



Herausgeber: Univ.-Prof. Dr. Christian Koenig
Redaktion: Eva-Maria Müller

Einführung einer unbegrenzten Gültigkeit der Arzneimittelzulassung

Bedeutet der Reformvorschlag der europäischen Kommission vom 18. Juli 2001 zur umfassenden Neugestaltung der geltenden EU-Vorschriften für Humanarzneimittel eine Gefahr für die Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel?

Von Univ.-Prof. Dr. Christian Koenig, Christina Engelmann und Christiane Wunsch*

I. Einleitung

Um die Hindernisse im Binnenmarkt für Arzneimittel zu beseitigen¹ und gleichzeitig ein hohes Niveau beim Schutz der öffentlichen Gesundheit zu gewährleisten, hat die Gemeinschaft seit 1965 schrittweise einen harmonisierten rechtlichen Rahmen für Arzneimittelerzeugnisse entwickelt. Diese Entwicklung wurde entscheidend durch das seit 1995 geltende Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Arzneimitteln vorangebracht, das neben der gegenseitigen Anerkennung der auf nationaler Ebene erteilten Genehmigungen² auch ein zentrales Zulassungsverfahren auf Gemeinschaftsebene vorsieht³.

Die das zentrale Verfahren einführende Verordnung 2309/93/EWG verpflichtet die Kommission in Art. 71, sechs Jahre nach Inkrafttreten der Verordnung einen Bericht über die Erfahrungen vorzulegen, die infolge der Anwendung der beiden Genehmigungsverfahren gewonnen wurden. Um dieser Verpflichtung nachzukommen, hat die Kommission ein externes Beratungsunternehmen mit einer Studie zur Evaluierung der gemeinschaftsrechtlichen Arzneimittel-Zulassungsverfah-

ren beauftragt⁴ und auf dieser Grundlage am 18. Juli 2001 einen Vorschlag zur umfassenden Neugestaltung der geltenden EU-Rechtsvorschriften für Arzneimittel verabschiedet. Zur Optimierung und Anpassung der derzeitigen Verfahren hat die Kommission im Einzelnen zwei Vorschläge gemacht⁵: einen Verordnungsentwurf zur zentralisierten Zulassung und zur Funktionsweise der EMEA⁶ und einen Richtlinienentwurf über Humanarzneimittel betreffend das dezentrale Zulassungsverfahren⁷.

Im Rahmen dieses Beitrags sollen zunächst kurz die wichtigsten Reformvorschläge der Kommission skizziert werden, um sodann der Frage nachzugehen, ob die Umsetzung der Reformvorschläge, insbesondere die Einführung einer zeitlich unbegrenzten Zulassung, Auswirkungen auf die Prüfung der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der zugelassenen und sich im Verkehr befindenden Arzneimittel haben.

1. Das europäische Zulassungssystem nach dem derzeit geltenden Recht

Das derzeit geltende europäische Zulassungssystem für Humanarzneimittel besteht aus einem Nebeneinander von zentralem und dezentralem Zulassungsverfahren⁸. Auf dem Wege des zentralen Verfahrens⁹ wird von der Kommission – auf der Grundlage der Beurteilung durch die wissenschaftlichen Ausschüsse der EMEA (Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln¹⁰) – eine einzige, in der gesamten Gemein-

* Christian Koenig ist Direktor am Zentrum für Europäische Integrationsforschung (ZEI) der Universität Bonn. Christina Engelmann ist wissenschaftliche Referentin und Christiane Wunsch ist studentische Hilfskraft am ZEI. Alle Internet-Zitate sind auf dem Stand vom 14.9.2001.

schaft geltende Genehmigung erteilt. Dieses Verfahren ist obligatorisch bei Arzneimitteln, die unter Einsatz biotechnologischer Verfahren entwickelt wurden (Art. 3 Abs. 1, Anhang A) und fakultativ bei bestimmten anderen Arzneimittelklassen wie etwa solchen, die eine besondere Innovation darstellen oder die für ein völlig neues Anwendungsgebiet präsentiert werden (Art. 3 Abs. 2, Anhang B). Für Produkte, die das zentrale Verfahren nicht in Anspruch nehmen können, sieht das europäische Zulassungssystem in Art. 9 der Richtlinie 75/319/EWG ein dezentrales Verfahren der gegenseitigen Anerkennung nationaler Zulassungen vor. Als Basis für die Anerkennung dient der Bewertungsbericht der erstzulassenden Behörde, die in dem Verfahren als Berichterstatte fungiert. Dieses Verfahren ist vom Antragsteller einzuhalten, wenn er ein in einem Mitgliedstaat zugelassenes Arzneimittel in weiteren Mitgliedstaaten in den Verkehr bringen will. Kommt eine Anerkennung der Erstzulassung wegen Sicherheitsbedenken nicht zu Stande, d. h. haben die Mitgliedstaaten Grund zu der Annahme, dass eine „Gefahr für die öffentliche Gesundheit besteht“¹¹, wird auf europäischer Ebene ein Schiedsverfahren durchgeführt, das mit einer einheitlichen verbindlichen Entscheidung für alle am dezentralen Verfahren beteiligten Staaten endet¹².

Unabhängig davon, ob eine Zulassung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels im zentralen oder dezentralen Verfahren erteilt wurde, gilt diese nach der derzeitigen Rechtslage nicht unbegrenzt, sondern zunächst nur für einen Zeitraum von fünf Jahren¹³. Um eine Verlängerung der Zulassung zu erreichen, muss der Arzneimittelhersteller bisher nach beiden Verfahren einen Antrag auf Verlängerung der Zulassung stellen.

2. Die wichtigsten Reformvorschläge

Der Reformvorschlag der Europäischen Kommission vom 18. Juli 2001 sieht einige Änderungen in dem soeben dargestellten Zulassungsverfahren vor, ohne jedoch eine grundlegende Erneuerung des Systems anzustreben. Ein großer Teil der Änderungsvorschläge der Kommission betrifft das zentrale Zulassungsverfahren. Dieses soll erweitert werden, indem die Liste der Arzneimittel, die zwingend diesem Verfahren unterliegen, um alle *neuen* Wirkstoffe ergänzt wird¹⁴. Zudem soll die fakultative Beantragung einer gemeinschaftsweiten Genehmigung für Generika von zentral genehmigten Arzneimitteln ermöglicht werden sowie für jedes weitere Arzneimittel, bei dem der Antragsteller nachweist, dass es eine bedeutende Neuerung darstellt oder für Patienten ein Interesse auf Gemeinschaftsebene daran besteht¹⁵.

Des Weiteren soll das Genehmigungsverfahren durch die Verkürzung einiger Fristen innerhalb der einzelnen Verfahrensschritte gestrafft¹⁶ und für Arzneimittel, an denen unter dem Blickwinkel der öffentlichen Gesundheit und der therapeutischen Innovation ein hohes Interesse besteht, beschleunigte Beurteilungsverfahren („fast track procedures“) vorgesehen werden¹⁷. Auch soll der Zugang zu Humanarzneimitteln vor deren Zulassung („compassionate use“) ermöglicht werden¹⁸.

Einen bedeutenden Schritt stellt auch der Vorschlag der Kommission dar, den Inhaber einer Genehmigung zu verpflichten, das zugelassene Arzneimittel innerhalb von zwei Jahren in der Gemeinschaft effektiv in den Verkehr zu bringen¹⁹. Wird das Arzneimittel entgegen dieser Vorschrift nicht auf den Markt gebracht, so wird die Genehmigung unwirksam. Schließlich

wird die begrenzte Geltungsdauer von Zulassungen abgeschafft und im Gegenzug werden die Vorschriften zur Pharmakovigilanz verschärft²⁰.

Die zuletzt genannten Änderungsvorschläge sollen neben dem zentralen Verfahren auch für das dezentrale Verfahren gelten. Auch in diesem wird das effektive Inverkehrbringen des Arzneimittels verlangt, eine zeitlich unbegrenzte Zulassung eingeführt und die Pharmakovigilanz verstärkt²¹. Zudem wird eine Verkürzung der Dauer des nationalen Genehmigungsverfahrens angestrebt²². Daneben sind für das dezentrale Verfahren aber noch weitere Reformvorschläge vorgesehen. Insbesondere soll das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung²³ verbessert werden. Dieses wurde als zu langwierig und schwierig angesehen, da die wissenschaftliche Beurteilung eines anderen Mitgliedstaates häufig nicht anerkannt wurde und deshalb Einwände aufgrund der öffentlichen Gesundheit erhoben wurden. Eine Einigung der Mitgliedstaaten war oft nicht zu erzielen. Um dieser Problematik abzuhelfen, schlägt die Kommission unter anderem vor, den Begriff der Gefährdung der öffentlichen Gesundheit genauer zu definieren²⁴. Zudem sollen die Fristen für das Beurteilungsverfahren verkürzt und das Schiedsverfahren verbessert werden²⁵.

Eine bedeutende Änderung für das dezentrale Verfahren zeichnet sich auch im Bereich der Generika ab. So wird der Begriff erstmals in den gesetzlichen Vorschriften eingeführt und definitorisch festgelegt²⁶. Vor allem aber wird die Möglichkeit geschaffen, noch während der Geltungsdauer des ergänzenden Schutzzertifikats für das Referenzarzneimittel einen Genehmigungsantrag für ein Generikum vorzubereiten und einzureichen²⁷. Ein weiterer Teil der Reformvorschläge bezieht sich auf die EMA, deren Struktur mit Blick auf die anstehende Erweiterung der Europäischen Union und der Schaffung einer Europäischen Lebensmittelbehörde ergänzt und angepasst werden soll²⁸.

II. Reformvorschlag zur Einführung einer unbegrenzten Gültigkeit der Zulassung

Insbesondere in Anbetracht der in Art. 13 des Änderungsvorschlags zur Verordnung 2309/93/EWG und in Art. 24 des Richtlinienänderungsvorschlags angeregten Einführung einer zeitlich unbegrenzten Genehmigung stellt sich die Frage, ob mit einer Verwirklichung dieses Vorschlags negative Auswirkungen auf die Sicherheit oder Wirksamkeit eines bereits zugelassenen und sich im Verkehr befindenden Arzneimittels verbunden wären.

1. Auswirkung der Abschaffung des Zulassungsverlängerungsverfahrens auf die Arzneimittelsicherheit

Die Beschränkung der Geltungsdauer der Zulassung auf fünf Jahre wurde im Interesse des Gesundheitsschutzes vorgesehen. Ein zugelassenes Arzneimittel sollte in angemessenen Abständen jeweils an dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu messen sein, der sich aufgrund der praktischen Erfahrungen im Umgang mit dem Arzneimittel und mit dem Fortgang der Wissenschaft gewandelt haben könnte²⁹. Die von der Kommission nun vorgeschlagene Abschaffung des Verfahrens der Zulassungsverlängerung könnte folglich eine Verringerung des Gesundheitsschutzes bedeuten und bei den Patienten die Angst hervorrufen, die Arzneimittel seien nun weniger strengen Kontrollen unterzogen.

Zu bedenken ist jedoch, dass die Kontrolle zugelassener Arzneimittel nicht allein im Rahmen des Zulassungsverlängerungsverfahrens stattfindet. Die Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit eines einmal zugelassenen Arzneimittels beruht nach der bisherigen Gesetzeslage auf zwei Säulen: Neben der Kontrolle im Zulassungsverlängerungsverfahren findet eine Überwachung der Arzneimittelrisiken im Rahmen eines sog. Pharmakovigilanz-Systems statt. Der Kommissionsvorschlag hätte deshalb nur dann negative Auswirkungen auf die Arzneimittelsicherheit, wenn die Kontrolle der Unbedenklichkeit eines Arzneimittels im Zulassungsverlängerungsverfahren über die durch das Pharmakovigilanz-System gesicherte Überwachung hinausginge. Wäre dies der Fall, dann würde eine Abschaffung des Zulassungsverlängerungsverfahrens die Arzneimittelkontrolle verschlechtern.

a) Die Meldepflicht des pharmazeutischen Unternehmens im Rahmen des Pharmakovigilanz-Systems im Verhältnis zum Verfahren der Zulassungsverlängerung

Um die Unbedenklichkeit der im Verkehr befindlichen Arzneimittel zu gewährleisten, ist neben der Kontrolle desselben durch das Zulassungsverlängerungsverfahren vorgesehen, dass die Mitgliedstaaten ein Pharmakovigilanz-System einrichten (Art. 29 a der Richtlinie 75/319/EWG³⁰ und Art. 19 ff der Verordnung 2309/93/EWG), das der Sammlung von Informationen über Risiken und Nebenwirkungen dient. Das Pharmakovigilanz-System sieht mehrere Maßnahmen vor, die gemeinsam die bestmögliche Arzneimittelüberwachung gewährleisten sollen.

Im vorliegenden Zusammenhang ist insbesondere die in Art. 29d der Richtlinie 75/319/EWG³¹ und Art. 22 der Verordnung 2309/93/EWG geregelte Pflicht der Arzneimittelhersteller von Bedeutung, innerhalb von 15 Tagen schwerwiegende Nebenwirkungen anzuzeigen und des Weiteren über alle anderen vermuteten Nebenwirkungen ausführliche Unterlagen zu führen. Diese weiteren Unterlagen müssen der zuständigen Behörde unmittelbar nach Aufforderung oder mindestens alle sechs Monate während der ersten beiden Jahre nach der Genehmigung und einmal jährlich in den folgenden drei Jahren vorgelegt werden. Danach sind die Unterlagen in Abständen von fünf Jahren zusammen mit dem Antrag auf Verlängerung einzureichen. Diese Anzeigepflicht trägt der Tatsache Rechnung, dass ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff nach der Zulassung bei erheblich mehr Patienten angewendet wird, als dies innerhalb seiner klinischen Erprobung der Fall war. Dies führt in der Regel dazu, dass mehr unerwünschte Nebenwirkungen (zum Teil sogar erstmals) zu Tage treten³² und mithin die Notwendigkeit der Information der Zulassungsbehörden entsteht.

Vergleicht man nun diese Vorschriften der Pharmakovigilanz mit denen zur Zulassungsverlängerung, so ist festzustellen, dass die im Rahmen der Zulassungsverlängerung geprüften Unterlagen identisch sind mit denen, die den zuständigen Behörden im Rahmen des Pharmakovigilanz-Verfahrens vorzulegen sind. So sieht Art. 10 der Richtlinie 65/65/EWG für das dezentrale Zulassungsverlängerungsverfahren vor, dass die Verlängerung der Genehmigung nach einer von der Behör-

de vorzunehmenden Prüfung „dieser Unterlagen [erfolgt], die insbesondere eine Übersicht über den Stand der Angaben zur Pharmakovigilanz und die übrigen für die Arzneimittelüberwachung maßgebenden Informationen enthalten“. Ebenso sieht Art. 13 der Verordnung 2309/93 für das zentrale Verfahren vor, dass die Genehmigung verlängert werden kann, nachdem die Agentur die Unterlagen mit den neuen Angaben zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit geprüft hat.

Mithin werden im Zulassungsverlängerungsverfahren zur Sicherung der Arzneimittelunbedenklichkeit weder andere Daten geprüft, noch wird weiteres wissenschaftliches Material herangezogen. Aus diesem Grund kann das Zulassungsverlängerungsverfahren als Fortführung oder Teil des Pharmakovigilanz-Verfahrens verstanden werden. Folglich stellt der Vorschlag der Kommission zur unbegrenzten Gültigkeit der Genehmigung, mit der die Kontrolle des Arzneimittels durch das Zulassungsverlängerungsverfahren entfällt, keinen Verlust an Arzneimittelsicherheit dar³³. Auch ohne das Zulassungsverlängerungsverfahren prüfen die zuständigen Behörden die für die Arzneimittelüberwachung maßgeblichen Unterlagen regelmäßig und können gegebenenfalls die Konsequenzen etwa in Gestalt von Auflagen oder – falls erforderlich – einer Rücknahme oder eines Widerrufs der Zulassung ziehen³⁴.

b) Verstärkung des Systems zur Gewährleistung der Arzneimittelunbedenklichkeit durch die Reformvorschläge der Europäischen Kommission vom 18. Juli 2001

Darüber hinaus führt der Änderungsvorschlag der Kommission nicht nur zu einer gleichbleibenden, sondern sogar zu einer verbesserten Arzneimittelkontrolle. Denn die weiteren Maßnahmen, die neben der Vorschrift zur Meldepflicht zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit beitragen³⁵, sollen durch die Reformvorschläge der Europäischen Kommission verstärkt und erweitert werden. Vorgesehen ist im Einzelnen, dass die im Rahmen der Pharmakovigilanz regelmäßig zu erstellenden Berichte häufiger aktualisiert werden, indem sie nun alle drei Jahre einzureichen sind³⁶. Zudem wird die Überwachungsfunktion der EMEA gestärkt, indem es ihr ermöglicht wird, finanzielle Sanktionen für die Genehmigungsinhaber bei der Kommission zu beantragen, falls bestimmten, an die Genehmigung gebundenen Auflagen nicht nachkommen wird (Art. 69 Abs. 2 des Vorschlags zur Änderung der Verordnung 2309/93/EWG).

2. Auswirkung der Abschaffung des Zulassungsverlängerungsverfahrens auf die Kontrolle der Wirksamkeit eines Arzneimittels

Die von der Kommission vorgeschlagene Abschaffung des Zulassungsverlängerungsverfahrens könnte sich aber auf die Überprüfbarkeit der Wirksamkeit eines Arzneimittels auswirken³⁷. Das wäre dann der Fall, wenn die Wirksamkeit nach der derzeit geltenden Rechtslage einer Kontrolle im Verfahren der Zulassungsverlängerung unterliegen würde. Zur Beantwortung der Frage, welche Auswirkungen die Einführung einer unbegrenzten Zulassung auf die Wirksamkeitskontrolle hat, ist also zunächst zu untersuchen, ob die Arzneimittelhersteller mit dem Antrag auf Zulassungsverlängerung auch einen er-

neuten Wirksamkeitsnachweis erbringen müssen. Darüber hinaus ist von Relevanz, welche Bedeutung der Wirksamkeit eines Arzneimittels nach erfolgter Zulassung derzeit außerhalb des Zulassungsverlängerungsverfahrens zukommt. Problematisch ist insbesondere die Frage der Beweislast in Bezug auf die Arzneimittelwirksamkeit.

a) Der Wirksamkeitsnachweis im Zulassungsverlängerungsverfahren nach der bisherigen Gesetzeslage

aa) Die Regelung im zentralen Zulassungsverlängerungsverfahren

Die Verordnung 2309/93/EWG regelt die Zulassungsverlängerung in Art. 13 Abs. 1. Dieser sieht vor, dass die Genehmigung auf Antrag des Inhabers für jeweils weitere fünf Jahre verlängert werden kann, nachdem die Agentur Unterlagen mit den neuesten Angaben zur Überwachung der *Arzneimittelsicherheit* geprüft hat. Mithin verlangt die Verordnung für die Zulassungsverlängerung der im zentralen Verfahren erteilten Zulassung nur Angaben über die Risikobewertung eines Arzneimittels. Der erneute Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit des Arzneimittels ist demnach nicht notwendig.

Zweifel an der Eindeutigkeit dieses Ergebnisses könnten sich jedoch bei der Betrachtung der Vorschrift zur Anzeigepflicht des Arzneimittelherstellers ergeben. So hat nach Art. 15 Abs. 1 der Verordnung die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person die Agentur, Kommission und Mitgliedstaaten unverzüglich über etwaige neue Informationen zu unterrichten, die eine Änderung der Angaben und Unterlagen gemäß den Artikeln 6 und 9 nach sich ziehen könnten. Da Art. 6 Abs. 1 alle für einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen erforderlichen Unterlagen erfasst, sind den Behörden somit auch Änderungen in den Angaben zur Wirksamkeit mitzuteilen³⁸. Zusätzlich ist in Art. 15 Abs. 2 Satz 2 bestimmt, dass den Zulassungsinhaber insbesondere die Pflicht trifft, die Behörden über alle neuen Informationen zu unterrichten, die die Beurteilung der *Vorteile und Risiken* des betreffenden Arzneimittels beeinflussen könnten.

Diese Vorschriften machen mithin deutlich, dass die Wirksamkeit eines Arzneimittels auch nach erfolgter Zulassung im Verhältnis Arzneimittelhersteller-Zulassungsbehörde eine Rolle spielt und Änderungen sowie neue Erkenntnisse hinsichtlich der Arzneimittelwirksamkeit der Behörde unverzüglich mitzuteilen sind. Doch kann für den Fall, dass Änderungen in der Wirksamkeit nicht zu verzeichnen sind, aus dieser Regelung keine Aussage bezüglich eines erneuten Wirksamkeitsnachweises im Verlängerungsverfahren entnommen werden. Die in Art. 15 der Verordnung 2309/93/EWG statuierte Meldepflicht bezieht sich lediglich auf *neue Informationen* zur Wirksamkeit. Es kann also beispielsweise dann zur Meldepflicht des Herstellers kommen, wenn ein Arzneimittel trotz der in der Erstzulassung hinreichend begründeten Wirksamkeit in der praktischen Anwendung keine Wirksamkeit entfaltet. Allerdings kann nicht vom Arzneimittelhersteller gefordert werden, grundsätzlich im Zulassungsverlängerungsverfahren einen neuen Wirksamkeitsbeleg vorzulegen. Dies ergibt sich auch aus Art. 22 Abs. 2 der Verordnung 2309/93/EWG. Dieser enthält eine Sonderregelung zur Anzeigepflicht im Verlänge-

rungsverfahren, die sich allein auf Unterlagen über Verdachtsfälle vermuteter Nebenwirkungen bezieht und die Frage der Wirksamkeit des Arzneimittels außen vorlässt. Das aus Art. 13 Abs. 1 der Verordnung 2309/93/EWG entnommene Ergebnis wird somit bestätigt, so dass bei zentral zugelassenen Arzneimitteln anlässlich der Verlängerung der Zulassung nach derzeit geltendem Recht kein erneuter vom pharmazeutischen Unternehmer zu erbringender Wirksamkeitsnachweis gefordert werden kann.

bb) Die Regelung im dezentralen Zulassungsverlängerungsverfahren

Nicht ganz so deutlich stellt sich das Ergebnis im Rahmen des dezentralen Verfahrens dar. Für dieses regelt Art. 10 der Richtlinie 65/65/EWG die Zulassungsverlängerung, der vorsieht, dass die Verlängerung nach Prüfung der *Unterlagen* erfolgt, die *insbesondere* eine Übersicht über den Stand der Angaben zur Pharmakovigilanz und die übrigen für die Arzneimittelüberwachung maßgebenden Informationen enthalten. Wenn gleich somit der Schwerpunkt der Prüfung auf der Arzneimittelunbedenklichkeit liegt, gibt die Richtlinie keinen zweifelsfreien Aufschluss darüber, welche inhaltlichen Angaben die einzureichenden Unterlagen neben den Angaben zur Arzneimittelsicherheit noch zu umfassen haben, d. h. ob auch Angaben zur Wirksamkeit vorgelegt werden müssen.

Berücksichtigt man bei der Auslegung des Art. 10 der Richtlinie 65/65/EWG jedoch das Gesamtsystem der gemeinschaftsrechtlichen zentralen und dezentralen Arzneimittelzulassung und -überwachung, so spricht viel dafür, dass auch im dezentralen Verfahren für die Zulassungsverlängerung kein erneuter Wirksamkeitsnachweis erbracht werden muss. Denn wie sich auch aus den Erwägungsgründen der Verordnung 2309/93/EWG ergibt, sollen das dezentrale und das zentrale Zulassungsverfahren ein kohärentes gemeinschaftsrechtliches System bilden und in beiden Verfahren sollen die gleichen Kriterien gelten³⁹. Die angestrebte Vereinheitlichung der Kriterien des dezentralen und zentralen Zulassungsverfahrens ist als Auslegungshilfe bei der Interpretation unklarer Vorschriften der Richtlinie 65/65/EWG heranzuziehen. Vor diesem Hintergrund ist Art. 10 der Richtlinie 65/65/EWG so zu verstehen, dass auch im dezentralen Zulassungsverlängerungsverfahren entsprechend der Regelung für das zentrale Verfahren nur die Frage der Arzneimittelunbedenklichkeit eine Rolle spielt. Hierfür ist auch Art. 10 Abs. 2 der Richtlinie 65/65/EWG anzuführen, aus dem sich ergibt, dass die Durchführung ergänzender Studien nach erteilter Genehmigung nur in Ausnahmefällen verlangt werden kann⁴⁰. Mithin kann ein erneuter Wirksamkeitsnachweis des Pharmaunternehmers auch im dezentralen Verfahren grundsätzlich nicht gefordert werden.

Es sei noch darauf hinzuweisen, dass auch im Rahmen des dezentralen Verfahrens die Vorschriften zur Anzeigepflicht keinen Beitrag zur Problemlösung liefern: So sieht Art. 29 d der Richtlinie 75/319/EWG, geändert durch die Richtlinie 2000/38/EG, in Abs. 6 zwar neuerdings vor, dass die vom Zulassungsinhaber regelmäßig vorzulegenden Unterlagen auch eine Beurteilung der *Vorteile* des betreffenden Arzneimittels beinhalten muss. Dementsprechend bestimmt auch Art. 4 Satz 5 der Richtlinie 65/65/EWG, dass die Angaben, die dem Zulassungsantrag beizufügen sind, in regelmäßigen Abständen auf den neuesten Stand zu bringen sind und bezieht mithin Änderungen bezüglich der Angaben zur *Wirksamkeit* in diese Anzeigepflicht mit ein.

Jedoch hat dies, wie oben im Rahmen des zentralen Verfahrens dargelegt, keine Aussagekraft für die Frage der Beweislast hinsichtlich der Arzneimittelwirksamkeit.

Im Ergebnis ist davon auszugehen, dass nach erfolgter Zulassung hinsichtlich der Arzneimittelwirksamkeit grundsätzlich eine Beweislastumkehr erfolgt und dass die fehlende Wirksamkeit durch die Behörde nachzuweisen ist – gegebenenfalls aufgrund der Informationen, die der Arzneimittelhersteller im Falle einer ihm bekannt werdenden Änderung der Wirksamkeitsbeurteilung der Behörde weiterzuleiten hat.

cc) Die nationalen Vorschriften zur Zulassungsverlängerung

Diese aus den EG-Richtlinien abzuleitenden Vorgaben wurden durch den deutschen Gesetzgeber auch zutreffend umgesetzt. Für die Verlängerung nationaler bzw. im dezentralen Verfahren erteilter Zulassungen ist § 31 AMG entscheidend. Nach § 31 Abs. 2 AMG ist der Zulassungsverlängerungsantrag durch einen Bericht zu ergänzen, der Angaben darüber enthält, ob und in welchem Umfang sich die Beurteilungsmerkmale für das Arzneimittel innerhalb der letzten fünf Jahre geändert haben. Wenngleich der Begriff „Beurteilungsmerkmale“ dahingehend verstanden werden könnte, dass bei der Verlängerung der Zulassung auch neue Wirksamkeitsbelege gefordert werden können, lässt sich aus § 31 Abs. 3 AMG ableiten, dass die Behörde eine Verlängerung der Zulassung nicht wegen eines unzureichenden Wirksamkeitsnachweises durch den pharmazeutischen Hersteller versagen darf. Denn danach ist die Zulassung unter anderem dann zu verlängern, wenn sie nicht nach § 30 Abs. 1 Satz 2 zurückzunehmen oder zu widerrufen ist. Eine Rücknahme oder ein Widerruf mangels therapeutischer Wirksamkeit ist jedoch nach § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 nur vorzunehmen, wenn sich herausstellt, dass dem Arzneimittel die *therapeutische Wirksamkeit fehlt*. Fehlende therapeutische Wirksamkeit im Sinne des § 30 Abs. 1 S. 3 AMG liegt aber nur dann vor, wenn objektiv festgestellt ist, dass sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen⁴¹. Dies setzt voraus, dass sich aufgrund objektiver Daten zur Überzeugung der Zulassungsbehörde herausstellt, dass dem Arzneimittel die therapeutische Wirksamkeit fehlt. Mithin trägt hier im Gegensatz zu der Erstzulassung, wo die therapeutische Wirksamkeit durch den Arzneimittelhersteller hinreichend dargelegt werden muss, die Zulassungsbehörde die Beweislast, da sie nachzuweisen hat, dass einem bestimmten Arzneimittel ein therapeutischer Nutzen nunmehr fehlt⁴². Da dieser für den Widerruf der Zulassung geltende Grundsatz der Beweislastumkehr aufgrund des Verweises in § 31 Abs. 3 AMG auch im Zulassungsverlängerungsverfahren Anwendung findet, muss anlässlich der Zulassungsverlängerung grundsätzlich kein erneuter Wirksamkeitsnachweis durch den Arzneimittelhersteller erbracht werden⁴³.

Nachdem geklärt ist, dass die Zulassungsbehörden im nationalen wie im gemeinschaftsrechtlichen Verfahren vom Arzneimittelhersteller für die Zulassungsverlängerung keinen neuen Wirksamkeitsbeleg, d. h. keine neuen klinischen Studien fordern können, stellt sich die Folgefrage, welche Bedeutung der Wirksamkeitskontrolle außerhalb des Zulassungsverlängerungsverfahrens zukommt.

b) Überprüfbarkeit der Wirksamkeit zugelassener Arzneimittel außerhalb des Zulassungsverlängerungsverfahrens

Nach erfolgter Zulassung bleibt die Wirksamkeit eines Arzneimittels insofern relevant, als ihr Fehlen einen Grund für den Widerruf der Zulassung darstellt. Fraglich ist in diesem Zusammenhang, ob und wann die Voraussetzungen für einen Widerruf wegen fehlender therapeutischer Wirksamkeit gegeben sind, wenn die Zulassungsbehörde Informationen über die mangelnde Wirksamkeit eines Arzneimittels auf anderem Wege als im Rahmen des Zulassungsverlängerungsverfahrens erhält, z. B. durch Anwendungsbeobachtungen in der Praxis oder durch von Konkurrenzunternehmen durchgeführte Studien. Desgleichen ist zu untersuchen, ob den Arzneimittelherstellern die Pflicht zur Durchführung neuer Studien auferlegt werden kann und ob die Voraussetzungen eines Widerrufs wegen fehlender therapeutischer Wirksamkeit erfüllt sind, wenn die Anforderungen an die Wirksamkeit erhöht werden.

aa) Widerruf wegen Fehlens der therapeutischen Wirksamkeit

Eine arzneimittelrechtliche Zulassung ist insbesondere dann zurückzunehmen oder zu widerrufen⁴⁴, wenn die Zulassungsbehörde die Information erhält, dass ein als wirksam anerkanntes und mithin auch zugelassenes Arzneimittel sich im Nachhinein als unwirksam herausstellt. Als Beispiel dafür ist der Fall eines Arzneimittels denkbar, das als Lipidsenker in den für den Zulassungsantrag notwendigen Untersuchungen zwar den Blutfettspiegel (insbesondere den LDL-Wert⁴⁵) gesenkt hat, bei dem sich aber nachträglich herausstellt, dass die Beeinflussung der Blutwerte auf einer Einlagerung des LDL in die Gefäße beruht, so dass die bezweckte therapeutische Wirkung nicht eintreten kann.

Für ein solches Arzneimittel ist die Zulassung nach Art. 11 der Richtlinie 65/65/EWG⁴⁶, umgesetzt in § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 AMG bzw. Art. 18 Abs. 1 der Verordnung 2309/93/EWG⁴⁷, wegen fehlender therapeutischer Wirksamkeit zu widerrufen. Die Beweislast liegt bei der zuständigen Behörde.

bb) Widerruf wegen Fehlens der therapeutischen Wirksamkeit bei nachträglicher Veränderung der Anforderungen an die Wirksamkeit eines Arzneimittels

Schwieriger stellt sich die Situation in dem Fall dar, in dem die zuständige Behörde im Nachhinein entsprechend dem sich fortentwickelnden Stand der Wissenschaft die Anforderungen an die Wirksamkeit eines Arzneimittels erhöht. Zu bestimmen ist, ob und – wenn ja – wann in diesem Fall das Merkmal des Fehlens der therapeutischen Wirksamkeit i. S. v. Art. 11 der Richtlinie 65/65/EWG bzw. Art. 18 Abs. 1 der Verordnung 2309/93/EWG erfüllt ist.

Diese Frage steht in engem Zusammenhang mit der Bestimmung des Begriffs der Wirksamkeit. Es ist zu klären, ob dieser ein flexibler Begriff ist, so dass der Widerruf einer Arzneimittelzulassung wegen fehlender therapeutischer Wirksamkeit nicht nur dann möglich ist, wenn die Wirksamkeit zu keinem Zeitpunkt vorhanden war, sondern auch, wenn sie nicht mehr dem sich fortentwickelnden Stand der Wissenschaft ent-

spricht⁴⁸. Dafür, dass der Begriff der therapeutischen Wirksamkeit eine relative Bedeutung hat und nach Maßgabe des Standes der Wissenschaft und unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Arzneimittels zu beurteilen ist, spricht die in Art. 4 Satz 5 der Richtlinie 65/65/EWG und Art. 15 Abs. 2 Satz 2 der Verordnung 2309/93/EWG festgelegte Pflicht der Arzneimittelhersteller, alle für die Beurteilung eines zugelassenen Arzneimittels relevanten Angaben – einschließlich Angaben zur Wirksamkeit – regelmäßig auf den neuesten Stand zu bringen und der Behörde weiterzuleiten. In diesem Sinne geht auch der EuGH davon aus, dass sich die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit auf Grund neuer Erkenntnisse ändern könne, weshalb die Vorschriften und Nachweise in regelmäßigen Zeitabständen dem wissenschaftlichen Fortschritt angepasst werden sollten⁴⁹.

Erscheint damit im Falle der Änderung der Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis ein Widerruf grundsätzlich möglich, so stellt sich die Frage, welche Voraussetzungen hierfür im Einzelnen erfüllt sein müssen. In diesem Zusammenhang ist entscheidend, dass die Behörde den Nachweis der fehlenden therapeutischen Wirksamkeit selbst zu führen hat. Liegen ihr Untersuchungen bzw. neue Studien zur Wirksamkeit vor, die beispielsweise von der Konkurrenz oder einem Institut durchgeführt worden sind und die belegen, dass das Arzneimittel angesichts der neuesten wissenschaftlichen Anforderungen unwirksam ist, so stellt sich der Nachweis als unproblematisch dar.

Sofern aber der Behörde solche Unterlagen nicht vorliegen, entsteht das Problem, ob der Arzneimittelhersteller verpflichtet werden kann, unter Beachtung der neuesten Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis neue Untersuchungen durchzuführen. Für eine solche Verpflichtung ließe sich die bereits erwähnte, in Art. 4 Satz 5 der Richtlinie 65/65/EWG statuierte Pflicht des Zulassungsinhabers anführen, die bei der Zulassung gemachten Angaben zum Arzneimittel, also auch die zur Wirksamkeit desselben, in regelmäßigen Abständen auf den neuesten Stand zu bringen. Entsprechend regelt Art. 15 Abs. 1 der Verordnung 2309/93, dass die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person die zuständige Behörde unverzüglich über etwaige neue Informationen unterrichten muss, die eine Änderung der Zulassungsunterlagen inklusive der Angaben zur Wirksamkeit nach sich ziehen könnten. Aus diesen Vorschriften folgt die Pflicht des Arzneimittelherstellers, neue Angaben zur Wirksamkeit der zuständigen Behörde unverzüglich mitzuteilen. Unklar ist jedoch, welche Pflichten sich daraus im Einzelnen ergeben.

Kann aus den genannten Vorschriften entnommen werden, dass jede Änderung der wissenschaftlichen Leitlinien zur Bestimmung der Wirksamkeit den Arzneimittelhersteller verpflichtet, neue klinische Untersuchungen durchzuführen? Dies erscheint zweifelhaft. Erstens ist es nicht realisierbar, sämtliche auf dem Markt befindlichen Arzneimittel ständig neuen Erkenntnissen anzupassen, was im Übrigen auch im Hinblick auf die entstehenden Kosten nicht zumutbar erscheint. Zweitens sprechen gegen klinische Studien, in denen es des erneuten Einsatzes von Placebos bedarf, auch ethische Bedenken. Mithin ist davon auszugehen, dass Änderungen der Anforderungen an die Wirksamkeit grundsätzlich keine

Pflicht zur Durchführung neuer Wirksamkeitsstudien nach sich ziehen.

Eine andere Beurteilung ist jedoch geboten, wenn sich der bei der Zulassung geführte Wirksamkeitsnachweis aufgrund der neuesten Erkenntnisse als naturwissenschaftlich untauglich herausstellt. Dann ist davon auszugehen, dass der Arzneimittelhersteller aufgrund der Vorschriften, nach denen die für die Zulassung erforderlichen Angaben und Unterlagen u. a. zur Wirksamkeit dem neuesten Stand der Wissenschaft anzupassen sind, im Rahmen einer Auflage⁵⁰ verpflichtet werden kann, neue Studien zur Wirksamkeit durchzuführen⁵¹. Fraglich ist allerdings, ob die Zulassung für das in Frage stehende Arzneimittel bis zur Beendigung der Prüfungen in Kraft bleibt oder bis dahin auszusetzen oder zu widerrufen ist. Hinsichtlich der Frage des Widerrufs ist zu beachten, dass die Zulassungsbehörde für den Widerruf die Beweislast der fehlenden therapeutischen Wirksamkeit trägt. Solange daher nicht aufgrund erfolgter Studien feststeht, dass ein Arzneimittel unwirksam ist, muss die erteilte Zulassung bestehen bleiben. Diese Erwägungen müssen auch für die Aussetzung der Zulassung gelten, die sich wegen ihres vorläufigen Charakters (sie suspendiert nur die Wirkungen der Zulassung, lässt diese aber ansonsten bestehen⁵²) zwar als schwächeres und damit eventuell für diesen Fall angemessenes Mittel darstellt; doch ist zu berücksichtigen, dass in aller Regel diesen vorläufigen Maßnahmen endgültige Wirkung in dem Sinne zukommt, dass die Marktstellung eines Arzneimittels auch durch die vorläufige Maßnahme verloren geht⁵³.

Sofern nur feststeht, dass die der Zulassung zu Grunde liegende Methode zum Wirksamkeitsnachweis wissenschaftlich untauglich war, die mangelnde Wirksamkeit des betroffenen Arzneimittels aber noch nicht nachgewiesen ist, darf die Zulassung folglich nicht ausgesetzt oder widerrufen werden. Statt dessen sind als Auflage neue Prüfungen anzuordnen, von deren Ausgang der Fortbestand der Zulassung abhängt. Dieses Ergebnis lässt sich zwar im Wege der Auslegung der geltenden Vorschriften ermitteln, jedoch wäre es im Interesse der Rechtsklarheit wünschenswert, für diesen Fall eine ausdrückliche Regelung zu schaffen.

c) Auswirkung der von der Kommission vorgeschlagenen Regelungen auf die Überprüfbarkeit der Arzneimittelwirksamkeit

Nach gegenwärtig geltendem Recht kommt der Arzneimittelwirksamkeit nach erfolgter Zulassung insofern Bedeutung zu, als die Arzneimittelhersteller der Zulassungsbehörde diesbezügliche Änderungen mitzuteilen haben. Eine Rücknahme oder ein Widerruf mangels ausreichender Wirksamkeit kommt jedoch nur in Betracht, wenn die Behörde das Fehlen der therapeutischen Wirksamkeit aufgrund objektiver Angaben nachweisen kann. Dagegen besteht für den Arzneimittelhersteller keine Verpflichtung, die Wirksamkeit eines zugelassenen Arzneimittels in regelmäßigen Abständen erneut durch klinische Studien zu überprüfen. Auch im Zulassungsverlängerungsverfahren kann grundsätzlich kein erneuter Wirksamkeitsnachweis vom Hersteller verlangt werden. Deshalb hat es auf die Wirksamkeitskontrolle keine nachteiligen Auswirkungen, wenn die Kommission nun in Art. 24 des Richtlinienänderungsvorschlags und Art. 13 des Veränderungs-

schlags anstrebt, eine zeitlich unbegrenzte Genehmigung einzuführen und damit das Zulassungsverlängerungsverfahren abzuschaffen. Nach Art. 10 Abs. 2 der Richtlinie 65/65/EWG dürfen anlässlich der Zulassungsverlängerung nur in begründeten Ausnahmefällen neue Studien verlangt werden. Diese Möglichkeit bleibt aber auch bei Abschaffung des Zulassungsverlängerungsverfahrens erhalten, da neue Wirksamkeitsstudien auch außerhalb des Zulassungsverlängerungsverfahrens immer dann gefordert werden können, wenn sich der anlässlich der Zulassung erbrachte Wirksamkeitsnachweis aufgrund neuer Erkenntnisse als unhaltbar erweist. Letztlich werden durch die Reformvorschläge damit die Möglichkeiten der Wirksamkeitskontrolle nicht eingeschränkt.

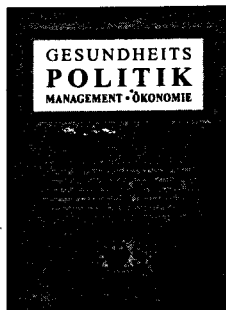
III. Fazit

Die Reformvorschläge der Europäischen Kommission vom 18. Juli 2001, die die Einführung einer unbegrenzten Zulassung und damit die Abschaffung des Systems der Zulassungsverlängerung vorsehen, garantieren in gleichem bzw. wegen der Verstärkung des Pharmakovigilanz-Verfahrens in noch höherem Maße die Arzneimittelsicherheit. Auch die therapeutische Wirksamkeit eines Arzneimittels unterliegt nach den reformierten Zulassungsverfahren derselben Kontrolle, so dass keine Nachteile für die Patienten zu befürchten sind.

Fußnoten

- ¹ Vgl. die Erwägungsgründe der Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26.1.1965 zur Angleichung der Rechtsvorschriften über Arzneispezialitäten, ABl. Nr. L 202 vom 26.1.1965, S. 369.
- ² Basierend auf der ersten pharmazeutischen Basisrichtlinie des Rates 65/65/EWG und der zweiten pharmazeutischen Richtlinie des Rates 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten vom 20. Mai 1975, ABl. Nr. L 147 vom 9.6.1975 i.d.F. der Richtlinie 93/39/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG betreffend Arzneimittel, ABl. Nr. L 214 vom 24.8.1993, S. 22; die Richtlinie 75/319/EWG wurde zuletzt geändert durch die Richtlinie 2000/38/EG der Kommission vom 5. Juni. 2000 zur Änderung von Kapitel Va der Richtlinie 75/319/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten; die durch die Richtlinie 2000/38/EG erlassenen Änderungen haben bisher jedoch mangels Umsetzung keinen Eingang in das AMG gefunden; vielmehr hat die Bundesrepublik Deutschland gegen die Änderungsrichtlinie Klage beim Europäischen Gerichtshof eingereicht (Rs. C-321/00); die Kritik richtet sich gegen die Änderungen in Art. 29 d der Richtlinie 75/319/EWG, der i.d.F. der Richtlinie 2000/38/EG vorsieht, dass schwerwiegende Nebenwirkungen nur dem Mitgliedstaat mitzuteilen sind, in dem diese aufgetreten sind.
- ³ Verordnung 2309/93/EWG des Rates vom 22. Juli 1993 zur Feststellung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln, ABl. Nr. L 214 vom 24.8.1993, S. 1.
- ⁴ „Evaluation of the operation of Community procedures for the authorisation of medicinal products“, Bewertung im Auftrag der Europäischen Kommission, durchgeführt von *Cameron McKenna – Andersen Consulting*, einzusehen unter <http://pharmacos.eudra.org>.
- ⁵ Des Weiteren hat sie einen dritten Vorschlag in Form eines Richtlinienentwurfs über Tierarzneimittel vorgesehen, der im Rahmen dieses Beitrags jedoch keine Rolle spielt.
- ⁶ Document de travail: Modifications du Règlement du Conseil (CEE) No 2309/93, telles qu'adoptées par la Commission le 18.07.2001; einzusehen unter <http://pharmacos.eudra.org/F2/review/index.htm>.
- ⁷ Document de travail: Modifications de la Directive 2001/xxx/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, telles qu'adoptées par la Commission le 18.07. 2001, einzusehen unter <http://pharmacos.eudra.org/F2/review/index.htm>.

Gesundheits- politik – gesunde Politik



Gesundheitspolitik ist eines der wichtigsten Themen der nächsten Jahre, wenn nicht sogar der nächsten Jahrzehnte. Flickschusterei am Gesundheitswesen und mit „heißer Nadel gestrickte“ Gesetze werden die finanzielle Krise nicht verhindern, sondern allenfalls hinausschieben.

Die zunehmende Lebenserwartung, die im Verhältnis zur Lebenserwartung deutlich abnehmende Lebensarbeitszeit sowie der medizinische und pharmazeutische Fortschritt werden neben finanziellen auch soziale, ethische und moralische Fragen aufwerfen.

GESUNDHEITS- Politik • Management • Ökonomie nimmt sich mit kompetenten Beiträgen und aktuellen Informationen dieser brisanten und wichtigen Themen an.

GESUNDHEITS- Politik • Management • Ökonomie erscheint 4mal jährlich und kann im Jahresabonnement zum Preis von **DM 275,-** zzgl. Versandkosten bezogen werden.

Sie möchten
GESUNDHEITS- Politik • Management • Ökonomie kennenlernen?
Ein Probeheft liegt für Sie bereit.



pmi Verlag AG
August-Schanz-Str. 8 · 60433 Frankfurt/Main
Telefon 069/54 80 00-0 · Fax 069/54 80 00-66
e-mail: pmiVerlag@aol.com
Internet: www.pmi-verlag.de

- ⁸ Ausführlich zu diesen Verfahren *Blasius/Cranz*, Arzneimittel und Recht in Europa, Stuttgart 1998, S. 66 ff; *Collatz*, Die neuen europäischen Zulassungssysteme für Arzneimittel, 1996, S. 42 ff, 70 ff; *Koenig/Müller*, 5 Jahre EMEA – Ein Zwischenruf auf die gemeinschaftlichen Zulassungsverfahren für Arzneimittel, Pharma Recht 2000, S. 148 ff; *Sander*, Das zukünftige Zulassungssystem für Arzneimittel in der EG, Pharma Recht 1993, S. 38 ff.
- ⁹ Eingeführt durch die Verordnung 2309/93/EWG.
- ¹⁰ Eingerichtet aufgrund der Art. 59 ff der Verordnung 2309/93/EWG.
- ¹¹ Art. 10 Abs. 1 Satz 1 der Richtlinie 75/319/EWG.
- ¹² Auch bereits erteilte Zulassungen müssten im Falle einer negativen Kommissionsentscheidung zurückgenommen werden, siehe *Koenig/Müller* (Fn. 8), S. 156.
- ¹³ Art. 13 der Verordnung 2309/93/EWG, Art. 10 der Richtlinie 65/65/EWG.
- ¹⁴ Siehe Anhang A Nr. 3 des Änderungsänderungsvorschlags.
- ¹⁵ Vgl. Art. 3 des Änderungsänderungsvorschlags.
- ¹⁶ Vgl. beispielsweise Art. 10 Abs. 3 des Änderungsänderungsvorschlags.
- ¹⁷ Art. 13 Nr. 6 des Änderungsänderungsvorschlags.
- ¹⁸ Art. 68 des Änderungsänderungsvorschlags.
- ¹⁹ Siehe Art. 13 Abs. 2 des Änderungsänderungsvorschlags. Entgegen seitens der Pharmaindustrie bereits geäußerten Befürchtungen ist nicht davon auszugehen, dass das Arzneimittel innerhalb dieses Zeitraums in allen Mitgliedstaaten der EU auf den Markt gebracht werden muss, vgl. dazu MEMO/01/267 vom 18. Juli 2001, Reform der EU-Rechtsvorschriften für Arzneimittel, 2. Abschnitt: Beurteilung des bestehenden Systems und Vorschläge im Rahmen der Überarbeitung, Seite 4, einzusehen unter <http://pharmacos.eudra.org/F2/review/index.htm>; aufgrund dieses Memos ist auf eine solche Regelung nicht zu schließen.
- ²⁰ Siehe Art. 22 des Änderungsänderungsvorschlags.
- ²¹ Art. 24 und 104 des Änderungsänderungsvorschlags.
- ²² Art. 17 des Richtlinienänderungsvorschlags.
- ²³ Nun vorgesehen in den Art. 27 ff.
- ²⁴ Vgl. dazu MEMO/01/267 (Fn. 19), 4. Abschnitt: Das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, Seite 7.
- ²⁵ Dazu soll u. a. die bereits bestehende Koordinierungsgruppe (sog. Mutual recognition facilitation group, MRFG) formal in das Verfahren eingebunden werden und die Einwände der Mitgliedstaaten beurteilen, um zu einer einvernehmlichen Lösung zu gelangen, vgl. Art. 28 und 29 des Richtlinienänderungsvorschlags.
- ²⁶ Art. 10 Nr. 2 b) des Richtlinienänderungsvorschlags.
- ²⁷ Außerdem wird vorgeschlagen, die derzeit auf nationaler Ebene geltenden Datenschutzzeiten für Daten, die von den Unternehmen im Genehmigungsantrag vorgelegt werden, auf 10 Jahre anzugleichen, Art. 10 Nr. 1 des Richtlinienänderungsvorschlags, um so die bestehenden Unsicherheiten zu beseitigen und der Industrie mehr Zeit für die Amortisierung ihrer Investitionen zu geben.
- ²⁸ Vgl. MEMO/01/267 (Fn. 19), 3. Abschnitt: Die EMEA, Seite 4.
- ²⁹ Vgl. *Kloesel/Cyran*, Arzneimittelrecht, Stuttgart Stand: September 2000, Teil A 1.0, Kommentar, § 31 AMG Anm. 1.
- ³⁰ Art. 29 a der Richtlinie 75/319/EWG hat seine Umsetzung in den §§ 62 ff AMG (Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln [Arzneimittelgesetz] i.d.F. des Zehnten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 4. Juli 2000, BGBl. I S. 1002, in Kraft getreten am 12.07.2000) gefunden.
- ³¹ Umgesetzt in § 29 AMG.
- ³² Vgl. *Blasius/Müller-Römer/Fischer*, Arzneimittel und Recht in Deutschland, Stuttgart 1998, S. 210, Abschnitt 1.1.
- ³³ Anders dagegen *Schweim*, Präsident des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in: „Die Arzneimittelsicherheit ist höher als je zuvor“, Frankfurter Allgemeine Zeitung, 27. August 2001, Nr. 198, S. 14.
- ³⁴ Zu Rücknahme und Widerruf siehe Art. 11 der Richtlinie 65/65/EWG sowie Art. 18 Abs. 1 der Verordnung 2309/93/EWG i.V.m. Art. 28 der Richtlinie 75/319/EWG. Vorläufige Maßnahmen sind zudem in Art. 29 h der Richtlinie 75/319/EWG vorgesehen. Im deutschen Recht gilt für Rücknahme und Widerruf § 30 AMG; zum Pharmakovigilanz-Verfahren siehe §§ 62 ff AMG.
- ³⁵ Vgl. zu Einzelheiten *Blasius/Cranz* (Fn. 8), S. 124 ff.
- ³⁶ Art. 22 Abs. 2 des Änderungsänderungsvorschlags der Verordnung 2309/93/EWG und Art. 104 des Richtlinienänderungsvorschlags. Vorher wurden diese Berichte im Rahmen der Zulassungsverlängerung nur alle fünf Jahre kontrolliert.
- ³⁷ Die Frage der Wirksamkeit und des Wirksamkeitsnachweises ist sowohl für die Arzneimittelhersteller als auch für die Patienten von großer Bedeutung. Aus der Sicht der Patienten ist die Anwendung eines zwar unschädlichen aber unwirksamen Arzneimittels mit Nachteilen für die Gesundheit verbunden, weil dem Patienten ein anderes angemessenes wirksames Arzneimittel vorenthalten bleibt und damit seine Heilung möglicherweise verschleppt oder unmöglich wird, vgl. BVerwG Urteil v. 13.10. 1993, Az.: 3 C 21.91 zum Wirksamkeitsnachweis bei der Erstzulassung abgedruckt bei *Kloesel/Cyran* (Fn. 29) Teil E 49, Gerichtliche Entscheidungen. Für den Arzneimittelhersteller stellt sich der erneute Nachweis der Wirksamkeit jedoch als sehr kostenintensiv dar.
- ³⁸ Dies folgt aus einem Verweis des Art. 6 Abs. 1 der Verordnung 2309/93/EWG auf Art. 4 der Richtlinie 65/65/EWG.
- ³⁹ Vgl. den Erwägungsgrund 6 der Verordnung 2309/93/EWG, wo mit Blick auf die in der Richtlinie 65/65/EWG festgelegten Kriterien konstatiert wird, dass „für Arzneimittel, die von der Gemeinschaft genehmigt werden sollen, [...] die gleichen Kriterien gelten [müssen]“.
- ⁴⁰ In welchen Ausnahmefällen eine Verpflichtung zur Durchführung weiterer Studien – auch außerhalb des Zulassungsverlängerungsverfahrens – in Betracht kommt, wird unten erörtert, siehe II. 2. b).
- ⁴¹ *Kloesel/Cyran* (Fn. 29), § 30 Rn. 11.
- ⁴² Vgl. *Rehmann*, Kommentar zum Arzneimittelgesetz, 1. Auflage, München 1999, § 30 Rn. 2; Pabel, Wirksamkeitsnachweis und Nachzulassung in der 5. AMG-Novelle, Pharma Recht 1995, S. 180, 181.
- ⁴³ Hierfür ist zudem anzuführen, dass in § 31 Abs. 3 AMG als Grund für die Versagung der Zulassungsverlängerung – neben dem Vorliegen der Voraussetzungen für eine Rücknahme oder einen Widerruf der Zulassung – auch auf mehrere in § 25 AMG aufgeführte Versagungsgründe verwiesen wird. Dabei wird jedoch die Bestimmung des § 25 Abs. 2 Nr. 4 AMG betreffend die unzureichende Begründung der therapeutischen Wirksamkeit ausdrücklich nicht in Bezug genommen. Die Frage der Arzneimittelwirksamkeit ist damit nur im Rahmen der Rücknahme- und Widerrufsvoraussetzungen (§ 30 Abs. 1 Satz 2 AMG) relevant.
- ⁴⁴ Ob eine Rücknahme oder ein Widerruf i. S. d. deutschen Verwaltungsrechts in Betracht kommt, hängt davon ab, ob die Zulassung aufgrund der sich herausstellenden Umstände bereits zum Zeitpunkt ihrer Erteilung rechtswidrig war oder ob sie erst im Nachhinein rechtswidrig wird, vgl. zu dieser Unterscheidung §§ 48, 49 Verwaltungsverfahrensgesetz.
- ⁴⁵ Die Blutfette bestehen im Wesentlichen aus Cholesterin und Triglyceriden. Cholesterin ist wiederum zu unterteilen in LDL (Low density lipoprotein-) und HDL (high density lipoprotein), wobei ein erhöhter Wert von LDL das Koronarrisiko erhöht, wohingegen HDL das Koronarrisiko verringert.
- ⁴⁶ Entspricht Art. 116 des Richtlinienänderungsvorschlags.
- ⁴⁷ Art. 18 der Verordnung 2309/93/EWG verweist auf Kapitel V der Richtlinie 75/319/EWG, die in Art. 28 den Widerruf wegen fehlender therapeutischer Wirksamkeit vorsieht.
- ⁴⁸ Vgl. zur Problematik des Wirksamkeitsbegriffs bei der Erstzulassung *Hart/Hilken/Woggan*, Das Recht des Arzneimittelmarktes, Baden-Baden 1988, S. 65 ff.
- ⁴⁹ Vgl. EuGH Beschluss vom 11. April 2001 Rs. C-474/00 P(R) Rn. 14. Dieser Beschluss weist jedoch in einigen anderen Punkten Unstimmigkeiten auf. So forderte etwa die mangelnde Unterscheidung der Beweislage im Falle der Erstzulassung von den im Rahmen des Zulassungswiderrufs sowie der Zulassungsverlängerung eine kritische Auseinandersetzung mit den Thesen des Gerichtshofs, die zu leisten jedoch den Rahmen der vorliegenden Abhandlung sprengen würde.
- ⁵⁰ Nach deutschem Recht können gemäß § 28 Abs. 1 Satz 4 AMG auch nachträglich Auflagen angeordnet werden. Der hier betroffene Auflageninhalt ist zwar nicht in § 28 Abs. 2 bis 3c AMG vorgesehen. Jedoch sind darüber hinaus gemäß § 36 Abs. 1 Alt. 2 VwVfG Auflagen erfüllt werden, vgl. OVG Berlin, Beschluss vom 24.7.1990, abgedruckt bei *Sander*, Entscheidungssammlung zum Arzneimittelrecht, Stuttgart Stand: Dezember 2000, § 28 AMG/Nr. 4. Die Pflicht zu neuen Wirksamkeitsstudien im Falle der Untauglichkeit der ursprünglichen Nachweise dürfte einen zulässiger Auflageninhalt darstellen.
- ⁵¹ Als Rechtsgrundlage für eine solche Verpflichtung dienen Art. 4 Satz 5 Richtlinie 65/65/EWG sowie Art. 15 der Verordnung 2309/93/EWG i. V. m. der Aufgabebefugnis. Im Rahmen des dezentralen Zulassungsverlängerungsverfahrens enthält Art. 10 Abs. 2 der Richtlinie 65/65/EWG eine gesonderte Rechtsgrundlage für die Pflicht zur Durchführung neuer Studien. Diese Vorschrift ist als Spezialregelung der auch allgemein geltenden Pflichten anzusehen.
- ⁵² Vgl. *Collatz* (Fn. 8), S. 64, Rn. 83.
- ⁵³ Vgl. *Collatz* (Fn. 8), S. 64, Rn. 83.