

## **Beschlussempfehlung und Bericht**

**des Ausschusses für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit  
(16. Ausschuss)**

**zu der Mitteilung der Kommission an den Rat und das Europäische Parlament:  
Strategie für das Auslaufen der Verwendung von FCKW in Dosieraerosolen  
KOM (98) 603 endg.; Ratsdok. 12431/98  
– Drucksache 14/309, Nr. 2.43 –**

### **A. Problem**

In der Mitteilung der Kommission wird die Übergangsstrategie der Europäischen Gemeinschaft für das Auslaufen der Verwendung von Fluorchlorkohlenwasserstoffen (FCKW) in Dosieraerosolen beschrieben.

### **B. Lösung**

Kenntnisnahme der Mitteilung und Annahme einer Entschließung, in der die von der Europäischen Kommission erarbeitete Strategie für das möglichst schnelle Auslaufen der Verwendung von FCKW in Dosieraerosolen ohne Gefährdung der Patientenversorgung mit dringend benötigten Arzneimitteln begrüßt und ihre unverzügliche Umsetzung in der Bundesrepublik Deutschland gefordert wird.

### **Einstimmiger Ausschussbeschluss**

### **C. Alternativen**

Keine

### **D. Kosten**

Wurden nicht erörtert.

## Beschlussempfehlung

Der Bundestag wolle beschließen,

1. die Mitteilung der Kommission an den Rat und das Europäische Parlament: Strategie für das Auslaufen der Verwendung von FCKW in Dosieraerosolen KOM (98) 603 endg.; Ratsdok. 12431/98 (Anlage), zur Kenntnis zu nehmen,

2. folgende EntschlieÙung anzunehmen:

Der Deutsche Bundestag begrüÙt die von der Europäischen Kommission erarbeitete Strategie für das möglichst schnelle Auslaufen der Verwendung von Fluorchlorkohlenwasserstoffen (FCKW) in Dosieraerosolen ohne Gefährdung der Patientenversorgung mit dringend benötigten Arzneimitteln und fordert ihre unverzügliche Umsetzung in der Bundesrepublik Deutschland. Das Auslaufen der Verwendung von FCKW in Dosieraerosolen ist notwendig, weil gemäß dem Montrealer Protokoll über Substanzen, die zum Abbau der Ozonschicht führen, die Herstellung und der Verbrauch von FCKW in der Europäischen Gemeinschaft (EG) und in allen Industrieländern verboten sind – Maßnahmen, die nicht zuletzt auf Betreiben der Bundesrepublik Deutschland ergriffen wurden.

Bonn, den 16. Juni 1999

### Der Ausschuss für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit

**Christoph Matschie**

Vorsitzender

**Monika Ganseforth**

Berichterstatterin

**Birgit Homburger**

Berichterstatterin

**Dr. Peter Paziorek**

Berichterstatter

**Eva-Maria Bulling-Schröter**

Berichterstatterin

**Dr. Reinhard Loske**

Berichterstatter

## Bericht der Abgeordneten Monika Ganseforth, Dr. Peter Paziorek, Dr. Reinhard Loske, Birgit Homburger und Eva-Maria Bulling-Schröter

### I.

Die Mitteilung der Kommission an den Rat und das Europäische Parlament: Strategie für das Auslaufen der Verwendung von FCKW in Dosieraerosolen (Anlage) wurde mit Überweisungsdrucksache 14/309, Nr. 2.43, vom 26. Januar 1999 zur federführenden Beratung an den Ausschuss für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit und zur Mitberatung an den Ausschuss für Gesundheit überwiesen.

Der mitberatende Ausschuss für Gesundheit hat die Vorlage einstimmig zustimmend zur Kenntnis genommen.

### II.

Nach dem Montrealer Protokoll haben die Vertragsstaaten, die wesentliche Verwendungszwecke für FCKW in Dosieraerosolen beantragen, dem Ozonekreatariat eine nationale oder regionale Übergangstrategie vorzulegen. Die Europäische Gemeinschaft ist einer der Unterzeichner des Protokolls von Montreal. Die vorliegende Mitteilung beschreibt ihre Übergangstrategie für das Auslaufen der Verwendung von FCKW in Dosieraerosolen unter gleichzeitiger Sicherung der Versorgung von Patienten mit dringend benötigten Arzneimitteln.

### III.

Der Ausschuss für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit hat die Vorlage in seiner Sitzung am 16. Juni 1999 beraten.

Von seiten der Fraktionen SPD und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN wurde die in der Beschlussempfehlung wiedergegebene Entschließung vorgelegt. Zu ihrer Erläuterung und Begründung wurde folgendes ausgeführt:

1. Nach den Vorschriften der FCKW-Halon-Verbotsverordnung und der EG-Verordnung 3093/94 auf der Basis des Montrealer Protokolls können Ausnahmen vom FCKW-Verbot für „wichtige Verwendungszwecke“ erteilt werden, wenn dies für die Gesundheit erforderlich ist und keine technisch und wirtschaftlich möglichen Alternativen zur Verfügung stehen. Dies gilt im Wesentlichen für FCKW-getriebene Dosieraerosole zur Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen wie Asthma. Nach den Bestimmungen für wichtige Verwendungszwecke entfällt der Ausnahmetatbestand und damit die Grundlage weiterer arzneirechtlicher Zulassungen, sobald vertretbare Alternativen zur Verfügung stehen.
2. Weltweit werden jährlich noch rund 10 000 Tonnen FCKW in etwa 500 Millionen Dosieraerosole abgefüllt, davon 1 000 Tonnen in Deutschland. Bedingt durch eine hohe Exportquote und trotz des zunehmenden Umstiegs von FCKW-getriebenen Dosieraerosolen auf moderne Mehrfachdosis-Pulverinhalatoren kommen in Deutschland zur Zeit noch etwa 350 Tonnen FCKW in der Therapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen zur Anwendung. Ihre ozon-schichtschädigende Wirkung übertrifft diejenige der FCKW- und H-FCKW-Emissionen aus sämtlichen inländischen kälte- und klimatechnischen Anwendungen.
3. Das möglichst schnelle Auslaufen der FCKW ist wichtig, darf jedoch die Gesundheit von Millionen von Patienten, die auf ihre bronchialerweiternden und entzündungshemmenden Arzneistoffe angewiesen sind, in keiner Weise gefährden. Auf FCKW-haltige Dosieraerosole kann nur verzichtet werden, wenn den Patienten befriedigende Alternativen zur Verfügung stehen.
4. Sowohl in der EG als auch in Deutschland stehen zunehmend mehr Alternativen zu FCKW-haltigen Dosieraerosolen zur Verfügung: Dosieraerosole mit Fluorkohlenwasserstoffen (FKW) anstelle von FCKW als Treibmittel sowie treibgasfreie, klimaneutrale Mehrfachdosis-Pulverinhalatoren, die als „eine sichere, bequeme Anwendungsform“ (laut Behandlungsrichtlinien der Deutschen Atemwegsliga) gelten und sich für die Therapie der meisten Patienten eignen. Die neuentwickelten FKW-getriebenen Dosieraerosole haben keine ozonzerstörende Wirkung und tragen nur zu einem geringen Anteil zum Treibhauseffekt bei, sind aber aus medizinischen Gründen insbesondere bei einer Reihe von Patienten (Kleinkinder, Senioren, Behinderte) und bei Notfällen unverzichtbar. Zudem ist bei allen Maßnahmen zu beachten, daß derzeit mit etwa 70 % der Großteil der Patienten in Deutschland ein Dosieraerosol benutzt.
5. Die von der Europäischen Kommission vorgelegte Strategie legt Kriterien fest, die u.a. bestimmen, wann genügend FCKW-freie Alternativen zur Verfügung stehen. Danach müssen angemessene Produktions- und Vertriebskapazitäten für FCKW-freie Präparate vorhanden sein, um die Versorgung der Patienten gewährleisten zu können. Zudem muss eine angemessene Bandbreite von Dosierungen und Stärken zur Verfügung stehen, um die Bedürfnisse aller Patientengruppen unter Berücksichtigung von Faktoren wie Schweregrad der Krankheit und Alter abzudecken. Des Weiteren definiert die Strategie der Europäischen Kommission für einzelne Wirkstoffe und Wirkstoffklassen die Anzahl benötigter FCKW-freier Alternativen zum Auslaufen der FCKW-haltigen Dosieraerosole. Dabei gilt beispielsweise für den Wirkstoff Salbutamol, auf den auf dem europäischen Markt etwa 50 % und in Deutschland etwa 20 % aller Dosieraerosole entfallen: FCKW-haltige Dosieraerosole mit Salbutamol werden nicht

mehr als wesentlich angesehen, wenn zwei FCKW-freie Präparate (Dosieraerosole) mit diesem Wirkstoff in einem geeigneten Dosisbereich von zwei verschiedenen Herstellern zur Verfügung stehen.

In Deutschland sind die in der Strategie aufgeführten Anforderungen im Falle des Wirkstoffs Salbutamol bereits erfüllt. Die von der Europäischen Kommission empfohlene Regelung stellt somit für die deutsche Zulassungsbehörde – das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) – eine Grundlage dar, alle Anträge auf befristete Ausnahmegenehmigungen von dem Verbot des § 2 Abs. 1 der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung vom 6. Mai 1991 für FCKW-haltige Dosieraerosole mit Salbutamol künftig abzulehnen. Allein durch Nichtverlängerung dieser Ausnahmegenehmigungen würden in Deutschland jährlich rund 54 Tonnen FCKW weniger freigesetzt werden.

6. Überdies sollte die Zulassung neuer FCKW-haltiger Dosieraerosole künftig wesentlich restriktiver gehandhabt werden.
7. Von großer Bedeutung sind begleitende Maßnahmen zur Unterstützung der Bemühungen um das möglichst schnelle Auslaufen der Verwendung von FCKW in Dosieraerosolen. Dabei ist das Engagement aller Beteiligten gefordert. Die pharmazeutische Industrie sollte weiterhin innovativ tätig sein und FCKW-freie Alternativen zur Therapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen entwickeln und auf den Markt bringen. Ärzte und Apotheker sind aufgerufen, entschieden für die Verwendung der umweltfreundlicheren Darreichungsformen wie FCKW-getriebene Dosieraerosole und Pulverinhalatoren einzutreten.

Überdies sind auch weitere politische Maßnahmen zu erwägen. Eine Möglichkeit wäre, die umweltfreundlicheren Darreichungsformen aus dem Arzneimittel-

budget der Ärzte herauszunehmen. Das würde wirtschaftliche Anreize für die Pharmaindustrie schaffen, den FCKW-Ausstieg zu beschleunigen. Die FCKW-haltigen Medikamente sind in der Regel keine Originale und damit billiger als umweltschonendere Formen. Da diese Nachahmerpräparate (Generika) billiger angeboten werden, verordnen Ärzte unter Sparzwang tendenziell die Produkte mit umweltschädigenden Nebeneffekten, so dass zunehmend mehr FCKW in die Atmosphäre gelangen. Kurzfristig geringere Ausgaben für den Kostenträger dürfen kein Argument sein, die Ozonschicht wesentlich weiter zu schädigen und langfristig Gesundheitsrisiken durch die Ausdünnung der Ozonschicht zu mehren.

Von Seiten der Fraktionen der CDU/CSU und F.D.P. wurde festgestellt, es sei gemeinsames Anliegen des Ausschusses gewesen, dass die Verwendung von FCKW in Dosieraerosolen auslaufen müsse. Allerdings habe man dies immer unter den Vorbehalt gestellt, dass keine Risiken für Patienten entstünden. Wenn dies nun ausgeschlossen sei, werde man der vorgelegten Entschließung zustimmen.

Von Seiten der Fraktion der PDS wurde festgestellt, man unterstütze den von den Fraktionen SPD und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN vorgelegten Entschließungsantrag.

Auf Nachfrage wurde von Seiten der Fraktionen SPD und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN bekräftigt, dass eine Gefährdung der Patientenversorgung mit dringend benötigten Arzneimitteln keinesfalls in Kauf genommen werde.

Der Ausschuss beschloss einstimmig, dem Deutschen Bundestag zu empfehlen, die Mitteilung der Kommission an den Rat und das Europäische Parlament: „Strategie für das Auslaufen der Verwendung von FCKW in Dosieraerosolen“ [KOM (98) 603 endg.; Ratsdok. 12431/98] zur Kenntnis zu nehmen und die in der Beschlussempfehlung wiedergegebene Entschließung anzunehmen.

Bonn, den 3. August 1999

**Monika Ganseforth**

Berichterstatlerin

**Dr. Peter Paziorek**

Berichterstatter

**Dr. Reinhard Loske**

Berichterstatter

**Birgit Homburger**

Berichterstatlerin

**Eva-Maria Bulling-Schröter**

Berichterstatlerin



KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN

Brüssel, den 23.10.1998  
KOM(1998) 603 endg.

MITTEILUNG DER KOMMISSION  
AN DEN RAT UND DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT

**STRATEGIE FÜR DAS AUSLAUFEN**  
**DER VERWENDUNG VON FCKW**  
**IN**  
**DOSIERAEROSOLEN**

**INHALT**

Kapitel 1	Einleitung	Seite 3
Kapitel 2	Zusammenfassung	Seite 4
Kapitel 3	FCKW und Dosieraerosole	Seite 7
Kapitel 4	Bedürfnisse der Patienten	Seite 10
Kapitel 5	Alternativen zu FCKW-haltigen Dosieraerosolen	Seite 15
Kapitel 6	Zulassung neuer Produkte und Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung	Seite 21
Kapitel 7	Auslaufen der Verwendung von FCKW	Seite 29
Kapitel 8	Schärfung des Bewußtseins	Seite 40
Kapitel 9	Ausfuhr von Dosieraerosolen aus der EG	Seite 44
Kapitel 10	Fragen der Produktion von FCKW	Seite 47
Kapitel 11	Vorschlagsverfahren für wesentliche Verwendungszwecke - Überblick und Zeitplan	Seite 50

KAPITEL 1EINLEITUNG

1.1 Die Entscheidung IX/19 der Parteien des Montrealer Protokolls verlangt von den Parteien, die wesentliche Verwendungszwecke für FCKW in Dosieraerosolen beantragen, daß sie dem Ozon-Sekretariat möglichst bis zum 31. Januar 1998, in jedem Fall aber bis zum 31. Januar 1999, eine erste nationale oder regionale Übergangsstrategie vorlegen. Die Europäische Gemeinschaft ist einer der Unterzeichner des Protokolls von Montreal, und das vorliegende Dokument beschreibt ihre Übergangsstrategie in Übereinstimmung mit der Entscheidung IX/19 der Parteien dieses Protokolls. Die Europäische Gemeinschaft hält eine Übergangsstrategie für notwendig, die festlegt, wie der Ausstieg aus Fluorchlorkohlenwasserstoffen (FCKW) in Dosieraerosolen bewerkstelligt werden soll, damit die Verwendung der FCKW möglichst schnell auslaufen kann, ohne die Versorgung von Patienten mit dringend benötigten Arzneimitteln zu gefährden.

1.2 Die Europäische Gemeinschaft legt den Parteien des Montrealer Protokolls im Namen der Mitgliedstaaten alljährlich einen gemeinsamen Antrag auf Weiterverwendung von FCKW zur Herstellung von Dosieraerosolen vor. Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 3093/94 des Rates über die Stoffe, die zum Abbau der Ozonschicht führen, bestimmt die Europäische Kommission in Zusammenarbeit mit einem Verwaltungsausschuß der Mitgliedstaaten jedes Jahr:

- die wesentlichen Verwendungszwecke, die in der Europäischen Gemeinschaft erlaubt sein sollen;
- die Anwender, die diese wesentliche Verwendungszwecke nutzen können;
- die Mengen an FCKW, die für wesentliche Verwendungszwecke eingesetzt werden können.

Da die Versorgung mit FCKW für Dosieraerosole gemeinschaftsweit abgewickelt wird, sollte die schrittweise Abkehr von der Verwendung von FCKW ebenfalls gemeinschaftsweit erfolgen. Soweit möglich, sollte die Zulassung und Einführung von FCKW-freien Produkten und der Verzicht auf FCKW bei der Herstellung von Dosieraerosolen für die gesamte Gemeinschaft koordiniert werden. Dies soll verhindern, daß ein Teil der Gemeinschaft noch lange nach dem Umstieg der restlichen Gemeinschaft auf die neuen FCKW-freien Produkte von den alten FCKW-haltigen Arzneimitteln abhängig bleibt.

1.3 Der vorliegende Entwurf einer Übergangsstrategie ist von der Europäischen Kommission in Zusammenarbeit mit einer Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Vertretern der gemeinschaftlichen Verwaltungsausschüsse für Arzneimittel und den Abbau der Ozonschicht, der Gesundheitsbehörden der Mitgliedstaaten, der European Federation of Pharmaceutical Industries' Associations (EFPIA), des International Pharmaceutical Aerosols Consortium (IPAC), des ständigen Ausschusses europäischer Ärzte, der European Federation of Asthma and Allergy Associations (EFA), des European Chemical Industry Council (CEFIC) und anderen Fachleuten erarbeitet worden. Ausführliche Stellungnahmen vieler weiterer Organisationen einschließlich der Vertreter von Krankenpflegekräften, Apothekern, Asthmapatienten, Ärzten und der Hersteller von Antiasthmatica sind ebenfalls eingegangen und in diese Strategie eingeflossen. Die Europäische Kommission ist überaus dankbar für die unschätzbare Hilfe und Mitarbeit dieser Personen und Organisationen bei der Ausarbeitung dieser Strategie.

KAPITEL 2ZUSAMMENFASSUNG

2.1 Dieses Dokument beschreibt die Übergangsstrategie der Europäischen Gemeinschaft für das Auslaufen der Verwendung von FCKW in Dosieraerosolen. Es soll den Parteien des Protokolls von Montreal in Übereinstimmung mit der Entscheidung IX/19 vorgelegt werden. Diese Strategie legt dar, wie der Ausstieg aus FCKW-haltigen Dosieraerosolen und ihr Ersatz durch FCKW-freie Dosieraerosole in der Europäischen Gemeinschaft bewerkstelligt werden soll.

2.2 Das Auslaufen der Verwendung von FCKW in Dosieraerosolen ist notwendig, weil gemäß dem Montrealer Protokoll über Substanzen, die zum Abbau der Ozonschicht führen, die Herstellung und der Verbrauch von FCKW in der Europäischen Gemeinschaft und in allen Industrieländern jetzt verboten ist. Entwicklungsländer genießen eine Gnadenfrist, während der FCKW zur Deckung des heimischen Grundbedarfs weiterhin hergestellt und in Verkehr gebracht werden dürfen. Für die Entwicklungsländer ist der Ausstieg aus der Verwendung dieser Stoffe im Jahr 2010 vorgesehen.

2.3 Im Rahmen der Ausnahmeregelung für wichtige Verwendungszwecke stehen FCKW in Europa gegenwärtig immer noch für die Herstellung von Dosieraerosolen zur Verfügung. Diese Ausnahmeregelung erlaubt die weitere Herstellung und Verwendung von FCKW für vereinbarte wichtige Zwecke, für die keine technisch und wirtschaftlich möglichen Alternativen zur Verfügung stehen. Die Behandlung von Asthma und chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen mit Dosieraerosolen, die FCKW enthalten, ist von den Parteien des Montrealer Protokolls als wichtiger Verwendungszweck anerkannt worden. Weltweit werden etwa 10.000 Tonnen FCKW jährlich für die Herstellung von etwa 500 Millionen Dosieraerosolen verwendet.

2.4 Inzwischen stehen nach und nach immer mehr Alternativen zu FCKW-haltigen Dosieraerosolen in der Europäischen Gemeinschaft zur Verfügung. Geeignete Alternativen sind Pulverinhalatoren und Dosieraerosole mit HFA- anstelle von FCKW-Treibmitteln. Nach den Bestimmungen der Ausnahmeregelung für wichtige Verwendungszwecke werden FCKW nicht mehr zugelassen für Produkte, für die vertretbare Alternativen zur Verfügung stehen. In einigen Teilen der Europäischen Gemeinschaft werden die meisten Patienten bereits mit Pulverinhalatoren anstelle von Dosieraerosolen behandelt. In der gesamten Gemeinschaft werden inzwischen FCKW-freie Dosieraerosole eingeführt, so daß bis zum Jahr 2003 kein Bedarf mehr für FCKW-haltige Dosieraerosole bestehen dürfte.

2.5 Bevor FCKW-freie Dosieraerosole den Patienten verordnet werden können, müssen sie von den zuständigen Behörden zugelassen werden. Eine solche Zulassung wird nur erteilt, wenn die zuständige Behörde zur Überzeugung gelangt, daß das vorgeschlagene Alternativprodukt sicher und wirksam ist. Die Erlangung einer Zulassung für FCKW-freie Dosieraerosole in der gesamten Europäischen Gemeinschaft ist derzeit ein langwieriges Verfahren, weil jeder Mitgliedstaat ein eigenes Prüfungs- und Zulassungsverfahren durchführt. Die vorliegende Strategie schlägt eine Möglichkeit vor, wie Mitgliedstaaten, die Kommission und die Hersteller zusammenarbeiten können, um das Zulassungsverfahren zu straffen. Ein effizientes, zügigeres Verfahren für die Zulassung von FCKW-freien Produkten in der gesamten Europäischen Gemeinschaft ist ein wichtiger und notwendiger Bestandteil der



Strategie zum schrittweisen Ausstieg aus der Verwendung von FCKW in Dosieraerosolen. Die zuständigen Behörden sollten neue FCKW-haltige Inhalatoren nicht mehr genehmigen.

2.6 Zwar ist das frühzeitige Auslaufen der FCKW wichtig, ebenso wichtig ist aber die Gesundheit der Millionen von Patienten, darunter auch Kinder und ältere Menschen, die derzeit auf FCKW-haltige Inhalatoren angewiesen sind. Auf FCKW sollte nur verzichtet werden, wenn diesen Patienten befriedigende Alternativen zur Verfügung stehen. Diese Strategie unterstreicht die Verpflichtung der Europäischen Kommission zur Sicherung der Versorgung mit den notwendigen Arzneimitteln und zum Schutz der Gesundheit und Sicherheit der Patienten während der Übergangsphase. Deshalb soll sichergestellt werden, daß FCKW nur dann aus bestimmten FCKW-Produkten oder Produktklassen verbannt werden, wenn eine ausreichende Anzahl von annehmbaren Alternativen zur Verfügung steht. Die Anzahl der Alternativen, die vorhanden sein müssen, bevor auf FCKW verzichtet werden kann, schwankt von Produkt zu Produkt und von Klasse zu Klasse und hängt vom Ausmaß und der Art der Anwendung ab.

2.7 Die Strategie berücksichtigt, daß Unterschiede in bezug auf die verordneten FCKW-haltigen Präparate, das Verhältnis von Pulverinhalatoren zu Dosieraerosolen und die Anzahl der Produkte, für die Alternativen erforderlich sind, zwischen den Mitgliedstaaten bestehen. Es gibt aber auch erhebliche Gemeinsamkeiten bei einigen der am häufigsten verordneten Präparate, und es ist wahrscheinlich, daß der Ausstieg aus FCKW-haltigen Dosieraerosolen in der gesamten Gemeinschaft rasch erfolgen wird, sobald Alternativen für die wichtigsten Arten von Inhalatoren zur Verfügung stehen. Dort wo weiterhin besondere Schwierigkeiten bestehen, können kleinere Mengen von FCKW für bestimmte Dosieraerosole im Rahmen der jährlichen Entscheidung der Kommission über wesentliche Verwendungszwecke in der Europäischen Gemeinschaft zugelassen werden.

2.8 Die Europäische Gemeinschaft ist ein bedeutender Exporteur von FCKW-haltigen Dosieraerosolen sowohl in andere Industrie- als auch in Entwicklungsländer. Diese Ausfuhren werden auch nach dem in der Gemeinschaft erfolgten Übergang noch notwendig sein, um sicherzustellen, daß Patienten, insbesondere in Entwicklungsländern, ihre lebenswichtigen Arzneimittel nicht vorenthalten werden. Es wird erwartet, daß die Hersteller von Dosieraerosolen in der Europäischen Gemeinschaft ihren Beitrag zum Ausstieg aus den FCKW-haltigen Dosieraerosolen auf ihren Exportmärkten leisten. Sie sollten sicherstellen, daß Patienten, die auf Dosieraerosole aus der Europäischen Gemeinschaft angewiesen sind, möglichst Zugang zu FCKW-freien Inhalatoren erhalten und auf diese Weise von den Erfahrungen des Umstiegs in Europa profitieren.

2.9 Die Patienten stehen beim Übergang im Mittelpunkt und müssen sich voll über die damit verbundenen Fragen und Probleme im klaren sein. Die meisten, wenn nicht gar alle Patienten werden problemlos von einem FCKW-Inhalator auf einen FCKW-freien Inhalator umsteigen, sofern sie genügend Informationen, Rat und Hilfe erhalten. Die Information muß koordiniert werden, damit Ärzte, andere Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientenvereinigungen den Patienten vor, während und nach der Übergangszeit genaue, klare und hilfreiche Informationen bieten. Neue Patienten sollten möglichst von Beginn an FCKW-freie Inhalatoren erhalten, und die Hersteller sollten keine neuen Inhalatoren, die FCKW enthalten, mehr entwickeln und vertreiben.

2.10 Der jährliche Vorschlag der Gemeinschaft an UNEP für wesentliche Verwendungszwecke für FCKW stützt sich auf die bestmöglichen Prognosen der zukünftigen Verfügbarkeit von Alternativen entsprechend den 'Zielvorgaben und Zeitplänen'. Mit ihrer jährlichen Entscheidung über wesentliche Verwendungszwecke will die Kommission sicherstellen, daß FCKW für Produkte verfügbar bleiben, für die sie weiterhin benötigt werden, nicht aber für Produkte zugelassen werden, für die annehmbare Alternativen zur Verfügung stehen. Auf diese Weise kann das Auslaufen der Verwendung von FCKW in Dosieraerosolen in der Europäischen Gemeinschaft in Zusammenarbeit mit und unter Beteiligung von Mitgliedstaaten, Herstellern von Dosieraerosolen, Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe rasch und reibungslos erfolgen, ohne die Gesundheit und die Sicherheit der Patienten zu gefährden.

### KAPITEL 3 FCKW und Dosieraerosole

3.1 FCKW-haltige Dosieraerosole haben sich als kostengünstige, wirksame und zuverlässige Mittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen wie Asthma und chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) erwiesen. Diese Arzneimittel sind sehr bedeutsam, da die Inzidenz des Asthmas in den Industrieländern bei etwa 5-8% der Bevölkerung liegt und um durchschnittlich etwa 5% jährlich zunimmt. In der gesamten Europäischen Gemeinschaft werden durchschnittlich etwa 80% aller inhalierten Arzneimittel über Dosieraerosole verabreicht und die restlichen 20% durch Pulverinhalatoren und Vernebler. Gegenwärtig werden weltweit etwa 500 Millionen Dosieraerosole jährlich verbraucht, was zur Freisetzung von etwa 10.000 Tonnen FCKW pro Jahr führt. Im allgemeinen wird FCKW 12 als Treibmittel in den Dosieraerosolen verwendet, und FCKW 11 oder 114 wird zur Auflösung oder Suspension des Wirkstoffs eingesetzt.

3.2 Die in die Atmosphäre freigesetzten FCKW gelangen letztendlich in die Stratosphäre, wo sie die Ozonschicht, welche die Erdoberfläche vor der schädlichen ultravioletten Strahlung schützt, zerstören. In den letzten Jahren hat sich die Ozonschicht stark verringert, und zwar nicht nur über der Antarktis, wo sich das "Ozonloch" nun jährlich zeigt, sondern auch über der nördlichen Halbkugel. In den vergangenen drei Jahren ist über Nordeuropaa eine Schädigung der Ozonschicht um jährlich bis zu 40% verzeichnet worden.

3.3 Um der Zerstörung der Ozonschicht der Erde entgegenzutreten, hat sich die internationale Gemeinschaft auf eine Konvention (die Wiener Konvention von 1985) und ein Protokoll (das Protokoll von Montreal, 1987) verständigt. Das Protokoll von Montreal verlangt den schrittweisen Ausstieg aus Herstellung und Verbrauch von Substanzen, welche die Ozonschicht zerstören. Es ist deshalb für die Industriezweige, die FCKW einsetzen, lebenswichtig, möglichst schnell nach Alternativen zu suchen.

3.4 Nach dem Protokoll von Montreal liefen die Herstellung und der Verbrauch von FCKW in den Industrieländern ab dem 1. Januar 1996 aus. Dieses Auslaufen erfolgte ein Jahr früher in der Europäischen Gemeinschaft. Gemäß dem Montrealer Protokoll können jedoch befristete Ausnahmeregelungen im Rahmen des Verfahrens für "wesentliche Verwendungszwecke" erfolgen. Dieses Verfahren sieht vor, daß bestimmte Anwendungszwecke von FCKW zu "wesentlichen" Anwendungen erklärt werden können, wenn:

- a) sie notwendig für die Gesundheit und die Sicherheit oder äußerst wichtig für das Funktionieren der Gesellschaft (einschließlich aller kulturellen und geistigen Aspekte) sind; und**
- b) keine technisch oder wirtschaftlich machbaren Alternativen oder Ersatzstoffe, die mit Blick auf Umwelt und Gesundheit annehmbar sind, zur Verfügung stehen.**

Darüber hinaus kann die Herstellung und der Verbrauch von FCKW für wesentliche Verwendungszwecke nur erlaubt werden, wenn:

- a) alle wirtschaftlich möglichen Schritte ergriffen wurden, um die wesentlichen Verwendungen und die damit verbundenen Emissionen des geregelten Stoffs auf ein Mindestmaß zu beschränken; und**

***b) der geregelte Stoff nicht in ausreichender Menge und Qualität aus vorhandenen Lagerbeständen oder rückgeführten geregelten Stoffen verfügbar ist, wobei auch dem Bedarf der Entwicklungsländer an solchen Stoffen Rechnung zu tragen ist.***

*(Entscheidung IV/25 der Parteien des Protokolls von Montreal)*

3.5 Die Verwendung von FCKW für die Herstellung von Dosieraerosolen erfüllt seit dem Beginn des Ausstiegs aus den FCKW die Voraussetzungen für den Status des wesentlichen Verwendungszwecks, weil die Bereitstellung von Arzneimitteln gegen Asthma eindeutig notwendig für die Gesundheit der Gesellschaft ist und, zumindest bis vor kurzem, keine technisch und wirtschaftlich machbaren Alternativen oder Ersatzstoffe für FCKW zur Verfügung standen. Die folgenden Mengen von FCKW sind von den Parteien für die Herstellung von Dosieraerosolen in der Europäischen Gemeinschaft zugelassen worden:

Jahr der Verwendung	Von den Parteien zugelassene Tonnen FCKW
1996	7546
1997	6635
1998	5610
1999	5000

3.6 Seitdem die auslaufende Verwendung von FCKW vereinbart wurde, hat die internationale Pharmaindustrie nach alternativen Stoffen für die Verwendung in Dosieraerosolen geforscht. Das Ergebnis ist, daß inzwischen einige technisch und wirtschaftlich machbare Alternativen zu FCKW existieren und mehr und mehr für die erfolgreiche Behandlung einiger Arten von Asthma und chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) verfügbar sind. Die zunehmende Verfügbarkeit von klinisch wirksamen, technisch und wirtschaftlich machbaren Alternativen bedeutet, daß die FCKW nach und nach nicht mehr die Kriterien für wesentliche Anwendungen gemäß dem Protokoll von Montreal erfüllen werden und deshalb nicht mehr für die Herstellung solcher Dosieraerosole, für die Alternativen existieren, zugelassen werden.

3.7 Alle Unterzeichner des Protokolls von Montreal, einschließlich aller Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft, verpflichten sich, die Herstellung und den Verbrauch von ozonschädigenden Stoffen möglichst schnell auslaufen zu lassen. Diese Verpflichtung schließt auch ein, daß Ausnahmeregelungen nach dem Verfahren für wesentliche Verwendungszwecke auf ein Mindestmaß beschränkt werden. Deshalb streben die Europäische Kommission und die Mitgliedstaaten danach, die zur Verwendung bei der Herstellung von Dosieraerosolen in der Europäischen Gemeinschaft zugelassenen Mengen von FCKW möglichst frühzeitig zu reduzieren. Gleichzeitig sind sich alle Beteiligten aber der ebenso wichtigen Verpflichtung bewußt, sicherzustellen, daß Patienten mit Asthma und COPD weiterhin die Arzneimittel erhalten, die sie benötigen. Deshalb verständigte man sich auf die folgenden Grundsätze für den Ausstieg aus den FCKW in Dosieraerosolen:

**Grundsatz 1:** Alle Beteiligten fördern den Übergang zu Alternativen ohne FCKW.

**Grundsatz 2:** Die Gesundheit und Sicherheit der Patienten während der Übergangszeit werden geschützt.

**Grundsatz 3:** Das Vorschlags-, Zulassungs- und Genehmigungsverfahren wird effizient, einheitlich und transparent abgewickelt.

3.8 Dieser Strategie-Entwurf legt eine Politik für den Ausstieg aus FCKW-haltigen Inhalatoren auf der Basis dieser drei Grundsätze dar. Die Strategie

- bietet eine Übersicht über den gegenwärtigen und zukünftigen Bedarf für Asthma- und COPD-Therapeutika in der Europäischen Gemeinschaft;
- faßt die laufenden Fortschritte in der Entwicklung von Alternativen zu FCKW-Inhalatoren, einschließlich der Prognosen über die Geschwindigkeit der Einführung der Alternativen, zusammen;
- legt eine Politik zur Erleichterung der effizienten und raschen Prüfung und Zulassung von FCKW-freien Alternativen in der Europäischen Gemeinschaft insgesamt dar;
- legt einen Ansatz für die Pharmakovigilanz und die Sicherheitsüberwachung der neuen Produkte dar, um die Sicherheit der Patienten auch weiterhin zu gewährleisten;
- legt ein Verfahren dar, gemäß dem die Verwendung von FCKW nach und nach ausläuft, sobald alternative Arzneimittel und Behandlungsverfahren verfügbar werden;
- spricht Empfehlungen aus zur Förderung des notwendigen Bewußtseinswandels bei Ärzten und Patienten sowie der schnellen und erfolgreichen Akzeptanz von FCKW-freien Arzneimitteln;
- erörtert, wie mit Dosieraerosolen, die in der Europäischen Gemeinschaft für den Export, insbesondere in Entwicklungsländer, hergestellt werden, zu verfahren ist;
- gibt einen Überblick über die weitere Produktion und Versorgung mit FCKW in der EG während der Übergangsphase.

3.9 Die Europäische Gemeinschaft ist der weltweit größte Hersteller von Dosieraerosolen, und 25% der hergestellten Menge werden exportiert. Dies bedeutet, daß wir die besondere Verantwortung haben, umweltfreundliche Inhalatoren zu entwickeln und zu fördern und gleichzeitig den Bedürfnissen von Patienten in der ganzen Welt, die auf unsere Produkte angewiesen sind, gerecht zu werden. Die vorliegende Strategie schlägt Möglichkeiten vor, durch die beiden Verantwortungen nachgekommen und der Ausstieg aus der Verwendung von FCKW in allen Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft erfolgreich bewerkstelligt werden kann.

## KAPITEL 4                    BEDÜRFNISSE DER PATIENTEN

4.1 Die Prävalenz von Asthma und chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) nimmt weltweit zu. Es gibt mindestens 25 Millionen Menschen mit Asthma in Europa. Die Prävalenz von Asthma ist in den letzten 20 Jahren stark angestiegen, besonders unter Kindern, von denen in Westeuropa inzwischen nahezu 15% betroffen sind. Asthma verursacht enorme gesundheitliche und wirtschaftliche Kosten und ist möglicherweise für jährlich 16.000 Todesfälle in Europa verantwortlich. Die Inzidenz der COPD steht im Zusammenhang mit dem Rauchen, und die Erkrankung betrifft heute 20-30 Millionen Erwachsene in Europa. Während die Quote bei Männern relativ stabil bleibt, steigt sie bei den Frauen im Gefolge der Zunahme des Rauchens unter den europäischen Frauen an. Es wird geschätzt, daß mehr als 5% aller Todesfälle in Europa auf das Konto der COPD gehen.

4.2 Wahrscheinlich nehmen Prävalenz und Diagnosen von Asthma und COPD in der EG im nächsten Jahrzehnt weiter zu. Außerdem dürften in einer Reihe von Mitgliedstaaten vermutlich vermehrt Inhalationstherapien gegen diese beiden Erkrankungen verordnet werden, weil internationale Therapieleitlinien breitere Anwendung finden werden als heute. Aus diesen Gründen prognostiziert das IPAC, daß der Jahresverbrauch von Dosieraerosolen in der Europäischen Gemeinschaft bis zum Jahr 2010 um 5% jährlich steigen könnte. In dieser Steigerungsrate ist bereits berücksichtigt, daß zunehmend Pulverinhalatoren und andere neue Inhalatoren verwendet werden, ebenso wie möglicherweise vermehrt neue orale Mittel für einige Patienten.

4.3 Es besteht ein internationaler Konsens (WHO/GINA) darüber, daß diese Erkrankungen primär inhalativ behandelt werden sollten. Dies erlaubt eine schnelle und wirksame Deposition des Arzneimittels direkt in den Atemwegen bei minimalem Risiko von Nebenwirkungen. Die Therapie erfordert eine regelmäßige Anwendung, häufig mehr als eines Arzneimittels. Die Inhalationstherapie erfolgt überwiegend mit Dosieraerosolen oder Pulverinhalatoren, weniger gängig sind Vernebler.

### Klassen von Arzneimitteln gegen Asthma/COPD

4.4 Die folgenden Arzneimittelklassen werden derzeit zur Behandlung von Asthma/COPD eingesetzt:

- Klasse A:        Kurzwirksame betasympathomimetische Bronchodilatoren wie Salbutamol, Terbutalin und Fenoterol.
- Klasse B:        Inhalative Steroide wie Beclometason, Budesonid, Fluticason.
- Klasse C:        Nichtsteroidale Antiphlogistika wie Cromoglicinsäure, Nedocromil.
- Klasse D:        Anticholinerge Bronchodilatoren wie Ipratropium, Oxytropium.
- Klasse E:        Langwirkende betasympathomimetische Bronchodilatoren wie Salmeterol, Formoterol.
- Klasse F:        Kombinationspräparate mit zwei oder mehr verschiedenen Wirkstoffen.

4.5 Es ist wichtig, zu wissen, daß auf die Klassen A und B zusammen etwa 80% der gegenwärtig in Europa verwendeten FCKW-Dosieraerosole entfallen. In diesen beiden Klassen A und B gibt es mehrere verschiedene Wirkstoffe und alternative Handelspräparate bei den am meisten verordneten Produkten, doch in anderen Klassen gibt es unter Umständen

maximal ein oder zwei Marken bzw. Präparate, die durch ein FCKW-freies Produkt ersetzt werden müssen.

#### Dosieraerosole

4.6 Die in den meisten Ländern Europas vorherrschende Form der Inhalationstherapie ist die Behandlung mit Dosieraerosolen, die etwa 80% der verordneten Inhalatoren ausmachen. Die restlichen 20% sind überwiegend Pulverinhalatoren, und ein kleinerer Anteil der Präparate werden mit Verneblern verabreicht. In einigen Ländern jedoch, besonders in Skandinavien und den Niederlanden, ist der Anteil der Pulverinhalatoren weitaus höher (bis zu 85%). Dosieraerosole erlauben eine kostengünstige, zuverlässige und wirksame Behandlung von Atemwegserkrankungen. Gegenwärtig werden weltweit ca. 500 Millionen Dosieraerosole jährlich verwendet, überwiegend in den Industrieländern. Davon werden etwa 200 Millionen in Europa hergestellt, und 1997 wurden dafür etwa 6635 Tonnen FCKW verbraucht.

4.7 FCKW-haltige Dosieraerosole gelten seit 40 Jahren als sicher und wirksam. Sie sollen die Wirkstoffe in einer lungengängigen Partikelgröße verabreichen. Die Reproduktion der Partikelgröße in zuverlässigen, sicheren und wirksamen Dosieraerosolen ohne FCKW hat sich als schwierige technische Herausforderung erwiesen.

#### Alternativen zu Dosieraerosolen

4.8 Pulverinhalatoren: Obwohl der europäische Markt für Inhalationstherapeutika traditionell von Dosieraerosolen beherrscht wird, sind nahezu alle Wirkstoffe auch als Trockenpulver-Zubereitungen erhältlich. Das bevorstehende Verbot der FCKW führte im Jahr 1980 zu erheblichen Innovationen in der Technik der Pulverinhalatoren und insbesondere zum Übergang von Einzeldosis-Pulverinhalatoren zu Mehrfachdosis-Systemen. Diese neue Generation der Mehrfachdosis-Pulverinhalatoren kann, wie Dosieraerosole, bis zu 200 Dosen abgeben. Mehrfachdosis-Pulverinhalatoren sind inzwischen weit verbreitet (zum Beispiel unter den Markennamen Turbuhaler, Easyhaler und Accuhaler) und können in vieler Hinsicht als gleichwertig mit den Dosieraerosolen angesehen werden.

4.9 Infolge solcher Entwicklungen hat die Anwendung von Pulverinhalatoren zugenommen, aber da auch die Inhalationstherapie insgesamt eine weitere Steigerung verzeichnet, hat die verstärkte Anwendung von Pulverinhalatoren nicht zu einem Rückgang der Dosieraerosole geführt. Die Durchdringung eines Marktes mit Pulverinhalatoren ist abhängig von ihrer Akzeptanz bei Ärzten und Patienten, aber auch von ihren Kosten. In einigen Ländern, insbesondere skandinavischen Ländern, in denen von Regierungsseite Maßnahmen ergriffen wurden, um den Umstieg von Dosieraerosolen zu Pulverinhalatoren zu fördern, beherrschen die Pulverinhalatoren inzwischen den Markt. In anderen Ländern können Pulverinhalatoren oft erheblich teurer als billigere Dosieraerosol-Generika sein. Ein völliger Umstieg von Dosieraerosolen zu Pulverinhalatoren würde in solchen Ländern zu höheren Kosten für die Inhalationstherapie führen. Neue Pulverinhalatoren dürften in den nächsten Jahren auf den Markt kommen. Sie könnten billiger sein und die Auswahlmöglichkeiten für die Patienten erweitern. Pulverinhalatoren können eine geeignete und akzeptierte Alternative zu Dosieraerosolen werden, insbesondere für neue Patienten, obwohl sie nicht für alle Patienten geeignet sind (zum Beispiel bei sehr kleinen Kindern können sie problematisch sein). Dennoch stellt die breite Palette der verfügbaren Pulverinhalatoren eine gewisse

Sicherheitsreserve während des Übergangs zu FCKW-freien Dosieraerosolen dar und bietet den Patienten zusätzliche Möglichkeiten.

4.10 Pulverinhalatoren sind bereits jetzt mit Wirkstoffen aller verschiedenen Klassen erhältlich:

Klasse A: Salbutamol (Diskhaler™, Diskus™, Rotahaler™, Easyhaler™), Terbutalin (Turbuhaler™).

Klasse B: Beclometason (Rotahaler, Diskhaler, Easyhaler), Budesonid (Turbuhaler), Fluticason (Diskhaler).

Klasse C: Cromoglicinsäure (Spinhaler).

Klasse D: Ipratropium (Aerohaler).

Klasse E: Salmeterol (Diskhaler, Diskus), Formoterol (Turbuhaler, Aerolizer).

Dies deutet an, daß bei größerer Akzeptanz durch Ärzte und Patienten sowie ausreichenden Herstellungskapazitäten die Anzahl der Patienten, die mit Pulverinhalatoren anstatt Dosieraerosolen behandelt werden, zunehmen könnte. Dies allein würde schon zu einer Reduktion des gegenwärtigen Verbrauchs von FCKW bei der Behandlung von Asthma und COPD führen.

4.11 Vernebler: Diese Geräte erzeugen Aerosole durch die Zerstäubung von Lösungen, und sie machen 1-2% des Marktvolumens aus. Sie bleiben im allgemeinen Patienten mit besonderen Anforderungen vorbehalten, wie zum Beispiel Säuglinge oder Patienten mit sehr schwerer Erkrankung, die sehr hohe Wirkstoffdosen benötigen. Diese Form der Inhalationstherapie ist gegenwärtig noch teuer, aber neue Geräte könnten in Zukunft zu einer echten Alternative werden.

4.12 Neue orale Therapie: Ein neues Präparat in Tablettenform (Leukotrien-Modifikator) zur Behandlung von Asthma liegt derzeit den Zulassungsbehörden in Europa zur Prüfung vor. Diese Art der oralen Therapie könnte für einige Patienten wertvoll sein, doch ist es sehr unwahrscheinlich, daß sie die derzeit übliche inhalative vorbeugende Therapie in nennenswertem Umfang ersetzen könnte. Die Primärtherapie gegen Asthma/COPD bleibt wahrscheinlich die Verabreichung durch Inhalation.

#### Neuformulierte Dosieraerosole ohne FCKW

4.13 Infolge größerer Forschungs- und Entwicklungsanstrengungen haben die Pharmaunternehmen erhebliche Fortschritte bei der Entwicklung von FCKW-freien Dosieraerosolen gemacht. Im März 1995 wurde dem Unternehmen 3M in Großbritannien Europas erste Zulassung eines FCKW-freien Dosieraerosols für das Präparat Airomir, ein Salbutamol-Präparat mit dem Treibmittel HFA-134a, erteilt. Bis September 1997 war dieses Präparat in mehr als 40 Ländern zugelassen, und Glaxo Wellcome hat vor kurzem in fast allen Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft FCKW-freie Formulierungen von Ventolin (Salbutamol) und in einigen Mitgliedstaaten des erste neu formulierte inhalative Steroid Flixotide (Fluticason) eingeführt. Andere Hersteller haben ebenfalls Anträge auf Zulassung von FCKW-freien Inhalatoren eingereicht, und mit weiteren Zulassungen ist für 1998 und



später zu rechnen. Es wird deshalb erwartet, daß im Laufe des Jahres 1998 zwei FCKW-freie Salbutamol-Dosieraerosole in einer Reihe von Ländern, darunter auch einigen EG-Mitgliedstaaten, erhältlich sein werden.

4.14 Das IPAC (International Pharmaceutical Aerosols Consortium) prognostizierte im Januar 1997, daß in Europa zwischen 36 und 42 'Einheiten' (einzelne Darreichungsformen verschiedener Handelspräparate) neu formuliert und bis zum Jahr 2000 auf den Markt gebracht würden. Voraussichtlich werden 1998 mindestens zwei FCKW-freie Salbutamol-Dosieraerosole in der gesamten Europäischen Gemeinschaft erhältlich sein. Da Salbutamol-Dosieraerosole schätzungsweise die Hälfte des Gesamtverbrauchs an Dosieraerosolen ausmachen, könnte es 1999 zu einer deutlichen Senkung des Verbrauchs von FCKW kommen. Dies hängt jedoch letztlich von der Zulassung des Präparates, der Genehmigung der Preisgestaltung, der Akzeptanz und Aufnahme durch Ärzte und Patienten sowie das sich daraus ergebende zügige Auslaufen der Verwendung von FCKW-Inhalatoren ab. Darüber hinaus dürften 1998 zwei oder mehr FCKW-freie inhalative Steroide in einigen Mitgliedstaaten erhältlich sein. Die Neuformulierung der meisten restlichen Inhalationsmittel ist weit vorangeschritten, wobei die Treibmittel HFA-134a und HFA-227 eingesetzt werden. Alternative Techniken wie zum Beispiel tragbare Handvernebler werden ebenfalls auf ihre Verwendbarkeit überprüft.

#### Bisherige Erfahrungen

4.15 Nahezu zwei Jahre nach der Einführung des ersten FCKW-freien Salbutamol-Dosieraerosols in der Europäischen Gemeinschaft hatte dieses Produkt lediglich einen Marktanteil von 1,5% erreicht. Einige Faktoren, die für diese schleppende Annahme dieses FCKW-freien Produkts auf dem Markt mitverantwortlich sein könnten, sind möglicherweise der fehlende zusätzliche Nutzen für den Patienten, das Desinteresse der Ärzte an Belangen des Umweltschutzes, die weitere Verfügbarkeit von FCKW-Produkten sowie die höheren Kosten im Vergleich zu FCKW-haltigen Salbutamol-Generika. Die Erfahrungen in Deutschland mit einem zweiten FCKW-freien Salbutamol-Präparat sind ermutigender. Drei Monate nach der Markteinführung hat sich dieses Präparat sehr erfolgreich entwickelt, aber damit es auch weiterhin so gut angenommen wird, beabsichtigt der Hersteller, die FCKW-haltige Formulierung des Präparates freiwillig vom Markt zu nehmen. Es ist indessen unwahrscheinlich, daß freiwillige Maßnahmen der Hersteller und Aufklärungsprogramme allein ohne eine klar umrissene und richtig umgesetzte Übergangspolitik zu einer nennenswerten Abkehr von FCKW-Produkten führen werden. Eine solche Politik muß den Ärzten und allen anderen Beteiligten klar machen, daß der Umstieg kein Kann sondern ein Muß darstellt. Wenn eine FCKW-freie Alternative erhältlich und geeignet ist, sollte sie anstelle des FCKW-Produktes verordnet werden, sofern die Qualität der Behandlung nicht darunter leidet.

#### Überlegungen bei der Planung einer Übergangstrategie

4.16 Bei der Ausarbeitung einer europäischen Übergangstrategie sind eine Reihe von Faktoren berücksichtigt worden. So gilt insbesondere, daß die Verwendung von FCKW bei der Herstellung von Dosieraerosolen erst auslaufen kann, wenn die folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

- Eine ausreichende Anzahl an klinisch wirksamen, technisch und wirtschaftlich machbaren Alternativen (einschließlich Pulverinhalatoren) muß verfügbar sein, so daß eine kontinuierliche Versorgung mit Arzneimitteln sichergestellt ist.

- Eine ausreichend lange Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung der neuformulierten Präparate muß erfolgen.
- Eine ausreichende Auswahl an Alternativen, die den Anforderungen verschiedener Patientengruppen gerecht werden, muß zur Verfügung stehen.

## KAPITEL 5 ENTWICKLUNG VON ALTERNATIVEN ZU FCKW-HALTIGEN DOSIERAEROSOLEN

### Gegenwärtige Inhalationsbehandlung: Dosieraerosole, Pulverinhalatoren und Vernebler

5.1 Die drei Haupttypen der Geräte zur Inhalationsbehandlung von Atemwegserkrankungen sind Dosieraerosole, Pulverinhalatoren und Vernebler. Jeder dieser Typen bietet gewisse Vorteile, aber auch Nachteile. Es wird ständig daran gearbeitet, die Nachteile zu beseitigen, zum Beispiel durch die Verbesserung der Pulverabgabe bei Pulverinhalatoren, um diese leichter anwendbar für kleine Kinder und ältere Patienten zu machen. Allerdings lassen sich Vernebler und Pulverinhalatoren nicht bei allen Patienten anstelle von Dosieraerosolen einsetzen. Es ist dringend notwendig, FCKW-freie Dosieraerosole zu entwickeln, die dem Patienten dieselben Vorteile bieten wie die herkömmlichen FCKW-haltigen Dosieraerosole, aber nicht zum Abbau der Ozonschicht beitragen.

### Entwicklung von FCKW-freien Dosieraerosolen

5.2 Die Pharmaindustrie hat erhebliche Mittel in die Erforschung und Entwicklung von FCKW-freien Dosieraerosolen investiert. Mehr als 70 eigenständige Forschungsprogramme, an denen mehr als 1.400 Wissenschaftler und 90 Laboratorien in 10 Ländern der Welt beteiligt sind, befassen sich mit der Neuformulierung von Dosieraerosolen mit alternativen Treibmitteln. Die Investitionen der pharmazeutischen Industrie hierfür belaufen sich weltweit auf über eine Milliarde ECU.

5.3 Der erste Schritt bei diesen Forschungsarbeiten bestand darin, Treibmittel als Ersatzstoffe für FCKW zu finden. Die Hauptkriterien für die Eignung von Treibmitteln für Dosieraerosole sind folgende:

- verflüssigtes Gas von sehr geringer Toxizität, nicht entzündlich und chemisch stabil;
- für die Patienten annehmbarer Geschmack und Geruch;
- geeignete Lösungseigenschaften und Dichte.

Weitere Überlegungen sind, ob ausreichende Mengen des möglichen Treibmittels im Handel erhältlich sind, ob das Mittel in der für Arzneimittel geforderten Reinheit herstellbar ist und ob der für Arzneimittel erforderliche Bedarf auch zukünftig gedeckt werden kann. Es war ausgesprochen schwierig, eine Verbindung aufzuspüren, die alle diese Kriterien erfüllt.

5.4 Nach umfangreichen Forschungen<sup>1</sup> haben sich schließlich die Substanzen HFA-134a und HFA-227 als die einzigen echten Alternativen zu FCKW in Dosieraerosolen erwiesen. Sie sind nicht brennbar, unbedenklich inhalierbar und verfügen über die für die Verwendung in Dosieraerosolen geforderten Eigenschaften wie Dampfdruck und Dichte. HFA tragen nicht zum Abbau der Ozonschicht bei, aber sowohl HFA-134a als auch HFA-227 sind Gase, die den Treibhauseffekt verstärken, und zählen deshalb zu den Gasen, deren Ausstoß gemäß dem

---

<sup>1</sup> Studien wurden durchgeführt, um festzustellen, ob außer den HFA auch andere Substanzen als Ersatz für FCKW in Dosieraerosolen verwendbar sind. Etwa 15.000 Verbindungen wurden anhand der oben aufgeführten Kriterien untersucht, aber keine dieser Verbindungen, mit Ausnahme der HFA, scheint sich als FCKW-Ersatzstoff zu eignen.

Protokoll von Kyoto über Klimaveränderungen reduziert werden muß. Beide Gase zeichnen sich aber durch ein geringeres "global warming potential" (GWP) aus, d.h. sie tragen weniger zur Erwärmung der Erdatmosphäre bei, als die FCKW, die sie ersetzen. So hat zum Beispiel HFA-134a, der am häufigsten verwendete FCKW-Ersatzstoff, ein GWP von 1300 im Vergleich zu FCKW 12 mit einem GWP von 8500. Als Bezugspunkt hat das GWP von CO<sub>2</sub> den Wert 1. Deshalb trägt der Wechsel von FCKW zu HFA als Treibmittel in Dosieraerosolen in Zukunft zur Reduktion sowohl des Abbaus der Ozonschicht als auch des Ausstoßes von klimawirksamen Gasen bei. Dennoch sollte auch zukünftig nach Produkten geforscht werden, welche die Umwelt noch weniger belasten.

5.5 Nachdem die HFA aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften als mögliche FCKW-Ersatzstoffe in Frage kamen, wurden sie umfangreichen Prüfungen unterzogen. Im Januar 1989 gründete die Pharmaindustrie ein eigenes Konsortium (das schließlich unter dem Namen IPAC firmierte) und begann mit der toxikologischen Prüfung der Treibmittel für die Anwendung in Arzneimitteln. Diese Prüfprogramme, die den Anforderungen der weltweit wichtigsten Zulassungsbehörden, darunter die der USA, der EG und Japans, entsprachen, waren Ende 1995 weitgehend abgeschlossen und ergaben, daß sowohl HFA-134a als auch HFA-227 unbedenklich in Dosieraerosolen verwendbar sind. Der Ausschuß für Arzneispezialitäten (CPMP) der Europäischen Gemeinschaft bewertete beide Treibmittel als geeignete Alternativen zu FCKW (im Juli 1994 für HFA-134a und im September 1995 für HFA-227), unter dem Vorbehalt des Abschlusses zusätzlicher Sicherheitsstudien mit den betreffenden Arzneimitteln.

5.6 Nachdem sich die HFA als die beste Alternative zu FCKW erwiesen hatten und gezeigt werden konnte, daß sie keine unerwünschten toxikologischen Wirkungen haben, bestand der nächste Schritt für die Pharmaindustrie darin, ihre Dosieraerosole mit diesen neuen Treibmitteln umzuformulieren. In der EG hat die Europäische Gemeinschaft Leitlinien über den Ersatz von FCKW in Arzneimitteln herausgebracht<sup>2</sup>. Darin werden Fragen der Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität der Präparate angesprochen, die von den Unternehmen berücksichtigt werden müssen, wenn sie Anträge auf Zulassung von Präparaten mit alternativen Treibmitteln stellen. Ein Leitfaden zur Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung ist ebenfalls erstellt worden (CPMP/180/95).

5.7 Die Neuformulierung erforderte mehrere Schritte, um die Zulassungsrichtlinien zu erfüllen und Ersatzpräparate zu erhalten, die in jeder Hinsicht mit den herkömmlichen Präparaten vergleichbar sind. Zunächst einmal sind umfangreiche Forschungsarbeiten und Prüfungen erforderlich, um neue Formulierungen der wirksamen Antiasthmatica mit den neuen HFA-Treibmitteln zu entwickeln. Solche Formulierungen müssen strengen Qualitätskriterien entsprechen, zum Beispiel in bezug auf die genaue Reproduzierbarkeit der Dosis während der gesamten Lebensdauer eines Dosieraerosols sowie die gleichbleibende Partikelgrößenverteilung im Aerosol. Anschließend müssen die Bestandteile des Primärbehältnisses (Metalldose, Ventil, Elastomere und Sprühkopf) neu entwickelt werden, um sie dem neuen Treibmittel und der neuen Formulierung anzupassen. Toxikologische Studien werden mit der Endformulierung (die möglicherweise neue Hilfsstoffe enthält) vor oder während der Stabilitätsprüfung des neuen Dosieraerosols durchgeführt. Letztere wird

---

<sup>2</sup> Merkblatt zum Ersatz von Fluorchlorkohlenwasserstoffen (FCKW) in Dosieraerosolen zur Inhalationstherapie (III/5378/93 - endg). Begleitschreiben des CPMP - Zum Ersatz von FCKW in Arzneimitteln (III/5462/93 - endg. Rev. 1).

durchgeführt, um sicherzustellen, daß die Qualität über die gesamte Haltbarkeitsdauer des neuen Präparates erhalten bleibt. Schließlich werden noch klinische Studien über einen Behandlungszeitraum von bis zu einem Jahr mit dem neuen Produkt durchgeführt, um nachzuweisen, daß es genauso sicher und wirksam wie das FCKW-haltige Präparat ist.

#### Schwierigkeiten bei der Neuformulierung von Dosieraerosolen

5.8 Die Neuformulierung von FCKW-haltigen Dosieraerosolen hat sich technisch als weitaus schwieriger erwiesen als ursprünglich erwartet worden war. Neben der komplexen Aufgabe der Suche und Prüfung alternativer Treibmittel stand die pharmazeutische Industrie vor einer Reihe weiterer Herausforderungen. So waren zum Beispiel die Netzmittel, die in FCKW-haltigen Dosieraerosolen üblicherweise verwendet werden, im allgemeinen nicht mit HFA verträglich. Neue Netzmittel, Schmiermittel und Lösungsvermittler mußten gefunden werden. Einige Elastomere für Ventile werden von HFA angegriffen, und die Ventile funktionieren dadurch nicht zuverlässig genug, so daß neue Elastomere entwickelt werden mußten. In einigen Fällen mußten die Sprühhöpfe ebenso wie die Herstellungsverfahren umgestaltet werden, um sie den flüchtigeren HFA-Treibmitteln anzupassen, wobei bisweilen auch neue Fertigungseinrichtungen errichtet und neue Hersteller von Komponenten gefunden werden mußten.

5.9 Erst nach erfolgreichem Abschluß der Neuformulierung und der klinischen Prüfungen kann die Phase der Prüfung durch die Zulassungsbehörden beginnen; sie umfaßt Beurteilungen der Arzneimittelsicherheit und -wirksamkeit anhand der von den Unternehmen vorgelegten Daten und den oben beschriebenen Richtlinien. Eine neue Zulassung durch die zuständigen Aufsichtsbehörden ist notwendig, wenn das Dosieraerosol durch das neue Treibmittel und Modifikationen der Formulierung und des Herstellungsprozesses grundlegend verändert wird. Wenn es sich nicht um eine grundlegende Änderung handelt, kann ein einzelstaatliches Änderungsverfahren eingeleitet werden. Gegenwärtige Bestrebungen zielen darauf ab, daß FCKW-freie Dosieraerosole möglichst rasch von allen Mitgliedstaaten der EG zugelassen werden können (siehe Kapitel 6). Die Aufsichtsbehörden müssen auch die Preisgestaltung und Erstattung von FCKW-freien Dosieraerosolen überprüfen, da Preisunterschiede die Akzeptanz durch Patienten und die verordnenden Ärzte erheblich beeinflussen können.

#### Setzen von Prioritäten für die Neuformulierung

5.10 Obwohl die Entscheidung zur Neuformulierung eines bestimmten Dosieraerosols individuell von jedem einzelnen Pharmaunternehmen selbst getroffen wird, gelten branchenweit dieselben Prioritäten. Im allgemeinen konzentriert sich jedes Unternehmen zunächst auf die Präparate, die am häufigsten verordnet werden und für die am meisten FCKW verwendet werden. Präparate, die weniger häufig verordnet werden, stehen erst an zweiter Stelle, obwohl diese Dosieraerosole vielleicht für bestimmte Untergruppen von Patienten sehr wichtig sind.

5.11 Zusätzlich zu den oben genannten Überlegungen ist die Pharmaindustrie gewissen Einschränkungen durch die technischen Anforderungen an die Neuformulierung von Dosieraerosolen unterworfen. Bestimmte Wirkstoffe und/oder Dosisstärken können schwieriger umzuformulieren sein als andere. Eine ungenügende Produktqualität kann mehrere Versuche zur Neuformulierung und Prüfung des Präparates erfordern. Wichtige

Produkte, denen eine hohe Priorität eingeräumt wird, können deshalb einen längeren Zeitraum beanspruchen, bis sie die Entwicklungs-Pipeline durchlaufen haben.

#### Strategie/Risikoanalyse für Produkte, die nicht neu formuliert werden

5.12 Einige Produkte werden möglicherweise aus wirtschaftlichen Gründen nicht neu formuliert, während sich andere aus technischen Gründen letztlich vielleicht als nicht neu formulierbar erweisen. Es ist darauf hinzuweisen, daß die Entscheidung VIII/10 der Parteien des Protokolls von Montreal verlangt, daß Unternehmen, die eine verlängerte wesentliche Verwendung von FCKW für Dosieraerosole beantragen, "eine laufende ernsthafte Erforschung und Entwicklung von Alternativen nachweisen und/oder mit anderen Unternehmen auf diesem Gebiet zusammenarbeiten sollten." Deshalb stehen Herstellern von Dosieraerosolen, die sich nicht aktiv um die Entwicklung und Markteinführung von FCKW-freien Alternativen bemühen, zukünftig keine FCKW mehr für ihre Präparate zur Verfügung. Wenn der Übergang zu FCKW-freien Dosieraerosolen im wesentlichen abgeschlossen ist, müssen die Kommission und die Mitgliedstaaten überprüfen, ob die noch verbliebenen FCKW-haltigen Inhalatoren weiterhin unentbehrlich sind, weil zum Beispiel keine andere Möglichkeit besteht, den Arzneibedarf bestimmter Patienten zu decken. Wenn FCKW-haltige Dosieraerosole nicht mehr unentbehrlich sind, müssen Ärzte und ihre Patienten innerhalb einer angemessenen Frist auf ein alternatives Mittel umsteigen. Wenn verbliebene FCKW-Dosieraerosole weiterhin unentbehrlich sind, muß ein Mechanismus zur Sicherstellung der weiteren, aber zeitlich befristeten Versorgung mit FCKW gefunden werden. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß es keine langfristige Abhängigkeit von FCKW geben kann, da sowohl die Treibmittel als auch die betreffenden Produkte nach und nach vom Markt verschwinden werden.

#### Benennung, Verpackung und Kennzeichnung der Alternativen

5.13 Die Entscheidung VIII/10 (3) der Parteien des Protokolls von Montreal besagt, daß sich die FCKW-haltigen und die FCKW-freien Präparate in Verpackung und Aufmachung unterscheiden sollen. Um einen reibungslosen Übergang von FCKW-haltigen Dosieraerosolen zu FCKW-freien Dosieraerosolen und ein Maximum an Transparenz sicherzustellen, ist vereinbart worden, daß FCKW-freie Produkte von FCKW-haltigen Produkten äußerlich unterschieden werden sollen. Zu diesem Zweck soll der Markenname geändert oder ein Logo oder sonstiger "Blickfang" zur bisherigen Verpackung hinzugefügt werden, um kenntlich zu machen, daß das Produkt FCKW-frei ist. FCKW-freie Produkte sollen außerdem eine Beilage enthalten, in der das neue Treibmittel und die Gründe für die Änderung beschrieben sind. Diese Unterscheidung der Produkte ist unbedingt erforderlich für die Sicherheitsüberwachung nach der Markteinführung, damit gemeldete Nebenwirkungen richtig dem betroffenen Produkt zugeordnet werden können.

5.14 Die Richtlinie 92/27/EWG legt das normale Verfahren dar, nach dem die vorgeschlagene Etikettierung für Arzneimittel zusammen mit dem Zulassungsantrag bei den zuständigen Aufsichtsbehörden eingereicht wird. Die Pharmaunternehmen entscheiden, ob sie den bisherigen Markennamen beibehalten und die Etikettierung anpassen und durch den Zusatz "FCKW-frei" ergänzen wollen oder ob sie einen völlig neuen Markennamen für das FCKW-freie Dosieraerosol einführen. Diese Bestimmungen sollten sicherstellen, daß FCKW-freie Dosieraerosole angemessen und ausreichend von FCKW-haltigen Dosieraerosolen

unterschieden werden. Darüber hinaus wäre es hilfreich, wenn der Name und die Merkmale des verwendeten Treibmittels auf das Behältnis aufgedruckt würden.

#### Prognose der künftigen Verfügbarkeit von Alternativen

5.15 Es ist schwierig, mit Sicherheit vorherzusagen, wann FCKW-freie Formulierungen bestimmter Produkte auf dem gemeinschaftlichen Markt erhältlich sein werden. Zu Beginn des Jahres 1996 prognostizierte das IPAC, daß bis zum Jahr 2000 zwischen 36 und 42 HFA-Dosieraerosole in Europa auf dem Markt sein würden. Diese Vorhersage ist aber inzwischen aufgrund der technischen Schwierigkeiten, auf die einige Hersteller bei der Neuformulierung gestoßen sind, sowie wegen unvorhergesehener Verzögerungen bei der Erteilung von Zulassungen nach unten korrigiert worden. Um aktuellere Informationen zu erhalten, hat die Kommission vor kurzem die Hersteller von Dosieraerosolen in der Europäischen Gemeinschaft aufgefordert, mitzuteilen, wann sie beabsichtigen, Anträge auf Zulassung von FCKW-freien Formulierungen ihrer herkömmlichen FCKW-Inhalatoren einzureichen. Die Ergebnisse dieser Erhebung zeigen, daß bis zum Jahr 2000 mit Zulassungsanträgen für FCKW-freie Formulierungen von mehr als 30 verschiedenen Dosieraerosolen zu rechnen ist. Dabei handelt es sich aber nicht um verschiedene Stärken oder Dosierungen ein und desselben Wirkstoffs.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der geplanten Termine, die von den Unternehmen für die Einreichung von Zulassungsanträgen für ausgewählte Wirkstoffe in der Europäischen Gemeinschaft genannt wurden. Aus Gründen der Vertraulichkeit können hier nicht alle Einzelheiten zu den beabsichtigten Zulassungsanträgen aufgeführt werden.

<b>Wirkstoff</b>	<b>Erstes genanntes Antragsdatum</b>	<b>Letztes genanntes Antragsdatum</b>	<b>Zeitraum, in dem das Präparat den Status der wesentlichen Verwendung verliert*</b>
Salbutamol	1994	2001	1998-1999
Terbutalin	2000	2004	2001-2002
Fenoterol	1998	2002	1999-2000
Beclometason	1996	2002	1999-2000
Budesonid	2000	2002	2001-2002
Cromoglicinsäure	1998	1999	1999-2000
Ipratropiumbromid	1999	2000	2000-2001

\* Zeitraum, in dem FCKW für ein bestimmtes Produkt gemäß den Bestimmungen der vorliegenden Strategie wahrscheinlich ihren Status des wesentlichen Verwendungszwecks in einigen oder allen Mitgliedstaaten verlieren, wenn sich die Erteilung von Zulassungen für die FCKW-freien Alternativen nicht ungebührlich verzögert.

5.16 Die Erhebung zeigt, daß einige Unternehmen voraussichtlich erst dann Zulassungsanträge stellen werden, wenn ein FCKW-Produkt seinen Status des wesentlichen Verwendungszwecks verliert. Salbutamol zum Beispiel wird wahrscheinlich bis zum Jahr 2000 in der gesamten Europäischen Gemeinschaft in FCKW-freier Formulierung erhältlich sein. FCKW für die Herstellung von Salbutamol würden deshalb im Jahr 2000 nicht mehr die Kriterien für wesentliche Verwendungszwecke erfüllen und nicht mehr zugelassen werden. Dies könnte Probleme aufwerfen für die wenigen Unternehmen, die beabsichtigen, die Zulassung ihrer FCKW-freien Alternativprodukte erst im Jahr 2001 zu beantragen.

5.17 Es muß betont werden, daß es selbst mit Fragebogen-Erhebungen wie dieser nicht möglich ist, mit annähernder Sicherheit vorherzusagen, wie schnell die Alternativen verfügbar sein werden und wie schnell deshalb der Bedarf an FCKW sinken wird. Vieles hängt davon ab, wie schnell und effizient die Mitgliedstaaten die Zulassung für die Alternativen erteilen. Wenn Entscheidungen über die zu genehmigenden Mengen an FCKW getroffen werden, muß vorrangig sichergestellt werden, daß den Patienten auch weiterhin die Arzneimittel, die sie benötigen, zur Verfügung stehen.



KAPITEL 6 ZULASSUNG NEUER PRODUKTE UND ANWENDUNGSBEOBACHTUNG NACH DER ZULASSUNG

6.1 Auf ihrer Sitzung im November 1996 in Costa Rica vereinbarten die Parteien des Protokolls von Montreal, *“die einzelstaatlichen Behörden aufzufordern, die Prüfung von Zulassungs-/Genehmigungs-/Preisfestsetzungsanträgen für FCKW-freie Mittel gegen Asthma und COPD zu beschleunigen, vorausgesetzt, daß eine solche beschleunigte Prüfung die Gesundheit und Sicherheit der Patienten nicht beeinträchtigt”* (Entscheidung VIII/11). Eine klare Feststellung, wie diese Entscheidung in der EG umgesetzt werden soll, ist ein wichtiger Bestandteil der vorliegenden Ausstiegsstrategie. Insbesondere nennt die Strategie Zulassungsverfahren, die eine möglichst frühzeitige Einführung von FCKW-freien Dosieraerosolen sicherstellen sollen. Die Verfügbarkeit von FCKW-freien Produkten für die Patienten in der EG sollte nicht durch langwierige, sich wiederholende Verfahren der Zulassung und Preisgenehmigung unabhängig in jedem einzelnen Mitgliedstaat der Gemeinschaft verzögert werden.

Kooperation zwischen den Mitgliedstaaten

6.2 Angesichts der großen Anzahl von FCKW-freien Produkten, die möglicherweise innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums bei den Aufsichtsbehörden eingereicht werden, liegt es im allgemeinen Interesse der Mitgliedstaaten, zusammenzuarbeiten und den hohen Prüfungsaufwand gemeinsam zu bewältigen. Die Verfahren der Prüfung von Ersatzstoffen für herkömmliche FCKW-haltige Produkte und die Zulassung neuer FCKW-freier Produkte sollten zumindest die folgenden Elemente beinhalten:

- Unternehmen sollten ihre Anträge in der gesamten Europäischen Gemeinschaft gleichzeitig einreichen;
- Die zuständigen Behörden sollten zusammenarbeiten, indem sie ihre Prüfungen und Ergebnisse untereinander austauschen.
- FCKW-freie Produkte sollten ohne Verzögerungen und, soweit möglich, in allen Mitgliedstaaten gleichzeitig zugelassen werden.

Ferner sollten die Mitgliedstaaten sicherstellen, daß ihre Verfahren für die Genehmigung von Preisen und Erstattungen nicht zu unnötigen Verzögerungen in der Verfügbarkeit von FCKW-freien Arzneimittelinhalatoren auf dem europäischen Markt führen. Die Entscheidung VIII/11 der Parteien des Protokolls von Montreal fordert die einzelstaatlichen Behörden auf, *“die Bedingungen für die Beschaffung und Erstattung von Dosieraerosolen zu überprüfen, damit die Einkaufsbestimmungen nicht die FCKW-freien Alternativen benachteiligen”*. Die Hersteller von Alternativprodukten können ihren Teil hierzu beitragen, indem sie ihre FCKW-freien Produkte zu etwa gleichen Preisen wie die FCKW-Produkte, die sie ersetzen sollen, anbieten.

6.3 Auch wenn sichergestellt werden muß, daß FCKW-freie Produkte schnell auf den Markt gebracht werden, sollte die Sicherheit der Patienten nicht darunter leiden. Das oberste Ziel der Prüfungs- und Zulassungsverfahren besteht darin, sicherzustellen, daß die Produkte, für die eine Zulassung beantragt wird, allen geforderten Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsstandards entsprechen.

6.4 Es gibt eine Reihe von möglichen Wegen der Zulassung von FCKW-freien Dosieraerosolen in der Europäischen Gemeinschaft. Eine Übersicht hierzu findet sich auch in Abbildung 1.

- **Verfahren gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates:** dies ist der bevorzugte Weg, um Zugang zum gesamten gemeinschaftlichen Markt zu erlangen. Die Kommission hält den schnellen und sicheren Ersatz von FCKW in Dosieraerosolen für eine Angelegenheit von Gemeinschaftsinteresse. Deshalb behält sich die Kommission, wenn andere Verfahren nicht erfolgreich sind, das Recht vor, das Verfahren gemäß Artikel 12 anzuwenden, um die Beurteilung von Anträgen auf Zulassung von neuformulierten FCKW-freien Dosieraerosolen zu beschleunigen.
- **Zentralisiertes Verfahren gemäß Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates:** dieses sieht die Einreichung des Antrags bei der EMEA (Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln), die wissenschaftliche Beurteilung und Stellungnahme durch den CPMP (Ausschuß für Arzneispezialitäten) und eine Entscheidung der Kommission zur Erteilung einer für den gesamten Gemeinschaftsmarkt gültigen Zulassung vor. FCKW-freie Dosieraerosole, die neue Wirkstoffe enthalten, kommen für die Beurteilung nach diesem zentralisierten Verfahren nur dann in Frage, wenn sie unter Teil A oder Teil B des Anhangs der Verordnung fallen.
- **Verfahren der gegenseitigen Anerkennung:** dieses sieht Zulassungsanträge in allen Mitgliedstaaten vor, in denen das FCKW-freie Dosieraerosol auf den Markt gebracht werden soll. Ein Mitgliedstaat erstellt eine wissenschaftliche Beurteilung und erteilt die Zulassung für sein eigenes Hoheitsgebiet. Die anderen Mitgliedstaaten erkennen diese Entscheidung an und erteilen ebenfalls ihre eigene einzelstaatliche Zulassung.
- **Zwischen der Kommission und den Mitgliedstaaten vereinbarter Mechanismus der Ad-hoc-Kooperation:** dieser ermöglicht, daß eine Reihe von einzelstaatlichen Zulassungen schnell erteilt werden, indem Informationen und die Arbeit unter den Mitgliedstaaten gegenseitig ausgetauscht werden.

6.5 Ab dem 1. Januar 1998 gilt das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung für neue Anträge für dasselbe Arzneimittel in mehr als einem Mitgliedstaat. Für Einzelanträge (d.h., Anträge gemäß Artikel 4.8 oder 4.8 (a) ii der Richtlinie 65/65/EWG des Rates, einschließlich Änderungen) ist das Verfahren zur gegenseitigen Anerkennung obligatorisch. Selbst wenn ein Unternehmen keine gegenseitige Anerkennung beantragt, erkennen die Mitgliedstaaten die Entscheidungen anderer Mitgliedstaaten für dasselbe Arzneimittel an, wenn derselbe Antrag in allen betroffenen Mitgliedstaaten eingereicht wird.

6.6 Wenn der Mechanismus der Ad-hoc-Kooperation angewendet wird, können zwei Situationen vorliegen:

- a) das Unternehmen will einen anderen Markennamen verwenden oder ein zweites, FCKW-freies Produkt einführen. Unter diesen Umständen sollte ein verkürzter Antrag (vgl. Artikel 4.8 (a) (i) der Richtlinie 65/65/EWG des Rates) gestellt werden.

b) das Unternehmen will den Markennamen beibehalten und durch die Angabe "FCKW-frei" ergänzen. Unter diesen Umständen sollte eine einzelstaatliche Änderung beantragt werden.

Zu beachten ist, daß wenn die Neuformulierung eine Veränderung des Gehalts pro Sprühstoß oder des Dosierungsschemas nach sich zieht oder eine quantitative Veränderung des Wirkstoffs oder eine Veränderung der Bioverfügbarkeit beinhaltet, der Antrag nicht als Änderung eingestuft werden kann, sondern als verkürzter Antrag eingereicht werden sollte (vgl. Anhang II der Verordnung (EWG) Nr. 541/95 der Kommission vom 10. März 1995 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung, die von einer zuständigen Behörde eines Mitgliedstaates erteilt wurde).

6.7 Unabhängig davon, ob ein verkürzter Antrag (a) oder ein einzelstaatlicher Antrag auf Änderung einer Zulassung (b) gestellt wird, sind die vereinbarten Verfahren einander sehr ähnlich.

#### **Der Antragsteller:**

- a) legt eine Liste der Mitgliedstaaten vor, in denen gleichzeitig derselbe verkürzte Antrag oder Antrag auf Änderung einer Zulassung eingereicht wurde oder eingereicht wird, sowie in letzterem Fall das Datum, an dem die Anträge voraussichtlich eingereicht werden sollen. Zu beachten ist, daß die Unternehmen die Unterlagen in allen Mitgliedstaaten, in denen eine Zulassung beantragt werden soll, gleichzeitig vorlegen sollten;
- b) fügt eine Zusicherung bei, daß er genau dieselben Daten jedem Mitgliedstaat vorgelegt hat oder vorlegen wird;
- c) legt Kopien der bisherigen und vorgeschlagenen neuen Etikettierung vor, so daß die über den Ersatz beizufügenden Angaben überprüft werden können, und um sicherzustellen, daß die Patienten ausreichend detaillierte Informationen erhalten;
- d) legt einen Entwurf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) für das FCKW-freie Präparat vor, die mit der SPC des FCKW-haltigen Präparates, das es ersetzen soll, vereinbar ist und alle einschlägigen Einzelheiten zum Ersatz enthält, damit Ärzte und Pflegekräfte vollständige Informationen erhalten.

#### **Die Mitgliedstaaten:**

- a) ein Mitgliedstaat erstellt einen Beurteilungsbericht über den verkürzten Antrag bzw. den Änderungsantrag;
- b) sobald die Beurteilung abgeschlossen ist, übermittelt der Mitgliedstaat den Beurteilungsbericht an die anderen im Dossier des Antragstellers aufgelisteten Mitgliedstaaten;
- c) erteilen auf der Grundlage ihres eigenen Beurteilungsberichts oder des(der) aus anderen Mitgliedstaaten übermittelten Beurteilungsberichte(s) die Zulassung oder Änderung innerhalb eines Zeitraums von 180 Tagen. Um diesen Vorgang zu beschleunigen, sollen alle üblichen Formen der Kontaktaufnahme zwischen den Mitgliedstaaten wie

Telefongespräche, Anforderungen zusätzlicher Informationen über den Beurteilungsbericht, Antworten auf Anfragen etc. genutzt werden;

- d) unterrichten die anderen Mitgliedstaaten über das Datum, an dem die Änderung der Zulassung erteilt wurde;
- e) erstellen einen Zeitplan für den Ersatz des FCKW-haltigen Präparats durch das FCKW-freie Präparat. Dieser Substitutionsvorgang soll nicht länger als zwölf Monate dauern, womit genügend Zeit für die Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung des FCKW-freien Präparates bleibt;
- f) unterrichten die Kommission und die EMEA ständig über die Einzelheiten zu den erteilten Zulassungen, Wirkstoff für Wirkstoff, sowie über den Fortgang der Substitution von FCKW-haltigen Präparaten durch FCKW-freie Präparate in ihrem Hoheitsgebiet.

### **Die Europäische Kommission**

Um die Zentralisierung der Daten von verkürzten Anträgen und einzelstaatlichen Änderungsanträgen für die Gemeinschaft insgesamt zu erleichtern, fordert die Kommission die EMEA auf, eine aktuelle Liste der für jeden Wirkstoff in jedem Mitgliedstaat eingegangenen und genehmigten Anträge sowie über den Fortgang der Substitution von FCKW-haltigen Präparaten durch FCKW-freie Präparate in jedem Mitgliedstaat zu führen.

### Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung und Studien zur Sicherheit

6.8 Der rechtliche Rahmen für die Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln in der Gemeinschaft ist in der Richtlinie 75/319/EWG des Rates vorgegeben. Ausführliche Leitlinien zur Pharmakovigilanz sind in Band 9 der Regelung der für den Menschen bestimmten Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft enthalten.

### Sicherheitsfragen im Zusammenhang mit neuen Präparaten

6.9 Wenn Produkte in Verkehr gebracht werden, können sie von Patientengruppen angewendet werden, die sich in verschiedener Hinsicht von den Patienten unterscheiden, die in den vor der Erteilung oder Änderung einer Zulassung durchgeführten klinischen Studien repräsentiert wurden. Wie Präparate verordnet werden und wie die Patienten sie anwenden, unterscheidet sich ebenfalls von der Situation der klinischen Prüfung. Klinische Prüfungen zum Nachweis der Wirksamkeit der neuen Präparate für die Zulassung sind häufig nicht groß genug, um seltene Nebenwirkungen zu erfassen. Aus diesen Gründen ist eine intensive Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung unbedingt erforderlich, um die Unbedenklichkeit der neuen FCKW-freien Präparate zu belegen.

6.10 Zu den Sicherheitsfragen, die möglicherweise für die Einführung von FCKW-freien Präparaten relevant sind, zählen paradoxe Bronchospasmen und seltene Nebenwirkungen der neuen Hilfsstoffe. Neue Formulierungen können eine veränderte Deposition in der Lunge und damit eine veränderte Bioverfügbarkeit nach sich ziehen. Aus diesem Grund kann sich das Auftreten schwerer systemischer unerwünschter Reaktionen auf die neuformulierten Präparate erheblich vom äquivalenten FCKW-haltigen Produkt unterscheiden. Außerdem könnte die Umstellung von FCKW-haltigen zu FCKW-freien Präparaten bei einigen Patienten kurzzeitig zu einer schlechteren Eindämmung ihrer Erkrankung führen. Die Langzeitanwendung von

FCKW-freien Inhalationsgeräten erfolgt erst nach dem Inverkehrbringen, und ihre Leistungsfähigkeit muß noch festgestellt werden.

6.11 Eine intensive Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung ist erforderlich, wobei die Aufsichtsbehörden und die Zulassungsinhaber eng zusammenarbeiten. Ärzte und Apotheker können ebenfalls eine nützliche Rolle bei der Beurteilung des Erfolgs und der Sicherheit von FCKW-freien Inhalatoren bei zunehmendem Gebrauch spielen.

#### Auslaufzeitraum für FCKW-haltige Produkte

6.12 Die Anwendung FCKW-haltiger Produkte sollte rasch auslaufen, so daß der Zeitraum, in dem ein FCKW-freies Präparat und sein FCKW-haltiges Pendant nebeneinander erhältlich sind, begrenzt ist. Es muß genügend Zeit für die Erfassung von Daten zur Verfügung stehen. Es ist vereinbart worden, daß das FCKW-Präparat nach der Markteinführung des Ersatzpräparates normalerweise noch für die Dauer von bis zu 12 Monaten erhältlich sein kann. In dieser Zeit bauen die Zulassungsinhaber und die Apotheken ihre Lagerbestände des FCKW-haltigen Präparates ab, während das Ersatzpräparat allmählich Fuß faßt. Eventuelle Sicherheitsprobleme mit den FCKW-freien Präparaten müssen rasch erkannt, untersucht und gelöst werden, bevor das entsprechende FCKW-haltige Präparat endgültig vom Markt genommen wird. Die Zulassungsinhaber sollten Pläne ausarbeiten, damit sie, wenn erhebliche Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit ihrem FCKW-freien Produkt auftauchen, in der Lage sind, die Patienten ausreichend mit einem gleichwertigen FCKW-Präparat zu versorgen.

#### Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

6.13 Die Anforderungen an die Zulassungsinhaber in bezug auf die Meldung spontaner unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind in der Richtlinie 75/319/EWG des Rates festgelegt. Eine Änderung dieser Anforderungen für FCKW-freie Produkte ist nicht notwendig.

#### Studien nach der Zulassung

6.14 Ein Leitfaden über die Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung neuer FCKW-freier Inhalatoren ist erstellt worden<sup>3</sup>. Die Zulassungsinhaber werden aufgefordert, breitangelegte Studien über die Sicherheit von FCKW-freien Präparaten durchzuführen. Diese Studien schließen normalerweise Vergleiche zwischen FCKW-freien und FCKW-haltigen Inhalatoren in randomisierten klinischen Studien oder beobachtenden Kohortenstudien ein. Auch Studien mit einmaliger Verabreichung sollten in Betracht gezogen werden. Die Studien sollten so angelegt werden, daß feststeht, daß die Patienten, welche die Studien abschließen, repräsentativ für das gesamte Patientenspektrum, einschließlich Kindern und älteren Patienten, sind. Das Studiendesign kann eine Beurteilung der Umstellung vom ursprünglichen FCKW-haltigen Präparat auf das FCKW-freie Präparat einschließen.

6.15 Eine Überwachung auf klinische Nebenwirkungen sowie die Kontrolle hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter sollte in allen Sicherheitsstudien erfolgen. Außerdem soll in wirkstoffspezifischen Untersuchungen nach lokalen und systemischen Wirkungen gefahndet werden, die nicht notwendigerweise als Nebenwirkungen

---

<sup>3</sup> EWG/180/95

verzeichnet werden oder sich als solche manifestieren (z.B. Nebennierensuppression bei inhalativen Corticosteroiden).

6.16 Die Zulassungsinhaber legen der Aufsichtsbehörde Vorschläge zur Überwachung der Einführung der FCKW-freien Produkte vor, um seltene und unerwartete Nebenwirkungen zu erfassen. Eine Methode wie zum Beispiel die Verwendung von Datenverknüpfungsprogrammen sollte in Betracht gezogen werden, da dies Möglichkeiten zur Überwachung der FCKW-freien Präparate unter Vergleich mit früheren Daten der Produkte mit FCKW-Treibmitteln eröffnen würde. Die aufmerksame Beobachtung der Patienten mit besonderem Augenmerk auf Husten, keuchenden Atem und Bronchospasmen bei der erstmaligen Verabreichung des Präparates sowie den Zeitpunkt des Eintretens solcher Wirkungen ist geboten. Spezielle Befragungen und Untersuchungen auf paradoxe Bronchospasmen sind in Studien mit einmaliger Applikation und nach der ersten Dosis jedes Gliedes in Crossover-Studien angezeigt.

#### Verbindung zu den Aufsichtsbehörden

6.17 Den Unternehmen, welche die Durchführung einer Studie über die Sicherheit nach der Zulassung planen, wird empfohlen, den Entwurf des Prüfplans mit den zuständigen Aufsichtsbehörden zu beraten, wenn der Antrag auf eine Zulassung bzw. Änderung gestellt wird. Dabei sollten besonders einzelne Sicherheitsfragen, denen möglicherweise nachgegangen werden muß, erörtert werden. In den Mitgliedstaaten, in denen nationale gesetzliche Bestimmungen oder Richtlinien bestehen, sollten diese berücksichtigt werden.

6.18 Ein Abschlußbericht über die Studie sollte innerhalb von 1 Monat nach Beendigung der Beobachtung an die zuständigen Aufsichtsbehörden übermittelt werden. Im Idealfall sollte es sich dabei um einen vollständigen Bericht handeln, doch ist ein vorläufiger Bericht innerhalb eines Monats, dem innerhalb von 3 Monaten nach Abschluß der Studie ein vollständiger Bericht folgt, normalerweise annehmbar. Die Ergebnisse der Studie sollten veröffentlicht werden.

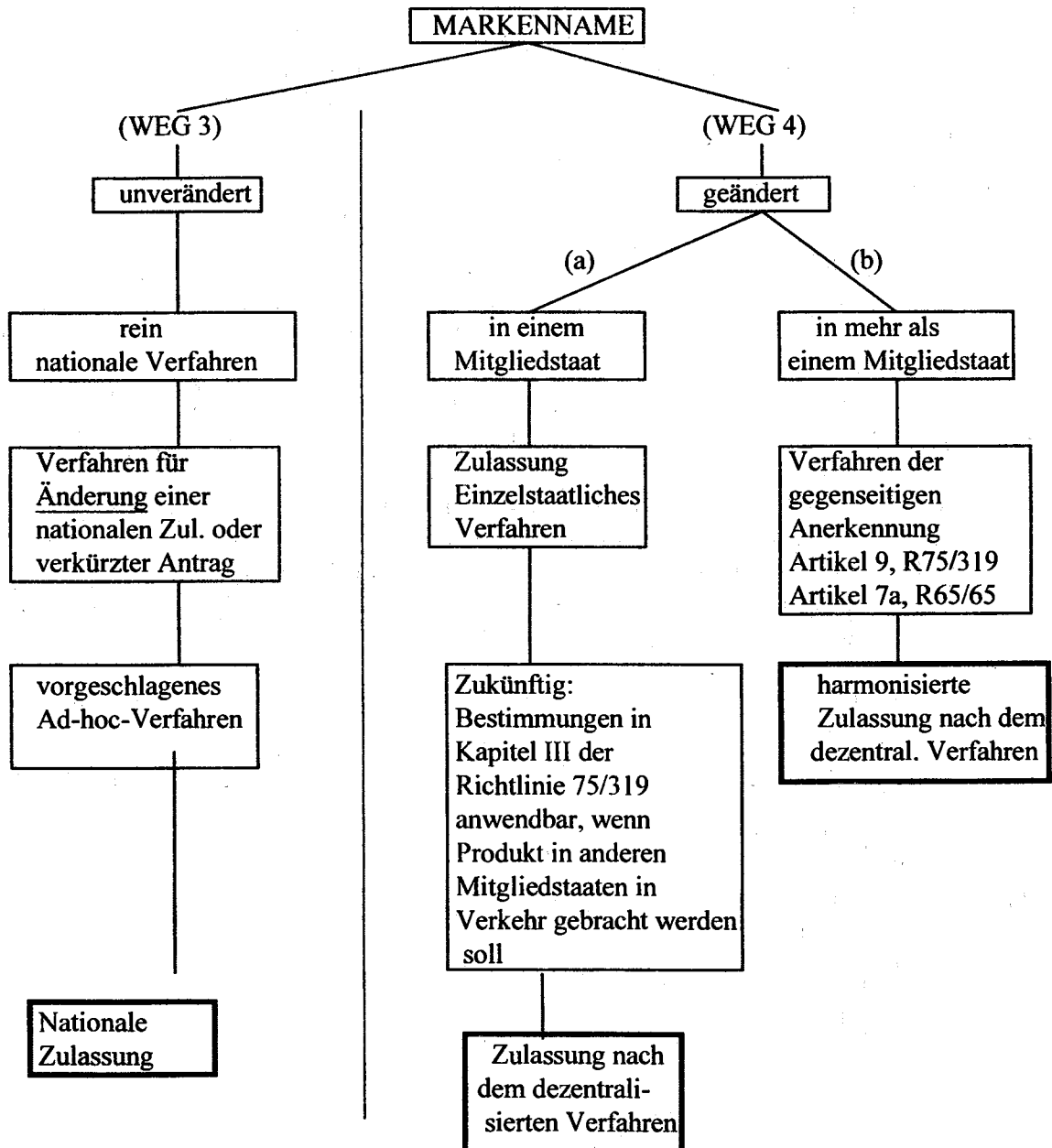
Abbildung 1:

MÖGLICHE ZULASSUNGSWEGE

**Weg 1:** Verfahren gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates

**Weg 2:** Zentralisiertes Verfahren gemäß Verordnung (EWG) Nr. 2039/93 des Rates

**Weg 3 oder Weg 4, je nachdem, ob sich der Markenname ändert**



In der Praxis stützen sich die Zulassungsverfahren 4a und 4b auf die Erstdossiers (quasi-verkürzter Antrag) mit zwei Bedingungen: a) alle Erstdossiers müssen identisch und aktualisiert sein; b) das Erstdossier muß bei Bedarf durch zusätzliche Informationen gemäß

**Teil II und/oder III und/oder IV (insbesondere zur Bioverfügbarkeit) der Richtlinie 75/318/EWG des Rates ergänzt werden.**



KAPITEL 7AUSLAUFEN DER VERWENDUNG VON FCKWMögliche Vorgehensweisen beim Ausstieg aus FCKW

7.1 Die Ausnahmeregelung für wichtige Verwendungszwecke von FCKW in Dosieraerosolen kann nicht unbegrenzt lange fortbestehen. Wenn alternative Treibmittel und alternative Methoden der Behandlung von Asthma und COPD zur Verfügung stehen, werden FCKW nach und nach aus dem Verkehr gezogen. Aufgrund der zu erwartenden Geschwindigkeit der Entwicklung und der zügigen Genehmigung von Alternativen ist es wahrscheinlich, daß bis zum Jahr 2000 viele der in der Europäischen Gemeinschaft verwendeten Dosieraerosole FCKW-frei sein werden.

7.2 Während dieser Übergangszeit müssen die Patienten unbedingt Zugang zu den Arzneimitteln, die sie benötigen, haben. Gleichzeitig muß sichergestellt werden, daß die Herstellung und Anwendung von FCKW-haltigen Dosieraerosolen in dem Maße, in dem Alternativprodukte eingeführt werden, zurückgeht. Diese beiden Erfordernisse miteinander in Einklang zu bringen, setzt eine klare Strategie voraus. Die vorliegende Strategie legt die Umstände und Verfahren dar, unter denen ein neuer FCKW-freier Inhalator als technisch und wirtschaftlich machbare Alternative bzw. Ersatz für eines oder mehrere FCKW-haltige Produkte eingestuft wird. Diese Strategie legt außerdem die Verfahrensweise und den Zeitplan für die Herausnahme von FCKW aus dem Herstellungsprozeß, sobald zufriedenstellende Alternativen verfügbar sind, fest und schlägt vor, wie in dieser Phase mit Lagerbeständen von FCKW und FCKW-haltigen Inhalatoren verfahren werden soll.

7.3 Einige hilfreiche Informationen über Strategien der auslaufenden Verwendung von FCKW finden sich im Bericht des wissenschaftlichen Beurteilungsausschusses für Aerosole des Protokolls von Montreal vom April 1997. Der Ausschuß stellt fest, daß bei der Ausarbeitung einer Strategie zur auslaufenden Verwendung von FCKW die folgenden Punkte berücksichtigt werden sollten:

- es sollten genügend technisch und wirtschaftlich machbare Alternativen verfügbar sein, um eine kontinuierliche Versorgung mit Arzneimitteln sicherzustellen;
- eine oder mehrere Formulierungen derselben Arzneistoffe müssen verfügbar sein;
- es sollte genügend Zeit für die Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung der neuformulierten Präparate zur Verfügung stehen;
- es sollte eine ausreichende Auswahl an Alternativen verfügbar sein, um den Bedürfnissen verschiedener Gruppen von Patienten gerecht werden zu können;
- genügend Zeit und Mittel sollten für die Schulung und Aufklärung der Angehörigen der Gesundheitsberufe und der Patienten aufgebracht werden;
- die Hersteller von FCKW-Produkten müssen zur Neuformulierung ihrer Produkte verpflichtet werden;
- die Strategie sollte vereinbar sein mit den einschlägigen rechtlichen und wirtschaftlichen Rahmenbedingungen für Zulassung, Registrierung und Preisgestaltung von Arzneimitteln;

7.4 Zusätzlich zu diesen allgemeinen Punkten beschreibt der Bericht des wissenschaftlichen Beurteilungsausschusses die folgenden vier möglichen Vorgehensweisen im Rahmen einer Strategie für die auslaufende Verwendung von FCKW in Dosieraerosolen:

- 1) **Ausstieg aus FCKW "Marke für Marke"**: Bei dieser Vorgehensweise müßte ein Unternehmen, wenn es ein neues oder neuformuliertes Produkt als Ersatz für ein FCKW-Produkt herstellt, über einen bestimmten Zeitraum dieses neue Produkt einführen und das alte auslaufen lassen. Der Zeitrahmen würde sich an der Produktions- und Vertriebskapazität und dem Zeitaufwand für eine angemessene Anwendungsbeobachtung des neu eingeführten Produkts orientieren.
- 2) **Ausstieg aus FCKW "Wirkstoff für Wirkstoff"**: Bei dieser Vorgehensweise würden, sobald ein FCKW-freies Dosieraerosol mit einem bestimmten Wirkstoff (z.B. Salbutamol) auf dem Markt wäre und genügend Daten aus der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung vorlägen, die FCKW für alle Dosieraerosole, welche diesen Wirkstoff enthalten, aus dem Verkehr gezogen, und nach einem bestimmten Zeitraum würde die Genehmigung für den weiteren Vertrieb des FCKW-Produktes entzogen.
- 3) **Ausstieg aus FCKW "Klasse für Klasse"**: Bei dieser Vorgehensweise werden die vorhandenen FCKW-haltigen Präparate entsprechend der Erkrankung, für die sie bestimmt sind, oder der Wirkungsweise in die folgenden Präparateklassen eingeteilt:

Klasse A: kurzwirksame betasympathomimetische Bronchodilatoren (z.B. Salbutamol)

Klasse B: inhalative Steroide (z.B. Beclometason)

Klasse C: nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Cromoglicinsäure)

Klasse D: anticholinerge Bronchodilatoren (z.B. Ipratopium)

Klasse E: langwirksame betasympathomimetische Bronchodilatoren (z.B. Salmeterol)

Klasse F: Kombinationspräparate

Wenn für eine der Präparateklassen (A) bis (F) eine ausreichende Anzahl an FCKW-freien Alternativen zur Verfügung steht, können alle restlichen FCKW-haltigen Präparate dieser Klasse auslaufen. Was als "ausreichende" Anzahl an FCKW-freien Präparaten gilt, variiert von Klasse zu Klasse und richtet sich nach der Bedeutung und dem Ausmaß der Verwendung der jeweiligen Produkte.

- 4) **Ausstieg aus FCKW nach Zielvorgaben und Zeitplänen**: Bei dieser Vorgehensweise würde die Strategie bestimmte Ziele für die schrittweise Reduktion der FCKW auf Null über einen vorgegebenen Zeitraum setzen, der sich nach der zu erwartenden Verfügbarkeit von FCKW-freien Alternativprodukten oder Behandlungen richtet. Der Zeitplan könnte regelmäßig überprüft und entsprechend dem tatsächlichen Fortschritt in Entwicklung und Markteinführung von Alternativen angepaßt werden. Nach einer anderen Variante dieser Vorgehensweise könnte die Strategie lediglich einen einfachen Plan zur Reduktion der Verfügbarkeit von FCKW um einen bestimmten Prozentsatz jährlich vorgeben (z.B. eine 20%ige Reduktion pro Jahr bis auf Null nach 5 Jahren) und es den Herstellern, Ärzten und Patienten überlassen, wie sie sich nach diesen Zielvorgaben richten.

7.5 Angesichts dieser verschiedenen Optionen könnten verschiedene Strategien unter unterschiedlichen Umständen angebracht sein. Bei der Auswahl der am besten geeigneten Strategie für die EG empfiehlt es sich, einen Blick auf die folgenden Kriterien zu werfen, die erfüllt sein müssen, damit die Strategie erfolgreich umgesetzt werden kann:

- möglichst frühzeitiger Ausstieg aus der Verwendung von FCKW;
- es muß sichergestellt sein, daß den Patienten auch weiterhin die Arzneimittel, die sie benötigen, zur Verfügung stehen;

- die Strategie muß klar, gerecht, konsequent und transparent sein;
- sie muß von Ärzten und Patienten verstanden und unterstützt werden;
- sie muß eine klare Richtung vorgeben, damit verlässliche Zukunftsplanungen möglich sind;
- sie muß den unterschiedlichen Gegebenheiten in jedem Mitgliedstaat gerecht werden.

7.6 Wenn die Patienten weiterhin Zugang zu den Arzneimitteln, die sie benötigen, und bei Bedarf zu einer Auswahl an geeigneten Therapien Zugang haben sollen, muß unbedingt sichergestellt werden, daß FCKW nicht vorzeitig, d.h. bevor geeignete Alternativen verfügbar sind, aus dem Verkehr gezogen werden. Hierbei ist unter 'Verfügbarkeit' eine ausreichende Produktions- und Vertriebskapazität nebst Belegen für die Wirksamkeit und die Freiheit der Alternativpräparate von schweren Nebenwirkungen zu verstehen. Eine einfache Strategie der Zielvorgaben und Zeitpläne könnte diese Kriterien nicht erfüllen. Eine allgemeine Verringerung der FCKW, zum Beispiel um 50% im Jahr 1999, wäre relativ willkürlich und könnte die Interessen der Patienten, die FCKW-Präparate verwenden, für die bis dahin noch keine Alternative entwickelt wäre, nicht wahren. Es ist deshalb sicherer, eine Strategie zu wählen, bei der sich der Ausstieg aus den FCKW nach der tatsächlichen Verfügbarkeit von Alternativen richtet und sich nicht auf Vorhersagen darüber stützt, wann diese Alternativen verfügbar sein könnten.

7.7 Es ist auch schwierig, eine Strategie zu vertreten, nach der FCKW so lange verfügbar bleiben müssen, bis jedes einzelne Präparat, für das sie gegenwärtig eingesetzt werden, neuformuliert ist. Dies würde den Ausstieg unbegrenzt verlängern, da bestimmte Produkte, die gegenwärtig FCKW verwenden, möglicherweise nie neuformuliert werden und es bei anderen Jahre dauern kann, bevor adäquate Neuformulierungen auf den Markt kommen. Gemäß der Ausnahmeregelung für wichtige Verwendungszwecke des Protokolls müssen FCKW aus dem Verkehr gezogen werden, sobald eine *„technisch und wirtschaftlich machbare Alternative oder ein Ersatz, der mit Blick auf Umwelt und Gesundheit annehmbar ist“* zur Verfügung steht. Dies bedeutet nicht, daß die Alternative als Handelsmarke oder als Wirkstoff identisch mit dem FCKW-Produkt, das sie ersetzt, sein muß. Zum Beispiel könnten einige Patienten, die gegenwärtig ein bestimmtes Markenpräparat eines Betasympathomimetikums verwenden, durchaus auf ein Alternativpräparat eines anderen Herstellers umsteigen. Oder Patienten, die derzeit ein inhalatives Steroid wie zum Beispiel Beclometason verwenden, könnten problemlos auf einen anderen Wirkstoff mit vergleichbaren Eigenschaften, ganz gleich ob vom gleichen Hersteller oder nicht, umsteigen. Wieder andere Patienten, die gegenwärtig ein FCKW-Dosieraerosol verwenden, könnten auf einen bereits erhältlichen oder neuen Mehrfachdosis-Pulverinhalator umsteigen.

#### Auslaufen der Verwendung herkömmlicher FCKW-Dosieraerosole in der EG

7.8 Eine Strategie nur auf der Grundlage einer Klasse-für-Klasse- oder Wirkstoff-für-Wirkstoff-Substitution würde ohne besonderen Grund das gegenwärtige Produktions- und Verwendungsspektrum von Markenpräparaten zementieren. Sie würde außerdem die Flexibilität bei der Auswahl zwischen verschiedenen Markenpräparaten und verschiedenen Arten von Produkten, die eine notwendige Voraussetzung für eine erfolgreiche Abkehr von FCKW-haltigen Inhalatoren ist, bis zu einem gewissen Grad einschränken. Nicht alle derzeit erhältlichen FCKW-Produkte werden umformuliert, weshalb einige Patienten auf jeden Fall auf andere Handelsmarken oder Produkte umsteigen müssen. Deshalb beruht die vorliegende Strategie auf einem Ausstieg aus FCKW möglichst Präparateklasse für -klasse, und zwar unter

Berücksichtigung der bekannten Einschränkungen bei der Substitution innerhalb von Wirkstoffklassen, der Notwendigkeit des dauerhaften Zugangs aller Patienten zu den Arzneimitteln, die sie benötigen, und nicht zuletzt der unterschiedlichen Gegebenheiten in verschiedenen Mitgliedstaaten.

7.9 Wie bereits erwähnt, werden die Präparate zur Behandlung von Asthma und COPD in die folgenden 6 Präparateklassen eingeteilt:

- A Kurzwirksame betasympathomimetische Bronchodilatoren wie z.B. Salbutamol, Terbutalin und Fenoterol;
- B Inhalative Steroide wie z.B. Beclometason, Budesonid und Fluticason;
- C Nichtsteroidale Antiphlogistika wie z.B. Cromoglicinsäure, Nedocromil;
- D Anticholinerge Bronchodilatoren wie z.B. Ipratropiumbromid, Oxytropiumbromid;
- E Langwirksame betasympathomimetische Bronchodilatoren wie z.B. Salmeterol, Formoterol;
- F Kombinationspräparate.

Die Klassen A und B zusammen machen etwa [80%] der in der EG verwendeten FCKW-Dosieraerosole aus. Es werden gegenwärtig viele verschiedene Handelspräparate, die unter diese beiden Klassen fallen, angeboten, während die anderen Klassen nur mit jeweils einem oder zwei Handelspräparaten auf dem Markt vertreten sind. Die Wirkstoffe in den Präparaten jeder Klasse sind pharmakologisch eng miteinander verwandt, sind für die Behandlung derselben Erkrankungen angezeigt, und die meisten Patienten wären, selbst unter gebührender Berücksichtigung von Dosierung und Wirkung, in der Lage, ein anderes Präparat derselben Klasse als Alternative zu verwenden. Neben den Dosieraerosolen gibt es außerdem eine ganze Palette von Pulverinhalatoren aus allen Präparateklassen von A bis E. Diese mögen zwar derzeit noch keine Alternative der Wahl für viele Ärzte und Patienten darstellen, doch könnten Pulverinhalatoren für eine beträchtliche Anzahl von Patienten zu einer wirksamen und umweltverträglichen Alternative werden, wenn auf nationaler Ebene geeignete Maßnahmen eingeleitet werden, um deren Gebrauch anzukurbeln. Aus diesen Gründen und mit dieser Strategie können die für die Herstellung von Dosieraerosolen verwendeten FCKW in der EG auslaufen, ohne warten zu müssen, bis jedes einzelne Dosieraerosol, das gegenwärtig noch FCKW enthält, umformuliert ist.

7.10 Pharmaunternehmen, die alternative, FCKW-freie Dosieraerosole entwickelt haben, müssen mit Hilfe von Aufklärungsprogrammen bei Ärzten und Patienten aktiv zum Umstieg auf FCKW-freie Produkte beitragen. Ein Unternehmen, das ein Alternativprodukt eingeführt hat, über ausreichende Produktions- und Vertriebskapazitäten für das neue Produkt verfügt und eine erfolgreiche Anwendungsbeobachtung nach dem Inverkehrbringen durchgeführt hat, sollte das FCKW-Produkt über einen Zeitraum von maximal 12 Monaten ab der Markteinführung des neuen Produktes aus dem Verkehr ziehen.

#### Technisch und wirtschaftlich machbare Alternativen

7.11 Gemäß dem Protokoll von Montreal können Ausnahmeregelungen für wichtige Verwendungszwecke nur in Anspruch genommen werden, wenn "keine technisch und wirtschaftlich machbaren Alternativen oder Ersatzprodukte, die mit Blick auf Umwelt und Gesundheit annehmbar sind" zur Verfügung stehen. Im diesem Abschnitt der Strategie soll erläutert werden, wie bestimmt werden kann, ob technisch und wirtschaftlich machbare

Alternativen zur Verfügung stehen, so daß die Ausnahmegenehmigung für den betreffenden Verwendungszweck erlischt.

7.12 Unter den gegenwärtig erhältlichen FCKW-haltigen Produkten gibt es eine Reihe von Wirkstoffen, die als notwendig für die Gesundheit der Patienten erachtet werden und die als FCKW-freie Präparate zur Verfügung stehen müssen, bevor FCKW endgültig aus dem Verkehr gezogen werden können. Andere FCKW-haltige Produkte gelten nicht als notwendig für die Gesundheit der Patienten, und einige von ihnen werden möglicherweise nie neuformuliert. Auf Salbutamol entfallen über 90% der kurzwirksamen Betasympathomimetika auf dem europäischen Markt und etwa 50% der Dosieraerosole insgesamt. Auf Beclometason entfallen über 90% des europäischen Marktes für Corticosteroid-Dosieraerosole und etwa 25% des gesamten Marktes für Dosieraerosole. In einigen Mitgliedstaaten hingegen ist Budesonid das wichtigste inhalative Steroid. Bei Wirkstoffen wie diesem muß sichergestellt werden, daß genügend Alternativen, die den Bedürfnissen der Patienten gerecht werden, zur Verfügung stehen, bevor die FCKW vollständig aus dem Verkehr gezogen werden.

7.13 Dagegen gelten die Produkte 'Epinephrin' (Adrenalin) und 'Phenylephrin' nicht mehr als unentbehrlich. Deshalb wird die Kommission ab Januar 1999 keine FCKW mehr für ihre Herstellung genehmigen.

#### Kriterien, nach denen bestimmt wird, wann genügend Alternativen zur Verfügung stehen

7.14 Die Kriterien lassen sich in zwei Gruppen einteilen: zum einen Kriterien, nach denen bestimmt wird, wann die Verwendung von FCKW für einzelne Produkte nicht mehr als wesentlich angesehen wird, und zum anderen Kriterien, nach denen bestimmt wird, wann die Verwendung von FCKW für eine ganze Präparateklasse nicht mehr als wesentlich anzusehen ist. Diese beiden Kriterienkategorien kommen nebeneinander zur Anwendung.

#### **Einzelne Produkte**

7.15 FCKW für Inhalatoren mit Salbutamol werden nicht mehr als wesentlich angesehen, wenn zwei alternative, FCKW-freie Dosieraerosole mit Salbutamol in einem geeigneten Dosisbereich von zwei verschiedenen Herstellern zur Verfügung stehen.

7.16 FCKW für Inhalatoren mit Beclometason werden nicht mehr als unentbehrlich angesehen, wenn zwei alternative, FCKW-freie Dosieraerosole mit Beclometason in einem geeigneten Dosisbereich von zwei verschiedenen Herstellern zur Verfügung stehen.

7.17 FCKW für Inhalatoren mit sonstigen Wirkstoffen werden nicht mehr als wesentlich angesehen, wenn ein alternatives FCKW-freies Dosieraerosol mit jeweils demselben Wirkstoff zur Verfügung steht.

#### **Präparateklassen**

##### Klasse A - Kurzwirksame betasympathomimetische Bronchodilatoren

7.18 FCKW für Inhalatoren dieser Klasse werden nicht mehr als wesentlich angesehen, wenn zwei FCKW-freie Produkte mit Salbutamol und ein anderes FCKW-freies Produkt mit einem Wirkstoff, der gemäß dieser Strategie als notwendig eingestuft ist, in einem geeigneten Dosisbereich zur Verfügung stehen.

##### Klasse B - Inhalative Steroide

7.19 FCKW für Inhalatoren dieser Klasse werden nicht mehr als wesentlich angesehen, wenn zwei FCKW-freie Produkte mit Beclometason und zwei andere FCKW-freie Produkte mit verschiedenen Wirkstoffen, die gemäß dieser Strategie als notwendig eingestuft sind, in einem geeigneten Dosisbereich zur Verfügung stehen.

#### Klassen C, D und E

7.20 FCKW für Inhalatoren aus jeder dieser Klassen werden nicht mehr als wesentlich angesehen, wenn ein FCKW-freies Produkt mit einem Wirkstoff, der gemäß dieser Strategie als notwendig eingestuft ist, aus der betreffenden Klasse in einem geeigneten Dosisbereich zur Verfügung steht.

#### Klasse F - Kombinationspräparate

7.21 FCKW für Inhalatoren dieser Klasse werden nicht mehr als wesentlich angesehen, wenn es alternative, FCKW-freie Dosieraerosole für jeden der enthaltenen Wirkstoffe gibt oder wenn der Status des wesentlichen Verwendungszwecks für die betreffende Klasse bzw. das betreffende Produkt erloschen ist. Ein FCKW-freies Kombinationspräparat würde nicht als Alternative für die einzelnen enthaltenen Bestandteile gewertet, wenn überprüft wird, ob genügend technisch und wirtschaftlich machbare Alternativen zur Verfügung stehen.

TABELLE A

<b>KLASSE A</b> KURZWIRKSAME BETASYMPATHOMIMETISCHE BRONCHODILATATOREN		
PRODUKTE	ANZAHL AN ALTERNATIVEN	ANZAHL AN HERSTELLERN
Salbutamol*	2 FCKW-freie Salbutamol-Präparate	2 verschiedene Hersteller
Terbutalin* Fenoterol* Orciprenalin Reproterol Carbuterol Hexoprenalin Pirbuterol	Clenbuterol Bitolterol Procaterol	FCKW für alle Präparate der Klasse A werden nicht mehr als wesentlich angesehen, wenn 2 alternative Salbutamol-Präparate von 2 verschiedenen Herstellern PLUS 1 anderes Präparat, das gemäß dieser Strategie als notwendig eingestuft ist, zur Verfügung stehen. Somit werden diese Präparate durch mindestens 3 FCKW-freie Inhalatoren (zwei mit Salbutamol und ein anderer Wirkstoff) ersetzt.
<b>KLASSE B</b> INHALATIVE STEROIDE		
PRODUKTE	ANZAHL AN ALTERNATIVEN	ANZAHL AN HERSTELLERN
Beclometason*	2 FCKW-freie Beclometason-Präparate	2 verschiedene Hersteller
Dexamethason Flunisolid Fluticason* Budesonid* Triamcinolon		FCKW für alle Präparate der Klasse B werden nicht mehr als wesentlich angesehen, wenn 2 alternative Beclometason-Präparate von 2 verschiedenen Herstellern PLUS 2 andere Präparate mit verschiedenen Wirkstoffen, die gemäß dieser Strategie als notwendig eingestuft sind, zur Verfügung stehen. Somit werden diese Präparate durch mindestens 4 FCKW-freie Präparate (zwei mit Beclometason und zwei andere) ersetzt.
<b>KLASSE C</b> NICHTSTEROIDALE ANTIPHLOGISTIKA		
Cromoglicinsäure* Nedocromil*		FCKW für beide Präparate der Klasse C werden nicht mehr als wesentlich angesehen, wenn ein alternatives FCKW-freies Präparat als Ersatz für eines der beiden bisherigen FCKW-haltigen Präparate zur Verfügung steht. Somit werden die 2 FCKW-haltigen Produkte durch mindestens ein FCKW-freies Produkt ersetzt, außer wenn beide Produkte als notwendig angesehen werden.
Hinweis: In einigen Mitgliedstaaten werden beide diese Präparate als notwendig angesehen.		
<b>KLASSE D</b> ANTICHOLINERGE BRONCHODILATATOREN		
Ipratropiumbromid Oxipropiumbromid		FCKW für beide Präparate der Klasse D werden nicht mehr als wesentlich angesehen, wenn ein alternatives FCKW-freies Präparat als Ersatz für eines der beiden bisherigen FCKW-haltigen Präparate zur Verfügung steht.
<b>KLASSE E</b> LANGWIRKENDE BETASYMPATHOMIMETISCHE BRONCHODILATATOREN		
Salmeterol* Formoterol*		FCKW für beide Präparate der Klasse E werden nicht mehr als wesentlich angesehen, wenn ein alternatives FCKW-freies Präparat als Ersatz für eines der beiden bisherigen FCKW-haltigen Präparate zur Verfügung steht. Somit werden die 2 FCKW-haltigen Produkte der Klasse E durch mindestens ein FCKW-freies Produkt ersetzt, außer wenn beide Produkte als notwendig angesehen werden.
Hinweis: In einigen Mitgliedstaaten werden beide diese Präparate als notwendig angesehen.		
<b>KLASSE F</b> KOMBINATIONSPRÄPARATE		
		Kombinationspräparate werden von Fall zu Fall betrachtet. FCKW für Kombinationspräparate werden nicht mehr als wesentlich angesehen, wenn FCKW-freie Produkte für jeden der einzelnen Bestandteile des Kombinationspräparates zur Verfügung stehen.

\* Diese Präparate werden nach dieser Strategie in mindestens einem Mitgliedstaat als notwendig angesehen.

7.22 Die Europäische Kommission wird die in den Abschnitten 7.15 bis 7.21 und in Tabelle A dargelegten Kriterien anwenden, um zu bestimmen, ob FCKW für ein bestimmtes Dosieraerosol weiterhin wesentlich sind. Um jedoch den unterschiedlichen Gegebenheiten in den Mitgliedstaaten Rechnung zu tragen, müssen FCKW unter Umständen selbst dann noch für ein bestimmtes Produkt in einem bestimmten Mitgliedstaat genehmigt werden, wenn die Kriterien für den Übergang zu FCKW-freien Produkten erfüllt sind. Dies wäre zum Beispiel der Fall, wenn die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaates der Kommission bestätigt, daß das Produkt trotz der Verfügbarkeit von Alternativen weiterhin notwendig bleibt. Dabei ist aber beachten, daß eine jede derartige Abweichung nur befristet erfolgen dürfte und den Übergang in anderen Mitgliedstaaten der Gemeinschaft nicht verzögern würde. Außerdem ist die fortgesetzte Verwendung von FCKW wohlgemerkt nur mit Billigung der Parteien des Protokolls von Montreal möglich.

7.23 Die folgenden Bedingungen müssen ebenfalls erfüllt sein, bevor befunden werden kann, daß genügend technisch und wirtschaftlich machbare Alternativen zur Verfügung stehen, um FCKW aus dem Verkehr zu ziehen:

- Eine angemessene Produktions- und Vertriebskapazität für die FCKW-freien Dosieraerosole, um den Bedarf aller Patienten für das betreffende Präparat bzw. die Präparateklasse decken zu können.
- Eine angemessene Bandbreite von Dosierungen und Stärken, um die Bedürfnisse verschiedener Patientengruppen, wie beispielsweise ältere Menschen und Kleinkinder, abzudecken.
- Eine dem FCKW-Produkt, das sie ersetzen, weitgehend vergleichbare Wirksamkeit der Alternativpräparate und -therapien. Einige Patienten bevorzugen womöglich persönlich FCKW-haltige Dosieraerosole, doch dies dürfte durch eine entsprechende Aufklärung zu ändern sein und wäre kein Grund für eine fortgesetzte Inanspruchnahme einer Ausnahmeregelung gemäß dem Protokoll von Montreal.
- Eine ausreichend lange Anwendungsbeobachtung der neuformulierten Präparate nach der Markteinführung und keine Hinweise auf mögliche Sicherheitsbedenken in dieser Zeit.

Die Kommission berät sich mit den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und weiteren Fachleuten, um zu bestimmen, wann alle diese Bedingungen erfüllt sind und die FCKW für ein bestimmtes Präparat bzw. eine Präparateklasse aus dem Verkehr gezogen werden können.

#### Auslaufen der Verwendung von FCKW, wenn Alternativen verfügbar sind

7.24 Die Hersteller von Dosieraerosolen gegen Asthma und COPD erhalten gegenwärtig ihre FCKW nach Genehmigung ihrer Anträge auf Anerkennung des wichtigen Verwendungszwecks in zwei Stufen. In Stufe 1 beantragt die Europäische Kommission bei den Parteien des Montrealer Protokolls die Genehmigung für eine Gesamtmenge von FCKW, die zur Herstellung von Dosieraerosolen in der Europäischen Gemeinschaft in einem kommenden Jahr verwendet werden können. Die Parteien des Montrealer Protokolls prüfen den Antrag und genehmigen eine bestimmte Menge, meist für zwei Jahre im voraus. Auf ihrer 8. Sitzung in Costa Rica im Jahr 1996 einigten sich die Parteien darauf, insgesamt 5610 Tonnen für die Hersteller in der Gemeinschaft für 1998 zu genehmigen. Auf ihrer 9. Tagung 1997 in Montreal vereinbarten die Parteien insgesamt 5000 Tonnen für die Hersteller in der



Gemeinschaft für das Jahr 1999. Diese FCKW sind zur Herstellung von Dosieraerosolen sowohl für den Europäischen Markt als auch für den Export bestimmt.

7.25 In Stufe 2 beantragt jeder Hersteller bei der Europäischen Kommission die Genehmigung für die Beschaffung und Verwendung einer bestimmten Menge von FCKW zur Herstellung von Dosieraerosolen. Ihre Anträge an die Kommission müssen im Herbst eines jeden Jahres für das folgende Jahr vorgelegt werden. Die Kommission prüft die Anträge und entscheidet nach Einholung einer Stellungnahme eines aus Vertretern aller Mitgliedstaaten bestehenden Verwaltungsausschusses über die genauen Mengen, die jedem Hersteller für das folgende Jahr zugeteilt werden. Diese Entscheidung wird direkt den betroffenen Unternehmen mitgeteilt und im Amtsblatt veröffentlicht. Die Gesamtmenge, die von der Kommission in Stufe 2 für die Hersteller genehmigt wird, darf die von den Parteien des Montrealer Protokolls in Stufe 1 für das betreffende Jahr genehmigte Menge nicht übersteigen.

7.26 Dieser zweistufige Prozeß bedeutet, daß die Gemeinschaft über eine recht flexible Möglichkeit verfügt, um sicherzustellen, daß die Verwendung von FCKW sorgfältig in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit von FCKW-freien Alternativen für die einzelnen Präparateklassen in Tabelle A auslaufen kann. Anhand von Prognosen der Hersteller von Dosieraerosolen über ihre voraussichtlichen Zulassungsanträge, Zulassungen und Registrierungen von Alternativen kann der wahrscheinliche Bedarf an FCKW für einige Jahre vorhergesagt werden. Diese Vorhersagen können als Grundlage für den von der Europäischen Gemeinschaft den Parteien des Montrealer Protokolls zwei Jahre im voraus genannten Bedarf herangezogen werden. Dies entspricht der von den Herstellern von Dosieraerosolen befürworteten Übergangsstrategie nach 'Zielvorgaben und Zeitplänen'.

7.27 Innerhalb dieser Gesamtmengen kann die Kommission in Zusammenarbeit mit dem Verwaltungsausschuß der Mitgliedstaaten und den betroffenen Unternehmen mit ihrer jährlichen Entscheidung über FCKW-Mengen eine "Feinabstimmung" der genauen Mengen, die dem einzelnen Unternehmen genehmigt werden, vornehmen. Sollten zum Beispiel Alternativen früher als vorgesehen zugelassen werden oder Hersteller noch über große Lagerbestände von FCKW verfügen, würden die von der Kommission genehmigten Mengen dementsprechend verringert werden. Stünden hingegen Alternativen nicht so schnell wie erwartet zur Verfügung, könnten die verfügbaren Mengen an FCKW mit einer gewissen Flexibilität auf die Hersteller und auf bestimmte Produkte verteilt werden, um sicherzustellen, daß der Bedarf an unbedingt erforderlichen Arzneimitteln kontinuierlich gedeckt werden kann. Sollte sich der Übergang der Europäischen Gemeinschaft zu FCKW-freien Präparaten aus irgendeinem Grund verzögern, könnte die Kommission den Parteien des Montrealer Protokolls sogar einen geänderten Vorschlag vorlegen, um zusätzliche Mengen an FCKW zu beantragen. Ein solcher Antrag würde jedoch nur in Ausnahmefällen gestellt werden.

7.28 Was den wahrscheinlichen Zeitplan für die auslaufende Verwendung von FCKW in Abhängigkeit von den verfügbaren Alternativen betrifft, hängt viel davon ab, wie der Begriff "Verfügbarkeit" definiert wird. Ein neues Alternativprodukt kann am Tag der Markteinführung noch nicht als "verfügbar" betrachtet werden. Eine gewisse Zeit ist einzukalkulieren, in der Ärzte und Patienten das neue Präparat kennenlernen, es ausprobieren und Informationen über seine Eigenschaften und Akzeptanz sammeln. Diese Informationen sind Teil der im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung erhobenen Informationen und spielen eine wichtige Rolle bei der Übergangsstrategie. Erst wenn ausreichende Daten der Anwendungsbeobachtung zur Verfügung stehen, die zeigen, daß das neue Alternativpräparat wirksam, annehmbar und frei von schweren Nebenwirkungen ist, wäre es vertretbar, das FCKW-haltige Produkt vom Markt zu nehmen.

7.29 Die Erhebung ausreichender Daten der Anwendungsbeobachtung dauert 12 Monate. Deshalb könnte die Gemeinschaft, sobald ein Alternativprodukt auf den Markt gebracht wird, eine entsprechend geringere Menge an FCKW bei den Parteien des Protokolls von Montreal beantragen. Wenn dann im darauffolgenden Jahr, in dem die Kommission über die genaue Zuteilung der FCKW-Mengen entscheidet, die Daten der Anwendungsbeobachtung zur Verfügung stehen und sich das Alternativprodukt als erfolgreich erwiesen hat, brauchen keine FCKW mehr für die Herstellung dieses Produktes genehmigt werden. Innerhalb von maximal 12 Monaten nach Einführung eines Alternativproduktes wird die FCKW-haltige Formulierung, an deren Stelle das Alternativprodukt tritt, nicht mehr für die Verwendung in der EG hergestellt.

#### Lagerbestände an FCKW und FCKW-haltigen Dosieraerosolen

7.30 Die auslaufende Verwendung von FCKW für bestimmte Produkte oder Produktklassen auf der Basis der wichtigen Verwendungszwecke würde für sich allein noch nicht sicherstellen, daß alle betreffenden FCKW-haltigen Produkte fristgerecht aus dem Verkehr gezogen würden. Die Unternehmen könnten die FCKW-haltigen Produkte weiter herstellen, indem sie FCKW verwenden, die für Dosieraerosole aus anderen Präparateklassen vorgesehen sind, oder Hersteller außerhalb der EG könnten versuchen, FCKW-haltige Dosieraerosole zu importieren, um die Marktlücke zu schließen. Diesen Problemen soll durch eine sorgfältige Überwachung von Produktion und Lagerhaltung, Importkontrollen und die Bereitstellung von FCKW nur für solche Präparate, die den Kriterien der wichtigen Verwendung noch genügen, begegnet werden.

7.31 Sobald genügend technisch und wirtschaftlich machbare Alternativen vorhanden sind, um die Ausnahmegenehmigung für einen wichtigen Verwendungszweck eines bestimmten FCKW-haltigen Präparates bzw. einer Präparateklasse zu entziehen, werden keine FCKW mehr für die Herstellung solcher FCKW-haltiger Produkte zur Verfügung stehen. Die Hersteller können zwar ihre Lagerbestände an Dosieraerosolen, die bereits produziert sind, noch verkaufen, weil keine Verpflichtung besteht, die Zulassung für diese Produkte zurückzuziehen. Allerdings sollten die Hersteller den Vertrieb von FCKW-haltigen Produkten rasch reduzieren, da dies erheblich dazu beitragen würde, daß ihre FCKW-freien Alternativprodukte erfolgreich auf dem Markt aufgenommen würden. Es ist möglich, einen Zeitraum von 12 Monaten vorzusehen, während dem das FCKW-haltige Produkt und seine FCKW-freie Alternative beide erhältlich sind, insbesondere zur Unterstützung der Anwendungsbeobachtung. Danach jedoch ist die weitere Präsenz von FCKW-Produkten auf dem Markt unnötig und könnte vielmehr sogar zur Verwirrung von Ärzten und Patienten während der Übergangszeit führen. Die Unternehmen sollten Pläne ausarbeiten, um ihre FCKW-Produkte innerhalb der vorgesehenen Fristen und in Übereinstimmung mit ihren Informationsprogrammen für Ärzte und Patienten aus dem Verkehr zu ziehen.

#### Neue Dosieraerosole

7.32 Die vorliegende Strategie wird nicht erfolgreich sein, wenn während der Übergangszeit neue Dosieraerosole, die FCKW enthalten, auf dem europäischen Markt eingeführt werden. Dies würde zur Verwirrung bei Ärzten und Patienten führen und unsere Abhängigkeit von FCKW unnötig verlängern. Deshalb sollten im Rahmen dieser Strategie ab dem 1. Januar 1998

- die zuständigen Behörden keine neuen FCKW-haltigen Inhalatoren mehr zulassen;

- die Europäische Kommission keine FCKW mehr für die Herstellung neuer Dosieraerosole zuteilen;
- die Unternehmen die Entwicklung und die Produktwerbung für FCKW-haltige Dosieraerosole einstellen.

KAPITEL 8SCHÄRFUNG DES BEWUSSTSEINS

8.1 Die Abkehr von FCKW-haltigen Dosieraerosolen hat in Europa bereits begonnen und dürfte bis zum Jahr 2003 weitgehend abgeschlossen sein. Die Ärzte und Patienten aber wissen noch recht wenig über Pulverinhalatoren und FCKW-freie Dosieraerosole, und dies muß sich ändern. Wenn erst einmal mehr Alternativen zur Verfügung stehen, ist es unerlässlich, eine aktive Strategie zu entwickeln, um die Patienten zu informieren und in den Prozeß einzubeziehen. Dies erfordert gemeinsame Anstrengungen unter der Federführung und Koordination der nationalen Regierungen und mit der Unterstützung durch Ärzte und Pflegekräfte, Gesundheitsdienste, Patientenvereinigungen und die Hersteller von Antiasthmatica. Ausreichende Mittel müssen bereitgestellt werden, um einen Bewußtseinswandel bei Ärzten und Patienten herbeizuführen, wenn der Übergang erfolgreich sein soll.

Umstellung und Aufklärung

8.2 Die Umstellung auf FCKW-freie Präparate dürfte ohne eine auf nationaler oder regionaler Ebene umgesetzte Strategie nicht reibungslos vonstatten gehen. Obwohl sich die Strategien der einzelnen Mitgliedstaaten im Detail voneinander unterscheiden können, so lassen sich doch gemeinsame Merkmale erkennen. Die betroffenen Fachkreise sollten auf lokaler oder regionaler Ebene zusammenarbeiten, um gemeinsam über die Realisierung des Übergangs zu beraten. Kontakte mit Patientenvertretern sollten bereits im Vorfeld aufgenommen werden, um sicherzustellen, daß die Patienten sowohl mündlich als auch schriftlich ausreichend informiert werden. Dies ist unbedingt erforderlich, damit die Patienten Vertrauen in die neuen Produkte gewinnen können. Des weiteren sollte die Umstellung der Patienten in einer Region bzw. einem Gebiet mehr oder weniger zur gleichen Zeit erfolgen, um die Notwendigkeit der primären und der sekundären Gesundheitsfürsorge und die Schwierigkeiten, die sich durch einen langen Zeitraum, in dem sowohl die alten als auch die neuen Produkte erhältlich sind, auf ein Mindestmaß zu reduzieren.

8.3 Die Auswahl des Arzneimittels erfolgt stets durch den Arzt und nicht den Patienten. Die Patienten vertrauen dabei auf den Sachverstand des Arztes und suchen ihn auch aus diesem Grunde auf. Der Patient erwartet eine Erklärung für die Auswahl eines bestimmten Präparates, und dies gilt ganz besonders dann, wenn von einem vertrauten Präparat auf ein anderes umgestellt werden soll. Erhebungen haben gezeigt, daß wenn eine Umstellung von einem Dosieraerosol auf ein Alternativpräparat vom Arzt empfohlen wird und der Arzt ausreichend darüber informiert, die meisten Patienten gerne dazu bereit sind und die Umstellung auch erfolgreich bewältigen.

8.4 Aufklärung ist ein kontinuierlicher Prozeß, eine Partnerschaft zwischen Ärzten und Patienten unter Austausch von Informationen und Gelegenheiten für die Patienten, ihre Ängste und Befürchtungen zum Ausdruck zu bringen. Obgleich der Arzt die erste Informationsquelle des Patienten darstellt, wenn es um Arzneimittel geht, wenden sich die Patienten doch häufig auch an andere Sachverständige in der Asthmatherapie, wie z.B. Apotheker und Patientenvereinigungen, wenn sie Fragen zur Behandlung ihrer Krankheit haben. Es ist deshalb äußerst wichtig, daß alle diese Beteiligten über dieselben Informationen verfügen und dem Patienten einheitlichen Rat erteilen. Bei angemessener Aufbereitung und Erläuterung der wichtigsten Botschaften dürften die meisten Patienten problemlos von ihrem FCKW-haltigen Inhalator auf ein FCKW-freies Gerät umsteigen.

### Vereinigungen von Asthmapatienten

8.5 In den meisten europäischen Ländern gibt es Vereinigungen von Asthmapatienten, auch wenn sie oft relativ klein sind. Die großen Vereinigungen in den Niederlanden, Großbritannien, Italien und den skandinavischen Ländern haben sich bereits als wichtige Informationsquelle für Patienten etabliert. Auch die kleineren Verbände können den Patienten hilfreiche Informationen liefern. Einige dieser Vereinigungen haben bereits schriftliches Informationsmaterial für die Patienten zum Übergang zusammengestellt. Die European Federation of Asthma and Allergy Associations (EFA) unterstützt die Aufklärungsmaßnahmen durch die Verteilung von Informationsblättern und sonstigem Material an Mitglieder und angegliederte Organisationen.

### Schärfung des Bewußtseins

8.6 Um das Bewußtsein von Ärzten und Patienten zu schärfen, sollten die folgenden Maßnahmen ergriffen werden:

(i) Auf Regierungsebene:

Die Gesundheitsministerien sollten sicherstellen, daß alle Betroffenen im Gesundheitswesen ausreichende Informationen erhalten. Hinzu sollten objektive Informationsbroschüren für Patienten kommen. Entsprechende finanzielle Mittel sollten bereitstehen, um die Informationskampagne zu fördern. Die nationalen Krankenversicherungssysteme sollten einen Plan zur Abwicklung der Übergangszeit, in der neue Produkte auf den Markt kommen und gleichzeitig billigere FCKW-Produkte erhältlich sind, ausarbeiten.

(ii) Auf der Ebene von Ärzteschaft und Patientenvereinigungen:

8.7 Ärzte, Pflegepersonal und Apotheker müssen sich im klaren darüber sein, daß der Umstieg nicht fakultativ ist und daß in den nächsten Jahren alle Patienten, die gegenwärtig noch ein FCKW-haltiges Präparat verwenden, auf ein FCKW-freies umsteigen müssen. Sie sollten dazu bereit sein, die Patienten so aufzuklären, daß diese die Gründe für die Umstellung verstehen und sich aktiv daran beteiligen. Dazu muß den Patienten versichert werden, daß

- der neue Inhalator genauso sicher und wirksam wie der bisherige FCKW-haltige Inhalator ist;
- die neuen Inhalationsgeräte fast genauso wie die FCKW-Inhalatoren funktionieren;
- FCKW die Umwelt schädigen, nicht aber die Gesundheit des Einzelnen, wenn diese Stoffe aus einem Dosieraerosol inhaliert werden.
- sie zwar Unterschiede in Aussehen, Dosierung, Geschmack und Empfindung feststellen werden, wenn sie die neuen Präparate verwenden, diese Unterschiede aber die Wirksamkeit des Präparates nicht beeinträchtigen.

8.8 In Zusammenarbeit mit Patientenvereinigungen sollte eine Aufklärungskampagne in die Wege geleitet werden. Um die Patienten auf die Umstellung auf Alternativpräparate vorzubereiten, sind verschiedene Maßnahmen erforderlich. Hierzu zählen die persönliche

Beratung ebenso wie vertiefendes schriftliches und audiovisuelles Informationsmaterial, wobei alle oder einige der folgenden Mittel ausgeschöpft werden können:

- Patientenvereinigungen - Patientenvereinigungen sind dafür prädestiniert, die Patienten telefonisch, über Selbsthilfegruppen, Regionalgruppen und regelmäßige Treffen direkt anzusprechen. Diese Vereinigungen können dazu beitragen, daß das schriftliche Informationsmaterial so abgefaßt wird, daß die Patienten es verstehen. Entsprechend sollen Artikel in medizinischen Fachjournalen die Ärzte über die Notwendigkeit und den Zeitplan des Übergangs informieren.
- Therapieleitlinien - die Asthma-Leitlinien sollten Hinweise auf die auslaufende Verwendung der FCKW in Dosieraerosolen und die neuen umformulierten Präparate enthalten. Das National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) der USA und die WHO haben eine weltweite Asthma-Initiative (Global Initiative on Asthma, GINA) ins Leben gerufen. Sie soll auf internationaler Ebene das Bewußtsein für diese Thematik auf Tagungen in ganz Europa aber auch im Internet schärfen.
- Ärztetagungen - Ärzte, Forscher und Experten in der Arzneimittelentwicklung präsentieren, diskutieren und beurteilen die Fortschritte und neuesten Entwicklungen in alternativen Behandlungsverfahren. In den nächsten Jahren sind sehr viel mehr Symposien geplant. Im Dezember 1998 wird der Ausstieg aus den FCKW das Thema einer Plenarsitzung des World Asthma Meeting in Barcelona sein. Die verschiedenen Verbände der Allgemeinärzte und der Lungenfachärzte können ein Forum für den Austausch und die Beurteilung der jüngsten Entwicklungen in der alternativen Therapie und für die Förderung eines breiteren Verständnisses des Zeitplans und der Abwicklung des Übergangs sein.
- Werbematerial - von den betroffenen Pharmaunternehmen sollte Werbematerial in medizinischen Fachjournalen plaziert und an Ärzte verschickt werden. Es ist von grundlegender Bedeutung, daß die Patienten erkennen, daß die Umstellung aufgrund des Umweltschutzes notwendig ist und nicht aus Gründen der Produktsicherheit oder aus Kostenerwägungen.
- Selbsthilfegruppen - sie bieten Informationen, Seminare und Aufklärungsprogramme an, die sich sowohl an die allgemeine Bevölkerung richten, als auch über Schulen, Sportvereine etc. die Betroffenen erreichen sollen. So hat zum Beispiel die National Asthma Campaign (nationale Asthma-Aktion) in Großbritannien ein Informationsblatt zusammengestellt, das die Umstellung der Patienten auf einen neuen Inhalator erleichtern soll.
- Medienbeiträge - sowohl nationale als auch lokale Medien können eine wichtige Rolle bei der Schärfung des Bewußtseins der Patienten spielen und insbesondere die Patienten dazu anregen, mit ihrem Arzt über die Umstellung ihres Präparates zu sprechen. Wie bei allen Medienkontakten ist auch hier dafür zu sorgen, daß die richtigen Botschaften auf positive Weise verbreitet werden.

(iii) Auf der Ebene der Industrie:

8.9 Die Hersteller von Dosieraerosolen können dazu beitragen, die Ärzteschaft durch Werbe- und Informationsmaterial in medizinischen Fachjournalen, durch die Unterstützung von Ärztetagungen und durch die Bereitstellung von Nachdrucken einschlägiger Artikel und Berichte aufzuklären. Sie können außerdem Informationsblätter für Patienten erstellen und Strategien zur Information sowohl der Öffentlichkeit als auch der Ärzte über neue

Entwicklungen und Alternativen ausarbeiten. Ein gutes Beispiel ist die vom International Pharmaceutical Aerosol Consortium (IPAC) erstellte Broschüre für Ärzte mit dem Titel "Moving Towards CFC-free Metered Dose Inhalers" (Auf dem Weg zu FCKW-freien Dosieraerosolen).

8.10 Diese Aufklärungsaktionen sollten das Bewußtsein sowohl für Pulverinhalatoren als auch für die neuformulierten Dosieraerosole schärfen. Wenn nach und nach mehr Alternativen zur Verfügung stehen, müssen die Patienten noch intensiver angesprochen werden, um sie nicht unnötig zu verwirren.

#### Vorgehensweise

8.11 Die Aufklärungskampagne zur Schärfung des Bewußtseins sollte möglichst bald beginnen, da im Laufe des Jahres 1998 viele neue Produkte auf dem Markt zu erwarten sind. Die Strategien zur Abwicklung der Umstellung der meisten Patienten auf FCKW-freie Alternativen müssen bis Ende 1998 erarbeitet sein. Allgemeine Informationen über das Auslaufen der FCKW und ihr Ersatz durch alternative Behandlungsformen müssen verfügbar sein, wenn die Kampagne beginnt oder bald danach. Spezifischere Informationen und relevante Fakten über neuformulierte Dosieraerosole sollten von der pharmazeutischen Industrie vor der Markteinführung neuer Produkte und während der Übergangszeit von den FCKW-haltigen Dosieraerosolen zu den neuen Alternativpräparaten bereitgestellt werden. Finanzquellen für alle diese Maßnahmen sollten ermittelt werden, da einige Partner innerhalb dieser Aufklärungskampagne möglicherweise nicht über genügend Mittel zur Finanzierung ihres Beitrags verfügen.

#### 8.12 Literatur

EFA: The Patient, Your Partner. Symp. EFA in ERS Congress, Nice, 4 Oct. 1994. Abstracts.

EFA: Information and Decision: Patients' Rights. Symp. EFA in EAACI Congress, Budapest, 4 June 1996. Abstracts.

M.R. Partridge: The transition in practice: health professionals and patients. BJCP suppl. 89, 1997:32-36.

M.R. Partridge: CFC-free inhalers: are we ready?, Asthma Journal, June 1997, vol.2: no 2: 48.

M.R. Partridge: Managing the change: issues for healthcare professionals, physicians and patients. Eur. Resp. Rev. 1997;7:41. 40-41.

National Asthma Campaign (UK): NAC CFC Free Inhalers Survey 1997, press release, 7 May 1997.

J. Molema, E.M.A.L. Rameckers, T Rolle: Empowerment of Patients: a Threat or a Help?. Monaldi Arch. Chest Dis., 1995; 50:5, 337-339.

E.M.A.L. Rameckers, What do Patients Want?. ECACI 1995 Proceedings, Monduzzi Editore 1995.

KAPITEL 9AUSFUHR VON DOSIERAEROSOLEN AUS DER EG

9.1 Die Hälfte der Weltproduktion an Dosieraerosolen kommt aus der EG, und 25% der in der Gemeinschaft hergestellten Dosieraerosole werden exportiert. Etwa 10 Millionen Einheiten werden jährlich in Entwicklungsländer ausgeführt. Ferner importieren Herstellungsbetriebe multinationaler Konzerne in den Entwicklungsländern oftmals FCKW für die Arzneimittelherstellung aus der EG. Es ist wichtig, daß die Umstellung auf FCKW-freie Dosieraerosole in der EG die Versorgung der Entwicklungsländer mit wichtigen Arzneimitteln gegen Asthma und COPD nicht unterbindet. Die Entscheidung VIII/10 der Parteien des Protokolls von Montreal fordert die Unternehmen auf, über Schritte zur Sicherung der Kontinuität der Versorgung von Entwicklungsländern mit Asthma- und COPD-Therapeutika (einschließlich FCKW-haltige Dosieraerosole) zu berichten. Die Entscheidung IX/19 besagt, daß *bei der Ausarbeitung einer Übergangsstrategie die Parteien die Verfügbarkeit und den Preis der Behandlungen gegen Asthma und COPD in Ländern, die gegenwärtig FCKW-haltige Dosieraerosole importieren, berücksichtigt werden sollte*.

Besondere Situation der Entwicklungsländer gemäß dem Protokoll

9.2 Das Protokoll von Montreal unterscheidet bei der auslaufenden Verwendung von Stoffen, die zum Abbau der Ozonschicht führen, zwischen Industrie- und Entwicklungsländern. Während FCKW in den Industrieländern seit 1. Januar 1996 (in der EG seit 1. Januar 1995), abgesehen von den wesentlichen Verwendungszwecken, auslaufen, genießen Entwicklungsländer eine "Gnadenfrist", gemäß welcher FCKW bis 2010 weiter hergestellt und verbraucht werden dürfen, um den "heimischen Grundbedarf" zu decken.

9.3 Entwicklungsländer beschaffen ihre Dosieraerosole gegenwärtig über einen oder mehrere der folgenden Wege:

- Importe aus Industrieländern, insbesondere der EG;
- Herstellung in Entwicklungsländern durch multinationale Unternehmen;
- Herstellung von billigen Generika in den Entwicklungsländern durch unabhängige lokale Unternehmen.

9.4 Der Bedarf an Dosieraerosolen in den Entwicklungsländern wird wahrscheinlich mit zunehmender Häufigkeit von Asthma und COPD, besserer Gesundheitsfürsorge, verbesserter Diagnose und wirksamer Behandlungen, die für immer mehr Menschen erschwinglich sind, steigen. Der Zugang zu Arzneimitteln wird in den Entwicklungsländern durch die Kosten eingeschränkt, vor allem bei chronischen Erkrankungen wie Asthma und COPD. Die Sicherung einer erschwinglichen Behandlung gegen Asthma und COPD ist wichtig für Entwicklungsländer und betrifft unweigerlich auch die Hersteller von Dosieraerosolen in der EG.

Strategien und Zielvorgaben, um Exportmärkte zu Alternativen zu bewegen:

9.5 Während die EG ihren eigenen Übergang zu FCKW-freien Dosieraerosolen bewerkstelligt, sollten wir auch überlegen, wie es mit den Exporten von Dosieraerosolen in Entwicklungsländer weitergehen soll. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um sicherzustellen, daß die Vorteile der Entwicklung und der Aufklärungsmaßnahmen in der EG zur Förderung des Übergangs zu FCKW-freien Dosieraerosolen auch in die



Entwicklungsländer übertragen werden. Im Rahmen des Vorschlagsverfahrens zur Erlangung von FCKW für wichtige Verwendungszwecke zum Export von Dosieraerosolen werden die Unternehmen dazu aufgefordert, zu berichten, welche Maßnahmen sie ergreifen, um ihren Kunden in den Entwicklungsländern den Übergang zu erleichtern.

9.6 So sollte zum Beispiel jeder Hersteller von Dosieraerosolen bestrebt sein, eine Zulassung für seine FCKW-freien Dosieraerosole in den Entwicklungsländern zu erhalten, und sie dort möglichst bald auf dem Markt anbieten. Es ist wenig sinnvoll, neuen Patienten in anderen Ländern FCKW-haltige Inhalatoren zu verordnen, wenn die FCKW-freie Version bereits verfügbar ist. Die Unternehmen sollten auch Anstrengungen unternehmen, um das Bewußtsein und die Akzeptanz von alternativen Methoden der Inhalationsbehandlung, wie Pulverinhalatoren und Vernebler, zu steigern. In Übereinstimmung mit der Entscheidung VIII/10 des Protokolls sollten die Unternehmen den Ausbau ihrer Fertigungsstätten in den Entwicklungsländern in Betracht ziehen, um dort FCKW-freie Dosieraerosole herstellen zu können.

#### Prognose des FCKW-Bedarfs für die Herstellung von Dosieraerosolen für den Export bis zum Jahr 2010:

9.7 Gegenwärtig beantragen die Hersteller bestimmte Mengen von FCKW für die Herstellung von Dosieraerosolen für den heimischen Markt und die Exportmärkte zusammen. Die Entscheidung VIII/9 legt einen Buchführungsrahmen für Anträge auf Genehmigung von wesentlichen Verwendungszwecken dar, nach dem die Mengen an FCKW, die in Dosieraerosolen für den heimischen Markt der EG verwendet werden, und die in Dosieraerosolen für den Export verwendeten Mengen getrennt erfaßt werden. Aber auch mit dieser Änderung bleibt es schwierig, langfristige Prognosen des FCKW-Bedarfs zu stellen, vor allem für Entwicklungsländer, in denen das Wirtschaftswachstum den zukünftigen Bedarf an Antiasthmatika in die Höhe treibt. Erschwerend kommt noch hinzu, daß es nicht leicht ist, den genauen Zeitpunkt des Ausstiegs aus den FCKW-haltigen Dosieraerosolen in diesen Ländern vorherzusagen. Trotz dieser Schwierigkeiten müssen Vorhersagen über den künftigen Bedarf von FCKW in Dosieraerosolen für den Export gemacht werden, um sicherzustellen, daß genügend FCKW in Arzneimittelqualität zur Verfügung stehen, um den Bedarf zu decken.

9.8 FCKW-haltige Dosieraerosole für den Export müssen in der Europäischen Gemeinschaft auch nach unserem erfolgreichen Übergang noch eine Zeitlang hergestellt werden. Unternehmen, die FCKW für wesentliche Verwendungszwecke beantragen, um Dosieraerosole für den Export herzustellen, müssen nachweisen, daß sie in Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden der Länder, in die sie exportieren, aktive Maßnahmen ergreifen, um den Übergang zu FCKW-freien Dosieraerosolen möglichst schnell zu fördern, gleichzeitig aber die Versorgung der Patienten mit den notwendigen Arzneimitteln aufrechterhalten.

#### Beschaffung von FCKW zur Herstellung von Dosieraerosolen für den Export nach dem Auslaufen der Verwendung in der Gemeinschaft

9.9 Um der Verpflichtung in Entscheidung VIII/10 nachzukommen, gemäß der die Hersteller von Dosieraerosolen eine ausreichende und kontinuierliche Versorgung der Entwicklungsländer mit Dosieraerosolen sicherstellen sollen, benötigen diese Unternehmen

zuverlässige Quellen von FCKW in Arzneimittelqualität und in ausreichenden Mengen, um den Bedarf an FCKW-haltigen Dosieraerosolen zu decken, bis deren Verwendung in den Entwicklungsländern ausläuft. Dabei bestehen drei Möglichkeiten:

- fortgesetzte FCKW-Produktion in der EG wie normal;
- regelmäßige Produktion in "Kampagnen" in der EG;
- Import von FCKW von Herstellern in Entwicklungsländern.

Auf diese Möglichkeiten wird in Kapitel 10, 'Fragen der Produktion von FCKW', näher eingegangen.

KAPITEL 10FRAGEN DER PRODUKTION VON FCKWEinleitung

10.1 FCKW zur Verwendung bei der Herstellung von Dosieraerosolen werden in der EG von den folgenden 4 Herstellern produziert:

AlliedSignal (Niederlande)  
Ausimont (Italien)  
Elf-Atochem (Spanien)  
Rhone Poulenc (GB)

Diese Hersteller produzieren auch FCKW für die Herstellung von Dosieraerosolen in einer Reihe von Industrie- und Entwicklungsländern.

10.2 Diese Hersteller produzieren FCKW mit einer vorgegebenen Reinheit, wie sie vom jeweiligen Hersteller der Dosieraerosole gefordert wird. FCKW von vorgegebener Reinheit sind notwendig, um die Anforderungen an die Registrierung der Präparate in den Ländern, in denen die FCKW-haltigen Dosieraerosole verkauft werden, zu erfüllen. Wenn ein Hersteller von Dosieraerosolen zu einem anderen FCKW-Hersteller (auch innerhalb der EG) mit einem anderen Produktreinheitsprofil wechseln müßte, könnte dies bedeuten, daß der Hersteller von Dosieraerosolen seine Produkte neu registrieren lassen müßte. Deshalb beschaffen sich die Hersteller von Dosieraerosolen ihren FCKW-Bedarf meist nur von einem oder zwei FCKW-Herstellern.

Künftige Versorgung mit FCKW für die Herstellung von Dosieraerosolen in der EG

10.3 Die FCKW-Hersteller in der EG produzieren überwiegend FCKW 11 und FCKW 12 für die Verwendung bei der Herstellung von Dosieraerosolen innerhalb der EG und weltweit. Sie produzieren auch FCKW für den heimischen Grundbedarf von Ländern gemäß Absatz 1 Artikel 5 des Protokolls von Montreal. Im Jahr 1996 produzierten die europäischen FCKW-Hersteller 3.062 Tonnen FCKW 11 und 4.757 Tonnen FCKW 12 für die weltweite Herstellung von Dosieraerosolen sowie 9.430 Tonnen FCKW 11 und 14.280 Tonnen FCKW 12 für den heimischen Grundbedarf von Entwicklungsländern.

10.4 In den vergangenen Jahren ist die FCKW-Produktion in der EG stark rationalisiert worden, und die Zahl der Hersteller hat sich um die Hälfte verringert. Die FCKW-Produktion ist in kleinen Betrieben konzentriert worden, die wirtschaftlicher arbeiten können. Diese Betriebe sind aber nur dann wirtschaftlich, wenn ihr Ausstoß über einem Mindestwert liegt. Diese Mindestproduktion hängt von einer Reihe von Parametern ab und unterscheidet sich von Hersteller zu Hersteller. Die noch bestehenden Werke bleiben dadurch über dem Mindestproduktionsvolumen, daß sie nicht nur FCKW für heimische Hersteller von Dosieraerosolen, sondern auch für den heimischen Grundbedarf von Entwicklungsländern produzieren. Die Reduktion der in der Übergangszeit erforderlichen Mengen an FCKW für die Herstellung von Dosieraerosolen wird die Hersteller von FCKW in der EG veranlassen, die Auslastung ihrer Werke zu überprüfen, und kann zu weiteren Werksschließungen führen. Aber obwohl eine weitere Rationalisierung der Produktionskapazitäten nicht ausgeschlossen werden kann, ist es wahrscheinlich, daß der Bedarf an FCKW zur Deckung des heimischen

Grundbedarfs der Entwicklungsländer für eine kontinuierliche Auslastung von wenigstens einigen FCKW-Produktionsbetrieben in der EG führen wird.

10.5 Im TEAP-Bericht vom April 1997 wird darauf hingewiesen, daß, wenn der FCKW-Bedarf auf Werte unter die Wirtschaftlichkeitsschwelle für die Hersteller sinkt, die FCKW-Produktion durch Fahren von 'Produktionskampagnen' und Lagerung der FCKW, bis sie gebraucht werden, aufrechterhalten werden könnte. Aus dem oben dargelegten Grund ist es unwahrscheinlich, daß dies für die EG während der Übergangszeit notwendig sein wird. Allerdings sollte die Möglichkeit einer letzten Produktionskampagne für den Zeitraum gegen Ende des Auslaufens von FCKW-haltigen Dosieraerosolen in der EG offen bleiben. Eine solche 'letzte Kampagne' würde dazu beitragen, das wirtschaftliche Überleben der Hersteller von FCKW zu sichern. Die Auswirkungen auf die Entwicklungsländer werden weiter unten erörtert.

10.6 Es ist daran zu erinnern, daß die Genehmigung von FCKW-Produktionsanlagen im Rahmen der integrierten Maßnahmen gegen Umweltverschmutzung eine Vorausplanung erfordert und keine 'Ad-hoc'-Produktion oder die Verlängerung von Produktionszeiten erlaubt. Eine gesteuerte Übergangsstrategie trägt dazu bei, den künftigen FCKW-Bedarf einschließlich einer möglicherweise erforderlichen 'letzten Produktionskampagne' vorherzusagen.

#### Produktion von FCKW zur Herstellung von Dosieraerosolen für den Export in Entwicklungsländer

10.7 Die Entscheidung VIII/10 (9) der Parteien des Protokolls von Montreal verlangt von den Herstellern von Dosieraerosolen, Maßnahmen zu ergreifen, um eine kontinuierliche Versorgung der Importländer mit Arzneimitteln (einschließlich FCKW-haltiger Dosieraerosole) gegen Asthma und chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD) sicherzustellen. Aus diesem Grund benötigen die Hersteller von Dosieraerosolen Zugang zu verlässlichen Quellen von FCKW in Arzneimittelqualität und in ausreichenden Mengen, um den Bedarf von Importländern, in denen der Übergang zu FCKW-freien Produkten etwas langsamer vonstatten geht.

10.8 Während dies aus den bereits erwähnten Gründen während der Übergangszeit in der EG wahrscheinlich kein Problem darstellt, besteht Grund zu der Sorge, daß FCKW in Arzneimittelqualität für die weitere Herstellung von Dosieraerosolen in der EG für den Export knapp werden könnten, wenn die Verwendung von FCKW-haltigen Dosieraerosolen in der EG ausgelaufen ist.

10.9 Da kein unmittelbarer Mangel an FCKW für Dosieraerosole droht, ist es verfrüht, endgültige Entscheidungen über die FCKW-Produktion für die künftige Herstellung von Dosieraerosolen für den Export in Entwicklungsländer zu treffen. Eine Reihe von Möglichkeiten bieten sich an, und es ist noch unklar, welche die beste wäre. Eine Möglichkeit wären 'Produktionskampagnen'; hierbei würden FCKW-Werke von Zeit zu Zeit betrieben, um einen ausreichenden Vorrat an FCKW zur Herstellung von Dosieraerosolen für den Export zu produzieren. Was diese Vorgehensweise betrifft, so weist der TEAP-Bericht vom April 1997 darauf hin, daß ein Zeitraum von 2 Jahren erforderlich sein könnte, um einen ausreichenden Vorrat an FCKW durch 'Kampagnenproduktion' anzulegen, wenn dies notwendig sein sollte.

10.10 Dieser Gedanke ist zwar auf den ersten Blick wegen der möglichen Einsparungen bei den Produktionskosten verlockend, hat aber einen großen Nachteil, und zwar die Schwierigkeit der genauen Bestimmung des zukünftigen FCKW-Bedarfs. Des weiteren ist nicht sicher, daß bei FCKW, die für die Dauer von vielleicht 5 Jahren gelagert werden, keine Qualitätsminderung eintritt, oder daß die mit diesen gelagerten FCKW letztendlich hergestellten Dosieraerosole nicht schneller ihre Gebrauchsfähigkeit einbüßen als Dosieraerosole, die mit frisch produzierten FCKW hergestellt wurden. Die derzeitigen Erfahrungen zeigen, daß FCKW zwei Jahre lang stabil bleiben. Ein weiteres mögliches Risiko aus Sicht der Patientengesundheit ist, daß die Hersteller von FCKW große Chargen von FCKW produzieren und dann ihre Produktionsanlage schließen. Dies könnte bedeuten, daß keine FCKW mehr zur Verfügung stünden zur Herstellung von Dosieraerosolen für den Export in Länder, in denen sie weiterhin unentbehrlich für die Gesundheit der Patienten sind.

10.11 Eine zweite mögliche Quelle von FCKW für Hersteller von Dosieraerosolen wären Produktionsbetriebe in Entwicklungsländern. Dies wird derzeit aber nicht als realistische Möglichkeit in Betracht gezogen. Produktionsbetriebe in Entwicklungsländern müßten registriert und die hergestellten FCKW von den zuständigen Aufsichtsbehörden einschließlich derjenigen in den Herstellungsländern der Dosieraerosole zugelassen werden. Die FCKW-Produktion müßte den strengen Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis (GMP) entsprechen, und eine zuverlässige und konstante Produktion in einem vorgegebenen Reinheitsgrad müßte nachgewiesen werden. Dies könnte eine schwierige Herausforderung für die Hersteller in den Entwicklungsländern darstellen.

10.12 Aufgrund der fortgesetzten Produktion von FCKW in der EG zur Deckung des heimischen Grundbedarfs der Entwicklungsländer ist es sehr unwahrscheinlich, daß es während der Zeit des Übergangs in der EG zu einer Knappheit an FCKW in Arzneimittelqualität für die Herstellung von Dosieraerosolen in der EG, sei es für die Verwendung in der EG oder für den Export, kommt.

KAPITEL 11VORSCHLAGSVERFAHREN FÜR WESENTLICHE VERWENDUNGSZWECKE:  
ÜBERBLICK UND ZEITPLAN

11.1 Dieses Kapitel beschreibt das Verfahren, nach dem eine Ausnahmegenehmigung für wesentliche Verwendungszwecke von Dosieraerosolen in der Europäischen Gemeinschaft erlangt werden kann, und umreißt den Zeitplan für die Abwicklung dieses Verfahrens.

VORSCHLAGSVERFAHREN FÜR WESENTLICHE VERWENDUNGSZWECKE: ÜBERBLICK

11.2 Die Parteien des Protokolls von Montreal legten auf ihrer vierten Tagung 1992 in Kopenhagen den Rahmen für das Vorschlagsverfahren für wesentliche Verwendungszwecke fest. In der Europäischen Gemeinschaft wird dieses Vorschlagsverfahren mit den Bestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 3093/94 umgesetzt.

11.3 Das Vorschlagsverfahren für wesentliche Verwendungszwecke in der Europäischen Gemeinschaft umfaßt drei Stufen:

1. den **Vorschlag** wesentlicher Verwendungszwecke für kommende Jahre einschließlich der Beantragung bestimmter Mengen von FCKW für wesentliche Verwendungszwecke in einem bestimmten Jahr;
2. die **Bewertung** dieser Vorschläge und eine Entscheidung durch die Parteien des Protokolls von Montreal;
3. die **Prüfung und Genehmigung** bestimmter Mengen für wesentliche Verwendungszwecke durch die Europäische Kommission, unterstützt durch den Verwaltungsausschuß der Mitgliedstaaten.

In diesen drei Stufen müssen die folgenden Schritte unternommen werden:

11.4 Vorschlag

- Das IPAC erstellt und legt Vorschlagsanträge in jedem Mitgliedstaat vor, in dem Dosieraerosole hergestellt werden;
- die Mitgliedstaaten prüfen die Anträge des IPAC, ergänzen sie durch genehmigte Mengen, die von nicht dem IPAC angehörenden Unternehmen beantragt wurden, und leitet die Vorschlagsanträge an die Europäische Kommission weiter;
- die Europäische Kommission prüft die Vorschläge der Mitgliedstaaten, führt sie zusammen und übermittelt dem United Nations Environment Programme (UNEP) im Namen der Europäischen Gemeinschaft einen Vorschlag.

**Zeitaufwand:** etwa 6 Monate.

### 11.5 Bewertung

- Der wissenschaftliche Beurteilungsausschuß (ATOC) und das Technology and Economic Assessment Panel (TEAP) der Parteien des Protokolls von Montreal prüfen die Vorschläge und stellen fest, ob sie die Kriterien für wesentliche Verwendungszwecke gemäß Entscheidung IV/25 erfüllen und ob die beantragten Mengen gerechtfertigt sind. Das TEAP-Gremium berichtet seine Ergebnisse und Empfehlungen an die offene Arbeitsgruppe (OEWG) des Montrealer Protokolls;
- die OEWG prüft die Empfehlungen des TEAP und leitet einen Entscheidungsentwurf über wesentliche Verwendungszwecke zur Beratung an die Vollversammlung der Parteien weiter;
- die Vollversammlung der Parteien entscheidet darüber, ob die Vorschläge den Kriterien für wesentliche Verwendungszwecke entsprechen und wenn ja, welche Mengen der geregelten Stoffe genehmigt werden sollen.

**Zeitaufwand:** etwa 6 - 9 Monate.

### 11.6 Genehmigung

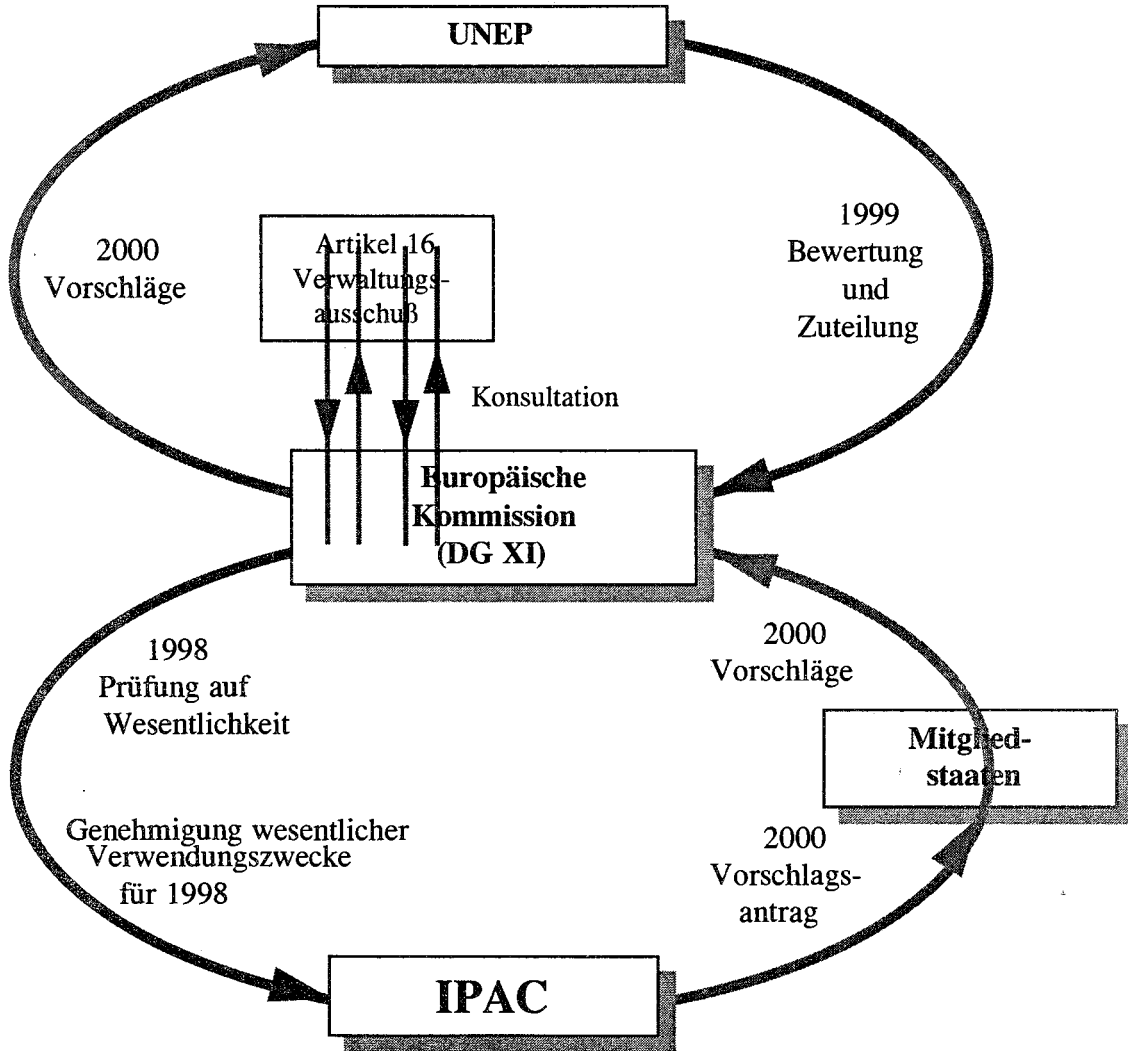
- Die Kommission fordert die Hersteller von Dosieraerosolen in einer Mitteilung an die Anwender auf, Anträge auf Genehmigung von wesentlichen Verwendungszwecken unter Angabe der Mengen an FCKW, die sie für das folgende Jahr benötigen, einzureichen;
- die Hersteller von Dosieraerosolen stellen bei der Kommission Anträge für wesentliche Verwendungszwecke;
- die Kommission prüft die von den Herstellern von Dosieraerosolen eingereichten Anträge in Konsultation mit dem Verwaltungsausschuß gemäß Artikel 16, vergibt bestimmte Mengen von FCKW für wesentliche Verwendungszwecke und erteilt Genehmigungen für wesentliche Verwendungszwecke.

**Zeitaufwand:** etwa 3-6 Monate.

11.7 In jedem Jahr werden die verschiedenen Stufen des Vorschlagsverfahrens für unterschiedliche Zeiträume parallel zueinander abgewickelt. So umfaßt das Vorschlagsverfahren in der Europäischen Gemeinschaft 1997 die Genehmigungen durch die Europäische Kommission für 1998, die Bewertung von Vorschlägen für 1999 durch das TEAP und die Parteien sowie die Erstellung der Vorschläge durch das IPAC und weitere Unternehmen für das Jahr 2000.

Das folgende Diagramm veranschaulicht das Vorschlagsverfahren für wesentliche Verwendungszwecke in der Europäischen Gemeinschaft im Jahr 1997.

### Das Vorschlagsverfahren für wesentliche Verwendungszwecke in der Europäischen Gemeinschaft im Jahr 1997





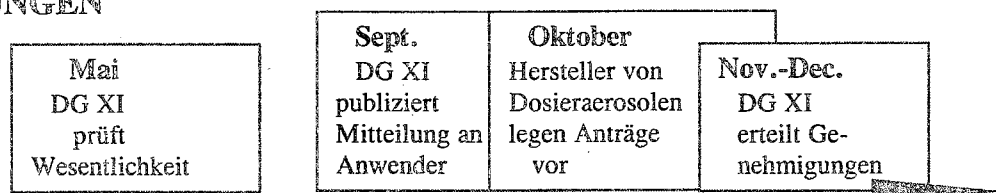
PLANUNG DES VORSCHLAGSVERFAHRENS FÜR WESENTLICHE VERWENDUNGSZWECKE:  
ZEITPLAN

Das folgende Diagramm zeigt den Zeitplan für das Vorschlagsverfahren für wesentliche Verwendungszwecke im Jahr 1997:

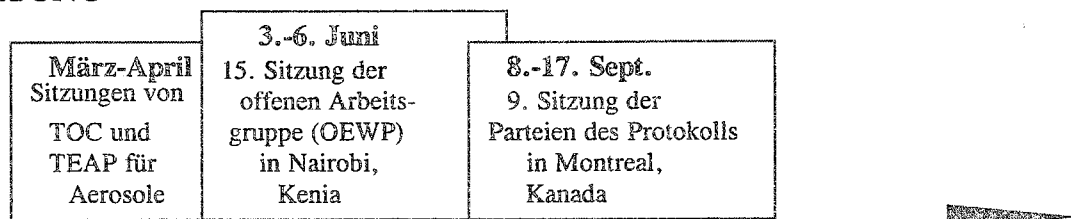
Vorschlagsverfahren für wesentliche Verwendungszwecke: Zeitplan 1997

1. Vierteljahr      2. Vierteljahr      3. Vierteljahr      4. Vierteljahr

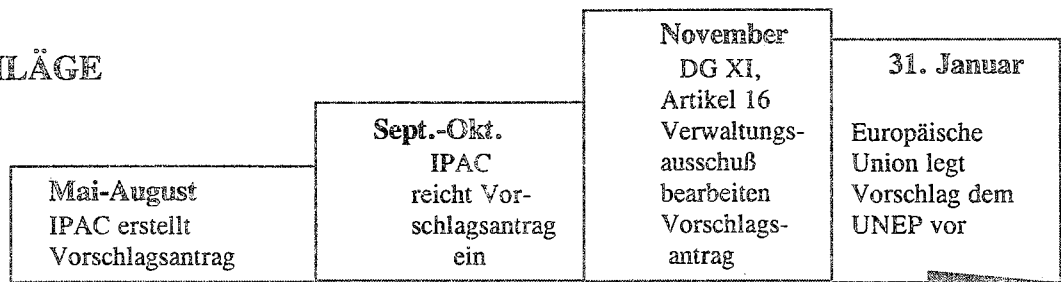
1998  
GENEHMIGUNGEN



1999  
BEWERTUNG



2000  
VORSCHLÄGE



ISSN 0254-1467

KOM(98) 603 endg.

# DOKUMENTE

DE

14 15 10 05

Katalognummer : CB-CO-98-597-DE-C

---

Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften

L-2985 Luxemburg



