

Professor Dr. med. Alfred Hildebrandt

Bonn, den 16. März 2007

Die Vorsitzende
Deutscher Bundestag
Ausschuss für Gesundheit

11011 Berlin,
Platz der Republik 1

Dienstgebäude:

Paul-Löbe-Haus, Konrad-Adenauer-Str. 1

Betrifft: Gesetzentwurf der Bundesregierung zur Errichtung einer
Deutschen Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur (DAMA -
Errichtungsgesetz)
(BT-Drs. 16/4374)

Bezug: Ihre Nachricht vom 12. März 2007 mit der Bitte um Teilnahme als
Einzelsachverständiger und um eine schriftliche Stellungnahme.

Sehr geehrte Frau Vorsitzende,

Ich nehme gerne zu dem Gesetzentwurf Stellung.¹

Als Leiter des dem aufgelösten BGA zugehörigen Arzneimittelinstitutes
von Juli 1987 bis zu dessen Umwandlung in das Bundesinstitut für
Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Jahr 1994 und als dessen
Leiter bis zum Sommer 2000 habe ich mich mit den anstehenden
Problemen des Zulassungsstaus, der Nachzulassung und insbesondere der
Arzneimittelsicherheit befassen müssen und fühle mich ausreichend
sachverständig, engagiert aber auch betroffen.

Meine Kenntnisse der gemeinschaftlichen Verfahren erwarb ich als Mitglied
des zuständigen gemeinschaftlichen Ausschusses für
Arzneimittelspezialitäten (CPMP), dem ich von 1987 bis zu meiner
Versetzung in das BMG unter Frau Fischer im Jahre 2000 angehörte. Von
1995 bis 2000 leitete ich den Unterausschuss für die Beurteilung der
Wirksamkeit von Arzneimitteln der EMEA. Die für die Zulassung von
Arzneimitteln wichtigen Fragen der Arzneimittelwirksamkeit und -
sicherheit sind mir vertraut und besonderer Schwerpunkt meines
ärztlichen Interesses bis heute geblieben.

¹ In der Kürze der zur Verfügung gegebenen Zeit bezieht sich meine Stellungnahme nur auf den Allgemeinen
Teil der Begründung bzw. des Eingangs.

Professor Dr. med. Alfred Hildebrandt

Stellungnahme

Gesetzentwurf der Bundesregierung zur Errichtung einer Deutschen Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur (DAMA - Errichtungsgesetz) (BT-Drs. 16/4374)

Gegenstand der Beratung nach Vorlage:

- **Problem:** Fehlende wettbewerbsadäquate und für die europäische Zusammenarbeit nicht genügende Rahmenbedingungen.
Ziel: Auf hohem wissenschaftlichem Niveau stehendes und an internationalen Standards ausgerichtetes Zulassungsmanagement schaffen.
Lösung: die eigenverantwortliche und nach ökonomischen Grundsätzen arbeitende Agentur an Stelle der Bundesbehörde.
Begründung: „Erhebliche Defizite im Arzneimittelzulassungssystem in Deutschland, die im Bereich des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte begründet sind.“ (Drucksache 5/07 Seite 35 (Taskforce)²
Die Umwandlung behördentypischen Vorgehens in eine stärker marktorientierte Ausrichtung, wie sie in anderen Ländern vollzogen worden sei, verbunden mit einer Neuausrichtung der Leitung (Vorstand mit medizinisch – pharmazeutischen und ökonomischen Sachverstand) sei die Lösung.

Dazu nehme ich zusammenfassend wie folgt Stellung

Ich habe Verständnis für bessere Rahmenbedingungen sowohl für die Belange der Industrie als auch für die Arbeit des Institutes.

- Das Institut arbeitet auf hohem fachlichem Niveau, das, wie überall, auch verbessert werden kann.
- Eine stärkere Berücksichtigung internationaler und wirtschaftlicher Zusammenhänge darf auch nicht am Institut vorbeigehen.

² Bericht der *taskforce* bei der Vorstellung des Berichtes gegenüber Bundeskanzler Schröder.

Das Gesundheitsministerium hat dieses beratende Gremium ins Leben berufen. Es bestand aus fünfdeutschen Pharmaunternehmen und Vertretern aus Ministerien. Das Aachener Pharmaunternehmen Grünenthal war aktiv in der Task Force zu diesem Gesetz tätig

Hierzu erklärt Professor Dr. Eric-Paul Pâques, Geschäftsführer von Grünenthal und Mitglied der Task Force: "Wir freuen uns, dass die Regierung der Empfehlung der Task Force gefolgt ist. Als deutsches forschendes und entwickelndes Pharmaunternehmen, das international tätig ist, begrüßen wir die Bemühungen der Bundesregierung, die Rahmenbedingungen für Pharmaunternehmen am Standort Deutschland zu verbessern. Die neue Agentur fördert Innovationen der pharmazeutischen Unternehmen, die uns im internationalen Wettbewerb einen entscheidenden Standortvorteil bringt." (www.grunenthal.com)

- Da der Hinweis auf internationale Standards nicht konkretisiert wird, kann ich nur zur FDA Bezug nehmen. Deren Probleme sind nachlesbar³.
- Die Zuweisung der Verantwortung für vorhandene Defizite an das BfArM alleine halte ich für unausgewogen. Das Fehlen der Mitarbeitervertretung in der Taskforce ist zu beanstanden.
- Die Optimierung der Leistung des Institutes ist auch innerhalb der vorhandenen Organisationsform zu erreichen.⁴

Die Ausgangslage: Markt und Zulassung

Das Institut und Leiter haben die primäre Aufgabe darin gesehen, nach Maßgabe der Vorschriften des AMG und entsprechender Gemeinschaftsregeln die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln zu erfüllen. Vor dem Hintergrund eines 1986 bestehenden Arzneimittelmarktes von ca. 150 000 Spezialitäten war die Herstellung einer ordnungsgemäßen Versorgung, die Reduktion des Altmarktes, die Prüfung neuer Arzneimittelanträge als auch die Sicherheit vorhandener Arzneimittel zu besorgen. Dazu gehören die inhaltlichen Schwerpunkte Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit an erster Stelle. Trotz einer starken Patientenorientierten Philosophie, ist der Dienstleistungscharakter der Aufgabe nie unterschätzt worden.

Nach neuester Information ist die Zahl der in Deutschland auf dem Markt befindlichen Arzneimittel bei 53 903.⁵ Werte zum Vergleich mit anderen Ländern der Gemeinschaft liegen mir nicht vor.

- Ein Überblick über die im Zeitraum 1986 eingegangenen Anträge und die zum gleichen Zeitpunkt abschließend bearbeiteten Anträge zeigt eine annähernd gleiche Größenordnung und fast vorhandenen Gleichstand von Ein- und Ausgängen:
- In 21 Jahren wurden ca. 55 500 Anträge gestellt und 54 000 Anträge beschieden. Das bedeutet, dass bezogen auf 365 Kalendertage, im Institut abschließend im Durchschnitt 7,05 unterschiedlichste Anträge täglich bearbeitet wurden. Die gesetzlich vorgegebene Bearbeitungszeit, die seit über 20 Jahren nicht

³ JANET REHNQUIST INSPECTOR GENERAL MARCH 2003 OEI-01-01-00590

⁴ **Pressemitteilung** 21.07.2005 - Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung
Umstrukturierung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte abgeschlossen. Patientenschutz hat Priorität. Die im vergangenen Jahr konsequent eingeleitete umfassende Neustrukturierung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist im Juli 2005 weitgehend abgeschlossen worden. Der Staatssekretär im Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, Klaus Theo Schröder betonte: "Die Reorganisation schafft effizientere Strukturen, die den Anforderungen einer modernen Zulassungsbehörde entsprechen. Künftig wird die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln schneller und termingerechter erfolgen können. Ein Vorteil für die Unternehmen, denn sie sparen Zeit und Geld.

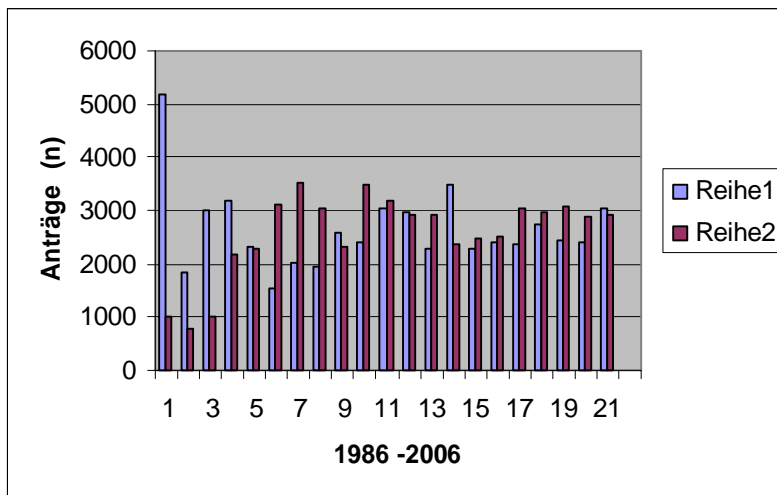
⁵ Statistik BfArM Homepage.

verändert wurde, beträgt maximal ca. 210 Kalendertage. Demnach wurden in der vorgegebenen Zeit von 7 Monaten 1480 Anträge bearbeitet und 1520 in der gleichen Zeit angenommen. Die Differenz von 40 Anträgen in einer gesetzlich vorgesehenen Frist von 7 Monaten multipliziert mit der Anzahl von 36 Siebenmonatscyclen in 21 Jahren ergibt die durchschnittliche Zahl der offenen Anträge; das sind 1440 oder 2,5% der Eingänge aus 21 Jahren. Diese theoretische Wert variiert vom tatsächlichen ⁶.

Zulassungsstatistik BfArM 1986-2006

Jahr	Eingänge	Ausgänge
86	5187	1017
87	1834	787
88	2982	1013
89	3199	2162
90	2327	2287
91	1552	3094
92	2018	3513
93	1955	3035
94	2599	2314
95	2397	3503
96	3042	3180
97	2945	2927
98	2277	2920
99	3476	2365
0	2296	2490
1	2411	2515
2	2364	3056
3	2755	2980
4	2446	3089
5	2400	2874
6	3021	2907
Summe	55483	54028

⁶ Laut BfArM Statistik lagen im Institut zum 1. Januar d. J. 3029 offene Anträge vor. Das sind 5%. Der Unterschied ergibt sich durch evtl. Doppelzählungen.



Reihe 1 Eingang (blau)

Reihe 2 Ausgang (rot)

Die Bearbeitung der Anträge in den Jahren 1986 - 1990 hatte eine negative Bilanz. Die Masse der Eingänge in 1986 führte zu einem Zusammenbruch schon alleine der formalen Bearbeitung des damaligen sehr kleinen Stabes an Mitarbeitern. Die Bilanz verbesserte sich Mitte der Neunziger Jahre trotz eines stets hohen Antrageingangs.

Die Bilanz von 21 Jahren ist annähernd ausgeglichen. Das heißt, dass im Durchschnitt, aber auch nur im Durchschnitt, das Institut die Antragsbearbeitungsfrist so gut wie einhält. Dem Anspruch des Antragstellers entspricht eine solche Mittelwertdarstellung nur dann, wenn dessen Antrag innerhalb der vorgegebenen gesetzlichen Fristen liegt. Das wird gegenwärtig nicht geleistet. Eine Synchronisation von Eingang und Start der Bearbeitung ist nur in Teilen erreicht. Sie kann, solange aus öffentlichem Interesse Prioritäten gesetzt werden müssen (§28.3a AMG), nicht erreicht werden.

Auch die Bündelung annähernd gleich oder gleich schnell zu bearbeitender Anträge führt zu einer Störung eingangsgetreuer Vorgehensweise. Bei kritischen Risikoproblemen kann das ebenfalls eintreten.

Gegenwärtige Situation

- Von den zum Jahresbeginn noch offenen ca. 3000 Anträgen sind 12,5% neue Stoffe im Sinne des § 48 Abs. 1 S. 1 AMG, 8,5% Parallelimporte und sonstige Verfahren und 80% Anträge zur Zulassung bekannter Stoffe⁷.

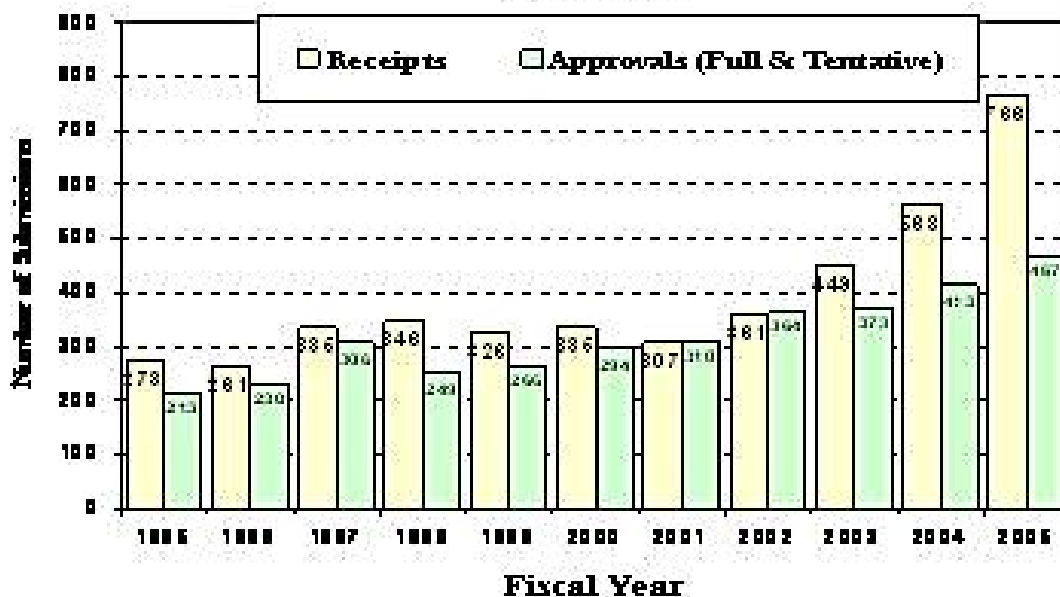
Das Engagement der Generikahersteller macht sich an dieser Tatsache fest. Eine Steigerung ihres Anteils wäre nur durch Hintanstellung anderer

⁷ Das Interesse und die herbe Kritik am Institut der Generikahersteller machen sich an diesem hohen Anteil fest.

Verfahren möglich. Das würde ein besonderes öffentliches Interesse bedingen. Das AMG gibt dem Institut im §28.3a AMG diese Möglichkeit. Öffentliches Interesse liegt bisher nur bei Verfahren mit neuen Stoffen oder Indikationen vor und ermöglicht für diese die beschleunigte Zulassung unter Auflagenerteilung. Das ist wo anders nicht besser; vor allem nicht in den USA:

Office of Generic Drugs

Comparison of Receipts and Approvals of ANDA Applications



Das US Office for Generic Drugs verzeichnet seit etwa dem Jahr 2000 einen erheblichen Anstieg von Eingängen von Anträgen zur Zulassung von Generika.

Der Anteil der zugelassenen Anträge mit bekannten Stoffen dagegen in Deutschland, bezogen auf die Gesamtzahl zugelassener Anträge, repräsentiert immerhin als Durchschnittswert (berechnet aus 12 Jahren (1995-2006)) ca. 82%. Dieser Anteil ist ziemlich konstant. Für 2006 waren das von 2931 zugelassenen Anträgen 2515 Anträge mit bekannten Stoffen (86%). (Statistik BfArM).

Anträge auf Neue Mittel.

Die Bearbeitung neuer Stoffe hat Priorität; das wird möglicherweise nicht ausreichend vermittelt.

Um neue Arzneimittel beschleunigt auf den Markt zu bringen, hat die FDA alle Anträge auf neue Stoffe oder zur Zulassung neuer Indikationen prioritär behandelt und lässt diese innerhalb von 6 Monaten zu. Die Zulassungszeiten für weniger im öffentlichen Interesse liegenden Mittel haben eine durchschnittliche Bearbeitungszeit von 13 Monaten und mehr. Eine konsequente Vorgehensweise in Deutschland entsprechend der US Situation ermöglicht §28.3a AMG (s.o.).

Die FDA bemüht sich, wie andere internationale Einrichtungen um eine Verbesserung ihrer Arbeitssituation:

FDA is highly responsive to the time goals required under the Prescription Drug User Fee Act and the FDA Modernization Act. In 1993, median total approval time for CDER was 27 months for standard NDAs classified as new molecular entities; in 2001, it was 19 months.

But workload pressures increasingly challenge the effectiveness of the review process

Einen Eindruck vom Umfang der Menge an Informationen, die mit einem Antrag für Industrie und Institut verbunden sind s. u.⁸ ist das Angebot einer auf Datentransfer spezialisierten Firma an Pfizer zur Beherrschung der Datenmenge.

Erhöhung des Umsatzes?

Ein erhöhter Durchsatz käme den Antragstellern zu Gute. Dieses soll durch effizientes ökonomisches Management geschehen. Die Frage, ob dazu an Stelle einer selbstständigen oberen Bundesoberbehörde eine eigenständige Agentur erforderlich ist, halte ich für sekundär. Wichtig ist eine Aufgabe gerechte Ausstattung und ein Umfeld, das dem BfArM zur konsistenten Arbeit fehlte.

Zur Darstellung der immer wieder problematischen Bedingungen, die zu Einbrüchen der Zulassungsarbeit führte, sind die wichtige Ereignisse, die die Arbeit in der vergangenen Zeit störten und die Mitarbeiter verunsicherten, den Zulassungszahlen in den verschiedenen Jahren in der Tabelle zeitlich zugeordnet. Eine ähnliche Zuordnung von AMG – Novellierungen zu der Höhe der Antrageingänge würde den Bezug zwischen Beidem ebenfalls verdeutlichen.

Man sollte endlich das Institut das in Ruhe machen lassen, was es kann: Auf hohem fachlichen Niveau Dienstleistung erbringen.

Bonn, 16. März 2007

(Prof. Dr. med. Alfred Hildebrandt)

⁸ DocCon solution for ultra-fast electronic submission of new drug applications

Markham 06 October 1998 *Three firms have come together to help the Pfizer pharmaceutical company with the development of a cost-effective solution for the conversion of documents to electronic formats. The so-called DocCon application will be used for the internal review of new drug applications as well as for their submission to the US government's Food and Drug Administration (FDA). To this purpose, Platform Computing has delivered the LSF Suite analysis and workload management software to harness the power of Compaq's Windows NT based workstations' cluster, whereas Infodata Systems has provided vast expertise in organizing the workflow for both electronic document creation and management. **The DocCon solution will allow Pfizer to process 60.000 pages in 24 hours***

87	787	Wechsel in der Institutsleitung
88	1013	
89	2162	
90	2287	
91	3094	
		Unterstützung der Zulassung durch erfahrene Mitarbeiter des IfAR (Ehem.
92	3513	DDR Arzneimittelinstitut)
93	3035	
94	2314	Untersuchungsausschuss Ende BGA
95	3503	
96	3180	
97	2927	
98	2920	Umzugsvorbereitung
99	2365	Umzugsbeginn
0	2490	Wechsel der Leitung
		Umzug
		Mitarbeitertausch
1	2515	und Neubau
2	3056	
3	2980	
4	3089	Wechsel der Leitung
5	2874	
6	2907	DAMA Diskussion