

5/2014

S. 181–■

36. Jahrgang

31. Mai 2014

Fachzeitschrift für das gesamte Arzneimittelrecht

Offizielles Organ des Deutschen Pharma Recht Tages

Herausgegeben von

RA Peter von Czettritz, Ministerialrat Hans-Peter Hofmann, RA Dr. Thilo Räßle, Prof. Dr. Helge Sodan, RA Dr. Frank A. Stebner und Prof. Dr. Wolfgang Voit

In Zusammenarbeit mit der Forschungsstelle für Pharmarecht der Philipps-Universität Marburg

Schriftleitung: Peter Hoffmann, Bertha-Bagge-Straße 66, 60438 Frankfurt am Main und RA Dr. Rolf-Georg Müller, LL.M., Wilhelmstraße 9, 80801 München

Aufsätze

Lucy Ghazarian und Prof. Dr. Christian Koenig LL.M. (LSE)¹**Nachweis und Begründung der Zweckmäßigkeit einer Arzneimitteldosierung im Nachzulassungsverfahren des AMG****I. Einleitung**

Die Nachzulassung von Humanarzneimitteln wurde in der Bundesrepublik Deutschland zwar offiziell zum 31. 12. 2005 abgeschlossen,² aber Versagungsentscheidungen des BfArM beschäftigen noch immer die Verwaltungsgerichtsbarkeit. Ein neueres Urteil des vergangenen Jahres³ gibt Anlass, der – vom OVG NRW bereits in einem Beschluss vom 20. 10. 2009 aufgeworfenen –⁴ Frage nachzugehen, ob der fehlende oder unzureichende Nachweis der Zweckmäßigkeit der Dosierung eines Arzneimittels einen Versagungsgrund im Rahmen des Nachzulassungsverfahrens gemäß §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG darstellt, wenn die therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in der beantragten Dosierung nachgewiesen wurde. Davon nicht zu trennen ist, unter welchen Voraussetzungen § 105 Abs. 5a) Satz 2 Var. 2 AMG das Ermessen der Zulassungsbehörde ausschließt, eine Nachzulassung gemäß § 105 Abs. 5a) Satz 1 AMG mit der Auflage des Nachweises der Zweckmäßigkeit der Dosierung zu verbinden. Ist die Zulassungsbehörde vielleicht sogar verpflichtet, den Zulassungsbescheid mit einer Auflage zu versehen, die wiederum den Zulassungsinhaber verpflichtet, einen hinreichenden Nachweis über die Zweckmäßigkeit der Dosierung des zuzulassenden Arzneimittels nachzureichen?

II. Versagung nach §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG

Nach §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG darf die Nachzulassung eines zuzulassenden Arzneimittels versagt werden,

„[...] wenn [...] dem Arzneimittel die vom Antragsteller angegebene therapeutische Wirksamkeit fehlt oder diese

nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse vom Antragsteller unzureichend begründet ist“.

Liegen keine Versagungsgründe nach §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG vor, hat der Antragsteller einen Anspruch auf Erteilung des Nachzulassungsbescheids (gebundene Entscheidung).⁵ Daraus ergibt sich im Umkehrschluss, dass die Zulassungsbehörde eine Versagung nur auf einen der enumerativ aufgezählten Versagungsgründe des § 25 Abs. 2 AMG stützen darf.⁶

§ 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG enthält zum einen die tatbestandliche Variante des Fehlens des Nachweises der therapeutischen Wirksamkeit und zum anderen der unzureichenden Begründung nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Eine Versagung der Nachzulassung wegen fehlenden oder unzureichenden Nachweises der Zweckmäßigkeit der Dosierung gemäß §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2

1 Lucy Ghazarian ist wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Europäische Integrationsforschung der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; Univ.-Prof. Dr. Christian Koenig LL.M. ist Direktor am Zentrum für Europäische Integrationsforschung und Mitglied der Rechts- und Staatswissenschaftlichen Fakultät der Universität Bonn; der Beitrag basiert auf einem Rechtsgutachten.

2 <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Glossareintraege/DE/F/FiktiveZulassung.html> [zuletzt abgerufen am 14. 03. 2014].

3 OVG NRW, Urteil vom 22. 11. 2013, Az. 13 A 692/10.

4 OVG NRW, Beschluss. v. 20. 10. 2009, Az. 13 A 4306/06, Rn. 11.

5 Heßhaus in: Kügel/Müller/Hofmann, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, AMG § 105, Rn. 42.

6 BVerwG, Urt. v. 21. 06. 2007, Az. 3 C 39/06, Rn. 26.

Satz 1 Nr. 4 AMG könnte somit auf eine der beiden tatbestandlichen Varianten gestützt werden.

1. Fehlender Nachweis der Zweckmäßigkeit der Dosierung §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 1 AMG

Für eine Versagung gemäß §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 1 AMG müsste der fehlende oder unzureichende Nachweis der Zweckmäßigkeit der Dosierung den Versagungsstatbestand des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 1 AMG erfüllen.

a) Wortlaut des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG

Der fehlende oder unzureichende Nachweis der Zweckmäßigkeit der Dosierung wird in §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 1 AMG nicht als Versagungsgrund aufgeführt, sondern lediglich das Fehlen des Nachweises der therapeutischen Wirksamkeit.

Der Wortlaut des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG weist auch nicht implizit darauf hin, dass die Begründung der Dosierung für den Wirksamkeitsnachweis konstitutiv wäre.

Therapeutische Wirksamkeit „ist indikationsbezogen so zu verstehen, dass das Präparat im beanspruchten Indikationsbereich therapeutische Wirkungen entfaltet. Die Wirksamkeit fehlt, wenn naturwissenschaftlich nicht nachzuweisen ist, dass mit dem Präparat die verfolgten medizinischen Ziele erreicht werden können.“⁷

Die Zweckmäßigkeit der Dosierung wird von dieser Definition nicht erfasst.

b) Systematische Auslegung der § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 und § 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 Var. 3 AMG

Die Zweckmäßigkeit der Dosierung wird in § 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 Var. 3 AMG als Bestandteil des klinischen Sachverständigengutachtens aufgeführt und steht neben der (angemessenen) Wirksamkeit des Arzneimittels. Daraus ergibt sich, dass die Wirksamkeit eines Arzneimittels eine andere tatbestandliche Voraussetzung als die zweckmäßige Dosierung, also ein *aliud* darstellt.

§§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 1 AMG muss im Gesamtkontext des AMG ausgelegt werden, womit die systematische Auslegung mit Blick auf § 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 Var. 3 AMG dafür spricht, dass die Zweckmäßigkeit der Dosierung genauso wie in § 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 Var. 3 AMG nicht von § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 1 AMG erfasst ist. Entsprechend ist die Zweckmäßigkeit der Dosierung nicht als konstitutiver Bestandteil des therapeutischen Wirksamkeitsnachweises im Sinne von § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 1 AMG anzusehen.

c) Extensive Auslegung des § 25 Abs. 2 Satz 1 AMG und Grundrechtsschutz

Bei dem (Nach-)Zulassungserfordernis handelt es sich um ein Verbot mit Erlaubnisvorbehalt⁸ und der Schutz der Artikel 12 Abs. 1 und 14 Abs. 1 GG gebietet, die Versagungsgründe nicht extensiv auszulegen.⁹ Die Unterlagen und das bewertende Sachverständigengutachten dienen der Begründung der tatbestandlichen Voraussetzungen und definieren diese nicht, sodass der fehlende Nachweis oder die unzureichende Begründung

der Zweckmäßigkeit der Dosierung nicht mit dem Fehlen des Wirksamkeitsnachweises gleichgestellt werden kann.

Mithin ist der Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit nicht aufgrund des Fehlens oder der unzureichenden Begründung der zweckmäßigen Dosierung als fehlend im Sinne von §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 1 AMG anzusehen.

2. Unzureichende Begründung der therapeutischen Wirksamkeit nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 AMG

Für § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 AMG, also für die Begründung der therapeutischen Wirksamkeit nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, gilt dieses Ergebnis – insbesondere in Anbetracht der Rechtsprechung –¹⁰ nicht uneingeschränkt.

a) Herleitung der Rechtsprechung

Das OVG NRW betrachtet – erst kürzlich wieder in seinem Urteil vom 22. 11. 2013 (Az. 13 A 692/10)¹¹ – den hinreichenden Nachweis der zweckmäßigen Dosierung als notwendigen Bestandteil der Begründung der therapeutischen Wirksamkeit nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Sinne von § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 AMG.¹²

Diese Auslegung gründet auf den inhaltlichen Anforderungen des § 24 Abs. 1 Satz 1 und Satz 2 Nr. 3 AMG an die den Zulassungsunterlagen beizulegenden klinischen Sachverständigengutachten.

Nach § 24 Abs. 1 Satz 1 und Satz 2 Nr. 3 AMG muss sich aus diesen ergeben, ob die beantragte Dosierung zweckmäßig ist. § 24 Abs. 1 Satz 1 AMG wiederum verweist auf die nach § 22 Abs. 2 AMG dem Zulassungsantrag beizufügenden Unterlagen, insbesondere auf die für den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit relevanten klinischen Prüfungen.

„Den nach § 22 Abs. 1 Nr. 15, Abs. 2 und 3 und § 23 erforderlichen Unterlagen sind Gutachten von Sachverständigen beizufügen, in denen die Kontrollmethoden, Prüfungsergebnisse und Rückstandsnachweisverfahren zusammengefasst und bewertet werden. Im Einzelnen muss aus den Gutachten insbesondere hervorgehen: [...] aus dem klinischen Gutachten, ob das Arzneimittel bei den angegebenen Anwendungsgebieten angemessen wirksam ist, ob es verträglich ist, ob die vorgesehene Dosierung zweckmäßig ist und welche Gegenanzeigen und Nebenwirkungen bestehen“

7 Heßhaus in: Spickhoff, Medizinrecht, 1. Auflage 2011, AMG § 25 Entscheidung über die Zulassung, Rn. 11.

8 Vgl. Denninger, Grenzen der Auflagenbefugnis im arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren, PharmR 2009, 327 (328).

9 Vgl. ebenda; Heßhaus in: Kügel/Müller/Hofmann, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, AMG § 105, Rn. 50.

10 OVG NRW, Urt. v. 22. 11. 2013, Az. 13 A 692/10, Rn. 51; 22. 09. 2011, Az. 13 A 1802/08, Rn. 44; 07. 10. 2009, Az. 13 A 2408/08, Rn. 49; sowie Beschlüsse v. 14. 08. 2009, Az. 13 A 2335/07, Rn. 22; 20. 01. 2009, Az. 13 A 4306/06, Rn. 8.

11 OVG NRW, Urt. v. 22. 11. 2013, Az. 13 A 692/10, Rn. 51.

12 OVG NRW, Urt. v. 22. 09. 2011, Az. 13 A 1802/08, Rn. 44; 07. 10. 2009, Az. 13 A 2408/08, Rn. 49; sowie Beschlüsse v. 14. 08. 2009, Az. 13 A 2335/07, Rn. 22; 20. 01. 2009, Az. 13 A 4306/06, Rn. 8.

Zusammenfassend ergibt sich somit aus dem Erfordernis des § 22 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 AMG, eine klinische Prüfung einzureichen und den inhaltlichen Anforderungen des vorzulegenden Sachverständigengutachten nach § 24 Abs. 1 Satz 1 und Satz 2 Nr. 3 AMG (Wirksamkeit und Zweckmäßigkeit der Dosierung), dass die Begründung der therapeutischen Wirksamkeit gemäß § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG den Nachweis der Zweckmäßigkeit der Dosierung umfasst.¹³

b) Anwendbarkeit auf die vorliegende Fragestellung

Ohne diese Auslegung des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 AMG grundsätzlich in Frage zu stellen, bleibt dennoch zu untersuchen, ob diese Rechtsprechung auf eine Fallkonstellation, in der die therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels in der beantragten Dosierung nachgewiesen wurde, anwendbar ist und eine Versagung auf das Fehlen des Nachweises oder die unzureichende Begründung der Zweckmäßigkeit der Dosierung gestützt werden darf.

In diesem Sinne ist auch die Andeutung des OVG NRW in seinem Beschluss vom 20. 01. 2009 (Az. 13 A 4306/06) zu verstehen, wenn es offenlässt

„[ob] bereits das [...] vollständige Fehlen einer Begründung für die Zweckmäßigkeit der vorgesehenen Dosierung die Nachzulassung ausschließt [...]“¹⁴.

Bei der Beantwortung der Frage, ob eine Versagung auf §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 AMG gestützt werden kann, sind mehrere Aspekte zu unterscheiden.

Für eine rechtmäßige Versagung muss zunächst ein Versagungsgrund im Sinne von §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 AMG erfüllt sein und des Weiteren eine Auflagenerteilung ungeeignet sein, denn sonst dürfte die Zulassungsbehörde gemäß § 105 Abs. 5 Satz 4 AMG kein Mängelbeseitigungsverfahren betreiben und nach dessen Scheitern die Nachzulassung gemäß § 105 Abs. 5 Satz 2 AMG versagen, sondern müsste den Zulassungsbescheid mit einer Auflage verbinden (Vorrang der Auflagenerteilung).¹⁵

„Die zuständige Bundesbehörde hat in allen geeigneten Fällen keine Beanstandung nach Satz 1 erster Halbsatz auszusprechen, sondern die Verlängerung der Zulassung auf der Grundlage des Absatzes 5a Satz 1 und 2 mit einer Auflage zu verbinden, mit der dem Antragsteller aufgegeben wird, die Mängel innerhalb einer von ihr nach pflichtgemäßem Ermessen zu bestimmenden Frist zu beheben.“

Zudem müsste eine Versagung – wie jedes belastende Verwaltungshandeln – dem Telos der Ermächtigungsnorm und dem Verhältnismäßigkeitsgrundsatz genügen.

Die nachfolgende Diskussion der Rechtsprechung knüpft nicht an der allgemeinen Auslegung des Tatbestands des Versagungsgrundes an, sondern konzentriert sich darauf, ob der Telos der Ermächtigungsnorm im Lichte des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes die Versagung in der zugrunde liegenden Konstellation bezweckt oder die Versagungsermächtigungsnorm insgesamt ausnahmsweise teleologisch zu reduzieren ist.

Damit eine Versagung der Nachzulassung auf §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 AMG gestützt werden kann, wird zumindest zu fordern sein,

1. dass der Telos bzw. in diesem Fall die regulatorische Schutzrichtung des Versagungsgrundes in der zu prüfenden Fallkonstellation berührt ist

oder

2. die Versagung in Anbetracht der Schwere des Mangels verhältnismäßig wäre.

aa) Telos des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG, Bezug zur therapeutischen Wirksamkeit

Telos des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG ist es, die therapeutische Wirksamkeit zugelassener Arzneimittel sicherzustellen.

Der Versagungsgrund des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 AMG erlaubt ausdrücklich die Versagung der (Nach-)Zulassung, wenn die therapeutische Wirksamkeit nicht hinreichend begründet ist.

„Die therapeutische Wirksamkeit ist nach der ganz herrschenden Auffassung in der Rechtsprechung jedenfalls dann *unzureichend begründet*, wenn sich aus dem vorgelegten Material nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht ergibt, dass die Anwendung des Arzneimittels zu einer größeren Zahl an therapeutischen Erfolgen führt als seine Nichtanwendung [...]“

Die nach der zweiten Alternative erforderliche Begründung der therapeutischen Wirksamkeit muss sich dementsprechend auf die *Ursächlichkeit* zwischen der Anwendung des Arzneimittels und dem therapeutischen Ergebnis beziehen, d. h. die Anwendung des Arzneimittels muss Grund für den Heilungserfolg sein.¹⁶

Das heißt, dass die wirksamkeitsbezogenen Unterlagen und bewertenden Sachverständigengutachten in das Erfordernis der Begründung nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse hineingelesen werden, um die Ursächlichkeit für den Heilungserfolg zu begründen.

In der zugrunde zu legenden Fallkonstellation ist aber nicht die therapeutische Wirkung in Bezug auf eine bestimmte Dosierung streitig, also ob das Arzneimittel „im beanspruchten Indikationsbereich [in der angegebenen Dosierung] therapeutische Wirkungen entfaltet [...]“¹⁷, sondern lediglich die Zweckmäßigkeit, also die Erforderlichkeit der Dosierung unter relationaler Inbezugnahme auf mögliche Alternativdosierungen, womit der in § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG angelegte Bezug zur therapeutischen Wirksamkeit vorliegend fehlt.

Für dieses Bezugsverhältnis spricht auch der Anhang der Arzneimittelpflichtrichtlinie. Dort fordert die Arzneimittelpflichtrichtlinie zum Beispiel unter 2. 5. (Klinische Übersicht), dass die klinische Übersicht verdeutlicht, inwiefern die

¹³ Ebenda.

¹⁴ OVG NRW, Beschluss. v. 20. 10. 2009, Az. 13 A 4306/06, Rn. 11.

¹⁵ Heßhaus in: Kügel/Müller/Hofmann, Arzneimittelgesetz, 1. Auflage 2012, AMG § 105, Rn. 53.

¹⁶ Mit weiteren Rechtsprechungsnachweisen: Kügel in: Kügel/Müller/Hofmann, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, AMG § 25, Rn. 41.

¹⁷ Heßhaus in: Spickhoff, Medizinrecht, 1. Aufl. 2011, AMG § 25 Entscheidung über die Zulassung, Rn. 11.

„Wirksamkeit und Unbedenklichkeit die vorgeschlagene Dosis und die Zielindikationen untermauern.“

Weiter heißt es unter 3.2.1. (Studien über die Pharmakologie und Wirksamkeit beim Menschen):

„Pharmakologiestudien beim Menschen sollten Informationen über die erwartete Wirkungsweise, die auf begründeten Endpunkten beruhende erwartete Wirksamkeit, die biologische Verteilung, die geeignete Dosis, zeitliche Planung und Methode der Verabreichung oder die Verwendungsmodalitäten liefern, die bei Wirksamkeitsstudien wünschenswert sind.“

Der vorrangige Zweck des § 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 AMG – der der Umsetzung des Artikels 8 RL 2001/83/EG dient¹⁸ – und dessen Vorgaben in der Auslegung des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 bedeutsam sind, besteht darin,

„die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels darzustellen unter Schilderung der Nebenwirkungen und festgestellter Wechselwirkungen.“¹⁹

Diese vorrangige Zielsetzung ist auch bei der Auslegung des Versagungsgrundes zu berücksichtigen, zu dessen Auslegung der § 24 Abs. 1 AMG gerade herangezogen wird.

Im Falle einer nachgewiesenen Unbedenklichkeit und Wirksamkeit eines Arzneimittels ist diese Zielsetzung nicht verfehlt.

Dagegen spricht auch nicht die Rechtsprechung des OVG NRW, denn in den Sachverhalten, die den Entscheidungen des OVG zugrunde lagen, war die therapeutische Wirksamkeit des Medikaments insgesamt streitig²⁰ und/oder nicht in Bezug auf eine konkrete Dosierung nachgewiesen.²¹

Dieser Unterschied ist in der diskutierten Fallkonstellation signifikant, weil die Notwendigkeit des Nachweises der zweckmäßigen Dosierung in § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 AMG in Bezug (Abhängigkeit) zur Begründung der therapeutischen Wirksamkeit steht.

Entsprechend hielt das OVG NRW in einem in der Dosierungsfrage vergleichbaren Nachzulassungsfall in Bezug auf § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 AMG fest, dass „die Dosierung als Bindeglied zwischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels im Grundsatz geeignet sein [muss], die beanspruchten therapeutischen Erfolge zu erzielen [...]“²²

Obwohl der Senat einschränkend ausführte, dass die Dosierung „wegen der mit der Anwendung von Arzneimitteln potentiell verbundenen Risiken nicht über das erforderliche Maß hinausgehen“²³ darf, kam er dennoch zu dem Ergebnis, dass, wenn „eine hinreichende Bewertung der Wirksamkeit gewährleistet ist [,] [...] weitere Studien in Form von Dosisfindungsstudien nicht beizubringen sind.“²⁴

Hierbei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass die Versagungsgründe des § 25 Abs. 2 AMG die Berufsfreiheit (Artikel 12 Abs. 1 GG) und die Eigentumsfreiheit (Artikel 14 Abs. 1 GG) des betroffenen Arzneimittelherstellers massiv einschränken²⁵ und folglich restriktiv auszulegen sind, um die Schwelle für eine Versagung nicht zu stark herabzusenken.

bb) Versagung in Anbetracht der Schwere des Mangels unverhältnismäßig

Die oben bereits angesprochenen grundrechtlichen Implikationen lassen mit Blick auf die Besonderheiten des Nachzulassungsverfahrens daran zweifeln, ob eine Versagung gemäß §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 AMG allein aufgrund unzureichender Begründung der Zweckmäßigkeit der Dosierung – auch bei Vorliegen des Tatbestands des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 AMG – insgesamt noch verhältnismäßig wäre.

Aus § 105 Abs. 5 Satz 4 AMG ergibt sich ausdrücklich, dass der Auflage in geeigneten Fällen gegenüber einem Mängelbeseitigungsverfahren Vorrang zu gewähren ist.²⁶ Entsprechend ist es übliche Praxis des BfArM, Nachzulassungsbescheide mit einer verhältnismäßigeren Auflage zu verbinden, statt die Zulassung insgesamt zu versagen.²⁷

Die Vorrangregelung zeigt den gesetzgeberischen Willen, eine möglichst verhältnismäßige Gestaltung des Nachzulassungsverfahrens zu gewährleisten und der Tatsache, dass der Antragssteller einen Rechtsanspruch auf Gewährung des begünstigenden Verwaltungsaktes hat, durch eine differenzierte Ausgestaltung des Zu- und Nachzulassungssystems des AMG Rechnung tragen zu wollen.²⁸

Der Vorzug der Auflage gegenüber dem Beanstandungsverfahren entspricht auch dem *effet utile* der unionsrechtlichen Nachzulassungsvorgaben²⁹ im Sinne einer Beschleunigung des Nachzulassungsverfahrens.³⁰

Ziel des Nachzulassungsverfahrens ist es, dass alle vor der Harmonisierung in den Mitgliedstaaten im Verkehr

18 Rehmann, Arzneimittelgesetz (AMG), 3. Aufl. 2008, § 24, Rn. 1.

19 Rehmann, Arzneimittelgesetz (AMG), 3. Aufl. 2008, § 24, Rn. 4.

20 OVG NRW, Urt. v. 22. 09. 2011, Az. 13 A 1802/08; Urt. v. 07. 10. 2009, Az. 13 A 2408/08; sowie Beschluss v. 20. 01. 2009, Az. 13 A 4306/06.

21 OVG NRW, Urt. v. 22. 09. 2011, Az. 13 A 1802/08, Rn. 19.

22 OVG NRW, Urt. v. 11. 02. 2009, Az. 13 A 385/07, Rn. 63.

23 Ebenda.

24 Ebenda, Rn. 62.

25 Denninger, Grenzen der Auflagenbefugnis im arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren, PharmR 2009, 327 (328).

26 Heßhaus in: Kügel/Müller/Hofmann, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, AMG § 105, Rn. 53.

27 Denninger, Grenzen der Auflagenbefugnis im arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren, PharmR 2009, 327 (330).

28 Vgl. ebenda (330).

29 Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten, ABl. 22 vom 9. 2. 1965, S. 369–373; Richtlinie 75/318/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimittelspezialitäten, ABl. L 147 vom 9. 6. 1975, S. 1–12; Zweite Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten, ABl. L 147 vom 9. 6. 1975, S. 13–22; vgl. auch Hofmann, Die Nachzulassung von Arzneimitteln nach der Zehnten Novelle zum Arzneimittelgesetz, NJW 2000, 2700 (2702).

30 Gawrich, Auswirkungen der 10. AMG-Novelle auf die Nachzulassung, PharmR 2001, 170 (170)

befindlichen Arzneimittel die in der RL 65/65/EWG³¹ und den nachfolgenden Richtlinien aufgestellten „Anforderungen an die Zulassung sowie den Nachweis der Wirksamkeit“³² nachträglich erfüllen.

Der Gesetzgeber verweist in § 105 Abs. 4f Satz 1 AMG auf die Versagungsgründe des § 25 Abs. 2 AMG und hat diese somit angeglichen³³, dennoch wäre eine verhältnismäßige Ausgestaltung des Verfahrens in Nachzulassungskonstellationen weder *contra legem* noch gegenläufig zu der Zielsetzung des Nachzulassungsvorhabens, alle in der EU vor der Harmonisierung im Verkehr befindlichen Arzneimittel einem geordneten Nachzulassungsverfahren zuzuführen.³⁴ Zudem schreiben Art. 24 RL 65/65/EWG³⁵ und die ablösenden Richtlinien den nationalen Gesetzgebern die konkrete verfahrensrechtliche Ausgestaltung bei Mängeln nicht vor.

Es ist dabei trotz Angleichung der Versagungsvoraussetzungen zu berücksichtigen, dass die Nachzulassung Arzneimittel betrifft, die im Gegensatz zu „neuen“ Arzneimitteln bereits in den Verkehr gebracht wurden, und deswegen die Nachzulassung in § 105 AMG eine spezielle gesetzliche Regelung erfahren hat.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass eine Versagung der Nachzulassung nach §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 AMG mit Blick auf den Telos des Versagungsgrundes unverhältnismäßig wäre, wenn der Antragsteller die therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachgewiesen hat.

III. Kein Auflagenermessen nach § 105 Abs. 5a) Satz 2 Var. 2 AMG

Die Zulassungsbehörde „kann“ gemäß § 105 Abs. 5a Satz 1 AMG einen Nachzulassungsbescheid mit einer Auflage verbinden, womit die Auflagenerteilung nach dem Wortlaut eine Ermessensentscheidung darstellt:

„Die zuständige Bundesoberbehörde kann die Verlängerung der Zulassung nach Absatz 3 Satz 1 mit Auflage verbinden.“

Allerdings schließt § 105 Abs. 5a) Satz 2 Var. 2 AMG das Ermessen der Nachzulassungsbehörde, eine Auflage zu erteilen, aus, wenn gravierende Mängel der pharmazeutischen Qualität, der Wirksamkeit oder der Unbedenklichkeit vorliegen.

Grundsätzlich *spricht gegen eine Auflage zur Nachreichung des Nachweises der Zweckmäßigkeit der Dosierung nicht die Rechtsprechung des OVG, die die Dosierungsangaben wegen § 22 Abs. 1 Nr. 10 AMG als untrennbaren Bestandteil der Zulassung ansieht,³⁶ denn in der diskutierten Konstellation stünde die beantragte Dosierungsangabe im Sinne von § 22 Abs. 1 Nr. 10 AMG fest.*

Ein Nachreichen des fehlenden Nachweises oder weiterer Begründungen könnten durch eine Auflage der Nachzulassungsbehörde angeordnet werden, ohne wesentliche Bestandteile des Hauptverwaltungsakts (Zulassungsbescheid) wider der Beantragung (Teilversagung) oder außerhalb dessen zu regeln (rechtswidriger Zulassungsbescheid).

1. Gravierende Mängel im Sinne von § 105 Abs. 5a) Satz 2 Var. 2 AMG

Das Tatbestandsmerkmal der gravierenden Mängel ist nicht legaldefiniert.

Dem Wortlaut des § 105 Abs. 5a) Satz 2 lässt sich aber entnehmen, dass es sich um

„Mängel der pharmazeutischen Qualität, der Wirksamkeit oder der Unbedenklichkeit“

handeln muss.

Allerdings trifft § 105 Abs. 5a) Satz 2 Var. 2 AMG keine weiteren Aussagen zu den Bewertungsmaßstäben, die zur Qualifizierung eines Mangels als gravierend führen.

Aus der Teleologie dieser Ermessenseinschränkung ergibt sich allerdings, dass Mängel dann als gravierend anzusehen sind,

„[...] wenn es um Mängel geht, deren Gewicht und Tragweite die Anwendung des Auflageverfahrens ausschließen. Die Mängel müssen mithin so gravierend sein, dass es ausgeschlossen ist, die Nachzulassung zu erteilen, bevor sie beseitigt sind.“³⁷

2. Fehlender oder unzureichender Nachweis der Zweckmäßigkeit der Dosierung kein gravierender Mangel im Sinne von § 105 Abs. 5a) Satz 2 Var. 2 AMG

Der fehlende oder unzureichende Nachweis der Zweckmäßigkeit der Dosierung selbst stellt keinen Mangel der pharmazeutischen Qualität, der Wirksamkeit oder der Unbedenklichkeit des Arzneimittels dar.

Anknüpfungspunkt der Auflagenbefugnis ist allerdings die Gewährleistung der pharmazeutischen Qualität, der Wirksamkeit oder der Unbedenklichkeit.

Es genügt, dass *„gravierende Bedenken gegen die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit“³⁸* bestehen.

Sollte also die Zulassungsbehörde aufgrund des fehlenden oder unzureichenden Nachweises Bedenken gegen die Zweckmäßigkeit der Dosierung haben und eine unzureichende Dosierung einen gravierenden Mangel im Sinne des § 105 Abs. 5a) Satz 2 Var. 2 AMG darstellen, so könnte die Zulassungsbehörde die Behebung dieses Mangels nicht durch eine Auflage durchsetzen, sondern wäre in der Auflagenbefugnis hinsichtlich dieses Mangels eingeschränkt.

Wie bereits ausgeführt, ist die therapeutische Wirksamkeit nicht mit der Zweckmäßigkeit der Dosierung

31 ABl. 22 vom 9. 2. 1965, S. 369–373.

32 Heßhaus in: Kügel/Müller/Hofmann, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, AMG § 105, Rn. 2.

33 Rehmann, Arzneimittelgesetz (AMG), 3. Auflage 2008, § 105 AMG, Rn. 17.

34 Heßhaus in: Kügel/Müller/Hofmann, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, AMG § 105, Rn. 1–3.

35 ABl. 22 vom 9. 2. 1965, S. 369–373

36 OVG NRW, Urt. v. 11.02.2009, Az. 13 A 385/07, Rn. 40–42.

37 Hofmann, Die Nachzulassung von Arzneimitteln nach der Zehnten Novelle zum Arzneimittelgesetz, NJW 2000, 2700 (2702).

38 Rehmann, Arzneimittelgesetz (AMG), 3. Aufl. 2008, § 105, Rn. 20.

gleichzustellen, sondern letztere dient im AMG lediglich der Begründung der therapeutischen Wirksamkeit.

Zudem ist unabhängig von dieser terminologischen Differenzierung in der zugrunde liegenden Konstellation die therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachgewiesen.

In so einem Fall kann nicht von einem Mangel der therapeutischen Wirksamkeit im Sinne von § 105 Abs. 5 a) Satz 2 Var. 2 AMG gesprochen werden, wenn auch die Zweckmäßigkeit der Dosierung Bestandteil des klinischen Sachverständigengutachtens gemäß §§ 24 Abs. 1 Satz 1 und Satz 2 Nr. 3 AMG ist.

Bei der Auslegung dieser Beschränkung der Auflagenbefugnis ist auch zu berücksichtigen, dass es sich um eine Ausnahmenvorschrift handelt, die entsprechend restriktiv ausgelegt werden muss. Nicht nur kann die Behörde eine Auflage erteilen, sondern das Auflageverfahren ist gemäß § 105 Abs. 5 Satz 4 AMG grundsätzlich vorrangig gegenüber dem Mängelbeseitigungsverfahren (Vorrang der Auflagenerteilung).³⁹ Diese gesetzliche Wertung würde unterlaufen, wenn die „Rückausnahme“ (gravierende Mangel) zu weit ausgelegt würde.

Zudem handelt es sich bei § 105 AMG bzw. der Nachzulassung um eine Übergangsregelung, die auch der Tatsache Rechnung trägt, dass vor dem Beginn der Nachzulassungen andere Nachweispflichten bestanden und pharmazeutische Studien entsprechend gestaltet oder nicht vorgenommen wurden.⁴⁰

In Anbetracht der Tatsache, dass „Altarzneimittel“, die sich für eine Nachzulassung qualifizieren, bereits im Verkehr waren und zudem in der zugrunde liegenden Konstellation die therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachgewiesen wäre, erscheint die Qualifizierung des fehlenden Zweckmäßigkeitsnachweises als gravierender Mangel unangemessen, wobei nicht auszuschließen, dass die unzureichende Begründung der Zweckmäßigkeit im Einzelfall derart wesentlich ist, dass eine Nachzulassung aufgrund gravierender Mängel nicht gewährt werden kann.

Damit ist der fehlende Nachweis der Zweckmäßigkeit der Dosierung bei nachgewiesener therapeutischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit grundsätzlich nicht als gravierender Mangel im Sinne von § 105 Abs. 5 a) Satz 2 Var. 2 AMG anzusehen.

IV. Pflicht zur Auflagenerteilung

Eine Pflicht zur Auflagenerteilung könnte nur dann bestehen, wenn die Pflicht zur Nachreichung (weiterer) Nachweise über die Zweckmäßigkeit der Dosierung Regelungsgegenstand einer Auflage gemäß § 105 Abs. 5 a) AMG sein könnte, also von der Auflagenbefugnis erfasst und das Ermessen der Behörde auf „Null“ reduziert wäre.

1. Grenzen der Auflagenbefugnis aus § 105 Abs. 5 und 5a AMG

Die Auflagenbefugnis der Zulassungsbehörde ergibt sich aus § 105 Abs. 5 a) Satz 1 AMG und besteht in den Grenzen des § 105 Abs. 5 a) Satz 2 AMG.

a) Gewährleistung der Anforderungen an die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit

Demnach kann die Zulassungsbehörde, wenn wie im zugrunde liegenden Fall § 28 Abs. 2 AMG nicht einschlägig ist, eine Auflage zur „Gewährleistung der Anforderungen an die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (§ 1)“⁴¹ erlassen.

Der Nachweis der Zweckmäßigkeit der Dosierung dient, wie bereits dargestellt, der Begründung der therapeutischen Wirksamkeit nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, wenn auch die unzumutbare Dosierung keinen gravierenden Mangel der therapeutischen Wirksamkeit darstellt (siehe unter III, Nr. 2). Die Verpflichtung zur Begründung der Zweckmäßigkeit oder Nachreichung weiterer Nachweise dient der Gewährleistung der therapeutischen Wirksamkeit eines Arzneimittels und ist somit von der Auflagenbefugnis des § 105 Abs. 5 a) Satz 1 AMG erfasst.

b) Geeignet für eine Auflage gemäß § 105 Abs. 5 Satz 4 AMG

Gemäß § 105 Abs. 5 Satz 4 AMG genießt das Auflagenverfahren Vorrang vor dem Mängelbeseitigungsverfahren in geeigneten Fällen.

Geeignet ist ein Fall, wenn nicht

„aufgrund erheblicher Mängel die Durchführung eines Mängelbeseitigungsverfahrens nach Abs. 5 tunlich ist oder die aufgetretenen Mängel zur Versagung der Zulassung zwingen, weil eine Behebung nicht möglich ist.“⁴²

Eine Versagung nach einem Mängelbeseitigungsverfahren wäre wie bereits dargestellt in der zugrunde liegenden Fallkonstellation unangemessen und ein geeigneter Fall für eine Auflage im Sinne von § 105 Abs. 5 Satz 4 gegeben, die den Antragssteller zur erstmaligen oder weiteren Begründung der Zweckmäßigkeit der Dosierung verpflichtet.

3. Pflicht zum Erlass des Nachzulassungsbescheides mit entsprechender Auflage zur Nachreichung

Dem Wortlaut des § 105 Abs. 5 a) Satz 1 AMG lässt sich – wie bereits ausgeführt – entnehmen, dass die Zulassungsbehörde den Nachzulassungsbescheid mit einer Auflage verbinden kann, also die Entscheidung grundsätzlich in ihrem Ermessen steht.

Allerdings hat das OVG NRW deutlich gemacht, dass aufgrund der belastenden Wirkung einer Auflage und der Auswirkungen auf die Berufs- und Eigentumsfreiheit aus Artikel 12 Abs. 1 und 14 Abs. 1 GG des Antragsstellers, dieses Ermessen durch das arzneimittelrechtliche Zulassungssystem konkretisiert ist und nicht

39 Heßhaus in: Kügel/Müller/Hofmann, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, AMG § 105, Rn. 53.

40 Vgl. Heßhaus in: Kügel/Müller/Hofmann, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, AMG § 105, Rn. 2.

41 Heßhaus in: Kügel/Müller/Hofmann, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, AMG § 105, Rn. 54.

42 Heßhaus in: Kügel/Müller/Hofmann, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, AMG § 105, Rn. 1–3.

nur als pflichtgemäßes Ermessen verstanden werden kann.⁴³

Diese Überlegungen sind aber in erster Linie auf die Abwehr rechtswidriger Auflagen gerichtet. Ein Zulassungsbescheid ohne Auflage ist für den Antragssteller günstiger als ein Zulassungsbescheid mit Auflage. In diese Handlungsrichtung ist also von einem weiteren pflichtgemäßen Ermessen der Zulassungsbehörde auszugehen (sofern keine entgegenstehenden rechtlich geschützten Interessen dieses Ermessens wiederum einschränken), sodass das behördliche Ermessen den allgemeinen Grenzen der Ermessensausübung unterliegt.

In Betracht käme in der zugrunde liegenden Konstellation, dass die Behörde ohne Auflage einen rechtswidrigen Zulassungsbescheid erließe, also die Ermessensgrenzen überschreiten würde.

Die Behörde ist bei der Ausübung ihres Ermessens an das Gesetz gebunden, sodass sie verbindliche Vorschriften nicht unbeachtet lassen darf.⁴⁴

Eine solche verbindliche Vorgabe stellt §§ 105 Abs. 4 Satz 2, 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 AMG dar. Aus §§ 105 Abs. 4 Satz 2, 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 AMG lässt sich ableiten, dass Antragssteller im Nachzulassungsverfahren ein Sachverständigengutachten vorlegen müssen, das den Anforderungen des § 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 AMG entspricht. Das Ermessen der Behörde erstreckt sich damit nicht auf das „Ob“ der Vorlage eines Sachverständigengutachtens durch den Antragssteller nach § 24 Abs. 1 AMG; dies entspricht insbesondere auch Artikel 8 RL 2001/83/EG, dessen Umsetzung § 24 Abs. 1 AMG dient.⁴⁵

Die Behörde darf somit den Zulassungsbescheid nur unter der Auflage erlassen, dass ein Sachverständigengutachten nachgereicht wird, aus dem sich die Zweckmäßigkeit der Dosierung ergibt, oder die Zweckmäßigkeit mit weiteren Unterlagen begründet wird.

4. Die Ausschlussfrist nach § 105 Abs. 4a AMG

Eine Auflage dürfte allerdings nur dann erlassen werden, wenn das Nachreichen eines Nachweises oder die Begründung der Zweckmäßigkeit nicht gesetzlich präkludiert ist.⁴⁶

Eine derartige Präklusion ist in der Ausschlussfrist des § 105 Abs. 4a Satz 4 AMG zu sehen.⁴⁷

Gemäß § 105 Abs. 4a Satz 1 AMG „erlischt die Zulassung, wenn die in den Sätzen 1 bis 3 genannten Unterlagen nicht fristgerecht eingereicht worden sind“.

Aus § 105 Abs. 4a Satz 1 AMG ergibt sich wiederum, dass die Unterlagen des § 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 AMG nach dem 01.02.2001 nicht mehr nachgereicht werden dürfen.

„Zu dem Antrag auf Verlängerung der Zulassung nach Absatz 3 [...] die Unterlagen nach § 22 Abs. 2 Nr. 2 und 3 sowie die Gutachten nach § 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 bis zum 1. Februar 2001 nachzureichen, soweit diese Unterlagen nicht bereits vom Antragsteller vorgelegt worden sind“.

Das Erfordernis der Bewertung der Zweckmäßigkeit der Dosierung im Sachverständigengutachten ergibt sich wie bereits ausgeführt aus § 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 AMG.

Mithin deutet der Wortlaut des § 105 Abs. 4a Satz 1 und 4 AMG darauf hin, dass das Nachreichen eines Sachverständigengutachtens im Sinne von § 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 AMG, das die Zweckmäßigkeit der Dosierung bewertet, nach dieser Ausschlussfrist⁴⁸ präkludiert ist.

Dieser Wortlaut ist aber im Hinblick auf die Teleologie des § 105 Abs. 4a AMG und im Sinne einer verhältnismäßigen formellen Vorlagepflicht auszulegen.

Zweck der Präklusionsvorschrift war es, die Nachzulassungsverfahren in Deutschland insgesamt abzuschließen und zu beschleunigen.⁴⁹

Der Telos dieser Präklusion besteht nicht darin, das Erlöschen der fiktiven Zulassungen in jedem Fall mangelhafter Unterlagen zu bewirken.

In einem Beschluss vom 27.05.2003 kommt das VG Köln zu dem Schluss, dass die Nichterfüllung der Vorlagepflicht von der inhaltlichen Mangelhaftigkeit der Unterlagen zu unterscheiden ist, weil dem Antragssteller sonst die Möglichkeit einer Nachreichung im Beanstandungsverfahren genommen und die fiktive Zulassung erlöschen würde.⁵⁰

Die Rechtsprechung des VG Köln ist im Sinne einer verhältnismäßigen Auslegung des § 105 Abs. 4a AMG zu interpretieren, die das regulatorische Gesamtgefüge (Versagung, Beanstandung, Auflage), dem eine mindestens gleichwertige gesetzgeberische Wertung zugrunde liegt, berücksichtigt.

Hat ein Antragssteller also klinische Gutachten im Sinne von § 24 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 AMG bis zum 01.02.2001 eingereicht, die – wenn auch mangelhaft – Begründungen der Dosierung enthalten, dann ist die formelle Vorlagepflicht des § 105 Abs. 4a AMG erfüllt. Fehlen solche gutachterlichen Stellungnahmen dagegen völlig, ist der Anwendungsbereich der Präklusionsvorschrift eröffnet, eine Auflage wäre rechtswidrig.

V. Ergebnisse

Eine Versagung kann nicht gemäß §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 1 AMG auf einen unzureichenden Nachweis der Zweckmäßigkeit der Dosierung gestützt werden.

Eine Versagung der Nachzulassung gemäß §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 AMG wäre unverhältnismäßig und damit rechtswidrig, wenn der Antragsteller die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in

43 BVerwG, Urt. v. 21.06.2007, Az. 3 C 39/06, Rn. 26; *Denninger*, Grenzen der Auflagenbefugnis im arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren, PharmR 2009, 327 (330).

44 *Sachs* in: Stelkens/Bonk/Sachs, Verwaltungsverfahrensgesetz, 8. Aufl. 2014, § 40 VwVfG, Rn. 82.

45 *Rehmann*, Arzneimittelgesetz (AMG), 3. Aufl. 2008, § 24, Rn. 1.

46 *Sachs* in: Stelkens/Bonk/Sachs, Verwaltungsverfahrensgesetz, 8. Aufl. 2014, § 40 VwVfG, Rn. 82.

47 *Heßhaus* in: Kügel/Müller/Hofmann, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, AMG § 105, Rn. 34.

48 Ebenda.

49 *Hofmann*, Die Nachzulassung von Arzneimitteln nach der Zehnten Novelle zum Arzneimittelgesetz, NJW 2000, 2700 (2701 und 2704).

50 *VwG Köln*, Beschluss vom 22. Mai 2003 – 24 L 674/0, PharmR 2003, 279 (280).

der beantragten Dosierung nachgewiesen hat, sofern der Antragssteller nicht gemäß § 105 Abs. 4a Satz 4 AMG präkludiert ist.

Die unzureichende Begründung der Zweckmäßigkeit der Dosierung bei nachgewiesener therapeutischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist grundsätzlich kein gravierender Mangel im Sinne von § 105 Abs. 5a) Satz 2 Var. 2 AMG.

Hat ein Antragssteller klinische Gutachten im Sinne von § 24 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 AMG bis zum 01.02.2001 eingereicht, die – wenn auch mangelhaft – Begründungen der Dosierung enthalten, dann ist die formelle Vorlagepflicht des § 105 Abs. 4a AMG erfüllt.

Fehlen solche gutachterlichen Stellungnahmen dagegen völlig, ist der Anwendungsbereich der Präklusionsvorschrift eröffnet, eine Auflage wäre rechtswidrig.

Daraus ergibt sich, dass die Zulassungsbehörde, wenn die formelle Vorlagepflicht des § 105 Abs. 4a AMG erfüllt ist, die Nachzulassung nicht gemäß §§ 105 Abs. 4f Satz 1, 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Var. 2 AMG versagen darf, sondern den Nachzulassungsbescheid mit einer

Auflage zur Nachreichung weiterer Unterlagen zur Begründung der Zweckmäßigkeit der Dosierung gemäß § 105 Abs. 5a Satz 1 AMG verbinden muss, wenn die therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachgewiesen ist.

Aus § 105 Abs. 5 Satz 4 AMG ergibt sich auch nach Maßgabe des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes der „Vorrang des Auflageverfahrens“ und die Verpflichtung des BfArM, bei nicht gravierenden Mängeln Auflagen anzuordnen.⁵¹

Eine Versagung der Zulassung entgegen dieser ausdrücklichen gesetzlichen und darüber hinaus dem Verhältnismäßigkeitsgrundsatz geschuldeten Prioritätsentscheidung würde zur Rechtswidrigkeit eines Versagungsbescheids führen.

51 *Hefßhaus* in: *Kügel/Müller/Hofmann*, Arzneimittelgesetz, 1. Aufl. 2012, AMG § 105, Rn. 53.

Anschrift für die Verfasser:

Univ.-Prof. Dr. iur. Christian Koenig, LL.M.

Langer Grabenweg 53

53175 Bonn

E-Mail: profkoenig@gmx.de

Peter v. Czettritz und Tanja Strelow

Arzneimittelmuster auch für Apotheker?

I. Einleitung

Der Beitrag „Dürfen unverkäufliche Arzneimittelmuster an Apotheker abgegeben werden? von Kozianka und Dietel in PharmR 1/2014, S. 5 ff., gibt Anlass, sich nochmals mit der Thematik zu befassen, denn dem dort festgehaltenen Ergebnis, „dass die Abgabe von Arzneimittelmustern an Apotheker durch §§ 43, 47 Abs. 1 AMG legitimiert ist“ und der Abgabe „§ 7 HWG und § 47 Abs. 3 AMG ... ebenso wenig entgegen [stehen] wie Artikel 96 Abs. 1 des Gemeinschaftskodex“, kann nicht zugestimmt werden.

Den Autoren ist zuzugeben, dass es heute keinen nachvollziehbaren Anlass (mehr) gibt, zwischen der Musterabgabe an Ärzte bzw. den anderen in § 47 Abs. 3 AMG genannten Empfängern, und Apothekern andererseits, zu differenzieren. Zu sehr hat sich der Arzneimittelmarkt seit Einführung der Musterregelung im AMG gewandelt. Wurden früher Arzneimittel überwiegend durch ärztliche Verschreibung zu Lasten der GKV verordnet und vom Apotheker abgegeben, hat heutzutage der Marktanteil nicht verschreibungspflichtiger und nicht erstattungsfähiger Arzneimittel, die vom Apotheker ohne vorherige ärztliche Konsultation abgegeben werden, deutlich zugenommen. In diesem Segment hat der Apotheker die Beratungsfunktion übernommen, die früher ausschließlich von Ärzten ausgeübt wurde. Hier ist insbesondere den Autoren des Beitrages zuzustimmen, dass die Auffassung von Miller¹ abzulehnen ist, wonach der Apotheker sich anhand der bei ihm vorhandenen Arzneimittel ein Bild machen könne. Tatsächlich ist die Verkaufsware nicht dazu bestimmt, dass der Apotheker diese testet oder sich sonst damit vertraut macht. Es sprechen daher gute Gründe dafür, dass sich der beratende Apotheker ebenso wie der Arzt anhand unverkäuflicher Arzneimittelmuster ein Bild von den

Präparaten und Neuerscheinungen machen kann, so wie es grundsätzlich Sinn und Zweck der Arzneimittelmusterregelung ist.

Wie nachfolgend dargestellt wird, ist hierfür jedoch ein Handeln des (europäischen) Gesetzgebers gefordert, da nach geltender Rechtslage die Arzneimittel-Muster-Abgabe nicht an Apotheker vorgesehen und daher unzulässig ist.

II. Die gesetzliche Regelung der Musterabgabe

Zutreffend stellen die Autoren einleitend fest, dass in Rechtsprechung und Literatur durchweg die Auffassung vertreten wird, § 47 Abs. 3 und 4 AMG regeln die Abgabe von Arzneimittelmustern gegenüber jedermann abschließend, so dass diese in dem dort geregelten Umfang und unter Einhaltung der dort vorgeschriebenen Modalitäten ausschließlich an Ärzte und die anderen dort genannten Personen bzw. Betriebe abgegeben werden dürfen, nicht jedoch an Apotheker. Insoweit wird § 47 Abs. 3 AMG nach (zutreffender) herrschender Auffassung in Literatur und Rechtsprechung als *Lex specialis* gegenüber § 47 Abs. 1 AMG, der die allgemeine Belieferung von Apotheken mit Arzneimitteln vorsieht, angesehen.

Diese Auffassung ist auch – entgegen der von Kozianka und Dietel vertretenen Meinung – sowohl vom eindeutigen Wortlaut des § 47 AMG als auch der systematischen Stellung und dem ursprünglichen Gesetzeszweck gedeckt. Die von den Verfassern aufgeworfene Frage, warum eine Musterabgabe an Apotheker heutzutage unzulässig sein soll, ist mehr als berechtigt, macht die Musterabgabe an Apotheker nach geltendem Recht

1 *Miller* in *Kügel/Müller/Hofmann*, Arzneimittelgesetz, § 47, Rn. 65.