

**Leitlinie zu verschiedenen Aspekten der Anwendung von Artikel 8 Absätze 1 und 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000: Beurteilung der Ähnlichkeit von Arzneimitteln mit zugelassenen Arzneimitteln für seltene Leiden, für die Marktexklusivität gewährt wurde, und Anwendung der Ausnahmeregelungen von dieser Marktexklusivität**

(2008/C 242/08)

### 1. EINLEITUNG

Gemäß Artikel 8 Absatz 5 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 muss die Kommission ausführliche Leitlinien für die Anwendung von Artikel 8 der genannten Verordnung erstellen. Mit der vorliegenden Leitlinie, die eine Anleitung für die Anwendung von Artikel 8 Absätze 1 und 3 der Verordnung enthält, wird dieser Anforderung teilweise entsprochen.

Diese Leitlinie ist im Zusammenhang mit folgenden Texten zu lesen:

- Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden,
- Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission zur Festlegung von Bestimmungen für die Anwendung der Kriterien für die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden und von Definitionen für die Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“,
- Mitteilung der Kommission über die Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden <sup>(1)</sup>, im Folgenden „Mitteilung der Kommission“ genannt.

Gemäß Artikel 8 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 gilt: Wurde ein Arzneimittel für seltene Leiden entweder auf dem Weg des zentralisierten Verfahrens oder von allen Mitgliedstaaten zugelassen, dürfen die Gemeinschaft und die Mitgliedstaaten während der nächsten zehn Jahre **weder einen anderen Zulassungsantrag für ein ähnliches Arzneimittel** für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet **annehmen** oder eine entsprechende Zulassung erteilen noch einem Antrag auf Erweiterung einer bestehenden Zulassung stattgeben (darin besteht die so genannte **Marktexklusivität für zehn Jahre** <sup>(2)</sup>). Die Fälle „Zulassungsantrag“ und „Antrag auf Erweiterung einer bestehenden Zulassung“ werden im Folgenden unter dem Begriff „Zulassungsantrag“ subsumiert.

Hinsichtlich Artikel 8 Absatz 1 enthält die vorliegende Leitlinie eine Anleitung zu folgenden Fragen:

Anhand welcher Kriterien ist die Ähnlichkeit von Arzneimitteln zu beurteilen? Siehe dazu Abschnitt 2.

Nach welchem Verfahren wird die Ähnlichkeit von den zuständigen Behörden beurteilt? Siehe dazu Abschnitt 3.

In Artikel 8 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 werden drei Arten von Ausnahmen von der in Artikel 8 Absatz 1 dieser Verordnung vorgesehenen Marktexklusivität beschrieben: a) bei Zustimmung des ersten Zulassungsinhabers, b) wenn der erste Zulassungsinhaber das Arzneimittel nicht in ausreichender Menge liefern kann, oder c) wenn das zweite Arzneimittel siche-

rer, wirksamer oder unter anderen Aspekten klinisch überlegen ist.

Hinsichtlich Artikel 8 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 enthält die vorliegende Leitlinie eine Anleitung zur folgenden Frage:

Nach welchem Verfahren wird beurteilt, ob eine der Ausnahmeregelungen gilt? Siehe dazu Abschnitt 3.

### 2. ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE FÜR DIE BEURTEILUNG DER ÄHNLICHKEIT

In Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 sind folgende Definitionen festgelegt:

- ein „ähnliches Arzneimittel“ ist ein Arzneimittel, das einen **ähnlichen Wirkstoff** oder mehrere **ähnliche Wirkstoffe** enthält wie ein derzeit zugelassenes Arzneimittel für seltene Leiden, das für **dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet** bestimmt ist,
- ein „ähnlicher Wirkstoff“ ist ein identischer Wirkstoff oder ein Wirkstoff mit denselben **Hauptmerkmalen der Molekülstruktur** (dies betrifft jedoch nicht notwendigerweise alle Strukturmerkmale) und mit **demselben Wirkungsmechanismus**. Anschließend sind in der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 eine Reihe konkreter Beispiele aufgeführt,
- ein „Wirkstoff“ ist ein Stoff mit physiologischer oder pharmakologischer Wirkung.

Ausgehend von den Definitionen nach Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 sind bei der Beurteilung der Ähnlichkeit von zwei Arzneimitteln nach Artikel 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 die Hauptmerkmale der Molekülstruktur, der Wirkungsmechanismus und das therapeutische Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. Unterscheiden sich zwei Arzneimittel erheblich in Bezug auf eines oder mehrere dieser Kriterien, können sie nicht als ähnlich gelten. In der Folge wird noch genauer auf diese drei Kriterien eingegangen.

Die internationalen Freinamen (INN) können erste Anhaltspunkte für eine Beurteilung der Ähnlichkeit von Molekülstrukturmerkmalen und Wirkungsmechanismus geben. Im INN-System können die Namen von pharmakologisch miteinander verwandten Stoffen ihre Verwandtschaft durch Verwendung eines gemeinsamen Suffixes bzw. Wortteils anzeigen.

#### 2.1. Übereinstimmung der Hauptmerkmale der Molekülstruktur

Folgende allgemeine Erwägungen sind zu berücksichtigen, wenn man die Molekularstrukturmerkmale des Wirkstoffs beurteilt (bei Makromolekülen, insbesondere komplexen biologischen Arzneimitteln, sind möglicherweise nicht alle diese Erwägungen zutreffend).

<sup>(1)</sup> ABL C 178 vom 29.7.2003, S. 2.

<sup>(2)</sup> In der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABL L 378 vom 27.12.2006, S. 1) ist vorgesehen, dass für Arzneimittel, die als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen sind, die zehnjährige Frist nach Artikel 8 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 auf zwölf Jahre verlängert wird, sofern sie bestimmte in der Kinderarzneimittel-Verordnung aufgeführte Kriterien erfüllen (vgl. Artikel 37 dieser Verordnung).

Der Antragsteller sollte die vorgeschlagene Molekülstruktur mit folgenden Mitteln nachweisen:

- soweit dies möglich ist, sollte er die Belege zur Demonstration der Struktur in eindeutigen zwei- und dreidimensionalen grafischen Darstellungen zusammenfassen,
- soweit dies möglich ist, sollte er den Wirkstoff präzise beschreiben und dabei eine systematische Terminologie, z. B. die der IUPAC-<sup>(1)</sup> oder CAS-<sup>(2)</sup>-Nomenklatur, verwenden,
- sofern es einen empfohlenen internationalen Freinamen (INN) für die Wirkstoffe gibt, sollte der Antragsteller die Strukturangaben und Berichte der WHO vorlegen.

Wird eine der genannten Informationen nicht vorgelegt oder ist sie nicht verfügbar, so ist dies zu begründen.

Die Hauptmerkmale der Molekülstruktur des Arzneimittels sollten anhand von Belegen beschrieben und mit jenen des zugelassenen Arzneimittels für seltene Leiden verglichen werden. Es ist darauf hinzuweisen, dass manche festgestellten Strukturunterschiede im kristallinen Zustand des Moleküls (d. h. bei Betrachtung der Röntgen-Ergebnisse) größer erscheinen können. Da Moleküle ihre biologische Wirkung jedoch erst im gelösten Zustand entfalten, müssen sich die im kristallinen Zustand festgestellten Unterschiede für die Beurteilung der Ähnlichkeit nicht unbedingt als relevant erweisen.

Für die Messung des Ähnlichkeitsgrads zwischen Molekülen können auch Software-Anwendungen verwendet werden; viele von ihnen verfügen über eine „Ähnlichkeitssuche“, mit der man Moleküle erkennen kann, die Gemeinsamkeiten oder Ähnlichkeiten im Molekularaufbau aufweisen (zwei- oder dreidimensional).

## 2.2. Übereinstimmung des Wirkungsmechanismus

Der **Wirkungsmechanismus** eines Wirkstoffs ist die Funktionsbeschreibung der Wechselwirkung des Stoffs mit einem pharmakologischen **Ziel**, die eine pharmakodynamische **Wirkung** hervorruft. Sollte der Wirkungsmechanismus nicht vollständig bekannt sein, muss der Antragsteller nachweisen, dass die beiden Wirkstoffe nicht über dieselben Mechanismen wirken.

Zwei Wirkstoffe gelten nur dann als Wirkstoffe mit **demselben Wirkungsmechanismus**, wenn *beide* dasselbe pharmakologische Ziel und dieselbe pharmakodynamische Wirkung haben.

Für den Wirkungsmechanismus sind folgende Unterschiede zwischen zwei Stoffen ohne Bedeutung:

- beim Verabreichungsweg,
- bei den pharmakokinetischen Eigenschaften,
- bei der Wirkstärke, oder
- bei der Gewebeverteilung des Ziels.

Bei einem Pro-Pharmakon geht man davon aus, dass es denselben Wirkungsmechanismus hat wie sein aktiver Metabolit.

<sup>(1)</sup> IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry): Internationale Union für reine und angewandte Chemie.

<sup>(2)</sup> CAS (Chemical Abstracts Service): Unterabteilung der American Chemical Society.

Ein **pharmakologisches Ziel** ist in der Regel ein Rezeptor, ein Enzym, ein Kanal, Träger oder intrazellulärer Kopplungsvorgang.

Die **pharmakodynamische Wirkung** ist die Wirkung des Wirkstoffs auf den Körper (z. B. Bradykardie). Bei der Bewertung der Ähnlichkeit des zweiten Arzneimittels mit einem zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden entspricht die pharmakodynamische Wirkung, die für den „Wirkungsmechanismus“ maßgeblich ist, der *primären* pharmakodynamischen Wirkung des Wirkstoffs, die das therapeutische Anwendungsgebiet bestimmt.

Zwei Stoffe mit demselben pharmakologischen Ziel können eine unterschiedliche pharmakodynamische Wirkung erzeugen, je nachdem, wo das Ziel liegt oder ob das Ziel aktiviert oder gehemmt wird.

Zwei Wirkstoffe mit derselben pharmakodynamischen Wirkung können auch auf verschiedene pharmakologische Ziele wirken. Falls diese beiden Wirkstoffe auf mehrere Ziele wirken (einschließlich Subtypen desselben Rezeptors) und *mindestens auf ein gleiches Ziel wirken*, ist zu prüfen, ob das (die) gemeinsame(n) Ziel(e) die primären pharmakodynamischen Wirkungen erklärt (erklären), die das therapeutische Anwendungsgebiet bestimmen <sup>(3)</sup>.

## 2.3. Übereinstimmung des therapeutischen Anwendungsgebiets

Das therapeutische Anwendungsgebiet eines Arzneimittels für seltene Leiden ist in der Zulassung festgelegt und muss zu dem (unter Umständen erweiterten) seltenen Leiden gehören, für das das Arzneimittel ausgewiesen wurde (vgl. Abschnitt C Ziffer 1 der Mitteilung der Kommission).

Hat ein Arzneimittel für seltene Leiden eine Zulassung für ein Anwendungsgebiet erhalten, das einem Subtyp des ausgewiesenen Leidens entspricht, muss in einem Antrag auf Zulassung eines zweiten Arzneimittels, das auf ein anderes therapeutisches Anwendungsgebiet und damit auf einen anderen Subtyp desselben ausgewiesenen Leidens ausgerichtet ist, dargelegt werden, dass der Unterschied zwischen diesen beiden Subtypen klinisch relevant ist. Überschneiden sich die Zielpopulationen von zwei angeblich unterschiedlichen therapeutischen Anwendungsgebieten, muss der zweite Antragsteller der Behörde in einer Schätzung angeben, für wie umfangreich er diese Überschneidung hält. Der Umfang dieser Überschneidung ist für die Behörde ein maßgeblicher Faktor bei der Beurteilung, ob die beiden therapeutischen Anwendungsgebiete wie behauptet verschieden sind.

## 3. VERFAHREN ZUR BEURTEILUNG DER FRAGE, OB EINE ÄHNLICHKEIT VORLIEGT, UND ZUR ANWENDUNG EINER DER AUSNAHMEREGLUNGEN NACH ARTIKEL 8 ABSATZ 3

### 3.1. Die zuständige Behörde

Gemäß Artikel 8 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 dürfen **die Gemeinschaft und die Mitgliedstaaten** zehn Jahre lang keinen Zulassungsantrag für ein Arzneimittel („zweites Arzneimittel“) annehmen, das einem zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden („erstes Arzneimittel“) ähnlich ist.

<sup>(3)</sup> So würde man davon ausgehen, dass Atenolol und Propranolol denselben Wirkungsmechanismus hinsichtlich ihrer Indikation bei Bluthochdruck haben, selbst wenn sie unterschiedliche Selektivität und Wirkstärke in Bezug auf die  $\beta_1$ -Rezeptoren und die  $\beta_2$ -Rezeptoren aufweisen. Andererseits würde man beispielsweise Carvedilol und Metoprolol nicht denselben Mechanismus zuschreiben, denn obwohl sie beide die  $\beta$ -Rezeptoren blockieren, unterscheiden sich ihre Wirkungsmechanismen allerdings bei der Behandlung einer schweren kongestiven Herzinsuffizienz, weil Carvedilol zusätzlich die  $\alpha$ -Rezeptoren blockiert.

Welche Behörde dafür zuständig ist zu beurteilen, ob diese Ähnlichkeit vorliegt und ob gegebenenfalls die Kriterien für eine der Ausnahmeregelungen gemäß Artikel 8 Absatz 3 erfüllt sind („zuständige Beurteilungsbehörde“), hängt davon ab, welcher Weg für die Zulassung des zweiten Arzneimittels eingeschlagen wurde. Das zweite Arzneimittel kann entweder über die Mitgliedstaaten (ausgenommen Arzneimittel für seltene Leiden<sup>(1)</sup>) oder auf dem Weg des zentralisierten Verfahrens (sowohl Arzneimittel für seltene Leiden als auch andere) zugelassen werden.

Bei über das **zentralisierte** Verfahren gestellten Zulassungsanträgen für ein zweites Arzneimittel, das mit einem zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden verglichen werden soll, ist die Agentur die zuständige Beurteilungsbehörde.

Wird der Zulassungsantrag auf dem Wege des Verfahrens **in den Mitgliedstaaten**, des Verfahrens der **gegenseitigen Anerkennung** oder des **dezentralisierten** Verfahrens gestellt, ist (sind) die betreffende(n) zuständige(n) nationale(n) Behörde(n) die zuständige(n) Beurteilungsbehörde(n).

### 3.2. Validierung

Wer einen Antrag auf Zulassung eines („zweiten“) Arzneimittels stellt, das möglicherweise einem zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden (dem „ersten“ Arzneimittel) ähnelt, muss sachdienliche Unterlagen vorlegen, aus denen seine Einschätzung der Ähnlichkeit des zweiten Arzneimittels mit dem ersten Arzneimittel hervorgeht, und er muss gegebenenfalls begründen, warum eine der Ausnahmeregelungen gemäß Artikel 8 Absatz 3 zutrifft (vgl. Abschnitt 3.3 „Vom Antragsteller vorzulegende Informationen“ und Abschnitt 3.4 „Ermittlung von relevanten Arzneimitteln“).

Die zuständige Beurteilungsbehörde validiert den Antrag für das zweite Arzneimittel, wenn diese Unterlagen/Begründung dem Antrag beiliegen/beiliegt. Antragsteller sollten wissen, dass eine Validierung aus einer formalen Überprüfung (ob alle einschlägigen Unterlagen vorgelegt wurden) besteht, dass daraus jedoch keine Schlüsse über das Ergebnis der inhaltlichen Prüfung des Antrags gezogen werden können.

Bezieht sich der Antrag auf ein Generikum, ist von einer Ähnlichkeit auszugehen. Der Antrag kann somit nur dann vor Ablauf der Gültigkeitsdauer der Marktexklusivität validiert werden, wenn ihm eine Begründung beiliegt, warum eine der Ausnahmeregelungen gemäß Artikel 8 Absatz 3 gilt.

### 3.3. Vom Antragsteller vorzulegende Informationen

Informationen über die Frage einer möglichen „Ähnlichkeit“ und gegebenenfalls über die Begründung, warum eine der Ausnahmeregelungen gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 gilt, sollten in Modul 1.7 des Zulassungsantrags aufgenommen werden.

#### 3.3.1. Ähnlichkeit

In Bezug auf die **Ähnlichkeit** sollte in Modul 1.7.1 ein Bericht aufgenommen werden, in dem das Arzneimittel mit zugelassenen Arzneimitteln für seltene Leiden unter dem Gesichtspunkt

<sup>(1)</sup> Mit Wirkung vom 20. November 2005 dürfen Arzneimittel, die für seltene Leiden ausgewiesen wurden, nur noch über das zentralisierte Verfahren zugelassen werden (Artikel 3 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004). Die Zulassung eines zweiten Arzneimittels kann daher nur noch dann über die Mitgliedstaaten erfolgen, wenn es sich dabei nicht um ein Arzneimittel für seltene Leiden handelt.

der Ähnlichkeit gemäß Artikel 3 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 verglichen wird und in dem festgestellt wird, ob eine Ähnlichkeit gegeben ist oder nicht; dabei wird die Ähnlichkeit anhand der folgenden drei Kriterien beurteilt:

- Merkmale der Molekülstruktur,
- Wirkungsmechanismus, und
- therapeutisches Anwendungsgebiet.

Die beiden erstgenannten Kriterien sollten besonders ausführlich erläutert werden. Führt der Antragsteller an, dass die beiden Arzneimittel nicht ähnlich sind, sollte er dies entsprechend begründen.

#### 3.3.2. Ausnahmeregelungen

Als Nachweis dafür, dass **eine der Ausnahmeregelungen** nach Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben a bis c derselben Verordnung gilt, sollten jeweils folgende Unterlagen in Modul 1.7.2 aufgenommen werden:

##### 3.3.2.1. Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe a

Hat der Inhaber der Zulassung für das zuerst als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesene Arzneimittel dem zweiten Antragsteller seine **Zustimmung** gegeben:

Ein unterzeichnetes Schreiben des Inhabers der Zulassung des als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesenen Arzneimittels, in dem er/sie seine/ihre Zustimmung dazu erklärt, dass der zweite Antragsteller einen Zulassungsantrag gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 stellt.

##### 3.3.2.2. Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe b

Kann der Inhaber der Zulassung für das zuerst als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesenen Arzneimittels das Arzneimittel **nicht in ausreichender Menge liefern**:

Ein Bericht, in dem dargelegt wird, warum die Lieferung des zugelassenen Arzneimittels für seltene Leiden als unzureichend gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe b der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 betrachtet wird.

Darin sollte ausführlich auf den Versorgungsengpass eingegangen werden und es sollte erklärt werden, warum der Bedarf der Patienten in dem entsprechenden therapeutischen Anwendungsgebiet nicht gedeckt werden kann. Alle Aussagen sind durch qualitative und quantitative Angaben zu belegen.

##### 3.3.2.3. Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe c

Kann der zweite Antragsteller in seinem Antrag nachweisen, dass das zweite Arzneimittel, obwohl es dem bereits zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden ähnlich ist, sicherer, wirksamer oder unter anderen Aspekten **klinisch überlegen** ist:

Ein kritischer Bericht, in dem begründet wird, warum das zweite Arzneimittel als dem zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden „klinisch überlegen“ gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe b der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 gilt.

Der Bericht sollte einen Vergleich der beiden Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt der „klinischen Überlegenheit“ gemäß Artikel 3 Absatz 3 Buchstabe d der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 beinhalten und insbesondere Bezug nehmen auf:

- die Ergebnisse klinischer Studien,
- die Fachliteratur.

### 3.4. Ermittlung von für die Ähnlichkeitsprüfung relevanten Arzneimitteln

Bei sämtlichen Zulassungsanträgen sollte die zuständige Beurteilungsbehörde überprüfen, welche zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden zur Beurteilung einer möglichen Ähnlichkeit berücksichtigt werden müssen. Diese Prüfung sollte als erster Schritt noch vor der Validierung des Antrags erfolgen.

Stellt eine zuständige Beurteilungsbehörde eine mögliche Ähnlichkeit fest, auf die der Antragsteller vor der Validierung nicht eingegangen ist, wird der Antragsteller aufgefordert, Informationen über die „Ähnlichkeit“ und gegebenenfalls eine der Ausnahmeregelungen nach Artikel 8 Absatz 3 in den Antrag aufzunehmen. Die Validierung des Antrags erfolgt erst dann, wenn der Antragsteller entweder in einem Bericht begründet, warum keine Ähnlichkeit vorliegt, oder mit Informationen belegt, dass eine der Ausnahmeregelungen nach Artikel 8 Absatz 3 zutrifft (siehe Ziffer 3.3 „Vom Antragsteller vorzulegende Informationen“).

Da zwischen der Validierung eines Antrags und der Annahme des Gutachtens/Erteilung einer Zulassung viel Zeit vergehen kann, sollte die zuständige Beurteilungsbehörde vor Erteilung/Änderung der Zulassung erneut prüfen, ob es möglicherweise ähnliche Arzneimittel für seltene Leiden gibt, denn in der Zwischenzeit könnten in demselben therapeutischen Anwendungsgebiet neue Arzneimittel als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen worden sein.

Beim **zentralisierten Verfahren** wiederholt die Agentur die Prüfung auf möglicherweise ähnliche Arzneimittel für seltene Leiden, bevor der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein befürwortendes Gutachten abgibt. Werden weitere möglicherweise ähnliche Arzneimittel ermittelt, wird der Antragsteller aufgefordert, weitere relevante Unterlagen zu dieser Ähnlichkeit (sowie gegebenenfalls Unterlagen, die belegen, dass eine der Ausnahmeregelungen nach Artikel 8 Absatz 3 zutrifft) vorzulegen. Die Verfahrensfristen werden bis zur Vorlage dieser Unterlagen ausgesetzt.

Sollte die Europäische Kommission im Verlauf des Verfahrens zur Vorbereitung einer Zulassungsentscheidung auf ein neues möglicherweise ähnliches Arzneimittel stoßen, kann sie das Gutachten des CHMP zur weiteren Bewertung wieder an die Agentur verweisen.

### 3.5. Verfahren zur Beurteilung der Ähnlichkeit und zur Anwendung der Ausnahmeregelung aufgrund „klinischer Überlegenheit“

Nach Ermittlung der für die Ähnlichkeitsprüfung erforderlichen relevanten Arzneimittel leitet die zuständige Beurteilungsbehörde das Verfahren zur Beurteilung der Ähnlichkeit sowie, sofern sie die Ähnlichkeit als gegeben ansieht, das Verfahren zur Beurteilung der Frage ein, ob die Voraussetzungen für eine Ausnahme gemäß Artikel 8 Absatz 3 gegeben sind.

Die zuständige Beurteilungsbehörde sollte die „Ähnlichkeit“ und gegebenenfalls die Anwendbarkeit der Ausnahmeregelung

aufgrund „klinischer Überlegenheit“ parallel zur Bewertung von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels beurteilen.

Kommt die zuständige Beurteilungsbehörde bereits bei dieser Bewertung von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit zu dem Schluss, dass eine Ähnlichkeit zwischen dem bewerteten Arzneimittel und einem zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden besteht, wird der Antragsteller zu diesem Zeitpunkt aufgefordert zu begründen, warum eine der Ausnahmen nach Artikel 8 Absatz 3 vorliegt.

#### 3.5.1. Zentralisiertes Verfahren

Die Stellungnahme des CHMP zur „Ähnlichkeit“ und gegebenenfalls zur „klinischen Überlegenheit“ sind Bestandteil der Gesamtstellungnahme zu Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit. Wird die klinische Überlegenheit beurteilt, ist die Grundlage für die klinische Überlegenheit im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht zu beschreiben.

#### Überprüfung der Stellungnahme des CHMP

Hat der CHMP die Beurteilung der Ähnlichkeit und gegebenenfalls der Frage, ob die Kriterien für eine Ausnahme aufgrund „klinischer Überlegenheit“ erfüllt sind, abgeschlossen, kann der Antragsteller eine Überprüfung der Stellungnahme des CHMP gemäß den Grundsätzen nach Artikel 9 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 beantragen.

Wissenschaftliche Beratung oder Unterstützung bei der Erstellung des Prüfplans im Zusammenhang mit der Ähnlichkeit und der klinischen Überlegenheit

Antragsteller die ein Arzneimittel entwickeln wollen, das einem Arzneimittel für seltene Leiden ähnlich sein könnte, können den CHMP um wissenschaftliche Beratung (oder Unterstützung bei der Erstellung des Prüfplans) ersuchen. In diesem Beratungsersuchen muss der Antragsteller seine Auffassung über die Ähnlichkeit dokumentieren und gegebenenfalls begründen, warum eine der Ausnahmen vorliegt.

Will sich der Antragsteller auf die Ausnahmeregelung aufgrund „klinischer Überlegenheit“ berufen, kann und sollte er wissenschaftliche Beratung oder Unterstützung bei der Erstellung des Prüfplans in Anspruch nehmen, um sicherzustellen, dass die Studie(n) sich für den Nachweis der klinischen Überlegenheit eignen.

#### 3.5.2. Verfahren in den Mitgliedstaaten, Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisiertes Verfahren

Es wird ausdrücklich empfohlen, dass die nationale Beurteilungsbehörde, die in einem nationalen Verfahren, einem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder einem dezentralisierten Verfahren zuständig ist, die Agentur informiert, sobald eine mögliche Ähnlichkeit mit einem zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden festgestellt wird. Um eine gemeinschaftsweit einheitliche Beurteilung der Ähnlichkeit und der klinischen Überlegenheit sicherzustellen, wäre ein Konsultationsprozess zwischen dem CHMP der Agentur und der nationalen Behörde ratsam.

In sämtlichen Fällen sollte die Agentur über die Schlussfolgerungen der nationalen Behörde in Bezug auf die Ähnlichkeit und gegebenenfalls die klinische Überlegenheit informiert werden.

### 3.6. Verfahren zur Anwendung der Ausnahmeregelung aufgrund eines Lieferengpasses

Als Voraussetzung für die Inanspruchnahme der Ausnahmeregelung nach Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe b der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (der Inhaber der Zulassung für das zuerst als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesene Arzneimittel kann das Arzneimittel nicht in ausreichender Menge liefern) muss der Antragsteller, der den Antrag für das zweite Arzneimittel stellt, der zuständigen Beurteilungsbehörde einen Bericht vorlegen, in dem er diese Ausnahme begründet (siehe Ziffer 3.3 „Vom Antragsteller vorzulegende Informationen“).

Die zuständige Beurteilungsbehörde sollte den Bericht des Antragstellers den (anderen) Mitgliedstaaten zur Stellungnahme übermitteln. Außerdem sollte sich die zuständige Beurteilungsbehörde mit dem Inhaber der Zulassung für das zuerst zugelassene Arzneimittel in Verbindung setzen und ihn um eine schriftliche Stellungnahme bitten. Die zuständige Beurteilungsbehörde sollte dazu **Stellung nehmen**, ob die Kriterien für eine Ausnahmeregelung erfüllt sind, und dabei den Bericht des Antragstellers sowie etwaige Stellungnahmen der Mitgliedstaaten und des Zulassungsinhabers berücksichtigen. Wird die Ausnahme im Rahmen des zentralisierten Verfahrens beurteilt, ist diese Stellungnahme Bestandteil des Gutachtens des CHMP.

### 3.7. Parallele Beurteilung von zwei Anträgen für dasselbe seltene Leiden

#### 3.7.1. Zentralisiertes Verfahren

Werden bei der Agentur zwei Anträge gleichzeitig eingereicht, so dass zwei parallele Zulassungsverfahren für möglicherweise

ähnliche Arzneimittel für seltene Leiden anhängig sind, sind folgende Szenarien denkbar:

In dem *absoluten Ausnahmefall*, dass Zulassungsanträge für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet *gleichzeitig eingehen* und die Zulassungsverfahren gemäß den einschlägigen Bestimmungen des Arzneimittelrechts *parallel verlaufen*, ist kein Gutachten zur Ähnlichkeit der beiden Arzneimittel erforderlich.

Wenn allerdings die beiden Zulassungsverfahren für diese gleichzeitig eingegangenen Zulassungsanträge aufgrund der individuellen Prüfung jedes der Anträge *nicht parallel verlaufen*, ist ein Gutachten zur Ähnlichkeit erforderlich. Sobald eines der Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen ist, wird der Antragsteller, der den Antrag für das andere (zweite) Arzneimittel gestellt hat, darüber informiert, dass eine Zulassung für ein möglicherweise ähnliches Arzneimittel für seltene Leiden erteilt wurde. Dieser Antragsteller wird somit aufgefordert, einen Bericht über die „Ähnlichkeit“ und gegebenenfalls eine Begründung für das Vorliegen einer Ausnahme nach Artikel 8 Absatz 3 vorzulegen.

#### 3.7.2. Verfahren in den Mitgliedstaaten, Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisiertes Verfahren

Wurde ein Arzneimittel als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen und wird die Zulassung gerade geprüft (sie wurde jedoch noch nicht von der Europäischen Kommission erteilt), kann es vorkommen, dass eine nationale Behörde parallel dazu ein möglicherweise ähnliches Arzneimittel (das kein Arzneimittel für seltene Leiden ist <sup>(1)</sup>) prüft. Da es noch kein zugelassenes Arzneimittel für seltene Leiden gibt, kann die Zulassung (ohne Gutachten über die Ähnlichkeit) erteilt werden.

---

(<sup>1</sup>) Siehe Ziffer 3.1: Mit Wirkung vom 20. November 2005 dürfen Arzneimittel, die für seltene Leiden ausgewiesen wurden, nur noch über das zentralisierte Verfahren zugelassen werden.