

Arzneimittelhersteller: TSE - Unbedenklichkeitsbestätigungen

1) Status Quo in Sachen TSE 2) Die wichtigsten Fragen und Antworten!

1) Status Quo in Sachen TSE

In Zusammenhang mit dem erforderlichen Nachweis der TSE-Unbedenklichkeit ergeben sich laufend neue Informationen und Hinweise zur Vorgehensweise.

Nachstehend finden Sie einen aktuellen Überblick über die neuesten Entwicklungen und die wesentlichsten Punkte, die beim Nachweis der TSE-Unbedenklichkeit zu berücksichtigen sind:

■ Ausnahmeregelung für Milch und Derivate von Wolle und Haaren

Ende Oktober wurde die TSE-Guideline CPMP/BWP/1230/98 vom CPMP und der EU-Kommission insofern abgeändert, als Milch, Milchderivate und Derivate von Wolle und Haaren von Wiederkäuern ab sofort vom Anwendungsgebiet der Guideline ausgenommen sind, sofern folgende Bedingungen nachgewiesen werden können:

- die Milch muss von gesunden Kühen stammen, und in der gleichen Art und Weise gewonnen werden, wie zur Erzeugung von Lebensmitteln;
- die Wolle und Haare müssen von lebenden Tieren gewonnen werden.

In Abschnitt 2 (Scope of the NfG) der TSE-Guideline wurde folgender Hinweis eingefügt:

"In the light of the current scientific knowledge and irrespective of the geographical origin, milk is unlikely to present any risk of TSE contamination. Therefore milk and materials derived only from milk are excluded from the scope of the guideline provided milk is sourced from healthy animals in the same conditions as milk collected for human consumption.

Derivatives of milk from ruminants prepared with the use of other ruminant materials (e.g. pancreatic enzyme digests of casein) are not excluded from the scope of the NfG because of the use of these other ruminant material.

Derivatives of wool and hair of ruminants, such as lanolin, wool alcohols, and amino acids are also excluded from the scope of the guideline, provided the wool and hair are sourced from live animals.

Derivatives of wool and hair from ruminants prepared with the use of other ruminant materials (such as pancreatic enzymes) are not excluded from the scope of the NfG because of the use of these other ruminant material."

Die revidierte Fassung der TSE-Guideline CPMP/BWP/1230/98 Rev.1 ist auf der EMEA-Homepage (<http://www.eudra.org>) abrufbar.

... EU-weite Einigung

Bis vor kurzem wurde EU-weit darüber diskutiert, ob der Zulassungsinhaber dafür sorgen muss, dass er vom Hersteller der Milch-/Wollderivate eine entsprechende Bestätigung erhält aus der hervorgeht, dass die o.e. Bedingungen zutreffen.

Für bereits zugelassene Arzneyspezialitäten ist vom Zulassungsinhaber **kein zusätzlicher Nachweis für die Einhaltung dieser Bedingungen** erforderlich. Es liegt in der Eigenverantwortung des Zulassungsinhaber zu sorgen, dass die Milch- bzw. Wollderivate den Bedingungen der Ausnahmeregelung entspricht.

Bei **Neuzulassungen** muss der Antragsteller **erwähnen**, dass die Milch- bzw. Wollderivate den Bedingungen der Ausnahmeregelung entspricht.

Die EU-Kommission hat zu dieser Regelung bereits eine Mitteilung auf der Homepage (<http://pharmacos.eudra.org>) veröffentlicht. Nachstehend ein Auszug daraus:

"...For marketing authorisation applications, the applicant should mention that the milk derivative is "derived from milk sourced, from healthy animals in the same conditions as milk collected for human consumption" or for the wool and hair derivatives that "the wool and hair are sourced from live animals". In these circumstances, no additional documentation needs to be submitted in relation to TSE for these materials.

Marketing authorisation holders of already authorised medicinal products do not need to provide any documentation in relation to those derivatives provided that the milk, hair and wool are sourced so that they are excluded from the scope of the above-mentioned Note for Guidance."

.... praktische Konsequenzen für den Zulassungsinhaber I

Für bereits zugelassene Arzneispezialitäten sind also keine zusätzlichen Unterlagen in Zusammenhang mit Milch- und Wollderivate erforderlich. Trotzdem liegt es in der Eigenverantwortung der Firma, sicherzustellen, dass die erwähnten Bedingungen eingehalten werden.

Daraus ergibt sich die praktische Notwendigkeit, dass der Zulassungsinhaber trotzdem eine Bestätigung – egal welcher Art – zur Verfügung haben sollte aus der hervor geht, dass die betroffenen Ausgangsmaterialien den Anforderungen der Guideline entsprechen!

Aus gegebenem Anlass möchte wir in diesem Zusammenhang nochmals darauf hinweisen, dass der in der Guideline verwendete Ausdruck "milk from healthy animals" nicht erforderlich macht, vom Hersteller Veterinärzeugnisse oder andere Gesundheitszeugnisse der Kühe zu verlangen. Wichtig ist lediglich, dass die Kühe aus der Nahrungsmittelkette stammen.

... Zuordnung in den Listen

Aufgrund der erwähnten Ausnahmeregelung muss für Milch-/Wollderivate kein Unbedenklichkeitsnachweis erbracht werden (es ist also kein EDQM-Zertifikat oder Dossier für diese Stoffe erforderlich). Daraus ergibt sich, dass Arzneispezialitäten, die neben reinen Milchprodukten (z.B. Laktose) oder Derivaten von Wolle und Haaren (z.B. Lanolin) keine weiteren Substanzen ruminanten Ursprungs enthalten, in die Liste III aufgenommen werden.

...Zusätzliche Markierung

Um dem BMSG aber auch den Firmen selbst im Notfall den raschen Zugriff auf jene Präparate zu erleichtern, die Milch- oder Wollderivate enthalten (z.B. für den Fall, dass die Ausnahmeregelung aufgehoben wird) werden die Zulassungsinhaber aufgefordert, jene Arzneispezialitäten die Milch- oder Wollderivate beinhalten mittels einer eindeutigen Markierung in der entsprechenden Liste (z.B. Fußnote oder Hinweis: "enthält Laktose") hervorzuheben.

■ **Anerkennung von Unterlagen/Gutachten anderer EU-Behörden:**

Das BMSG anerkennt grundsätzlich Gutachten/Bestätigungen von anderen EU-Behörden bezüglich TSE-Dossiers. Diese Gutachten/Bestätigungen müssen sich auf Substanz und Hersteller (und nicht auf Präparat) beziehen.

Das heißt, der Zulassungsinhaber kann – sofern ein solches Gutachten/Bestätigung einer anderen EU-Behörde vorliegt - diese als ausreichenden Nachweis in Österreich verwenden.

Dieses Prinzip der Anerkennung von Unterlagen anderer EU-Behörden findet laut letzten Angaben des BMSG auch für Unterlagen aus Deutschland Anwendung.

Entgegen früheren Aussagen verlangt die österreichische Behörde - über die in Deutschland erforderlichen Unterlagen hinaus – keine weiteren Informationen, letzten Informationen zur Folge wird die 20 Punkte Regelung demnächst überarbeitet.

■ **Welche Produkte sind vom TSE-Unbedenklichkeitsnachweis betroffen:**

Grundsätzlich sind alle zugelassenen Arzneispezialitäten vom Nachweis der TSE-Unbedenklichkeit betroffen und in den Listen I-III anzuführen.

Neben zulassungspflichtigen Homöopathika gilt dies auch für registrierungspflichtige homöopathischen Arzneimittel.

Magistrale Zubereitungen sind nicht in die Listen I-III aufzunehmen. Aufgrund der Bestimmungen in § 3 bzw. § 4 des AMG sind die Anforderungen der TSE-Unbedenklichkeit jedoch auch für diese Zubereitungen zutreffend.

Arzneispezialitäten die unter den "Mindermengenbescheid" fallen, sind nicht in die Listen I-III aufzunehmen, da sie in Österreich nicht zugelassen sind.

■ **Änderungen der Zusammensetzung im Zuge der Überprüfung der Arzneispezialität hinsichtlich Notwendigkeit eines TSE-Unbedenklichkeitsnachweises:**

Sofern eine Änderung der Zulassung geplant ist und die Erhebung des benötigten Datenmaterials für den Änderungsantrag vor dem 1.3.2001 noch nicht abgeschlossen ist, kann der Zulassungsinhaber dem BMSG mitteilen, dass eine Änderung innerhalb eines vertretbaren und begründeten Zeitrahmens (bis etwa Herbst/Winter 2001) geplant ist. Sofern ein vernünftiger Zeitrahmen für die geplante Änderung vom Zulassungsinhaber angegeben wird, kann die Arzneispezialität bis zum Abschluss des Änderungsantrages weiter in Verkehr bleiben.

Für den Fall eines Austausches eines Hilfsstoffes tierischen Ursprungs durch denselben pflanzlichen Ursprungs genügt eine Mitteilung an das BMSG.

Wird ein Hilfsstoff ausgetauscht oder eliminiert, so sind vergleichende Untersuchungen zum Freisetzungsprofil (z.B. in-vitro Dissolution Tests) und Stabilitätsdaten vorzulegen.

■ **Abverkaufsfristen:**

AM-Spezialitäten, die vor dem 1. März 2001 produziert wurden, können abverkauft werden.

Tierische Rohstoffe, für die kein TSE-Unbedenklichkeitsnachweis vorgelegt werden kann, dürfen nach dem 1.3.2001 nicht mehr für die Arzneimittelherstellung verwendet werden.

Für Arzneispezialitäten, für die bis zum 1. März 2001 kein Nachweis der TSE-Unbedenklichkeit erbracht wurde, wird vom BMSG das Ruhen der Zulassung ausgesprochen. Arzneispezialitäten die ruhend gestellt wurden, haben keine Abverkaufsfrist!

2) Die wichtigsten Fragen und Antworten!

1. Bis zu welchem Zeitpunkt sind die TSE-Bestätigungen abzugeben?

Humanarzneispezialitäten

1. Dezember 2000 (Abgabe der Bestätigung)

1. März 2001

und

Veterinärarzneispezialitäten

1. Mai 2001 (Abgabe der Bestätigung)

1. Juni 2001

Es handelt sich um eine EU-weite Regelung.

2. Warum müssen die Unterlagen bereits am 1.12.2000 abgegeben werden, obwohl der endgültige Termin erst mit 1.3.2001 festgelegt wurde?

Dieser Zeitraum steht den nationalen Behörden zur Überprüfung und Bewertung der Unterlagen zur Verfügung.

3. Bei wem müssen die TSE-Bestätigungen abgegeben werden?

Bis 1.12.2000 müssen alle Zulassungsinhaber für ihre Arzneispezialitäten, die vor dem 1.7.2000 eingereicht aber noch nicht zugelassen sind, die unterzeichnete Bestätigung mit den Anhängen I bis III, Teil B, an das Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen, Gruppe VIII, z.H. Dr. Jentzsch, senden.

Bis 1.12.2000 müssen alle Zulassungsinhaber (Gewerbe-, Industrie- und Handelsfirmen) für ihre Arzneispezialitäten, die vor dem 1.7.2000 zugelassen worden sind, die unterzeichnete Bestätigung mit den Anhängen I bis III, Teil A, an die Gruppe Gesundheitspolitik, z.H. Frau Mag. Wassermann senden.

4. Sind die TSE-Zertifikate und die TSE-Dossiers ebenfalls mitzuschicken?

Nein, die TSE-Zertifikate bzw. TSE-Dossiers für die bereits zugelassenen Arzneispezialitäten selbst sind in der Firma auf Abruf bereitzuhalten.

5. Welche Informationen muß man von einem Hersteller einer Substanz auf jeden Fall erhalten?

Das Dossier muß vor allem folgende Hinweise enthalten:

- Tiertyp, Alter des Tieres, Art des Schlachtprozesses
- Geographischer Ursprung

- Welche Teile des Tieres verwendet werden (Organe, Gewerbe, etc.)
 - Herstellverfahren
6. **Sollen Human- und Veterinärarzneispezialitäten gemeinsam auf einer Liste abgegeben werden?**
Nein, Human- und Veterinär- Arzneispezialitäten müssen auf getrennten Listen (jeweils in Anhängen I bis III) bekanntgegeben werden.

7. **Welche Arzneispezialitäten sind in den Listen anzuführen?**

Es sind alle zugelassenen Arzneispezialitäten anzuführen, auch wenn keine Substanzen tierischen Ursprungs enthalten sind. Auch registrierte homöopathische Arzneimittel sind anzuführen.

Magistrale Zubereitungen sind nicht in die Listen I-III aufzunehmen. Aufgrund der Bestimmungen in § 3 bzw. § 4 des AMG sind die Anforderungen der TSE-Unbedenklichkeit jedoch auch für diese Zubereitungen zutreffend.

Arzneispezialitäten die unter den "Mindermengenbescheid" fallen, sind nicht in die Listen I-III aufzunehmen, da sie in Österreich nicht zugelassen sind.

8. **Was geschieht, wenn man bis zum 1.3.2001 keine Bestätigungen abgegeben hat?**

Wenn eine Firma die TSE-Bestätigung für eine Arzneispezialität bis 1.3.2001 nicht erbracht hat, dann kann das Ruhen der Zulassung durch das BMSG ausgesprochen werden.

9. **Welche Arzneispezialitäten sind in welche der drei Anhänge einzutragen?**

Anhang I:

In Anhang I werden nur solche Arzneispezialitäten (mit Angabe der Substanzen) eingetragen, die Ausgangsmaterialien ruminanten Ursprungs haben und für die ein TSE-Zertifikat zur Verfügung steht (Zert. Nr. + Datum der Einreichung des Zert. oder Zert.-Antragsnummer anführen).

Anhang II:

Hier werden alle jene Arzneispezialitäten (mit Angabe der Substanzen) eingetragen, die Ausgangsmaterialien ruminanten Ursprungs haben, die jedoch nicht alle ein TSE-Zertifikat haben, sondern für die teilweise nur ein wissenschaftliches Dossier vorliegt.

Anhang III:

Hier werden alle jene Arzneispezialitäten eingetragen (ohne Angabe der Substanzen), die keine Ausgangsmaterialien ruminanten Ursprungs haben bzw. die Ausgangsmaterialien enthalten, die unter folgende Ausnahmeregelung fallen:

- Milch (Lactose), die sonst als Nahrungsmittel (Trinkmilch) Verwendung gefunden hätte (Kühe stammen aus Lebensmittelkette)
- Wolle und Haare - gewonnen von lebenden Tieren

Diese Ausnahme-Substanzen sollten im Anhang III angeführt und auch markiert werden (Fußnote oder eigene Spalte), damit bei einer eventuell später doch erforderlichen Nachweiserbringung diese Produkte schnell auffindbar sind. Es reicht eine einmalige Bestätigung die beinhaltet, dass die Milch bei anderer Verwendung in die Nahrungsmittelkette gelangt wäre bzw. dass Wolle und Haare von lebenden Tieren stammen.

Die Vorlage eines alten BSE-Zertifikates über Lactose (Firma garantiert, dass Substanz BSE-frei ist) reicht nicht als Bestätigung aus, dass die Milch in die Lebensmittelkette gelangt wäre. Daher ist eine nochmalige Überprüfung notwendig.

10. **EDQM-Zertifikate**

EDQM-Zertifikate haben eine Gültigkeitsdauer von 5 Jahren. Dieses Zertifikat muß vom Hersteller nur 1 x mitgeliefert werden, nicht bei jeder Charge, ausgenommen es ergeben sich Änderungen bei der Zusammensetzung der Substanzen oder der Hersteller wird gewechselt. Diese Änderungen müssen mitgeteilt werden (Eigenverantwortung jeder Firma).

11. **Für welche Arzneispezialitäten gelten die TSE-Bestätigungen?**

Die TSE-Bestätigungen gelten für Arzneispezialitäten die weiterhin produziert werden bzw. noch im Lager der Firma sind, nicht für bereits am Markt befindliche Arzneispezialitäten.

12. **Wer trägt die Verantwortung, dass die Bestätigung des Herstellers einer Substanz richtig ist?**
Das Pharmazeutische Unternehmen muß sich auf die Bestätigung des Herstellers verlassen. Die Verantwortung liegt beim Hersteller/Vorproduzenten.
13. **Gelten dieselben Regelungen auch für Homöopathische Arzneimittel?**
Ja, auch für diese Produkte sind TSE-Bestätigungen erforderlich. Ausgenommen von der Regelung sind Therapieergänzungsmittelmittel.
Für Lebensmittel und Medizinprodukte sind eigene Regelungen vorgesehen, die allerdings noch nicht beschlossen wurden.
14. **Gibt es Eingangsbestätigung der Gruppe Gesundheitspolitik für Firmen-Unterlagen?**
Ja, wenn die Firma dies wünscht sollte ausdrücklich eine Empfangsbestätigung verlangt werden.
15. **Ist eine Übermittlung per e-mail an die Gruppe Gesundheitspolitik möglich?**
Ja, allerdings muß eine Unterschrift auf der Bestätigung eingescannt worden sein. Adresse:
jennifer.wassermann@wko.at
16. **Gibt es eine Abverkaufsfrist?**
Ja, Arzneispezialitäten, die vor dem 1.3.2001 produziert werden, können abverkauft werden. Tierische Rohstoffe, für die kein TSE-Unbedenklichkeitsnachweis vorgelegt werden kann, dürfen nach dem 1.3.2001 nicht mehr für die Arzneimittelherstellung verwendet werden.
17. **Gibt es eine Abverkaufsfrist für Produkte, für die keine TSE-Bestätigungen ausgestellt wurden?**
Für eine Arzneispezialität, die ruhend gestellt wird, gibt es keine Abverkaufsfrist, da das Produkt nicht als sicher gilt (mangels Erbringung des Unbedenklichkeitsnachweises) und daher auch nicht vertrieben werden darf.
18. **Inwieweit ist die deutsche 20-Punkte Regel in Österreich anwendbar?**
Wenn eine Überprüfung im Sinne der 20-Punkte-Liste in Deutschland erfolgte oder wenn bereits ein andere europäische Behörde eine Überprüfung vorgenommen hat, überprüft das Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen in Österreich nicht ein zweites Mal. Es sollte nur eine Kopie der Bewertung/Überprüfung der anderen Behörde dem BMSG vorlegt werden – auch bei Negativ-Bewertung.
Die 20-Punkte-Liste ist mit einem wissenschaftlichen Dossier gleichzusetzen. Es sind daher keine weiteren Unterlagen erforderlich!
19. **Welcher Staat muß die Unterlagen überprüfen?**
Der RMS muß die vorgelegten Unterlagen überprüfen, nicht jedoch der CMS. Sofern Österreich als CMS betroffen ist wird es die Entscheidung des RMS anerkennen.
Bei jenen Produkten, für die Österreich RMS ist, wurden die betroffenen Firmen alle vom BMSG direkt angeschrieben. Die Unterlagen sind in diesem Fall dem BMSG vorzulegen.
20. **In welchem Anhang ist Magnesiumstearat einzutragen?**
Wenn es tierischen Ursprungs ist in Anhang I (sofern ein EDQM-Zertifikat vorhanden) oder in Anhang II (wenn Dossier vorhanden). Wenn es pflanzlichen Ursprungs ist in Anhang III.
21. **Gibt es eine Liste der betroffenen Substanzen?**
Nein, es existiert keine vollständige Liste. Daher sind alle Produkte zu überprüfen.
22. **Sind für parallelimportierte Arzneimittel ebenfalls TSE-Bestätigungen abzugeben?**
Nein, bei parallelimportierten Arzneispezialitäten findet die Überprüfung in dem Land, in die sie zugelassen wurden, statt.
23. **Wie sieht die Vorgangsweise bei Änderungen der Zusammensetzung im Zuge der Überprüfung der Arzneispezialitäten aus?**
Sofern eine Änderung der Zulassung geplant ist und die Erhebung des benötigten Datenmaterials für den Änderungs-Antrag vor dem 1.3.2001 noch nicht abgeschlossen ist, kann der Zulassungsinhaber dem BMSG mitteilen, dass eine Änderung innerhalb eines vertretbaren und begründeten Zeitrahmens (bis etwa Herbst/Winter 2001) geplant ist. Sofern ein vernünftiger Zeitrahmen für die geplante Änderung vom Zulassungsinhaber angegeben wird, kann die Arzneispezialität bis zum Abschluss des Änderungsantrages weiter in Verkehr bleiben. Für den Fall eines Austausches eines Hilfsstoffes tierischen Ursprungs durch denselben pflanzlichen Ursprungs genügt eine Mitteilung an das BMSG. Wird ein Hilfsstoff ausgetauscht oder eliminiert, so sind vergleichende Untersuchungen zum Freisetzungsprofil (z.B. in-vitro Dissolution Tests) und Stabilitätsdaten vorzulegen.

[zurück zur Übersicht](#)