

PharmaUpdate China

August 2018

Bis 2020 wird China aller Voraussicht nach die Vereinigten Staaten als weltgrößten Arzneimittelmarkt überholt haben. Während Reformbemühungen, steigende Fallzahlen chronischer Erkrankungen sowie der Ausbau des Gesundheitssystems die Marktattraktivität für ausländische Unternehmen deutlich erhöhen, stellen die damit einhergehenden Neuregulierungen des Marktes große Herausforderungen für ausländische Arzneimittelhersteller dar. Damit Sie ein umfassendes Bild zu den aktuellen und geplanten Änderungen in der Gesetzgebung und bei der Zulassung von Arzneimitteln in China erhalten, bietet Ihnen die Exportinitiative Gesundheitswirtschaft des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie (BMWi) den Newsletter-Service PharmaUpdate China.

Behörden und Verwaltung

1. Größeres „Erdbeben“ in der China National Drug Agency (CNDA)

Wir berichteten im vorausgehenden Newsletter, dass am 15. Juli 2018 systematische Fälschungen von Daten zur Qualitätssicherung von Tollwut-Vakzin bei Changchun Changsheng Biopharmaceuticals 吉林长春长生公司 bekannt wurden. Das zuständige CNDA-Büro der Provinz Jilin griff zwar umgehend nach Bekanntwerden ein, zog das Herstellertifikat zurück, beschlagnahmte Restprodukte und verhängte eine Geldstrafe. Das reichte aber nicht, um eine nationale Welle der Empörung in den Blogs wie WeChat, TencentQQ usw. zu verhindern oder auch nur einzudämmen, denn das Unternehmen ist Chinas zweitgrößter Vakzin-Hersteller und war bereits 2017 in einen Skandal verwickelt: es hatte überhöhte Titer bei einer Vakzin-Charge für DTP (Diphtheria/Tetanus/Pertussis) angegeben. Obwohl davon die Immunisierung von 700.000 Kindern betroffen war, hatte das gleiche Provinzbüro in diesem viel kritischeren Fall 9 Monate benötigt, um eine Strafe auszusprechen. Bereits seit vielen Jahren waren auch andere Vakzinskandale ohne größere Konsequenzen geblieben. Aufgrund des Aufruhrs in den sozialen Medien sah sich Chinas Politbüro dazu gezwungen, eine zentrale Untersuchungskommission einzusetzen. Sie reagierte sehr schnell: bereits am 29. Juli veranlasste sie die Festnahme 18 führender Mitarbeiter des Unternehmens, u. a. des Inhabers, und veröffentlichte am 30. 7. viele Details zu deren jahrelangen systematischen Vergehen: Fälschungen von Daten, unerlaubte Veränderung von Herstellverfahren, zu geringer Wirkstoffgehalt, Verwendung abgelaufener Materialien und überhöhte Vertriebskosten. Am Aktienmarkt verlor das Unternehmen (Changsheng, SZ.002680) innerhalb von 5 Wochen 80 % seines Kapitalwerts. Aber auch 35

PharmaUpdate China

Juli 2018

hohe Beamte der zuständigen Lokalregierung mussten büßen: der stellvertretende Ministerpräsident der Provinz Jilin, Yuhui JIN 金育, und ein weiterer hoher Regierungsvertreter wurden entlassen. Ebenso musste der Bürgermeister der Stadt Changchun, Herr Changlong LIU 刘长龙, zurücktreten. Auch die Aufsichtsbehörde CNDA wurde gerügt: Herr Jingquan BI 毕井泉, Generalsekretär der CNDA und Vize-Direktor der State Administration for Market Regulation SAMR 国家市场监督管理总局 musste zurücktreten (er kam erst im Juli ins Amt und war bis April 2018 Chef der Vorgänger-Organisation China Food and Drug Administration CFDA). Frau Hong JIAO 焦红, Direktorin der CNDA, hat eine schriftliche Stellungnahme abzugeben. Auf Herrn Zhen WU 吴涪, Vize-Direktor der CNDA und des für die Qualitätsüberwachung von Vakzinen zuständige Komitees der National Health and Family Planning Commission (NHFPC), wartet ein Disziplinarverfahren. Sieben Abteilungsleiter der CNDA wurden suspendiert, betroffen sind u. a. das Department of Regulatory Operation 药品化妆品监管司, das Center of Drug Inspection 食品药品审核查验中心 und das National Institute for Food & Drug Control (NIFDC) 中国食品药品检定研究院. Und es werden noch weitere personelle Konsequenzen erwartet. Die staatlichen Medien bezeichnen diese harschen Entscheidungen als „zweites Erdbeben“ nach der Hinrichtung des ehemaligen CFDA-Direktors Xiaoyu ZHENG im Jahr 2007.

Relevanz für deutsche Exporteure und Hersteller: die geplanten Reformen der CNDA lassen befürchten, dass der Stau bei der Zulassung neuer Medikamente zunimmt: die großen personellen Rochaden als Folge dieses „Erdbebens“ dürften die gegenwärtige schwierige Situation weiter verschärfen.

Links: http://finance.ifeng.com/a/20180730/16414922_0.shtml
http://news.ifeng.com/a/20180810/59743704_0.shtml

2. Chinesische Generika sollen teure ausländische Arzneimittel aus dem Markt treiben

Am 4. April veröffentlichte der chinesische Staatsrat eine „Stellungnahme zur Reform und Verbesserung des Generika-Angebots und ihrer Verwendung“ 关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见. Darin wurde als strategisches Ziel ausgegeben, die chinesische Pharma-Industrie für die Herstellung von Generika hoher Qualität aufzurüsten. Die lokalen Regierungen sollen dazu Pharma-Unternehmen, die ein Bioequivalent-Zertifikat (BE-Zertifikat) vorweisen können, finanziell unterstützen. Als Reaktion auf diesen Aufruf haben

PharmaUpdate China

Juli 2018

bereits viele Provinzen und Städte Steuernachlässe gewährt oder Pharma-Unternehmen auch direkt finanziell unterstützt. Wie in unserem Juli-Newsletter bereits berichtet, werden Generika mit BE-Zertifikat als gleichwertig zum Original-Produkt anerkannt und haben aufgrund ihres niedrigeren Preises Vorteile bei Ausschreibungen. Eine Experten-Runde des National Healthcare Office 国家医保局 in Beijing Anfang August fasste zudem drei Beschlüsse: (1) in einigen Städten und Provinzen, in denen chinesische Pharma-Unternehmen gerade ein BE-Zertifikat erhalten haben, erfolgt eine erneute Ausschreibung, damit diese in die staatliche Einkaufliste kommen können, (2) Einkäufer dürfen in eigener Regie Arzneimittel durch wirkungsgleiche Generika ersetzen, die ein BE-Zertifikat aufweisen, und (3) bei 70% aller Einkäufe sind Marken-Medikamente durch Generika zu ersetzen; die Krankenkassen werden nur noch die Kosten für das niedrigste Preisangebot erstatten. Das Ziel ist dabei ganz offensichtlich, ausländische Arzneimittel durch chinesische Generika zu ersetzen. Experten vermuten, dass in Zukunft 70 % des chinesischen Pharmamarkts durch Produkte nach dem Muster „1+3“abgedeckt wird: ein Marken-Medikament und 3 Generika mit BE-Zertifikaten. Vorreiter ist bereits Shanghai: in einer dritten Ausschreibungsrunde konnten sich hier bei 21 Kategorien von Medikamenten Generika mit BE-Zertifikat gegenüber den Marken-Produkten ausländischer Anbieter wie Bayer, Pfizer oder GSK durchsetzen. In der letzten Ausschreibung war nur noch eine einzige ausländische Firma (die deutsche Salutas Pharma GmbH, eine Sandoz-Tochter) auf der Liste verblieben. Das National Healthcare Office hat bereits weitere Sitzungen angekündigt, bei denen bis Oktober Richtlinien für eine zentralisierte Ausschreibung ausgearbeitet werden sollen. Experten sprechen von „strategischen Einkaufsregeln“ und erwarten eine Preisschlacht und Kostensenkungen.

Relevanz für deutsche Exporteure und Hersteller: *der Staatsrat will die Marktmacht chinesischer Hersteller gegenüber teuren Importprodukten stärken und eine Umstrukturierung der Branche unterstützen. Chinesische Firmen, die anspruchsvolle Generika-Entwicklungen betreiben, können mit staatlicher Unterstützung rechnen. Von ausländischen Unternehmen werden dagegen Hi-Tech und innovative Produkte erwartet.*

Links: http://www.gov.cn/xinwen/2018-04/03/content_5279672.htm

http://www.sohu.com/a/234477206_377310

<http://cdisip.nhfpc.gov.cn/publish/show14172.html>

PharmaUpdate China

Juli 2018

3. CDE veröffentlicht eine Wunschliste für 48 klinische Arzneimittel

Am 8. August veröffentlichte das Center of Drug Evaluation (CDE 国家药品审评中心) der CNDA eine Liste von 48 Arzneimitteln, die bisher nur außerhalb China zugelassen sind und dringend in Kliniken gebraucht werden.

Nr.	Medikament	Hersteller	Zertifikat	Zulassung	Anwendungsbereich	Indikation
1	Alectinib Hydrochlorid	Chugai Pharmaceutical	JP	2014/07/04	Tumor-Therapie	Anaplastic lymphoma kinase inhibitor (ALK), non-small cell lung cancer (NSCLC)
2	Pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme	US	2014/09/04	Tumor-Therapie	PD-1 inhibitor, advanced melanoma, NSCLC, Head/neck cancer
3	Olaparib	AstraZeneca	EU	2014/12/16	Tumor-Therapie	Target PART-1, PARP-2/3; advanced ovarian cancer, primary peritoneal cancer
4	Evolocumab	Amgen Europe	EU	2015/07/15	Herz-Kreislauf-E.	PCSK9; Hypercholesteremia
5	Siltuximab	Janssen Biotech	US	2014/04/23	Immunsystem	IL-6; multicentric casleman disease
6	Elosulfase Alfa	Biomarin Pharmaceutical	US	2014/02/14	Endokrinologie	C6S, KS; MPS IVA
7	Selexipag	Actelion Pharmaceuticals	US	2015/12/21	Atemwege	I-Preceptor/pulmonary arterial hypertension
8	Brodalumab	Kyowa HAKKO Kirin	JP	2016/07/04	Haut-/Immuns.	IL17RA, psoriasis
9	Eculizumab	Alexion Europe	EU/US	2007/06/20	Blut/Urogenitalsystem	EU: C5 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / US: EpoR Anemia
10	Canakinumab	Novartis	US	2009/06/17	Immunsystem	IL-1/IL-1 β ; systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA)
11	Denosumab	Amgen Europe	EU	2010/05/26	Tumor-Therapie	RANKL; Osteocarcinoma
12	Fingolimod HCl oral capsules	Novartis Pharmaceuticals	US	2010/09/21	Immunsystem	S1PR1, 3,4,5; multiple sclerosis

PharmaUpdate China

Juli 2018

13	Teriflunomide		US	2012/09/12	Nerven- system	DHODH, MMP-9, MMP2, MMP3; multiple sclerosis
----	---------------	--	----	------------	-------------------	--

Es handelt sich um 4 Präparate von Novartis, je 3 von Gilead und Pfizer, je 2 von Celgen, Shire, Janssen, MSD, Eli Lilly und Genzyme, und je einem der anderen genannten Unternehmen. Die CNDA versprach für diese Medikamente eine schnelle Evaluierung und Zulassung. 4 davon sind mittlerweile bereits zugelassen, für 22 wurde die Zulassung beantragt, für 22 steht ein Zulassungsantrag in China noch aus.

Relevanz für deutsche Exporteure und Hersteller: für innovative Arzneimittel oder zugelassene innovative Produkte kann es sich lohnen, einen Zulassungsantrag in China zu stellen. Klinische Daten aus Zulassungsanträgen bei EMEA oder FDA wurden z. T. vollständig anerkannt. Pharmakovigilanz-Daten der letzten 5 Jahre sollten mit dem Antrag eingereicht werden. Es lohnt sich, die Bekanntmachung der CNDA und der NHFPC regelmäßig zu studieren.

Links: <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=314651>
<https://mp.weixin.qq.com/s/QDitz08i-MakWUld5rCvTw>

Regulatorische Maßnahmen

1. Überprüfung von Anträgen zu klinischen Studien

Am 27. Juli CNDA veröffentlichte die CNDA eine "Bekanntmachung über die Anpassung des Zulassungsverfahrens für die Bewertung klinischer Arzneimittelstudien 国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告". Das Verfahren verändert sich: erhält ein Antragsteller innerhalb von 60 Tagen nach Eingang seines Antrags keine Nachricht vom Center of Drug Evaluation (CDE) der CNDA, dann gilt sein Antrag als bewilligt. Diese Reform wurde vom Staatsrat bereits am 8. Oktober 2017 und von der damals zuständigen CFDA am 11. Dezember 2017 angestoßen, und er genehmigte die jetzige Fassung am 12. April 2018. Falls die eingereichten Dokumente nicht ausreichend sind, muss die CDE jetzt schriftlich Ergänzungen fordern, die der Antragsteller innerhalb von 5 Tagen nachzureichen hat. Danach beginnt erneut eine 60 Tage-Frist: bekommt der Antragsteller keine Post mehr von der CDE, kann er die klinischen Studien gemäß Antrag beginnen. Die neue Regelung enthält noch zusätzliche Anweisungen zur Kommunikation zwischen Unternehmen und CNDA.

PharmaUpdate China

Juli 2018

Relevanz für deutsche Exporteure und Hersteller: das Überprüfungsverfahren für klinische Studien wird mit dieser Vorschrift vereinfacht und kann zu beschleunigten Verfahren führen. Wie mit den Experten der CDE zu kommunizieren ist, wird dabei detailliert mit Formularen vorgeschrieben.

Links: https://mp.weixin.qq.com/s/dfdSYMNSIK_6zdgabh8GA
<http://cnda.cfda.gov.cn/WS04/CL2111/329716.html>

2. Beschleunigung der Zulassung innovativer ausländischer Medikamente

Die Zulassung innovativer Medikamente ausländischer Hersteller erfolgt in China bisher 3 - 5 Jahre später als in den Industriestaaten, in Einzelfällen sogar erst nach 10 Jahren. Die Hauptgründe dafür sind (1) der unzureichende Patentschutz in China, der ausländische Hersteller oft zögern lässt, eine Zulassung in China zu beantragen, (2) fehlendes Personal bei der CNDA, und (3) die Annahme von Zulassungsanträgen erst nach Abschluß der klinischen Phase I. Um dieser unbefriedigenden Situation abzuweichen, veröffentlichten CNDA und die National Health and Family Planning Commission NHFPC am 23. Mai gemeinsam eine Bekanntmachung betreffend im Ausland bereits zugelassener Medikamente, die zur Therapie lebensbedrohender oder seltener Krankheiten in China benötigt werden. Ab dem 1. Mai 2018 werden für solche Medikamente Einfuhrzölle abgeschafft. Das gilt auch für Antitumor-Präparate. Die wichtigste Neuerung ist aber, dass der Antragsteller im Ausland erhobene klinische Studien für den Zulassungsantrag bei der CNDA verwenden kann, sofern keine ethnischen Unterschiede zu erkennen sind. Auf dieser Grundlage erhielt ein HPV-Vakzin von Merck, Sharp & Dohme MSD eine Zulassung innerhalb von 8 Tagen.

Am 20. Juni zog der Staatsrat unter Leitung von Premier Keqiang LI 李克强 nach. Er beschloß, die Zulassung von im Ausland bereits zugelassenen Medikamenten zu beschleunigen, (2) die Preise für Antitumor-Medikamente zu senken, und (3) die Versorgung ganz bestimmter Medikamente zu sichern, insbesondere solche zur Behandlung seltener und lebensbedrohender Krankheiten. Registrierte ausländische Hersteller dürfen jetzt alle im Ausland gewonnenen Forschungsergebnisse und klinischen Daten für diese Medikamente mit dem Antrag für die Zulassung bei der CNDA einreichen. Diese wird die Überprüfungen je nach Klassifizierungstyp innerhalb von höchstens 6 Monaten abschließen. Importierte chemische Arzneimittel unterliegen nur noch einer Überwachung durch Stichproben.

Relevanz für deutsche Exporteure und Hersteller: die Chancen für die Zulassung innovativer Produkte in China stehen derzeit sehr gut, vor allem, wenn bereits ausreichende vorklinische

PharmaUpdate China

Juli 2018

und klinischen Daten vorliegen. Chinesische Konkurrenten, die gerade im BE-Prüfverfahren stehen, sind hier im Nachteil, denn importierte Produkte genießen bei den chinesischen Patienten einen besseren Ruf. Gerade bei Vakzinen haben ausländische Firmen derzeit gute Chancen. Schutzanmeldungen in China sind allerdings unbedingt erforderlich, um vor schnellen Nachahmerprodukten zu schützen.

Links: <http://news.pharmnet.com.cn/news/2018/05/24/497866.html>
https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MjM5MzAxMzIzNA==&mid=2650065134&idx=1&sn=113df8832f113f15aedcbe0032951f&scene=21#wechat_redirect

Neues vom chinesischen Pharma-Markt

1. Zulassung ausländischer Medikamente

Am 22. Juni veröffentlichte das Informationsbüro des Staatsrats (State Council Information Office 国务院新闻办公室) eine Bilanz zur Zulassung ausländischer Arzneimittel in China. Wie der Abteilungsleiter für die Registrierung (Department of Drug & Cosmetics Registration 药品化妆品注册管理司, Lifeng WANG 王立丰) berichtete, wurden bis Juni 2018 etwa 3800 ausländische Medikamente in China zugelassen; 3400 davon waren synthetische Arzneimittel, mehr als 300 biologische Produkte und 70 TCM-Produkte. Bei den Indikationen führten Mittel gegen Tumore, virale und kardiovaskuläre Erkrankungen. Im Schnitt genehmigten die Behörden jährlich 336 klinische Studien mit importierten Medikamenten, wobei diese Zahl jährlich um 7 % anstieg. Zugelassen wurden im Schnitt jährlich 56 ausländische Medikamente, mit einem Anstieg von 16 %. Von der Antragstellung bis zur Zulassung eines Medikaments vergeht in China im Mittel nicht mehr Zeit als in den Industrieländern. Von 415 innovativen Medikamenten, die in den letzten 10 Jahren in den USA, der EU oder Japan zugelassen wurden, erhielten 277 (67 %) auch in China eine Zulassung oder befinden sich im Zulassungsverfahren. Experten der CNDA sind derzeit damit beschäftigt, eine Prioritätsliste für innovative Medikamente auszuarbeiten. Ziel ist es dabei, dringend benötigte innovative Medikamente für die Klinik und zur Behandlung seltener Krankheiten innerhalb von 3 Monaten zu evaluieren und innerhalb von 6 Monaten zuzulassen.

Weitere Erleichterungen für die Zulassung innovativer Medikamente aus dem Ausland sind: (1) die analytische Kontrolle chemischer Arzneimittel erfolgt erst nach der Zulassung und durch Stichproben, (2) nach Maßgabe der klinischen Studien wird eine Datenschutzfrist definiert, während der keine weiteren Anträge zur Zulassung desselben Produkts

PharmaUpdate China

Juli 2018

angenommen werden dürfen, (3) Patentschutz und Vergütungssystem für innovative Medikamente werden in dem Maß ausgebaut, daß internationale Hersteller die erwartete Vergütung erzielen und ihre wirtschaftlichen Ziele erreichen können.

Relevanz für deutsche Exporteure und Hersteller: *innovative Medikamente, insbesondere dringend benötigte oder auf seltene Krankheiten zielende Wirkstoffe, werden bevorzugt und beschleunigt behandelt. Der Patentschutz dafür soll deutlich verbessert werden.*

Link: http://www.xinhuanet.com/fortune/2018-06/22/c_129899125.htm

PharmaUpdate China

Juli 2018

Alle Informationen im vorliegenden Newsletter wurden mit größtmöglicher Sorgfalt recherchiert. Wir bemühen uns, Ihnen diese Informationen möglichst aktuell, inhaltlich richtig und vollständig anzubieten. Dennoch ist das Auftreten von Fehlern nicht vollkommen auszuschließen. Soweit dies gesetzlich zulässig ist, können wir daher keine Haftung für die Richtigkeit und Vollständigkeit übernehmen, es sei denn, die Unrichtigkeit oder Unvollständigkeit beruht auf vorsätzlichem oder grobem Verschulden. Darüber hinaus, enthält der Newsletter Kommentierungen und Handlungsempfehlungen allgemeiner Art, die auf persönlichen Erfahrungen beruhen. Diese Kommentierungen und Handlungsempfehlungen stellen keine Rechts- oder Unternehmensberatung dar und können diese im Einzelfall nicht ersetzen.

Zitierte URLs verweisen im Wesentlichen auf Quellen in chinesischer Sprache. Diese lassen sich am besten über die Internet-Suchmaschine Baidu (<http://www.baidu.com>) aufrufen.

Die in diesem Newsletter enthaltenen Informationen wurden recherchiert durch:
Cuifeng ZHAO, Xin XIONG und Rolf Schmid, Bio4Business, Stuttgart

Bei Fragen zu diesem Newsletter werden Sie sich bitte an die
Exportinitiative Gesundheitswirtschaft:

pharma@health-made-in-germany.com

030.20 00 99 – 0

Weiterführende Informationen zum umfassenden Unterstützungsangebot finden Sie auf
www.exportinitiative-gesundheitswirtschaft.de