



Wissenschaftliche und verfahrenstechnische Beratung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Erläuterungen für Antragsteller (Revision 12¹)

1. Einleitung

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bietet Antragstellern die Möglichkeit der wissenschaftlichen und verfahrenstechnischen Beratung im Rahmen der Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten, die sich im Aufgabenbereich des Instituts befinden.

Folgende Beratungsverfahren werden für Arzneimittel angeboten:

- **Beratung in der Entwicklungsphase ("Scientific Advice")**
- **Beratung vor Beantragung einer Klinischen Studie ("Pre-CTA Advice")**
- **Beratung vor Stellung eines Zulassungsantrages ("Pre-submission Advice")**

Beratung in der Entwicklungsphase kann vor oder nach der (Erst-)Zulassung erfolgen, und kann Fragen der pharmazeutischen Qualität (inklusive biologischer oder biotechnologischer Aspekte), der Beurteilung von Medizinprodukten, der Planung und Durchführung von präklinischen Untersuchungen und klinischen Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten (einschließlich der Biometrie), sowie Aspekte der Pharmakovigilanz und des Risk-Management-Plans umfassen.

Zu Medizinprodukten wird Beratung vor Antragstellung auf Genehmigung einer klinischen Studie angeboten. Auch dies erfolgt im Rahmen der Beratung in der Entwicklungsphase.

Beratung vor Beantragung einer Klinischen Studie wird angeboten für eine spezifische Studie, die beantragt werden soll. Die Ethikkommission kann hier involviert werden

Bei **Beratungen vor der Stellung eines Zulassungsantrags** oder einer Variation werden Fragen zur Planung und Durchführung eines unmittelbar anstehenden Zulassungsverfahrens adressiert; diese können Aspekte der Rechtsgrundlage für den Antrag, der Dossierpräsentation (Aufbau, Inhalt) und Verfahrensführung, sowie des Entwurfes des "Labelings" umfassen.

¹ Diese Fassung ersetzt die Erläuterungen für Antragsteller vom 1. Oktober 2021.

Daneben bietet das BfArM sogenannte **Portfoliogespräche** an, die den pharmazeutischen Unternehmen die Möglichkeit bieten, in einer Übersicht verschiedene Entwicklungsprojekte dem Institut vorzustellen.

Prinzipiell ausgeschlossen sind Beratungsgespräche zum Inhalt von ergangenen Bescheiden, von abgeschlossenen Verfahren, sowie von anhängigen Rechtsverfahren.

2. Wissenschaftliche Beratung

Grundlage der Beratungsverfahren durch das BfArM bildet §71c des Verwaltungsverfahrensgesetzes (VwVfG) in Verbindung mit § 25 Abs. 2 VwVfG. Darüber hinaus sind das Arzneimittelgesetz (AMG), das Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG), direkt anwendbare EU-Rechtstexte (z.B. Verordnungen), die Arzneibücher (DAB, HAB, Ph.Eur.), die Arzneimittelprüfrichtlinie, Bekanntmachungen des BfArM, die Hinweise für die Antragsteller ("Notice to Applicants"), ICH/CHMP/EMA Guidelines, „Points to Consider“-Dokumente etc., jeweils in der aktuellen Fassung, zu beachten. Außerdem sollen in der öffentlichen Diskussion befindliche Entwürfe dieser Dokumente in angemessenem Umfang berücksichtigt werden, sofern dieses für die Fragestellung sachdienlich ist.

Gegenstand der Diskussion im Beratungsverfahren sind die vom Antragsteller vorzulegenden Fragestellungen, die sich im Rahmen der Entwicklung von Arzneimitteln oder Medizinprodukten ergeben haben und entweder über die genannten Rechtstexte hinausgehen oder in besonderen Fällen einer Auslegung bedürfen.

Die Beratung durch das BfArM muss beantragt werden und ist ein gebührenpflichtiges Verfahren; sie kann in jedem Stadium der Produktentwicklung vor und nach der Zulassung erfolgen. Das BfArM kann diese Beratungen in Form von Gesprächen oder schriftlichen Stellungnahmen durchführen.

Neben den konkreten Fragen ist eine auf die zu diskutierenden Fragestellungen zurechtgeschnittene Dokumentation bereitzustellen. Bei der Erstellung des Fragenkatalogs und der Dokumentation ist zu berücksichtigen, dass es nicht die Aufgabe des Instituts ist, dem Antragsteller ein Entwicklungsprogramm für seine Produkte vorzugeben.

Es findet keine Vorprüfung von Daten im Hinblick auf eine zukünftige Einreichung in einem Zulassungsverfahren statt.

2.1 Antragstellung

Die Antragstellung muss schriftlich erfolgen. Der Antrag soll ausschließlich in elektronischer Form (E-Mail / EudraLink) eingereicht werden.

Dabei ist das auf der Internet-Seite des BfArM veröffentlichte Antragsformular zu verwenden. Folgende Antragsverfahren sind möglich:

- **Standard-Verfahren**
- **Verfahren mit Nachlieferung**

Der Unterschied zwischen beiden Antragsverfahren liegt im Zeitpunkt des Einreichens der Dokumentation. Beim Standard-Verfahren wird bereits zum Zeitpunkt der Antragstellung neben dem Fragenkatalog auch die Dokumentation eingereicht.

Dem Antragsteller wird zusätzlich durch das Verfahren mit Nachlieferung die Möglichkeit gegeben, einen Antrag auf Beratung auf der Basis des Antragsformulars und eines detaillierten Fragenkataloges aber noch ohne die zugrunde liegende Dokumentation zu stellen. In diesem Fall wird nach Validierung des Antrages ein Termin für ein Beratungsgespräch vereinbart. Die erforderliche Dokumentation muss mindestens vier Wochen vor dem Beratungstermin nachgeliefert werden. Wird die Dokumentation nicht fristgerecht eingereicht oder ist sie nicht ausreichend für die geplante Beratung, kann der Antrag auf Beratung abgelehnt werden. Diese Ablehnung ist kostenpflichtig gemäß den anwendbaren Kostenverordnungen.

Der Antrag soll ausschließlich in elektronischer Form (E-Mail / EudraLink) eingereicht werden. Ein Antrag besteht aus den folgenden Unterlagen:

Anschreiben

Das Anschreiben soll in kurzer, prägnanter Form die wesentlichen Informationen zum beantragten Beratungsverfahren beinhalten, inklusive der Angaben zum Antragsteller und Produkt. Im Betreff soll vermerkt werden, dass es sich um einen Antrag auf wissenschaftliche oder verfahrenstechnische Beratung handelt. Anlage zu dem Anschreiben ist das Antragsformular. Der Antrag soll in elektronischer Form (E-Mail / EudraLink) eingereicht werden.

Bei Anträgen von Antragstellern mit Sitz außerhalb der EU sollte möglichst ein Ansprechpartner innerhalb Deutschlands oder der EU benannt werden.

Antragsformular

Durch die Verwendung des Antragsformulars wird sichergestellt, dass alle relevanten Angaben bei Antragstellung vorliegen.

Die Abschnitte A, B und E sind bei allen Anträgen auszufüllen.

Abschnitt C ist bei Arzneimitteln, Abschnitt D bei Medizinprodukten auszufüllen.

Folgende Punkte sind beim Ausfüllen des Formulars zu beachten:

A. Antragsteller

- Name und Adresse des Antragstellers, gegebenenfalls ein gesetzlicher Vertreter, mit Telefonnummer und E-Mail-Adresse, sowie die Rechnungsadresse falls abweichend
- BfArM berät ausschließlich pharmazeutische Unternehmen oder Sponsoren klinischer Prüfungen. Wird die Anfrage über einen gesetzlichen Vertreter gestellt, so ist ein Autorisierungsschreiben des Antragstellers vorzulegen

B. Verfahrenstyp

- Angaben zur Art des Produktes (Arzneimittel oder Medizinprodukt)
- Antragsverfahren (Standard-Verfahren oder Verfahren mit Nachlieferung) sowie darüber, ob es sich um eine Erst- oder Folgeberatung handelt
- Angabe zur bevorzugten Durchführung des Verfahrens (schriftlich oder Gespräch)

C. Angaben zum Arzneimittel

- Arzneilich wirksamer Bestandteil, Darreichungsform, Art der Anwendung,
- Angaben zur (geplanten) therapeutischen Indikation und des ATC-Codes
- Angaben über in Mitgliedstaaten der Europäischen Union bestehende oder versagte Zulassungen sowie zu anhängigen Zulassungsverfahren
- Informationen über durchgeführte oder beantragte Beratungsverfahren
- Sollten Beratungsgespräche mit anderen nationalen Behörden zum gleichen Thema geführt worden sein, wird gebeten, die Protokolle dieser Gespräche dem BfArM zur Kenntnis zu bringen
- Art der beantragten Beratung
 - o C1: Wissenschaftliche Beratung
 - o C2: Beratung vor Beantragung einer Klinischen Studie
 - o C3: Beratung vor Stellung eines Zulassungsantrages

D. Angaben zum Medizinprodukt

- Information zur Art des Medizinproduktes
- Angaben zur Identifikation des Produktes und zur Nomenklatur
- Angaben zur Kombination des Medizinproduktes mit Arzneimitteln, Geweben tierischen Ursprungs oder abgetöteten Derivaten, sowie zur Kombination mit menschlichem Plasma oder stabilen Blutderivaten
- Angaben zur CE-Kennzeichnung
- Information zu laufenden Studien

E. Erklärung zur Kostenübernahme

- Für einen validen Antrag ist es erforderlich, dass diese Erklärung durch Ankreuzen des entsprechenden Feldes und entsprechende Unterschrift(en) abgegeben wird

Fragenkatalog

Mit dem Antrag auf Beratung ist ein konkreter und präziser Fragenkatalog einzureichen. Hierzu ist das auf der Internet-Seite des BfArM veröffentlichte Formular (Application Form Appendix) zu verwenden. Der Fragenkatalog bei Antragstellung ist mit Version 1 zu kennzeichnen und als Microsoft Word® Dokument einzureichen. Der Fragenkatalog ist essentiell bei der Entscheidung, ob der Antrag angenommen werden kann, sowie bei der Festlegung der Art der Durchführung der Beratung. Innerhalb des Beratungsverfahrens werden ausschließlich die im Fragenkatalog aufgeführten Fragen diskutiert. Da die Nachmeldung von Fragen möglicherweise eine Änderung der beteiligten Fachwissenschaftler des Instituts erforderlich macht, ist vorab eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit dem Fachgebiet "Beratung, Innovationsbüro, Kommissionen" erforderlich. Sofern der Nachmeldung zugestimmt wird, ist ein revidierter Fragenkatalog (mit fortlaufender Versionsnummer) in elektronischer Version (E-Mail / EudraLink) einzureichen.

Der Fragenkatalog ist entsprechend der im Antragsformular in den Abschnitten D und E genannten Themengebiete zu gliedern. Ziel ist es, über die vom Antragsteller vorzulegenden Konzepte und Vorschläge zu diskutieren und nicht, diese in einem Beratungsgespräch zu entwickeln.

Zu jeder gestellten Frage sollte der Antragsteller seine Position und gegebenenfalls weitergehende Begründungen schriftlich formulieren.

Um eine effiziente Beratung durch das Institut zu gewährleisten, müssen die aktuellen und relevanten Unterlagen den Wissenschaftlern des BfArM rechtzeitig und in jedem Fall vor dem eigentlichen Beratungstermin vorgelegt werden. Sollten sich durch neue Daten die Fragestellung oder die Position/Begründung des Antragstellers ändern, ist ein entsprechend revidierter Fragenkatalog einzureichen.

Dokumentation

Die einzureichende Dokumentation zum Verfahren sollte umfangreich genug sein, um die Hintergrundinformationen für die BfArM Assessoren bereitzustellen (max. 50 Seiten). Die Aufbereitung der Daten sollte an dem eingereichten Fragenkatalog orientiert und so gestaltet sein, dass sie eine Beantwortung der gestellten Fragen und eine auf die spezifische Fragestellung fokussierte Diskussion erlaubt. Die Einreichung der Dokumentation erfolgt ausschließlich elektronisch als pdf-Datei zu folgenden Zeitpunkten:

- Standard-Verfahren: mit dem Antrag
- Verfahren mit Nachlieferung: spätestens 4 Wochen vor dem vereinbarten Beratungstermin

Übersicht der einzureichenden Unterlagen:

1. Anschreiben: unterschriebenes pdf Dokument
2. Antragsformular: unterschriebenes pdf Dokument
3. Fragenkatalog: Word oder pdf Dokument
4. Briefing Dokument: pdf Dokument
5. Liste der Teilnehmer: Word Dokument oder pdf Dokument

2.2 Vorbereitung der Beratung

Bei Antragseingang erfolgen eine formale Vorprüfung sowie eine inhaltliche Prüfung des Antrages. Die Vorlage insuffizienter Unterlagen oder das Fehlen der Notwendigkeit einer Beratung kann zu einer Ablehnung des Antrages führen. Eine Entscheidung über die Form der Beratung (schriftlich oder Beratungsgespräch) wird vom BfArM nach Sichtung der Unterlagen in enger Absprache mit den beteiligten Fachwissenschaftlern des Hauses getroffen. Die Entscheidung über Annahme oder Ablehnung des Antrages wird dem Antragsteller mitgeteilt, ebenso wie die Form der Durchführung der Beratung. Beim "Verfahren mit Nachlieferung" erfolgt die Annahme vorbehaltlich der fristgerechten Nachlieferung einer inhaltlich angemessenen Dokumentation. Für ein Beratungsgespräch wird nach Rücksprache mit den zu involvierenden Fachabteilungen mit dem Antragsteller ein Gesprächstermin vereinbart.

Zeitplanung

In der Regel wird es möglich sein, ein Gespräch innerhalb von 6 Wochen bis zu 5 Monaten nach Vorliegen des Antrages durchzuführen, dies hängt jedoch von der Verfügbarkeit der zu involvierenden Fachabteilungen ab. In Ausnahmefällen kann es aus Kapazitätsgründen auch zu längeren Wartezeiten kommen.

Teilnehmerliste

Vor dem Gesprächstermin erwartet das BfArM eine Teilnehmerliste des Antragstellers. Positionen/Funktionen der einzelnen Teilnehmer sollten aufgeführt werden. Ein Entwurf der Teilnehmerliste kann bereits mit dem Antrag vorgelegt werden, um eine adäquate Beteiligung der Fachwissenschaftler des Instituts zu gewährleisten. Sollten sich im Verlauf der Planungsphase Änderungen der Teilnehmer seitens des Antragstellers ergeben, sollte dieses dem Fachgebiet "Beratung, Innovationsbüro, Kommissionen" mitgeteilt werden. Eine endgültige Liste soll spätestens 1 Woche vor dem Beratungstermin zur Verfügung gestellt werden.

In diesem Zusammenhang wird empfohlen, nur diejenigen Mitarbeiter und gegebenenfalls externe Sachverständige zu benennen, die mit dem jeweiligen Projekt inhaltlich vertraut sind und die Diskussion mitgestalten können.

Technische Aspekte

Die meisten Gespräche werden virtuell durchgeführt über Plattformen wie z.B. Webex. Details werden durch das BfArM bereitgestellt.

Die Konferenzräume sind mit einem Multimedia Projektor ausgestattet, an den jeder gängige Laptop angeschlossen werden kann. Bei Bedarf kann auch ein Laptop zur Verfügung gestellt werden, dies sollte dem BfArM jedoch rechtzeitig mitgeteilt werden.

2.3 Durchführung der Beratung

Beratungsgespräch

Für ein Beratungsgespräch stehen in der Regel zwei Stunden zur Verfügung. Die Gesprächsleitung liegt beim BfArM. Nach der Begrüßung und Vorstellung der Teilnehmer folgt eine kurze Darstellung (etwa 10 – 15 Minuten) des Sachverhalts und der Problemstellung durch den Antragsteller.

Die Diskussion des Fragenkatalogs findet in der Regel im Anschluss an die Präsentation statt. In einzelnen Fällen kann es nützlich sein, die Fragen direkt im Zusammenhang mit der Präsentation zu diskutieren. Abweichungen werden entweder direkt in der Konferenz abgestimmt oder im Vorfeld besprochen und festgelegt.

Ergebnisprotokoll

Der Entwurf des Ergebnisprotokolls wird vom Antragsteller erstellt. Es sollte beachtet werden, dass die namentliche Nennung der BfArM Mitarbeiter unterbleiben sollte und entsprechend BfArM Positionen dargestellt werden sollten.

Das Bundesinstitut erbittet den Protokollentwurf innerhalb von 5 Arbeitstagen nach dem Gesprächstermin. Die Zusendung des Entwurfes erfolgt elektronisch als Word-Datei an das Fachgebiet "Beratung, Innovationsbüro, Kommissionen". Die Endfassung des Ergebnisprotokolls wird in der Regel innerhalb von zwei Wochen an den Antragsteller in elektronischer Version als pdf-Datei zurückgesandt.

Die Protokolle der Beratungsgespräche spiegeln den jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand zum Zeitpunkt des Gespräches wider. Neuere Entwicklungen, die sich später ergeben, sind dementsprechend nicht reflektiert, sind aber im Einzelnen auf jeden Fall zu berücksichtigen. Ein Rekurrenieren auf den Wissensstand des Gespräches mit dem Ziel, neuere Erkenntnisse bei der eigenen Produktentwicklung nicht im notwendigen Maße umzusetzen, ist nicht möglich.

Schriftliche Beratung

Eine schriftliche Beratung durch das BfArM wird dann erfolgen, wenn sich die Fragestellung auf ein spezifisches Problem einer bestimmten Fachabteilung beschränkt. Die Anfrage nach einer schriftlichen Beratung kann vom Antragsteller ausgehen. Sollte ein gewünschtes Gespräch vom BfArM nicht für notwendig erachtet werden, kann das Institut eine schriftliche Stellungnahme abgeben. Nach vollständigem Eingang der Unterlagen kann mit einer Antwort des Bundesinstituts - je nach Umfang der Anfrage - im Durchschnitt innerhalb von vier bis sechs Wochen gerechnet werden. Die finale schriftliche Stellungnahme wird in elektronischer Version als pdf-Datei an den Antragsteller versendet.

2.4 Gebühren

Die Rechnungsstellung durch die Kostenstelle des Instituts erfolgt in der Regel nach dem abgeschlossenen Beratungsverfahren. Die Kosten orientieren sich am tatsächlichen Personal- und Sachaufwand des Instituts. Die Gebühren werden entsprechend der Besonderen Gebührenordnung BMG – BMGBGebV:

Abschnitt 3 – Arzneimittelgesetz (AMG) - Tabelle 1

25.6	Beratung des Antragstellers	1 000 – 18 000 Euro
------	-----------------------------	---------------------

Abschnitt 9 – Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG)

5	Beratung nach §84 MPDG	500 – 10 000 Euro
---	------------------------	-------------------

Bei einer Beratung zur Genehmigung Klinischer Studien fallen auch Gebühren durch die Ethikkommission an.

Für Beratungen vor der Antragstellung zu Zentralen Europäischen Verfahren werden vom BfArM keine Gebühren in Rechnung gestellt.

Bei Rücknahme des Antrages durch den Antragsteller oder Ablehnung eines Antrages nach Beginn der sachlichen Bearbeitung werden ebenfalls Gebühren erhoben.

3. Portfoliogespräche

Portfoliogespräche geben pharmazeutischen Unternehmen die Möglichkeit, dem BfArM verschiedene (auch in frühen Phasen der Entwicklung befindliche) Projekte vorzustellen. Beratung über spezifische Aspekte einzelner Entwicklungsprojekte ist nicht Gegenstand eines Portfoliogesprächs. Aus einem Portfoliogespräch kann sich die Notwendigkeit für ein nachfolgendes wissenschaftliches Beratungsverfahren ergeben, welches dann separat beantragt werden muss.

Anträge auf Portfoliogespräche sind formlos in elektronischer Version (E-Mail / EudraLink) zu senden.

Folgende Informationen sollen Gegenstand des Antrages sein:

- Name und Anschrift des Pharmazeutischen Unternehmers sowie des Ansprechpartners (mit Telefon-/Faxnummer und E-Mail-Adresse)
- Tabellarische Übersicht der Entwicklungsprojekte mit Angabe zu Wirkstoff, Indikation und Status, sowie geordnet nach Indikationsgebieten
- Liste der geplanten Teilnehmer seitens des Antragstellers

Nach Prüfung des Antrages entscheidet das BfArM, ob ein Portfoliogespräch durchgeführt wird. In diesem Fall wird mit dem Antragsteller eine Terminvereinbarung getroffen, wobei die Gespräche in der Regel innerhalb von sechs bis acht Wochen nach Antragseingang erfolgen. Für das Gespräch wird ein Zeitraum von bis zu zwei Stunden vorgesehen. Bezüglich der Teilnehmerliste sowie technischen Durchführung sind die Angaben in Abschnitt 2.2 zu berücksichtigen.

4. Kontakt

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

"Innovationsbüro, Beratung, Change Management"

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D - 53175 Bonn

E-Mail: advice@bfarm.de

Tel.: +49 (0) 228 99 307 3958