht. Vor diesem Zeitpunkt unterlagen Impfstoffe nach dem Arzneimittelgesetz vom 16. Mai 1961 (BGBI. I S. 533) einer Registrierung beim Bundesgesundheitsamt und einer Chargenprüfung beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Mit dem PEI-Errichtungsgesetz wurde dann mit dem 1. November 1972 eine Zulassungspflicht für Impfstoffe erstmals festgelegt. Da heute praktisch kein Impfstoff mehr ausschließlich für den deutschen Markt zugelassen wird, ist dieses Zulassungsverfahren entweder durch das zentrale europäische Zulassungsverfahren nach der Verordnung des Rates 2309/95 EG ersetzt oder stellt lediglich eine erste Stufe für ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung im Multistaatenverfahren dar. Die Grundprinzipien dieser drei Verfahren und die sich daraus ergebenden Besonderheiten für Impfstoffe sollen im Folgenden dargestellt werden. Die in Europa einmalige Position des PEI, das über eigene Expertise für alle Bereiche der Zulassung, von der materiellen Qualitätsprüfung über die präklinischen Sicherheitsprüfungen, der Beurteilung der Klinik bis hin zur Entscheidung über die Formulierungen der Texte verfügt, ermöglicht eine umfassende Darstellung.

### Nationales Zulassungsverfahren

Wie für alle anderen Arzneimittel besteht auch ein Zulassungsantrag für Impfstoffe aus vier Teilen. Teil 1 des Zulassungsantrags enthält den formalen Antrag auf Zulassung, sämtliche Be-

schriftungsentwürfe, vom Aufdruck für das Behältnis bis zur Fachinformation, sowie die klinischen Gutachten zur Qualität, Pharmakologie-Toxikologie und Klinik. Das Arzneimittelgesetz sieht für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen und Testallergene bei nationalen Zulassungsverfahren drei Möglichkeiten der Prüfung vor, die eine Entscheidung über die Zulassung stützen können. Die erste Möglichkeit der Prüfung ist, wie bei allen anderen Arzneimitteln auch, die Prüfung der Unterlagen des Herstellers. Auf Basis der Kenntnis der Unterlagen wird dann entschieden, ob eigene materielle Prüfungen durch die Prüfbehörde durchgeführt werden (zweite Möglichkeit der Prüfung) oder ob eine Prüfung direkt beim Hersteller durchgeführt wird (dritte Möglichkeit der Prüfung).

**Prüfung durch die Prüfbehörde.** Für Impfstoffe werden generell die in den zugehörigen Monographien des Europäischen Arzneibuchs vorgesehene Prüfungen auf Reinheit sowie die Bestimmung der Wirksamkeit durchgeführt. Sofern für einen neuen Kombinationsimpfstoff noch keine Monographie zum Zeitpunkt des Zulassungsverfahrens vorlag oder vorliegt, werden, soweit anwendbar, die Prüfungen, die für die Einzelkomponenten vorgeschrieben sind, durchgeführt oder es werden neue Prüfverfahren eingesetzt. Als Beispiele sei hier die Feststellung der Wirksamkeit der Diphtherie- und Tetanuskomponente für neue Kombinationsimpfstoffe, die Diphtherie- und Tetanustoxoid enthalten, genannt, die nach den im Europä-

---

Dr. Michael Schwanig  
Paul-Ehrlich-Institut,  
Postfach 1740, 63207 Langen  
E-Mail: schmi@pei.de

M. Schwanig

## The Licensing of Vaccines in Europe. Regulations and Procedures

### Abstract

In the European Union three different procedures for licensing medical products exist: the national licensing procedure, the centralised licensing procedure as well as the mutual recognition facilitation procedure (MRFP). The paper will discuss all three procedures with respect to the licensing of vaccines. In addition it focuses on the advantages and disadvantages of each procedure and discusses the resulting consequences for vaccine application as well as the development of vaccination schemes.

### Keywords

Vaccine · Licensing · European Union ·  
Regulations · Procedures

**Tabelle 1**  
**Zulassungsantrag: Inhalt und mögliche Prüfungen durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI)**

Teil	Inhalt der Dokumentation	Art der Prüfung durch das PEI (neben Aktenprüfung)
Teil I	SmPC*, Expertengutachten zu den Teilen II, III, IV	–
Teil II	Herstellung, Qualität	Immer PEI eigene materielle Prüfungen
Teil III	Pharmakologie, Toxikologie	Materielle PEI-Prüfungen möglich
Teil IV	Klinik (Sicherheit, Wirksamkeit)	U. U. Prüfung der GCP (gute klinische Praxis) durch das PEI

\*SmPC Summary of medical Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

ischen Arzneibuch vorgeschriebenen Bestimmungen der bekannten Methoden<sup>1</sup> erfolgt. Dem gegenüber wurden für die neu eingeführten azellulären Pertussiskomponenten lange vor der Erstellung einer entsprechenden Methode<sup>2</sup> vom Paul-Ehrlich-Institut eigene Prüfmethoden entwickelt. Diese müssen nicht notwendigerweise von den Prüfmethoden des jeweiligen Herstellers abgeleitet sein. Anders als bei einem Hersteller ist für das PEI ein wesentliches Ziel, mit neuen Prüfmethoden auch die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Präparate zu ermöglichen.

**Prüfung beim Hersteller.** Als Beispiel für die dritte Möglichkeit der Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG § 25 (8)), d. h. der Möglichkeit, die Entscheidung der Prüfbehörde auf die Prüfung beim Hersteller zu gründen, kann die Durchführung der Neurovirulenzprüfung für orale Polioimpfstoffe genannt werden. In diesem Fall wurde die Prüfung des Impfstoffes an Affen beim Hersteller durchgeführt, wobei ein Experte des Paul-Ehrlich-Instituts anwesend war. Insbesondere bei Tierversuchen und/oder sehr aufwändigen Testverfahren kann diese Option hilfreich sein. Tabelle 1 fasst die im Rahmen eines nationalen Zulassungsverfahrens möglichen und üblichen Prüfungen zusammen.

<sup>1</sup> Europäisches Arzneibuch, amtliche deutsche Ausgabe (in der jeweilig gültigen Version): 2.7 Biologische Wertbestimmungsmethoden – 2.7.6 Wirksamkeitsbestimmung von Diphtherie-Adsorbat-Impfstoff, 2.7.8 Wirksamkeitsbestimmung von Tetanus-Adsorbat-Impfstoff

<sup>2</sup> European Pharmacopoeia 4th edition 2002 – 2.7.16 Assay of pertussis vaccine (acellular)

Die Bearbeitungsdauer für eine nationale Zulassung ist im AMG (§ 27 (1)) auf sieben Monate festgelegt. Dabei bleiben die Zeiten unberücksichtigt, die dem Antragsteller eingeräumt werden müssen, um auf eine Mängelliste der Behörde antworten zu können (AMG § 27 (2) – Fristenhemmung). In den meisten Fällen ist es dem Paul-Ehrlich-Institut möglich, diese Frist von 210 Tagen einzuhalten. Auch die später zu besprechenden europäischen Zulassungsverfahren gehen von einer Bearbeitungszeit durch die Behörde(n) von 210 Tagen aus.

Auf der Ebene der nationalen Zulassung ist das Paul-Ehrlich-Institut noch frei zu entscheiden, welche der drei Optionen, einzeln oder meist in Kombination, wahrgenommen werden. Dies ist auf der Ebene der EU-Verfahren nicht ohne weiteres möglich. Trotz mehrfacher Vorstöße – auch des PEI – sind materielle Prüfungen der Zulassungsbehörde in zentralen Verfahren gar nicht und die Prüfung beim Hersteller als GMP (Good Manufacturing Practise)-Inspektion vorgesehen, was eine andere Zielsetzung hat.

### Zentrales Zulassungsverfahren

Mit der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates<sup>3</sup> wurde die europäische Arzneimittelbehörde EMEA (European Medicines Evaluation Agency) geschaffen.

<sup>3</sup> Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (ABl. L Nr. 214 vom 24.8.1993, S. 1)

Tabelle 2

**Zentrales Zulassungsverfahren: Bewertungsbericht und Frageliste. Die Tabellen 2, 3, 4 wurden der Sammlung europäischer Rechtsvorgaben „Eudralex“ (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union) entnommen. Da keine amtliche deutsche Übersetzung vorliegt, wird der Text im englischen Original wiedergegeben**

DAY	ACTION
1	Start of the procedure
70	Assessment Reports from Rapporteur and Co-Rapporteur to CPMP members, EMEA and to the applicant
100	Comments from the CPMP members
115	Draft list of questions
120	CPMP adopts list of questions and overall conclusions to be sent to the applicant Clock stop (inspection procedure starts)
121	Submission of the responses, restart of the clock

CPMP Committee for Proprietary Medicinal Products (Ausschuss für Arzneimittel),  
EMEA European Medicines Evaluation Agency (Europäische Arzneimittelbehörde).

Diese ist nach Teil A des Anhangs zur Verordnung unter anderem zuständig für die zentrale Zulassung aller Arzneimittel, die mithilfe eines der folgenden biotechnologischen Verfahren hergestellt werden:

- ▶ rekombinante DNS-Technologien,
- ▶ kontrollierte Expression von Genen, die für biologisch aktive Proteine kodieren, in Prokaryonten und Eukaryonten, einschließlich transformierter Säugetierzellen,
- ▶ Verfahren auf der Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern.

Für Impfstoffe bedeutet dies insbesondere, dass alle Präparate, die ein oder mehrere gentechnologisch hergestellte Antigene enthalten, in jedem Fall einer zentralen Zulassung durch die EMEA unterliegen. Hier sind als Beispiel alle Kombinationsimpfstoffe zu nennen, die einen rekombinanten (rdNA) Hepatitis-B-Impfstoff enthalten, wie aktuell die beiden im Herbst 2000 zugelassenen hexavalenten Impfstoffe zur Grundimmunisierung im Kindesalter.

Darüber hinaus hat der Antragsteller nach Teil B des Anhangs für innovative Arzneimittel die Möglichkeit, für eine völlig neue Indikation auf Antrag ein zentralisiertes Verfahren zu betreiben. Für Impfstoffe wurde bisher erst einmal, im Falle eines Tumorigenimpfstoffs, von dieser Option Gebrauch gemacht.

Nach Eingang und Annahme des Antrags beruft das wissenschaftliche Gremium der EMEA, der Ausschuss für Arzneimittel (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) aus seinen Reihen einen Berichtersteller (Rapporteur) und einen Ko-Rapporteur. Der Antragsteller kann im Hinblick auf die Berichtersteller eine Präferenzliste vorlegen. Dieses Recht nimmt er in den meisten Fällen auch in Anspruch. Die Präferenzliste wird weitgehend bei der Berufung der Rapporteurs aus den einzelnen Mitgliedsländern berücksichtigt. Für den Zuständigkeitsbereich des Paul-

Ehrlich-Instituts ist dabei der Vertreter des Institutes häufig erfolgreich gewesen. Es muss aber anerkannt werden, dass die Zulassungsbehörden der Mitgliedsstaaten sich hier in einer Konkurrenzsituation befinden.

### Zeitlicher Ablauf

Der zeitliche Ablauf eines zentralen Zulassungsverfahrens ist in den Tabellen 2, 3, 4 dargestellt. Zum Ablauf die folgenden Erläuterungen: Das Verfahren beginnt mit der Zuteilung des Antrages an Rapporteur und Ko-Rapporteur. Bis zum 70. Tag des Verfahrens erstellen Rapporteur und Ko-Rapporteur einen möglichst gemeinsamen vorläufigen Bewertungsbericht, den Joint Assessment Report, der bereits eine vorläufige Liste von Fragen an den Antragsteller enthält. Beide können Experten benennen, die Teilaspekte des Zulassungsantrags bearbeiten. Dies ist in der Regel auch notwendig. Diese Experten müssen der EMEA vorab benannt werden und können diese Funktion nur erfüllen, wenn sie ihre Unabhängigkeit vom Antragsteller erklären können. Für die Bearbeitung von Impfstoffzulassungen ist es häufig schwierig, insbesondere für die Beurteilung klinischer Studien Experten zu benennen, da Fachleute, die bereits klinische Studien für den Antragsteller durchgeführt haben, nicht ohne weiteres als unabhängig akzeptiert werden. Nach Meinung des Autors muss Wissenschaftlern zugebilligt werden, auch dann

Tabelle 3

**Zentrale Zulassungsverfahren: Klärung noch offener Fragen und Entscheidung des CPMP**

DAY	ACTION
150	Joint response Assessment Report from Rapporteur and Co-Rapporteur to CPMP members, EMEA and to the applicant
170	Comments from the CPMP members
180	CPMP discussion and decision on clock stop, the applicant prepares the oral explanation Final inspection report
181	Restart the clock and oral explanation
181 to 210	Final draft of English SPC, labelling and package leaflet
by 210	Adoption of CPMP opinion

CPMP Committee for Proprietary Medicinal Products (Ausschuss für Arzneimittel),  
EMEA European Medicines Evaluation Agency (Europäische Arzneimittelbehörde),  
SPC Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale eines Produktes).

Tabelle 4

### Zentrale Zulassungsverfahren: Erstellung des Zulassungsbescheids durch die EU-Kommission

DAY	ACTION
215 at the latest	Applicant provides the CPMP members with SPC, package leaflet and labelling in the 13 languages
225	Applicant prepares final revised translations of SPC, labelling and package leaflets
230 at the latest	Applicant provides EMEA with final translations
by 240	CPMP Assessment Report to be transmitted to the applicant
by 300	Finalisation of EPAR

CPMP *Committee for Proprietary Medicinal Products (Ausschuss für Arzneimittel)*,  
 EMEA *European Medicines Evaluation Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)*,  
 SPC *Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale eines Produktes)*,  
 EPAR *European Public Assessment Report (europäischer Bewertungsbericht)*.

ihre wissenschaftlich kritische Unabhängigkeit bewahren zu können, wenn sie an anderen Studien des Antragstellers beteiligt waren. Unter Berücksichtigung des zusätzlichen Korrektivs der Prüfung durch die Fachleute der Prüfbehörde erscheint dies vertretbar.

Der gemeinsame vorläufige Bewertungsbericht geht zur Kommentierung an alle Mitgliedsstaaten. Bis zum Tag 100 können die Mitgliedsstaaten über ihre CPMP-Mitglieder zu diesem Entwurf Stellung nehmen. Daraus erstellen Rapporteur und Ko-Rapporteur bis zum 115. Tag einen Entwurf für eine Liste von Fragen an den Antragsteller. Bis zum 120. Tag wird diese Liste im CPMP angenommen und dem Antragsteller zugestellt (Consolidated List of Questions, Tabelle 2). Neben den spezifischen Fragen zu Qualität und präklinischer Sicherheit haben sich für neue Impfstoffe im Hinblick auf die Klinik zwei Frage Schwerpunkte herausgebildet. Zum einen sind dies Fragen nach Brückenstudien, die nachweisen, dass der Impfstoff in den zum Teil sehr unterschiedlichen Impfschemata der einzelnen Mitgliedsländern einsetzbar ist. Weiterhin werden Fragen zum Langzeitschutz des neuen Impfstoffs/der neuen Impfstoffkombination gestellt. Die Problematik der unterschiedlichen Impfschemata wurde teilweise so gelöst, dass zentral zugelassene Impfstoffe in ihrem Impfschema in einzelnen Mitgliedsländern von den sonst üblichen Standardschemata abweichen. Zum Beispiel wurde die bereits oben genannten hexavalenten Impfstoffe für die gesamte EU mit dem Immuni-

sierungsschema drei Impfungen im ersten Jahr und eine Auffrischimpfung im zweiten Jahr zugelassen, obwohl dies nicht dem Schema der Grundimmunisierung etwa in den skandinavischen Ländern entspricht. Die Frage nach dem Langzeitschutz eines Impfstoffes kann häufig nur über so genannte „Commitments“ beantwortet werden, in denen sich der Antragsteller verpflichtet, nach der Zulassung entsprechende Daten zur Klärung zu erheben. Mit der Zustellung der Fragenliste wird das Verfahren unterbrochen, um dem Antragsteller Gelegenheit zur Beantwortung der Fragen einzuräumen. Zur Dauer der Unterbrechung hat sich der Antragsteller zu erklären, wobei Verlängerungen der Frist möglich sind.

Mit der Vorlage der Antworten durch den Antragsteller wird das Verfahren mit dem 121. Tag fortgeführt. In dieser zweiten Runde des Verfahrens bewerten zunächst Rapporteur und Ko-Rapporteur die Antworten und mit den Ergänzungen durch alle CPMP-Mitglieder wird bis zum 180. Tag entschieden, ob eine mündliche Anhörung erforderlich ist. Spätestens bis zum 210. Tag – s. auch Fristen für nationale Verfahren – hat der CPMP unter Zugrundelegung einer abgestimmten Summary of medical Product Characteristics (SmPC oder SPC, entspricht weitgehend der Fachinformation) über den Zulassungsantrag zu entscheiden (Tabelle 3).

Nach einer endgültigen positiven Entscheidung des CPMPs erfolgt die Umsetzung der Entscheidung durch die EU-Kommission (DG III – Generaldi-

rektion 3) in eine für alle EU-Staaten unmittelbar rechtsverbindliche Zulassung. Die Umsetzung in eine nationale Zulassung ist für diese Präparate daher nicht mehr erforderlich. Für die öffentliche Information von Bedeutung ist schließlich der European Public Assessment Report (EPAR), der auf der Website der EMEA zugänglich ist und in kurzer Form die Charakteristika des Präparates darstellt (Tabelle 4).

### Verfahren zur gegenseitigen Anerkennung

Das MRF-Verfahren (Mutual Recognition Facilitation Procedure, Verfahren zur Erleichterung der gegenseitigen Anerkennung, betreut bei der EMEA durch die Mutual Recognition Facilitation Group (MRFG), ein Beratungsgremium zu Fragen dieser Verfahren, in dem alle Mitgliedsstaaten vertreten sind) wurde ursprünglich geschaffen, um EU-Mitgliedsstaaten die vereinfachte und beschleunigte Zulassung eines Impfstoffes zu ermöglichen, der bereits in einem anderen Land zugelassen wurde.

Seit 1995 gilt diese Regelung als „Kann“-Bestimmung; seit 1998 ist sie das einzig mögliche Verfahren für Impfstoffe, die bereits in einem der Mitgliedsstaaten zugelassen sind. Das MRF-Verfahren hat folgenden Ablauf (Tabelle 5):

- Der erste Schritt, die Durchführung eines nationalen Zulassungsverfahrens, wurde bereits im Kapitel „Nationales Zulassungsverfahren“ dargelegt. Das vom Antragsteller für die Erstzulassung gewählte Land ist zwangsläufig Reference-Member-State (RMS) für alle weiteren Zulassungsverfahren.
- Nach Abschluss des nationalen Zulassungsverfahrens sollten Antragsteller und RMS innerhalb von 90 Tagen die für das Verfahren notwendigen Dokumente zur gegenseitigen Anerkennung aufarbeiten, zusammenstellen und den beteiligten Mitgliedsstaaten (Concerned Member States, CMS) zustellen. Neben der Dokumentation, die der Antragsteller vorlegen muss, hat die Behörde des RMS einen ausführlichen Bewertungsbericht im gleichen Format wie für zentrale Zulassungsverfahren zu erarbeiten.
- Der Antragsteller wählt die zu beteiligenden Mitgliedsstaaten (CMS) aus. Wichtig ist bei Impfstoffen insbeson-

dere, dass vorab geklärt wird, ob die ausgewählten CMS bereit sind (klar erkennen lassen), den Impfstoff auch national einsetzen zu wollen/zu können. Stärker als in zentralen Zulassungsverfahren sind hier sehr unterschiedliche nationale Impfschemata, die Impftradition und unter Umständen auch die Bereitschaft zur Kosten-

übernahme bei zentraler Impfstoffversorgung zu berücksichtigen [1]. Die Erfahrung zeigt, dass ansonsten ein Antrag in einem CMS wenig Aussicht auf Erfolg hat. In einem Verfahren zur gegenseitigen Anerkennung kann eine Zulassung von einem CMS nur verweigert werden, wenn dieser schwerwiegende öffentliche Gesund-

heitsrisiken entgegenstehen (Serious Public Health Concerns). Daher werden solche Risiken im Verfahren als Vorwand genommen, um einen Impfstoff nicht national zuzulassen. Ob die genannten Gründe tatsächlich einen „Serious Public Health Concern“ darstellen, kann weder vom RMS noch vom Antragsteller in Frage gestellt werden. Eine Klärung wäre nur in einem Widerspruchsverfahren möglich. Bisher hat es für Impfstoffe jedoch noch kein Widerspruchsverfahren gegeben. Die Antragsteller haben es immer vorgezogen, in den Ländern, die nicht auszuräumende Bedenken geltend gemacht haben, den Antrag zurückzuziehen.

- Für die Festlegung des Zeitplans des MRF-Verfahrens ist der Tag 75 des Verfahrens von Bedeutung. Dieser muss mit dem Termin eines MRFG-Treffens bei der EMEA in London übereinstimmen, um die möglicherweise erforderliche mündlich Diskussion (Break out Session) zur Klärung offener Fragen zu erlauben.

Das Zeitablaufschaema beruht auf der eigentlich viel zu optimistischen Annahme, dass eine grundsätzliche Akzeptanz und Bereitschaft der CMS besteht, die Bewertung und Zulassungsentscheidung des RMS zu prüfen und zu übernehmen. Die Realität der Verfahren zeigt jedoch, dass eine zweite nationale Bewertung des Antrags durchgeführt wird. Die dann gegenüber dem RMS-Bericht auftretenden Diskrepanzen werden häufig als „Serious Public Health Concerns“ deklariert, es erfolgt eine Ablehnung des Zulassungsantrags. Diese Ablehnung hat gerade bei Impfstoffen unter Umständen sachfremde Hintergründe. Bezeichnend für diese Situation ist in diesem Zusammenhang die Äußerung des Vertreters eines ablehnenden Landes gegenüber dem Autor (damals in seiner Funktion als Vertreter des RMS), dass er davon ausgehe, dass der Impfstoff sicher und für die gegebenen Indikation wirksam sei (Anm.: genau das ist in einem solchen Verfahren zu beurteilen), aber er wisse nicht, wie dieser Impfstoff im nationalen Impfprogramm finanziert werden solle. Derartige Ablehnungen können nur erfolgen, weil der Begriff des „Serious Public Health Concern“ nicht eindeutig definiert ist! Um Ablehnungen in MRF-Verfahren durch einzelne CMS

Tabelle 5

### Zeitplan des Verfahren zur gegenseitigen Anerkennung (MRF-Verfahren)

#### Prozedur der gegenseitigen Anerkennung (erste nationale Zulassung)

Tage	Aktion	Bemerkung
0–210	1. nationales Zulassungsverfahren	Eigene Bearbeitung kann von anderen MS ausgesetzt werden
210 (spätestens)	Nationale Zulassung	
90 Tage	Aufbereitung der Zulassung für ein MRF-Verfahren	Auf Wunsch des Antragstellers, Antragsteller wählt CMS aus

#### Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

Ablaufstage	Aktion	Bemerkung
–10 bis 0	Prüfung der Vollständigkeit der Unterlagen durch die CMS, Validierung des Verfahrens	Validierung erfolgt automatisch: kein Kommentar bedeutet Zustimmung
Bis 50	CMS schicken ihre Stellungnahmen	Erfolgt keine Stellungnahme, gilt das Verfahren als akzeptiert
Bis 65	Antwort des Antragstellers auf Einwände der CMS	In Abstimmung mit dem RMS
75	Mündliche Diskussion bis dahin nicht geklärter Einwände	Break out Session am Sitz der EMEA
75 bis 85	Diskussion weiterhin offener Fragen zwischen Antragsteller, RMS und den betroffenen CMS	CMS soll bis spätestens zum Tag 85 seine endgültige Stellungnahme abgeben
90	Abschluss des Verfahrens durch RMS	Bis zum Tag 90 kann Antragsteller Antrag in einzelnen CMS zurückziehen, wenn nicht, startet das Widerspruchsverfahren

#### Widerspruchsverfahren

90	Anhalten der Uhr auf Bitten des Antragstellers	
Bis 150	Stellungnahme des CPMP	Primäre Entscheidung – wird Einwand des CMS als Serious Public Health Concern angenommen
Bis 210	Stellungnahme des Antragstellers und endgültige Entscheidung des CPMP	Serious Public Health Concern ausgeräumt: positive Entscheidung, wenn nicht: negative Entscheidung
Anschließend	Umsetzung der CPMP Entscheidung durch die EU-Kommission	<u>Positiv:</u> Zulassung in allen EU-Staaten <u>Negativ:</u> Rücknahme der Zulassung für alle EU-Staaten

MRF Mutual Recognition Facilitation Procedure, CMS Concerned Member States, RMS Reference Member State, EMEA: European Medicines Evaluation Agency, CPMP Committee for Proprietary Medicinal Products.

Siebenmal Stammzellen

Seit über einem Jahr wird in Deutschland intensiv darüber diskutiert, ob mit menschlichen embryonalen Stammzellen geforscht werden darf, um neue Therapien zu entwickeln. Kürzlich hat der Bundestag für einen streng reglementierten Import humaner embryonaler Stammzellen votiert.

In der Februarausgabe der Zeitschrift „Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz“ erläutern führende Experten in insgesamt 7 Beiträgen den Stand der Stammzellforschung und informieren über Grundlagen und Konzepte. Welche Stammzellen gibt es und welche Fähigkeiten haben sie? Wie unterscheiden sich adulte, somatische Stammzellen, die aus erwachsenen Geweben stammen, von embryonalen Stammzellen? Besitzen adulte und embryonale Stammzellen unterschiedliche Eigenschaften? Kommen adulte Stammzellen bereits in der Klinik zum Einsatz, fällt ihre Verwendung unter die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes?

Das „Bundesgesundheitsblatt“ ist direkt beim Springer-Verlag erhältlich ([suscription@springer.de](mailto:suscription@springer.de)). Weitere Informationen unter [www.bundesgesundheitsblatt.de](http://www.bundesgesundheitsblatt.de)

Quelle: Robert Koch-Institut, [www.rki.de](http://www.rki.de)

zu vermeiden, werden häufig schon im Vorfeld Anpassungen an mögliche zu erwartende Bedenken bezüglich der Indikationen und des Impfschemas vorgenommen. Als Beispiel seien hier Kombinationsimpfstoffe mit reduziertem Diphtheriegehalt genannt. Sie werden in den meisten europäischen Ländern erst ab einem Alter von zehn Jahren eingesetzt. Daher werden vor MRF-Verfahren die Antragsteller häufig auf die in klinischen Studien als wirksam belegte Indikation „ab dem Alter von vier Jahren“, wie es etwa die STIKO (Ständige Impfkommission) vorsieht, verzichten.

Weitere Einschränkung von Indikationen, die dem Autor medizinisch durchaus sinnvoll erscheinen, ergeben sich aus der gelegentlich sehr stringenten Auslegung der EU-Leitlinie für die klinische Prüfung neuer Impfstoffe (Note for Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines)<sup>4</sup>. Dort ist festgehalten, was zunächst vernünftig erscheint, dass nur solche Indikationen gewährt werden dürfen, die klinisch, möglichst in einem randomisierten Doppelblindversuch mit klinischem Endpunkt – wobei es eine Frage der Ethik ist, ob solche Studien immer vertretbar sind – geprüft sind. Wieder am Beispiel der (Kombinations-) Impfstoffe mit reduziertem Diphtheriegehalt bedeutet dies, dass auf die Indikation „Vervollständigung

einer unvollständigen Grundimmunisierung“ oder gar „späte Grundimmunisierung Erwachsener“ verzichtet werden muss, die in nationalen Zulassungen noch enthalten ist und war. Für beide Indikationen könnten nämlich kaum hinreichend große Probandenzahlen rekrutiert werden, um in klinischen Studien die diesbezügliche Wirksamkeit der Impfstoffe zu belegen. Damit stehen – in den zugegebenermaßen sehr seltenen Fällen für diese Indikationen – die Ärzte vor dem Dilemma einer persönlich zu verantwortenden, nicht indikationsgemäßen Anwendung der Impfstoffe (sog. „Off-Label-Use“).

Mit Abschluss des MRF-Verfahrens am Tage 90 verpflichten sich alle CMS, die an dem Verfahren teilgenommen haben und keine schwerwiegenden Einwände hatten oder, was auch möglich ist, deren Einwände während des Verfahrens ausgeräumt werden konnten, auf Basis der vereinbarten SmPC den Impfstoff binnen 30 Tagen national zuzulassen.

Fazit

Die Zulassung von Impfstoffen kann nicht mehr rein national betrachtet werden, sondern ist in ein internationales, europäisches Geflecht eingebunden, an dem das PEI als die deutsche nationale Zulassungsbehörde für Impfstoffe maßgeblich beteiligt ist. Die sich insbesondere aus der unterschiedlichen Impfradition der Mitgliedsländer ergebenden Zwänge machen aber gelegentlich Kompromisse notwendig oder engen auch die freie nationale Entscheidung der Zulassungsbehörde ein. Auch als klinisch tätiger Arzt sollte man sich dieser Zusammenhänge (und den erzielten Kompromissen) bewusst sein, was den Umgang mit den Resultaten leichter machen kann.

Literatur

1. Galazka AM, Robertson SE (1996) Immunization against diphtheria with special emphasis on immunization of adults. Vaccine 14:845–857

<sup>4</sup> Wie alle anderen Leitlinien zu Impfstoffen über die Homepage der EMEA abrufbar (<http://www.emea.eu.int/>)