

USA - Arzneimittel - Nichttarifäre Handelshemmnisse

28.03.2018

Autorin: Susanne Scholl (März 2018)

Bonn (GTAI) - Ausländische Hersteller von Arzneimitteln müssen für den Zugang zum US-Markt ein komplexes und zeitaufwendiges Zulassungsverfahren bewältigen. Ferner haben sie Registrierungsverfahren zu beachten und einen US-Agenten als Vertreter und Ansprechpartner bei der für die Zulassung und Prüfung von Arzneimitteln zuständigen US-Bundesbehörde FDA (Food and Drug Administration) zu benennen. Das Merkblatt stellt die aktuell geltenden Marktzugangsvorschriften dar. (Kontaktadressen)

Gesetzliche Grundlagen / Zuständige Bundesbehörde

Arzneimittel unterliegen den Bestimmungen des FD&C Act (Federal Food, Drug and Cosmetic Act) und werden von dem CDER (Center for Drug Evaluation and Research der FDA (Food and Drug Administration)) reguliert.

Begriffsbestimmung Arzneimittel

Gemäß dem FD&C Act sind Arzneimittel nach ihrem beabsichtigten Einsatzzweck definiert als

- Produkte, die gemäß dem offiziellen Arzneibuch der Vereinigten Staaten oder dem offiziellen homöopathischen Arzneibuch der Vereinigten Staaten oder der US-Formelsammlung oder einem Anhang dieser Werke anerkannt sind
- Produkte für den Einsatz in der Diagnose, Heilung, Linderung, Behandlung oder Vermeidung von menschlichen oder tierischen Krankheiten;
- Produkte (andere als Lebensmittel), die die Struktur oder eine Funktion des menschlichen Körpers oder tierischen Körpers beeinflussen
- Produkte, die als Komponenten der bereits aufgeführten Erzeugnisse verwendet werden.

(FD&C Act, Title 21, Chapter 9, Subchapter II, § 321 (g)(1)).

Arzneimittel werden von anderen auf den menschlichen Körper einwirkenden Produkten (beispielsweise medizinischen Produkten - "medical devices") dadurch unterschieden, dass sie auf chemischer oder metabolischer Basis wirken und daher als "drugs" eingestuft.

Einige Produkte sind gemäß ihrer Definition bzw. Funktion sowohl als Arzneimittel als auch wie ein kosmetisches Produkt einzustufen. Dazu zählen Erzeugnisse, die zwei beabsichtigten Einsatzzwecken dienen. Beispielsweise kann eine Feuchtigkeitscreme mit Lichtschutzfaktor neben der Hautpflege die Haut gleichzeitig gegen Sonneneinstrahlung schützen. Bei derartigen Mischprodukten sind sowohl die für kosmetische Produkte als auch die für Arzneimittel geltenden Bestimmungen des FD&C Act zu beachten. Ausführungen hierzu hat die FDA unter <http://www.fda.gov/cosmetics/guidanceregulation/lawsregulations/ucm074201.htm> ▶ (Is it a Cosmetic, a Drug or Both ? Or is it Soap ?) veröffentlicht.

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

Ferner kann ein Produkt auch in die Kategorie "biologisches Produkt" fallen. Biologische Produkte sind durch die Bestimmungen des Public Health Service Act (PHS Act) geregelt. Danach handelt es sich bei einem Erzeugnis um ein biologisches Produkt,

"wenn es in Form eines Virus, therapeutischen Serums, Toxins, Antitoxins, Impfstoffes, in Form von Blut, einer Blutkomponente oder eines Blutderivates, eines allergenen Produktes, Proteins (ausgenommen eines chemisch aufgebauten Polypeptids) oder eines analogen Produktes oder eines Arsphenamins oder eines Derivates des Arsphenamins (oder eines anderen dreiwertigen Arsengemisches) zur Prävention, Behandlung oder Heilung einer Krankheit oder eines Zustandes des Menschen eingesetzt wird" (42 U.S.C. Chapter 6a, Subchapter II, Part F, Subpart1, §262 (i)).

Auf die Mehrzahl der biologischen Produkte trifft auch die Definition für Arzneimittel zu. Daher werden sie zusätzlich durch die Bestimmungen des FD&C Act reguliert.

Die nachfolgend dargestellten Regelungen beziehen sich ausschließlich auf rezeptpflichtige Arzneimittel (drugs). Folgende Produkte sind nicht berücksichtigt:

- Mischprodukte,
- nicht für Arzneimittel geltende Vorschriften für biologische Produkte,
- Regelungen für nicht rezeptpflichtige Arzneimittel (over-the-counter drugs - OTC drugs).

Die für die Überwachung des Marktzugangs inländischer und ausländischer Arzneimittel zuständige Behörde ist die FDA (Food and Drug Administration).

Einfuhrgenehmigungspflicht

Einfuhrgenehmigungen sind für Arzneimittel nicht erforderlich. Es müssen jedoch unter anderem folgende Gesetze und ihre Ausführungsbestimmungen beachtet werden: Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA), Food, Drug and Cosmetic Modernization Act (FDAMA), Fair Packaging and Labeling Act (FPLA).

Kennzeichnung / Inhalte von Packungsbeilagen

Die geltenden gesetzlichen Bestimmungen für Packungsbeilagen rezeptpflichtiger Arzneimittel sind in der Bundesgesetzsammlung "Code of Federal Regulations" in Titel 21, Part 201 zu finden.

Die Vorgaben für Packungsbeilagen unterscheiden zwischen Produkten, die vor dem 30. Juni 2001 von der FDA zugelassen wurden (21 CFR § 201.80) und Produkten, die danach zugelassen wurden (21 CFR § 201.56 und § 201.57).

REGELUNGEN FÜR NACH DEM 30. JUNI 2001 ZUGELASSENE UND NEUE ARZNEIMITTEL

Die US-Behörde "Food and Drug Administration" (FDA) verschärfte im Jahr 2006 die Vorschriften für Packungsbeilagen rezeptpflichtiger Arzneimittel. Seither haben Hersteller Informationen zu Dosierung, Risiken und Nebenwirkungen in den Beipackzetteln von neuen und nach dem 1. Januar 2001 zugelassenen Arzneimittel detaillierter ausweisen, deutlich hervorzuheben und übersichtlich zu gliedern. Dies soll eine größere Sicherheit bei der Verabreichung gewährleisten.

Die Vorschriften in 21 CFR § 201.56 und § 201.57 gelten für alle verschreibungspflichtigen Arzneimittel,

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

- die zwischen dem 30. Juni 2001 und dem 30. Juni 2006 von der FDA für den Vertrieb in den USA zugelassen wurden oder für die in dieser Zeit eine Ergänzung zum Zulassungsantrag (efficacy supplement) vorgelegt wurde
- über deren Zulassungsantrag oder eine Ergänzung dazu am 30. Juni 2006 noch nicht entschieden war oder
- für die am 30. Juni 2006 oder danach ein Antrag auf Zulassung oder eine Ergänzung dazu eingereicht wurde (21 CFR § 201.56 (b)(1))

Besonders wichtige Informationen in den Packungsbeilagen rezeptpflichtiger Arzneimittel müssen gemäß den Vorschriften für nach dem 30. Januar 2009 hergestellte Produkte deutlich herausgestellt werden ("Highlights of Prescribing Information"). Die Länge der "Highlights" soll etwa eine halbe Seite betragen und folgende Angaben aufweisen (21 CFR 201.57):

- Hinweis darauf, dass die "Highlights" nicht die vollständige Information darüber enthalten, wie das betreffende Produkt sicher anzuwenden ist (Limitation Statement)
- Namen des Produktes mit Angaben zur Dosierung, Vertriebsweg
- Jahr der US-Zulassung (initial US-approval)
- Kurz zusammengefasste durch Umrahmung herausgestellte Warnhinweise zu ernsthaften, lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (höchstens 20 Zeilen - "Boxed Warning") mit Hinweis auf die später aufgeführten ausführlichen Warnhinweise
- Angaben zu innerhalb des letzten Jahres erfolgten Änderungen der Angaben zur Dosierung, Risiken und Nebenwirkungen (recent major changes) in der Packungsbeilage
- Indikationen und Gebrauch
- Dosierung und Einnahmeempfehlungen, kurz zusammengefasst
- Darreichungsformen und Stärke des Präparats
- Gegenanzeigen
- Allgemeine Warnhinweise
- Nebenwirkungen, negative Vorfälle (adverse reactions) mit Angabe einer Telefonnummer des Herstellers und der FDA-Hotline Nummer und Internetadresse für deren Meldung
- Wechselwirkungen
- Hinweise auf Verwendung in spezifischen Bevölkerungsgruppen
- Hinweise auf Abschnitt 17 der Packungsbeilage ("patient counseling information")
- Datum der letzten Änderung der Packungsbeilage (revision date)

Auf die "Highlights" folgt ein Inhaltsverzeichnis, das eine bessere Übersicht über die Abschnitte und ggf. Unterabschnitte ermöglicht ("Full Prescribing Information: Contents").

An das Inhaltsverzeichnis schließen sich die ausführlichen Informationen der Packungsbeilage in 17 Themenblöcken an (Full Prescribing Information):

- kurz zusammengefasste durch Umrahmung herausgestellte Warnhinweise zu ernsthaften, lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (höchstens 20 Zeilen - "Boxed Warning"),

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

- Indikationen und Gebrauch,
- Dosierung,
- Darreichungsformen und Stärke
- Gegenanzeigen,
- Warnhinweise,
- Nebenwirkungen,
- Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln,
- Gebrauch bei spezifischen Patientengruppen,
- Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeit,
- Überdosierung,
- Beschreibung des Präparats (chemische Zusammensetzung),
- klinische Pharmakologie,
- nichtklinische Toxikologie,
- klinische Studien,
- Verweise (Empfehlungen), Lagerung,
- Hinweise an Patienten sowie von der FDA zugelassene Ratgeber für Patienten mit Informationen zur korrekten Einnahme (Patient Counseling Information).

Mit dem Abschnitt "Patient Counseling Information" will die FDA die Bedeutung vollständiger Informationen zur richtigen und sicheren Verabreichung von Arzneimitteln für Patienten besonders hervorheben. Wenn von der FDA zugelassene Ratgeber für Ärzte oder Patienten vorliegen, müssen sie entweder in die Packungsbeilage integriert oder gesondert in der Verpackung mitgegeben werden.

VOR DEM 30. JUNI .2001 ZUGELASSENE ARZNEIMITTEL

Für Packungsbeilagen älterer Arzneimittel mit Zulassungsdatum vor dem 30. Juni 2001 sind gemäß 21 CFR 201.80 folgende Angaben sind in der Packungsbeilage vorgeschrieben:

1. Beschreibung:

- Hier unter anderem Markenname, Darreichungsform Menge und Art der Inhaltsstoffe

2. Klinische Pharmakologie

- Angaben über die biochemische und/oder physiologische Wirkungsweise und über die optimale und sichere Verwendung des Produktes (safe and effective use),

3. Indikationen und Gebrauch:

- Angabe der Krankheiten bzw. Befindlichkeiten bzw. Symptome, gegen die das Arzneimittel eingesetzt wird,
- Einschränkungen im Hinblick auf den Patientenkreis, dem das Medikament verabreicht werden kann (Einschränkungen beim Alter der Patienten oder für bestimmte Personengruppen),

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

- Sicherheitshinweise auf Einschränkungen bei der Einnahme (nur in bestimmten Situationen, nur für bestimmte Zeiträume).

4. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeiten u.ä., bereits bekannte Gefahren müssen aufgelistet sein.

- Sind keine Gegenanzeigen bekannt, ist dies anzugeben ("none known").

5. Warnhinweise

- Angaben über ernsthafte Gegenreaktionen und mögliche Sicherheitsrisiken sowie Gegenmaßnahmen

Besonders gravierende Probleme, insbesondere wenn diese zu ernsthaften Verletzungen oder dem Tod von Patienten führen können, müssen gegebenenfalls in einem besonders hervorgehobenen Kasten/Rahmen erscheinen (boxed warning). Die Angaben in diesem Kasten sollten auf klinischen Daten beruhen. Falls ein solcher Kasten notwendig ist, entscheidet die Food and Drug Administration, wo er in der Packungsbeilage platziert werden soll.

6. Vorsichtsmaßnahmen /Einschränkungen

- im Hinblick auf die Teilnahme am Straßenverkehr,

- Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln oder anderen Arzneimitteln,

- Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit bei männlichen und weiblichen Patienten,

- Risiken in der Schwangerschaft

- Besondere Einschränkungen bei Jugendlichen sollten unter der Rubrik "Indikationen und Gebrauch" aufgeführt sein.

7. Unverträglichkeiten

8. Angaben zu Auswirkungen des Arzneimittels im Falle einer Abhängigkeit oder dem Missbrauch der Substanz

9. Auswirkungen einer Überdosierung

10. Empfohlene Dosierung

11. Darreichungsform (Stärke der Dosierungen, Einheiten, in denen das Mittel erhältlich ist)

12. Angaben zu klinischen Studien, Referenzen zu Angaben aus dem Beipackzettel

Alle Angaben müssen in englischer Sprache, gut sichtbar und lesbar und auf dem Etikett erscheinen. Irreführende Angaben hinsichtlich des Einsatzzwecks eines Produktes sind verboten.

Hersteller älterer Produkte können bei der FDA jederzeit freiwillig Packungsbeilagen mit dem neuen Format und Inhalt einreichen.

ELEKTRONISCHE WEITERLEITUNG VON PACKUNGSBEILAGEN AN DIE FDA

US-Arzneimittelhersteller und ausländische Hersteller müssen als Teil des Zulassungsverfahrens für verschreibungspflichtige Arzneimittel den Inhalt der Packungsbeilagen in elektronischer Form an die FDA übermitteln.

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

Die FDA verwendet für die Bearbeitung der Inhalte von Packungsbeilagen das electronic labeling information processing system - (ELIPS), ein System, das die Inhalte von Packungsbeilagen bei Anträgen auf Neuzulassung von Arzneimitteln automatisch im "structured product language" Format (SPL-Format) aus den Datenbanken der FDA abfragt und Mitarbeitern der FDA zugänglich macht. Das internettaugliche Format ermöglicht auch medizinischem Personal, Patienten und der Öffentlichkeit den Zugriff auf die in Packungsbeilagen verschreibungspflichtiger Medikamente angegebenen Informationen.

Die elektronisch übermittelten Inhalte von Packungsbeilagen sind auf einer Service-Website der National Library of Medicine ("Daily Med" - <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/downloadLabels.cfm> ▶) abrufbar.

Nach Angaben der FDA sollte immer nur der "electronic content of labeling" im SPL-Format übermittelt werden, einschließlich der XML-Dokumente für chemische Strukturen und Grafiken, nicht jedoch andere Etikettierungsdokumente wie die Etikettierung von Behältern und Schachteln (annotated labeling and carton labels). Weiterhin empfiehlt die FDA, dass die Unternehmen weiterhin die Angaben auch als Word Dokument schicken sollen (annotated Word version of the label and labeling for the product).

Registrierung/Zulassung auf dem US-Markt/US-Agent

INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND)

Gemäß den Regelungen der US-Bundesgesetze muss jedes Arzneimittel zunächst ein Zulassungsverfahren bei der FDA durchlaufen haben und zugelassen sein (approved marketing application), ehe es in den USA von Bundesstaat zu Bundesstaat vertrieben bzw. in das Zollgebiet eingeführt werden kann. Da Firmen häufig aber ein noch in der Forschung bzw. Untersuchung befindliches Produkt für Forschungszwecke in verschiedene Bundesstaaten verbringen müssen, musste eine gesetzliche Ausnahmeregelung für diesen Zweck geschaffen werden.

Die IND ("Investigational New Drug Application") bietet Herstellern die Möglichkeit, diese Ausnahme für Forschungszwecke bei der FDA genehmigen zu lassen.

Während des Entwicklungs- und Forschungsprozesses für ein neues Arzneimittel ist es im allgemeinen wichtigste Ziel des Herstellers, festzustellen, ob das Produkt als für den Einsatz in der Humanmedizin ausreichend "sicher" gelten kann und eine Wirkung aufweist, die eine Investition in seine kommerzielle Weiterentwicklung rechtfertigen würde. Ist die Entscheidung gefallen, ein Präparat weiterzuentwickeln, konzentriert sich der Hersteller darauf, alle Angaben und Informationen zu sammeln, die er benötigt, um sicherzustellen, dass das Produkt keine unabwägbaren Risiken birgt, wenn es im Rahmen erster klinischer Studien und Versuchen am Menschen getestet wird.

Die Rolle der FDA bei der Weiterentwicklung eines neuen Arzneimittels beginnt, wenn der Hersteller oder Vertreterkonzern des Mittels, nachdem er dieses im Hinblick auf seine pharmakologische Wirkung und Toxikologie in Tierversuchen getestet hat, das Präparat nunmehr auf dessen diagnostische und therapeutische Wirkung am Menschen testen will.

Ab diesem Stadium ändert sich der rechtliche Status des Präparates im Hinblick auf die Bestimmungen des Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act). Es gilt gemäß den rechtlichen Bestimmungen nunmehr als neues Arzneimittel ("New Drug") und unterliegt damit bestimmten Voraussetzungen des US-Kontrollsystems für Arzneimittel (Drug Regulatory System).

Bei Investigational New Drug Applications ist zu unterscheiden zwischen drei Antragsformen:

-Investigator IND:

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

Diese wird der FDA durch einen Mediziner vorgelegt, der den Forschungsprozess sowohl angeregt hat, als auch leitet und unter dessen direkter Anweisung das Versuchspräparat auch ausgegeben bzw. verabreicht wird.

Ein solcher Mediziner könnte eine Investigator IND entweder vorlegen, um die Forschung an einem bislang nicht zugelassenen Präparat oder an einem bereits zugelassenen Produkt für einen neuen Einsatzzweck oder für einen neuen Patientenkreis zu beantragen.

-Emergency Use IND

Diese ermöglicht der FDA, den Einsatz eines noch im Forschungsstadium befindlichen Arzneimittels in einer Not-situation zu genehmigen, in der keine Zeit für die Vorlage einer klassischen IND im Sinne von 21 CFR § 312.23 oder 312.34 bleibt. Diese Art der IND kann auch für Patienten vorgelegt werden, auf die die Kriterien bereits existierender Forschungsprotokolle nicht zutreffen, oder wenn kein von der FDA zugelassenes Protokoll vorliegt.

-Treatment IND

Diese wird im allgemeinen dann vorgelegt, wenn bei Arzneimitteln, die sich noch im Versuchsstadium befinden, in klinischen Tests für den Einsatz in ernsten oder lebensbedrohlichen Fällen positive Ergebnisse erzielt wurden, während die klinischen Tests zum Abschluss gebracht werden und die Prüfung des Arzneimittels durch die FDA (review) bereits stattfindet.

Es ist zwischen zwei Kategorien von IND zu unterscheiden:

- gewerblich (für Handelszwecke)
- für Forschungszwecke (nicht gewerblich)

Der Antrag für die IND muss Informationen zu den folgenden drei Bereichen beinhalten:

- Studien über die pharmakologischen und toxikologischen Ergebnisse bei Tierversuchen - Angaben, die eine Bewertung darüber zulassen, ob das Präparat als ausreichend sicher für erste Versuche am Menschen gelten kann. Hier müssen auch frühere Erfahrungen mit dem Arzneimittel beim Menschen angegeben werden, wenn vorhanden (häufig bei Einsatz des Produktes im Ausland, wenn das Produkt dort schon auf dem Markt ist).

- Herstellerinformation - Angaben hinsichtlich der Zusammensetzung, des Herstellers, der Stabilität des Mittels und der Kontrollen, die bei der Herstellung der Substanz und des Endproduktes erfolgen. Diese Informationen werden zusammengestellt, damit gesichert ist, dass die Herstellerfirma gemäß der Nachfrage regelmäßig Sendungen des Produktes herstellen und vertreiben kann.

-Klinische Protokolle und Informationen aus dem Forschungslabor - detaillierte Protokolle für geplante klinische Studien um abschätzen zu können, ob erste Versuche Probanden eventuell nicht notwendigen Gefahren aussetzen sowie Angaben zu den Qualifikationen der Forscher (im allgemeinen Mediziner), die die Versuchsreihen beaufsichtigen, um abschätzen zu können, ob sie die notwendigen Qualifikationen aufweisen, um ihren Pflichten im Rahmen der Versuchsreihen nachzukommen. Auch müssen die Versuchspersonen ihre Einwilligung geben und die Studie durch ein Prüfungsgremium (Institutional Review Board (IRB)) geprüft werden.

Nachdem die IND dem Center for Drug Evaluation and Research (CDER) der FDA vorgelegt wurde, müssen Hersteller einen Zeitraum von dreißig Kalendertagen abwarten, bevor mit klinischen Versuchen begonnen werden kann. Während dieser Zeit kann die FDA die IND im Hinblick auf Sicherheitsaspekte überprüfen, um unnötige Gefahren für Versuchspersonen auszuschließen.

Die FDA und die EMA starteten am 1. September 2009 eine gemeinsame Initiative zur Überwachung klinischer Studien am Menschen gemäß der "Good Clinical Practice" (GCP). Die GCP sind international anerkannte, nach

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

ethischen und wissenschaftlichen Grundsätzen aufgestellte Regeln für klinische Studien am Menschen. Die GCP Initiative soll den Schutz und die Einwilligung der Studienteilnehmer und eine möglichst hohe Qualität der Studienergebnisse gewährleisten.

ZULASSUNGSVERFAHREN FÜR NEUE ARZNEIMITTEL (NEW DRUG APPLICATION PROCESS)

Der Vertrieb eines neuen Arzneimittels auf dem US-Markt setzt dessen Zulassung durch die FDA voraus. Mit dem entsprechenden Zulassungsantrag (New Drug Application - NDA) beantragen inländische und ausländische Hersteller von Arzneimitteln offiziell bei der FDA die Genehmigung für das Inverkehrbringen und den Vertrieb eines neuen Arzneimittels auf dem US-Markt.

Sämtliche in Tierversuchen und Versuchen am Menschen mit dem zu prüfenden stehenden Präparat (Investigational New Drug - IND) gesammelten Daten sind Teil des Zulassungsantrages.

Der FDA-Prüfer muss über genügend Informationen verfügen, um folgende wichtige Entscheidungen zu treffen:

- Ob das Arzneimittel für die beantragten Einsatzzwecke sicher und effizient wirkt und ob die positiven Wirkungen des Präparates im Vergleich die bei der Einnahme entstehenden Risiken ausgleichen,
- ob die beantragte Etikettierung des Arzneimittels (Packungsbeilage) angemessen ist und welche Details sie enthalten sollte,
- ob die bei der Herstellung des Arzneimittels verwendeten Herstellungsmethoden und die Kontrollen für eine ständige Qualitätssicherung des Produktes ausreichend und geeignet sind, um die Charakteristika, Wirksamkeit, Qualität und Reinheit des Mittels zu gewährleisten.

Die FDA unterscheidet zwei Hauptvarianten:

- Produkte, die aktive Substanzen enthalten, die bereits in anderer Form in anderen Produkten vermarktet werden
- sogenannte "New Molecular Entities" (NME's) mit aktiven Substanzen, die noch nie in den USA vermarktet wurden, also innovative Produkte.

Alle Unterlagen und Informationen, die bei einer NDA vorgelegt werden, müssen ein vollständiges Bild des Forschungs- und Entwicklungs- sowie Herstellungsprozesses des Mittels enthalten und Informationen zu folgenden Aspekten übermitteln:

- besondere Vorkommnisse während der klinischen Tests,
- Inhaltsstoffe bzw. Zusammensetzung des Produktes,
- Ergebnisse der durchgeführten Tierversuche,
- Angaben dazu, wie das Arzneimittel im Körper wirkt,
- Angaben dazu, wie das Produkt hergestellt, entwickelt und verpackt wird,
- Angaben zum Ablauf von Qualitätskontrollen des Produktes,
- Angaben zum Inhalt der Packungsbeilage (Label) mit Muster der Packungsbeilage

Die FDA verlangt im Rahmen der NDA die Vorlage vollständiger Berichte über sämtliche mit dem Mittel durchgeführte Tests und deren Forschungsergebnisse. Besonders wichtig sind die klinischen Versuche, die mit dem

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

Mittel vorgenommen wurden. Durch Versuche am Menschen werden auch Informationen erarbeitet, die später in der Packungsbeilage des Mittels angegeben werden müssen.

Inhalt und Form des Zulassungsantrags

Zulassungsanträge sind elektronisch in englischer Sprache an die FDA zu übermitteln. Wurde der Antrag nicht in englischer Sprache abgefasst, so ist eine englische Übersetzung beizufügen.

Inhalte des Antrages sind in 21 CFR 314.50 geregelt. Die nachfolgende Darstellung ist eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Inhalte.

Ein Zulassungsantrag für ein neues Arzneimittel besteht aus drei Ausfertigungen (archival copy, review copy, field copy). Er umfasst im Wesentlichen:

- einen Bewerbungsvordruck (application form - auf FDA-Vordruck 356h),
- einen Index,
- eine Zusammenfassung aller wichtigen Daten (summary)
- fünf bis sechs technische Abschnitte (chemistry section, nonclinical pharmacology and toxicology section, human pharmacokinetics and bioavailability section, microbiology section, clinical data section, statistical section, pediatric use section)
- Tabellen der Daten über die mit Patienten durchgeführten Tests
- Berichte über Todesfälle während der Versuche am Menschen (case report forms)
- Muster des Arzneimittels
- Kopien des Behälters mit Verpackung
- Kopien der Packungsbeilage
- Informationen über Patente für das Produkt (auf FDA-Vordruck 3542)
- Offenlegungserklärung

Diese Dokumente sind gemäß 21 CFR §314.50 auf die unterschiedlichen Ausfertigungen des Antrages aufzuteilen.

Die Kopien der Packungsbeilage müssen zusätzlich in elektronischer Form im SPL-Format an die FDA übermittelt werden.

Ausführliche Informationen zu Form und Inhalten von NDA hat die FDA unter <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/UCM163187.pdf> veröffentlicht.

Die Bearbeitungszeit teilt sich auf in die Zeit für die Durchsicht und Prüfung eines vorgelegten Antrags ("Review") und die Zeit für die Genehmigung ("Approval Time").

Die "Approval Time" kann nach Angaben der FDA länger dauern, da sie abhängig vom Input des Antragstellers ist.

Registrierung des Antrags (Filing)

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

Die FDA entscheidet im Regelfall innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt des Antrages darüber, ob sie den Antrag registriert (filing). Die Registrierung erfolgt erst, wenn der FDA alle erforderlichen Dokumente vollständig vorliegen und ist als Erstentscheidung der FDA für eine substantielle Überprüfung zu betrachten.

Der Antragsteller wird darüber schriftlich informiert. Die Registrierung ist Voraussetzung für eine spätere Genehmigung. Bei Formfehlern oder Unvollständigkeit des Antrages kann sich die Registrierung verzögern. Die FDA vom Antragsteller beispielsweise die Korrektur von formalen Fehlern oder zusätzliche Informationen verlangen.

Hat die FDA keine Einwände, registriert sie den Antrag innerhalb von 60 Tagen nach Eingang (21 CFR§ 314.101).

Prüfung des Antrags (Review)

Nach der Registrierung des Antrags überprüft ein Team aus Medizinern, Chemikern und weiteren Spezialisten des CDER (review team) den Antrag eingehend nach medizinischen, pharmakologischen, chemischen, statistischen und mikrobiologischen Gesichtspunkten. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf den vom Hersteller eingereichten Daten hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit des Produktes und der Prüfung der Packungsbeilage. Das Team prüft den Antrag in erster Linie auf Schwächen der vorgelegten Untersuchungsergebnisse.

Jedes Mitglied des Teams erstellt eine schriftliche Auswertung mit Schlussfolgerungen und Empfehlungen zum Antrag. Die Auswertungen werden von den Teamleitern (team leader, division director je nach Art des Antrags) bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt.

In vielen Fällen setzt die FDA Gutachterausschüsse (advisory committees) ein, die der FDA Empfehlungen und Meinungen von unabhängigen Experten übermitteln. Dies nutzt die FDA zum Beispiel bei Produkten, deren Zulassung viele Fragen aufwirft oder bei Produkten, die erstmalig für eine bestimmte Indikation eingesetzt werden sollen.

Am Ende des Review Prozesses erörtert die FDA mit dem Hersteller über die Etikettierung und die Packungsbeilage. Sämtliche in der Packungsbeilage definierten Angaben müssen durch Daten in der NDA belegt sein.

Während des Überprüfungsverfahrens nehmen FDA-Mitarbeiter vor-Ort-Inspektionen der Herstellungsanlagen und der Labore für klinische Tests der Hersteller vor. Hierbei werden Herstellungsstandards gemäß den "Good Manufacturing Practice" überprüft.

Entscheidet die FDA nach Abschluss der Prüfung zunächst gegen eine Zulassung, erhält der Hersteller einen "complete response letter". Diese Mitteilung informiert ihn darüber, warum die FDA den Antrag nicht akzeptiert (zum Beispiel bei Zweifeln an der Sicherheit oder Wirksamkeit des Produktes) und welche Änderungen und Ergänzungen der Hersteller vornehmen muss. Dazu können zum Beispiel weitere Tests oder Versuche mit dem Präparat oder Ergänzungen der Packungsbeilage zählen.

Der Hersteller erhält dann die Gelegenheit zu einem Gespräch (hearing - 21 CFR 314.125)

Genehmigt die FDA ein neues Produkt, erhält der Hersteller eine positive Benachrichtigung (approval letter - 21 CFR§314.105). Erst ab dem Zeitpunkt des Briefdatums kann das Arzneimittel in den USA vertrieben werden.

Die FDA rät Arzneimittelherstellern, sich frühzeitig mit FDA-Mitarbeitern zu treffen, um über Inhalt und Form von Zulassungsanträgen für neue Arzneimittel zu beraten, insbesondere, wenn die Daten auf im Ausland durchgeführten klinischen Tests basieren. Die FDA weist darauf hin, grundsätzlich nicht verfrüht mit der Produktion neuer Präparate für den US-Markt beginnen, sondern zunächst immer die Entscheidung über die Zulassung eines Produktes abwarten.

Vereinfachte Darstellung des Prüfverfahrens für Arzneimittel

1. Tierversuche

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

2. Investigational New Drug Application (IND) mit Vorschlägen für Tests am Menschen
3. Phase 1 Studien am Menschen (im Regelfall mit einer Gruppe von 20 bis 80 Testpersonen)
4. Phase 2 Studien am Menschen (im Regelfall mit einer Gruppe von bis zu 300 Personen)
5. Phase 3 Studien am Menschen (im Regelfall mit einer Anzahl von mehreren Hundert bis zu 3.000 Testpersonen)
6. Zeitspanne vor der Einreichung eines Zulassungsantrags (NDA); Zeit für Treffen zwischen Vertretern der FDA und den Herstellern eines neuen Arzneimittels
7. Vorlage des Zulassungsantrages NDA - offizieller Schritt und Frage an die FDA, das Präparat für den US-Markt zuzulassen
8. Die FDA hat 60 Tage Zeit, zu entscheiden, ob sie die NDA akzeptiert (file), damit der Antrag anschließend geprüft werden kann (review)
9. Wenn die FDA den Antrag akzeptiert, stellt sie ein Mitarbeiterteam zu Prüfung der Recherchen des Herstellers hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit des Präparates
10. Die FDA überprüft die ihr vorgelegten Informationen zur Etikettierung und Packungsbeilage
11. Die FDA führt Inspektionen der Anlagen des Herstellers durch
12. Mitarbeiter der FDA genehmigen die NDA oder lehnen sie mit einem "complete response letter" ab

Im Regelfall ist der Abschluss der Prüfung bei Standardprodukten etwa zehn Monate nach der Vorlage des Zulassungsantrags zu erwarten (standard review). Bei Produkten mit prioritärem Status kann er sich auf sechs Monate verkürzen (priority review).

Weitere beschleunigte Prüfverfahren für neue Arzneimittel, mit denen erstmalig Krankheiten wirksam behandelt werden können oder die Vorteile gegenüber bereits existierenden Behandlungsformen aufweisen, sind die "Breakthrough Therapy", "Accelerated Approval" und "Fast Track". Unter <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/default.htm> hat die FDA ausführliche Erläuterungen zu den Unterschieden zwischen diesen Verfahren veröffentlicht.

Hersteller von neuen Arzneimitteln können die Entscheidung der FDA, die Zulassung eines Produktes zu verweigern oder eine bereits bestehende Zulassung zurückzuziehen, von einem US-Berufungsgericht ihres Gerichtsbezirkes (United States court of appeals) oder dem Berufungsgericht des District of Columbia in Washington (United States Court of Appeals for the District of Columbia Circuit) gerichtlich überprüfen lassen (judicial review - 21 U.S. Code §355 (h)).

VEREINFACHTES ANTRAGSVERFAHREN FÜR GENERIKA

Mit einem verkürzten Zulassungsverfahren (Abbreviated New Drug Application for Generic Drugs - ANDA) werden generische Arzneimittel für den US-Markt zugelassen.

Generische Arzneimittel (generic drugs) sind in der Dosierung, Darreichungsform, Stärke, Qualität und dem beabsichtigten Einsatzzweck mit einem bereits auf dem US-Markt vertriebenen, gelisteten Mittel (innovator drug product) vergleichbar und bieten dem US-Konsumenten nach Ihrer Zulassung durch die FDA eine sichere, effiziente und kostengünstige Alternative zum Markenerzeugnis. Alle von der FDA zugelassenen Produkte sind in dem "Orange Book" der FDA ("Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations") aufgeführt.

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

Der Antrag auf Zulassung für generische Produkte wird als verkürzt bezeichnet, weil er im allgemeinen keine präklinischen Daten (Tierversuche - preclinical/animal data) und Daten über klinische Tests am Menschen (clinical human data) beinhalten muss, um Sicherheit und Effizienz in der Anwendung nachzuweisen. Statt dessen müssen Hersteller von generischen Arzneimitteln nachweisen, dass ein generisches Produkt die gleiche Wirkung hat, wie das Originalpräparat (bioequivalent). Dies wird daran gemessen, wie viel Zeit das generische Produkt im Vergleich zum Originalprodukt benötigt, um in den Blutkreislauf des Menschen zu gelangen und in welcher Menge und Intensität die Wirkstoffe des generischen Produktes in den Blutkreislauf gelangen. Diese Daten werden im allgemeinen an gesunden 24 - 36 jährigen Testpersonen getestet.

Den Grundsatz der Bioequivalenz begründet der "Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984" (Hatch-Waxman Act).

Gemäß den Bestimmungen dieses Gesetzes können preiswertere generische Produkte auf den US-Markt gebracht werden, indem der FDA die Möglichkeit eingeräumt wird, diese ohne die vorherige Durchführung kostspieliger Tierversuche und Tests an menschlichen Testpersonen zuzulassen. Gleichzeitig können die Herstellerfirmen der Originalprodukte (brand-name companies) bei der FDA eine Verlängerung von Patenten für neue Arzneimittel als Ausgleich für die mit den klinischen Tests aufgewendete Zeit beantragen.

Eine ANDA kann gemäß 21 CFR 314.92 bei der FDA beantragt werden für

- Generische Produkte, die einem bereits gelisteten Originalprodukt entsprechen und
- andere Produkte, die von der FDA als für eine ANDA geeignet erklärt werden.

Für andere als generische Produkte muss bei der FDA zunächst ein Gesuch (petition) eingereicht werden und die ANDA muss von der FDA genehmigt werden (approval). Das Verfahren ist in 21 CFR 314.93 geregelt.

Eine ANDA ist der FDA in dreifacher Ausfertigung (achival copy, review copy, field copy) vorzulegen. Die archival copy muss ein unterschriebenes Antragsformular und ein Inhaltsverzeichnis beinhalten, das den (Seiten)umfang der ANDA ausweist.

Details zu den Angaben, die die ANDA enthalten muss (u.a. Hinweise auf das bereits gelistete Originalprodukt, ggf. Bezug auf die von der FDA erteilte Genehmigung, Hinweise zu der vom Hersteller vorgeschlagenen Etikettierung, Informationen darüber, dass die Wirkstoffe des generischen Produktes denen des Originalproduktes entsprechen, Hinweise zu Dosierung und Stärke der Inhaltsstoffe, Informationen zur Bioäquivalenz des Produktes, Kopien des für das Originalprodukt von der FDA genehmigte Etikett/Packungsbeilage) sind in 21 CFR 314.94 geregelt.

Für die Überprüfung der ANDA veranschlagt die FDA gemäß 21 CFR 314.100 etwa 180 Tage. Anschließend entscheidet die FDA für oder gegen eine Zulassung. Im positiven Fall erhält der Hersteller eine positive Benachrichtigung (approval letter), bei Ablehnung versendet die FDA einen "complete response letter".

MÖGLICHKEITEN DES ERWEITERTEN ZUGANG ZU NEUEN ARZNEIMITTELN IM PRÜFSTADIUM (FINAL RULE FOR EXPANDED ACCESS TO INVESTIGATIONAL DRUGS FOR TREATMENT USE)

Im August 2009 veröffentlichte das Department of Health and Human Resources der FDA im US-Gesetzblatt einen Erlass zu erweiterten Einsatzmöglichkeiten von Arzneimitteln, die sich noch in der Prüfphase befinden ("Expanded Access to Investigational New Drugs for Treatment Use"). Der Erlass regelt Möglichkeiten des Einsatzes und der Nutzung dieser Arzneimittel und die Kostenberechnung gegenüber Patienten. Der erweiterte Zugang kann für einzelne Patienten, kleine oder große Patientengruppen beantragt werden, wenn bereits eine Investigational New Drug Application (IND) für ein Arzneimittel vorliegt.

Antragsteller an die FDA sind die behandelnden Ärzte oder die Hersteller des Arzneimittels.

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

Eine Grundvoraussetzung für einen erweiterten Zugang ist, dass für einen Patienten keine andere zufriedenstellende Therapie als die Verabreichung eines in der Erprobung befindlichen Arzneimittels möglich ist, zum Beispiel bei seltenen Krebserkrankungen. Ein anerkannter Wert ist

Ein Grund wäre auch, dass ein verfügbares Medikament praktisch wirkungslos ist. Der erwartete Therapieerfolg, zum Beispiel die Verlängerung der Lebensspanne von Patienten, muss das erhöhte medizinische Anwendungsrisiko rechtfertigen.

Die FDA hierzu einen unverbindlichen Leitfaden veröffentlicht, der auf häufige Fragen von Unternehmen zu diesem Thema detailliert eingeht <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm351261.pdf> ▶

GEBÜHREN (PRESCRIPTION DRUG USER FEES/GENERIC DRUG USER FEES)

Die FDA erhebt Gebühren für Anträge auf die Zulassung von Arzneimitteln (Application Fee). Überdies sind die Produkte selbst ebenfalls Gegenstand einer Gebühr (Prescription Drug Program Fee). Die Ermächtigung hierzu beruht auf den Vorschriften des "Federal Food, Drug and Cosmetic Act" und den durch die "Prescription Drug User Fee Amendments of 2017" (PDUFA VI) an diesem Gesetz vorgenommenen Änderungen.

Gebühr (Fee Category)	Höhe der Gebühren für das Fiskaljahr 2018 (1. Oktober 2017 bis 30. September 2018)
Anträge auf der Grundlage klinischer Daten (Application requiring clinical data), zum Zeitpunkt der Antragstellung	2.421.495 US\$
Anträge ohne klinische Daten (Application not requiring clinical data), zum Zeitpunkt der Antragstellung	1.210.748 US\$
Produkte (Program)	304.162 US\$

Quelle: <https://www.federalregister.gov/documents/2017/09/14/2017-19494/prescription-drug-user-fee-rates-for-fiscal-year-2018> ▶

Die Gebühren dienen der Finanzierung eines beschleunigten Zulassungsprozesses. Hiermit ist es der FDA im Laufe der letzten zwanzig Jahre gelungen, die Bearbeitungszeit für neue Arzneimittel erheblich zu verkürzen.

REGISTRIERUNG VON US-HERSTELLERN, ZWISCHENHÄNDLERN UND AUSLÄNDISCHEN HERSTELLERN

US-Unternehmen und ausländische Unternehmen, die Arzneimittel herstellen, neu verpacken, neu etikettieren oder rekonditionieren, müssen sich bei der FDA registrieren. Ebenso ist der FDA eine Liste sämtlicher Arzneimittel vorzulegen, die von den Unternehmen vertrieben werden. Registrierung und Listung sind elektronisch an die FDA zu übermitteln. Die FDA stellt unter (<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/DrugRegistrationandListing/ucm078801.htm> ▶) ausführlich die erforderlichen Schritte für die elektronische Registrierung und Listung dar.

Unter <https://www.fda.gov/ForIndustry/ElectronicSubmissionsGateway/default.htm> ▶ sind Informationen zur Vorgehensweise veröffentlicht.

US-Unternehmen haben die Registrierung gemäß 21 CFR 207.21 innerhalb von fünf Tagen nach Beginn des Herstellungs- oder Entwicklungsprozesses eines Arzneimittels vorzunehmen. Ausländische Hersteller müssen die Registrierung vor dem Import der Arzneimittel in die USA vornehmen. Ohne Registrierung des ausländischen Herstellers können ausländische Arzneimittel nicht in die USA eingeführt werden.

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

Die Registrierung ist einmal jährlich zwischen dem 1. Oktober und dem 31. Dezember zu erneuern. Wenn Herstellungsvorgänge in mehr als einer Niederlassung eines Unternehmens vorgenommen werden, kann die Registrierung und Produktlistung je nach rechtlichem Verhältnis zwischen Mutter- und Tochter/Schwestergesellschaft auch durch eine Tochter- oder Schwestergesellschaft erfolgen (21 CFR 207.41).

Die Listung der Produkte ist innerhalb von drei Tagen nach der Registrierung vorzunehmen.

Mit der Listung vergibt die FDA eine zehnstellige Codenummer (National Drug Code). Die ersten vier, fünf oder sechs Ziffern sind der "Labeler Code" des Unternehmens. Die gelisteten Produkte werden in der Datenbank der FDA mit dem Labeler Code des Unternehmens verbunden.

Unternehmen, die ein Arzneimittel vertreiben, das von einem anderen Unternehmen hergestellt wurde, sind nicht zur Registrierung und Listung verpflichtet. Sie können die von Ihnen vertriebenen Produkte aber listen und übernehmen dann die volle Verantwortung für die Listung.

US-AGENT

Jedes ausländische Unternehmen, das Arzneimittel herstellt oder vertreibt, die in den USA eingeführt werden, muss der FDA einen US-Agenten benennen, der das Unternehmen gegenüber der FDA vertritt. Er fungiert als Ansprechpartner gegenüber der FDA. Das ausländische Unternehmen hat der FDA elektronisch den Namen, die Adresse und die Telefonnummer des Agenten in den USA mitzuteilen. Dies ist Teil des Registrierungsprozesses.

Jedes Unternehmen darf nur einen Agenten benennen.

Der US-Agent kann jede "Person" sein, die in den USA niedergelassen ist und dort dauerhaft eine Firma betreibt. Als "Person" gelten Privatpersonen, Gemeinschaftsfirmen nach Privatrecht (partnerships), Unternehmen (corporations) oder Verbände (associations). Der Agent muss physisch in den USA präsent sein. Lediglich eine Postadresse ist nicht ausreichend.

Der US-Agent hat folgende Aufgaben:

- Unterstützung der FDA bei der Kommunikation mit dem ausländischen Unternehmen,
- Beantworten von Fragen der FDA im Hinblick auf die von dem ausländischen Unternehmen in den USA importierten oder für den Import in den USA bereitgestellten Produkte,
- Unterstützung der FDA bei der Planung von Inspektionen des ausländischen Unternehmens durch Mitarbeiter der FDA,
- sofern die FDA das ausländische Unternehmen nicht umgehend direkt erreichen kann, kann sie dem Agenten Informationen oder Dokumente zukommen lassen. Diese Handlung ist gleichzusetzen mit einem direkten Kontakt der FDA mit dem ausländischen Hersteller.

Ändern sich der Namen, die Adresse oder die Telefonnummer des US-Agenten, so müssen diese innerhalb von zehn Werktagen nach der Änderung der FDA entweder vom ausländischen Unternehmen oder dem US-Agenten selbst mitgeteilt werden.

Current Good Manufacturing Practice Regulations (CGMP)

Ausländische Hersteller und Distributoren importierter Arzneimittel dürfen ihre Produkte nur in Übereinstimmung mit der von der FDA vorgegebenen "Guten Herstellungspraxis" ("Current Good Manufacturing Practice Regulations" - CGMP) - 21 CFR Part 210, 211, 212 und 216) in den USA einführen und dort in Verkehr bringen.

Die CGMP definiert die bei der Herstellung, Bearbeitung, Verpackung und Lagerung von Arzneimitteln einzuhaltenen Mindeststandards und die für die Kontrolle dieser Standards einzusetzenden Ausrüstungen. Damit soll grundsätzlich sichergestellt werden, dass ein Arzneimittel die vom Gesetzgeber geforderte Sicherheit, Qualität und Reinheitskriterien erfüllt.

Die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel ("current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals") ist in 21 CFR part 211 geregelt. Sie umfasst Standards u.a. hinsichtlich des mit der Herstellung, Verpackung oder Aufbewahrung von Arzneimitteln befassten Personals eines Unternehmens, der Infrastruktur des Unternehmens (Lagermöglichkeiten, Größe der Gebäude, wo die Produkte hergestellt werden, der Beleuchtung und Wasserleitungen sowie für die Sauberkeit und Keimfreiheit der Herstellungsräume). Ferner gibt sie Standards vor für die adäquate Ausrüstung für die Herstellung der Produkte, die Abläufe der Qualitätskontrollen von Produkten und Verpackungen, die Etikettierung der Produkte, die Erstellung und Pflege von Akten über Produktionsvorgänge und die Erstellung von Berichten und die Vorgehensweise bei reklamierten Produkten.

Überwachung / Pflicht zur Berichterstattung bei negativen Vorfällen (adverse event reporting/postmarketing reporting)

Alle Unternehmen, die bei der FDA einen Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels gestellt haben und/oder ein Arzneimittel vertreiben, das bereits von der FDA zugelassen ist, haben die Pflicht an die FDA bei negativen Vorfällen zu berichten. Dies betrifft unter anderem Nebenwirkungen bei falscher oder Überdosierung, Wirkung bei Absetzen des Medikamentes, jegliche nicht beabsichtigter Wirkung oder Auswirkung des Produktes und lebensbedrohliche Vorfälle oder Todesfälle nach der Freigabe für den US-Markt (postmarketing reporting of adverse drug experience). Zu melden sind auch Wirkungen des Arzneimittels, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind (21 CFR § 314.80).

Hierzu verlangt die FDA von den Unternehmen die elektronische Übermittlung folgender Berichte:

- Postmarketing 15-day "Alert Reports" - Meldung jeglicher ungewöhnlicher Vorfälle im Zusammenhang mit der Einnahme des Arzneimittels innerhalb und außerhalb der USA innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt der Information
- Postmarketing 15-day "Alert Reports" - followup (Meldung weiterer Informationen nach Untersuchung und Recherche bereits gemeldeter Vorfälle innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt der Information)
- Periodic adverse drug experience reports (Meldungen weiterer Vorfälle, die nicht im Rahmen der o.g. Berichte gemeldet wurden). Innerhalb der ersten drei Jahre nach Zulassung des Arzneimittels durch die FDA: Vierteljährlich innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss des Quartals, danach jährlich innerhalb von 60 Tagen nach dem Datum der Zulassung.

Jedes Unternehmen muss über an die FDA gemeldete Vorfälle Buch führen (record keeping) und die entsprechenden Unterlagen zehn Jahre lang aufbewahren. Bei Versäumnissen der Berichts- und Buchführungspflicht kann die FDA dem Unternehmen die Zulassung für betroffene Arzneimittel entziehen.

Im Nachgang zu einer von der FDA positiv befürworteten New Drug Application (approved new drug application) ist jeder Hersteller eines Arzneimittels darüber hinaus verpflichtet, der Behörde sogenannte NDA-Field Alert Reports zu übermitteln. Diese müssen Informationen über jede Änderung in der Zusammensetzung (oder auch Verunreinigungen) bzw. jede Änderung oder Verschlechterung in der Wirkung des Mittels im Vergleich zu den in der NDA angegebenen Informationen beinhalten. Die NDA-Field Alert Reports müssen der FDA innerhalb von drei Werktagen nach Auftreten der Änderung oder Verschlechterung vorliegen.

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

Überdies müssen einmal jährlich innerhalb von sechzig Tagen nach dem Datum der Zulassung eines Arzneimittels durch die FDA (U.S. approval of the application) jährliche Berichte (Annual Reports) in zweifacher Ausfertigung an die bei der FDA für die Überprüfung der Zulassung zuständigen Abteilung gesendet werden. Jedem Annual Report muss ein vollständig ausgefüllter FDA-Vordruck 2252 (Transmittal of Periodic Reports for Drugs for Human Use) beigelegt sein. Eine detaillierte Darstellung aller Daten, die dieser Bericht aufweisen muss, ist in 21 CFR 314.81 vorgegeben.

Die FDA hat für die Meldung von Sicherheitsinformationen und nachteiligen Vorfällen bzw. Reaktionen bei Arzneimitteln, biologischen Produkten, medizinischen Geräten und kosmetischen Produkten die Internetseite "Medwatch" eingerichtet (<http://www.fda.gov/medwatch/index.html> ▶). Dort gibt es unter anderem ausführliche Informationen über Rückrufaktionen, die Etikettierung von Produkten und Sicherheitshinweise bei Produkten, die bereits auf dem Markt sind.

Vertretungen der FDA in Europa und in nicht europäischen Staaten / Gegenseitige Anerkennung

Vor diesem Hintergrund hat die FDA internationale Stellung ausgebaut und ist mit eigenen Büros außerhalb der USA aktiv. Sie überprüft Werke weltweit und kann bei Verstößen gegen die CGMP, sofern Unternehmen betroffene Arzneimittel nicht zurückrufen, die Öffentlichkeit warnen, Arzneimittel einziehen und Strafen wie zum Beispiel Bußgelder verhängen.

Die FDA unterhält Büros bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA in London (künftiger Sitz: Amsterdam) und der US Vertretung bei der Europäischen Union (U.S. Mission to the European Union) in Brüssel. Dort befinden sich die Ansprechpartner für deutsche Unternehmen. Außerdem sind am Hauptsitz der FDA in Silver Spring, Maryland weitere Mitarbeiter für die Europäische Union abgestellt.

Seit 1998 gibt es ein Übereinkommen zwischen den USA und der EU über die gegenseitige Anerkennung, das einen Anhang zur Guten Herstellungspraxis für pharmazeutische Produkte beinhaltet. Dieser Anhang wurde 2017 angepasst. Aufgrund dessen erkennt die FDA seit dem 1. November 2017 Institutionen zur Überwachung von Arzneimitteln in acht Mitgliedstaaten der EU als befugt an, Inspektionen von Herstellerbetrieben vorzunehmen. Damit sind im Warenverkehr zwischen den USA und diesen Staaten keine doppelten Inspektionen mehr notwendig. Es handelt sich um die Staaten Frankreich, Italien, Kroatien, Malta, Österreich, Schweden, Spanien und das Vereinigte Königreich. Weitere Länder sollen folgen.

FDA-Mitarbeiter übernehmen darüber hinaus Überwachungsaufgaben in China, Indien und Lateinamerika. Sie nehmen dort Inspektionen von Betriebstätten nach vorheriger Ankündigung vor.

Zusammenarbeit der Zollbehörde CBP mit der FDA

Die FDA überwacht unter anderem die Beachtung der Vorschriften bei inländischen und ausländischen Arzneimitteln, medizinischen Produkten, Nahrungsmitteln und Kosmetik. Arzneimittel und medizinische Geräte werden am strengsten überwacht.

Die Zollbehörde CBP (Customs and Border Protection) und die FDA arbeiten daher an der Zollgrenze eng zusammen. Das elektronische Datenbearbeitungssystem ACE (Automated Commercial Environment), das Importeure, Zollagenten und Spediteure für die Bearbeitung von Wareneinfuhren nutzen und das mit dem ACE verknüpfte von Zollagenten genutzte ABI (Automated Broker Interface), ist eng verflochten mit den FDA - Systemen. Das ACE kennzeichnet Produkte, die FDA Vorgaben unterliegen (flag). Einfuhren von Arzneimitteln verweist die CBP weiter an die FDA zur Prüfung. Die CBP kann über die Freigabe dieser Produkte nicht allein entscheiden.

USA - ARZNEIMITTEL - NICHTTARIFÄRE HANDELSHEMMNISSE

Bei Produkten, die von der FDA überwacht werden, können bei der Anmeldung im ACE besondere Angaben wie zum Beispiel der siebenstellige Produktcode oder Angaben zum Frachtführer gefordert werden.

Die FDA-Vorgaben sind zusätzlich zu den grundsätzlichen Einfuhrvorgaben der CBP zu erfüllen. CBP verlangt gegebenenfalls Nachweise z. B. über die FDA-Registrierung von Unternehmen, über die Inspektion von Betriebsstätten oder den sogenannten "Affirmation of Compliance Code" (AofC - einen dreistellige Codennummer, mit der eine Übereinstimmung mit bestimmten FDA-Vorgaben nachgewiesen wird), bevor Produkte freigegeben werden. Sie kann Sendungen zunächst festhalten ("hold"), wenn die FDA Dokumente prüfen will ("documents review"). Die FDA kann auch eine Untersuchung der Sendung verlangen oder der Sendung Muster zur Untersuchung entnehmen lassen (label examination / field examination / sample collection).

Produkte, die FDA Vorgaben unterliegen, werden von der Zollbehörde immer nur vorläufig freigegeben.

Kontaktadressen

Bezeichnung	Internetadresse
U.S. Customs and Border Protection (CBP)	https://www.cbp.gov ▶
U.S. Food & Drug Administration (FDA)	https://www.fda.gov ▶
Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA)	HYPERLINK " https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/default.htm " ▶ https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/default.htm ▶
Food, Drug and Cosmetics Modernization Act (FDCA)	HYPERLINK " https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDAMA/default.htm " ▶ https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDAMA/default.htm ▶
Sammlung aller Bundesregelungen Code of Federal Regulations (CFR)	https://www.ecfr.gov/cgi-bin/ECFR?page=browse ▶

KONTAKT

Susanne Scholl

☎ +49 228 24 993 348

✉ [Ihre Frage an uns](#)

Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck – auch teilweise – nur mit vorheriger ausdrücklicher Genehmigung. Trotz größtmöglicher Sorgfalt keine Haftung für den Inhalt.

© 2019 Germany Trade & Invest

Gefördert vom Bundesministerium für Wirtschaft und Energie aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages.