



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Zulassungsverfahren für Humanarzneimittel
in der EU und Österreich“

Verfasser

Martin Trummer

angestrebter akademischer Grad

Magister der Sozial- und Wirtschaftswissenschaften
(Mag. rer. soc. oec.)

Wien, im Mai 2010

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 157

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Internationale Betriebswirtschaft

Betreuer:

Univ.-Prof. Dr. Helmut Ofner, LL.M.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Zielsetzung der Arbeit und Methode.....	2
3. Begriffsglossar	3
3.1. Arzneimittel.....	3
3.1.1. Unterschiede zum Medizinprodukt	6
3.2. Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan-Arzneimittel).....	7
3.2.1. Anreize durch die VO (EG) Nr. 141/2000.....	9
3.2.2. Verlust der Sonderstellung	10
3.3. Generikum.....	10
3.3.1. Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz.....	11
3.3.2. Generika versus Biosimilars.....	12
3.4. Klinische und nichtklinische Studien.....	13
3.5. Pharmakovigilanz.....	17
3.5.1. Datensammlung.....	18
3.5.2. Verpflichtungen für die pharmazeutische Industrie	18
3.5.3. Erfassung von Pharmakovigilanzmeldungen	20
4. Organisatorische Beschreibung der Zulassungsstellen	21
4.1. EMA – die Europäische Arzneimittelagentur.....	21
4.1.1. Historie und rechtliche Grundlagen zur Errichtung	21
4.1.2. Organisationsschema.....	21
4.1.3. Finanzierung.....	26

4.1.4. Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP).....	28
4.2. AGES – Österreichs Zulassungsstelle für Arzneimittel	28
4.2.1. Entstehung und Grundlagen der AGES.....	29
4.2.2. Organisationsschema.....	30
4.2.3. Geschäftsbereich PharmMed.....	30
4.2.4. Finanzierung.....	31
4.2.4.1. Teilfinanzierung durch Gebühren.....	31
4.2.4.2. Teilfinanzierung durch öffentliche Mittel	32
4.2.5. Das Verhältnis der AGES zum BASG.....	33
4.2.6. Aufgaben	33
5. Gemeinschaftliche Zulassung (Zentralisiertes Verfahren – CP)	34
5.1. Rechtliche Basis	34
5.2. Gründe für die Einführung eines Gemeinschaftsverfahrens	34
5.3. Persönliche Voraussetzungen des Antragstellers.....	35
5.4. Zulassungspflicht	35
5.4.1. Verpflichtende Zulassung	35
5.4.2. Fakultative Zulassung	36
5.5. Ablauf des Zulassungsverfahrens.....	37
5.5.1. Vorabinformation.....	38
5.5.2. Entscheidung über die Zulassung nach VO (EG) Nr. 726/2004	40
5.5.3. Der Zulassungsantrag	40
5.5.4. Das Dossier	40
5.5.5. Prüfung des Dossiers durch die EMA	41
5.5.6. Beginn der wissenschaftlichen Beurteilung durch das CHMP	43
5.6. Beschleunigter Verfahrensablauf bei öffentlichem Interesse	44

5.7. Unterschiede bei der Zulassung von Generika.....	44
5.7.1. Generika-Zulassungsantrag.....	45
5.8. Kosten des Zentralisierten Verfahrens.....	46
5.8.1. Gebührenregelungen für KMU	47
5.8.2. Gebührenanreize bei der Zulassung von Orphan-Arzneimitteln.....	48
5.9. Zulassungsentscheidung.....	48
5.9.1. Rechtsfolgen einer erteilten Zulassung	49
5.9.1.1. Sonderform: bedingte Zulassung	51
5.9.1.2. Verfall bei Nicht-Inverkehrbringen	52
5.9.2. Konsequenzen einer versagten Zulassung.....	52
5.10. Verlängerung einer aufrechten Zulassung	53
5.10.1. Antrag auf Verlängerung	53
5.10.2. Inhalt des klinischen Expertenstatements	56
5.10.3. Inhalt des Statements des Qualitätsexperten	57
5.10.4. Inhalt des nichtklinischen Expertenstatements	58
5.10.5. Beurteilung durch den Ausschuss CHMP	58
5.10.6. Entscheidung der Kommission.....	60
6. Zulassungsverfahren auf Basis der RL 2001/83/EG	60
6.1. Gründe für die Erlassung der Richtlinie.....	60
6.2. Österreichische Umsetzung der Richtlinie.....	61
6.3. Anwendungsbereiche der einzelnen Verfahren	61
6.4. Nationales Genehmigungsverfahren nach § 7 ff AMG.....	62
6.4.1. Zulassungspflicht	63
6.4.1.1. Ausnahmen von der Zulassungspflicht	64
6.4.2. Persönliche Voraussetzungen des Antragstellers.....	65

6.4.3. Wissenschaftliche Beratung	65
6.4.4. Form des Zulassungsantrages.....	66
6.4.5. Inhalt des Zulassungsantrags.....	66
6.4.6. Bezugnehmende Zulassung gemäß § 10 ff AMG (Generika).....	68
6.4.6.1. Datenexklusivität.....	68
6.4.6.2. „Wesentliche Gleichartigkeit“ von Generikum und Originalprodukt	69
6.4.6.3. Zulassung des Originalproduktes	69
6.4.6.4. Folgen der Einstufung eines Produktes als Generikum	70
6.4.7. Zulassungsentscheidung national.....	70
6.4.8. Rechte und Pflichten aus der Zulassung	72
6.5. Dezentralisiertes Verfahren und Verfahren der gegenseitigen Anerkennung ..	72
6.5.1. Grundlagen.....	72
6.5.2. Anwendungsbereich	73
6.5.3. Reference Member State (RMS).....	73
6.5.4. Concerned Member State (CMS).....	74
6.5.5. Vorbereitende Aktivitäten.....	74
6.5.6. Einreichung des Zulassungsantrages.....	75
6.5.7. Ablauf der Verfahren	76
6.5.7.1. Überprüfungsphase des RMS.....	76
6.5.7.2. Start des Beurteilungsverfahrens.....	77
6.5.7.3. Überprüfung durch die CMS.....	78
6.5.8. Einschaltung der Koordinationsgruppe CMD(h)	79
6.5.9. Schiedsverfahren (Arbitration Procedure)	80
6.5.9.1. Beurteilung durch die EMA	81
6.5.9.2. Entscheidung durch die Kommission.....	82

6.5.10. Zulassungsentscheidung.....	83
6.5.11. Rechte und Pflichten aus der Zulassung.....	83
6.6. Kosten des nationalen Verfahrens, sowie bei DCP und MRP	84
7. Analyse	86
7.1. Vergleich der Zulassungsverfahren	86
7.2. Zulassungsstatistiken.....	89
7.3. Bedeutung der Generika in den einzelnen Zulassungsverfahren	93
7.4. Der Markt für Generika.....	96
7.4.1. Generika-Produktion aus Sicht der pharmazeutischen Industrie	96
7.4.2. Ausgabensenkungen mit Generika – der Erstattungskodex	97
7.4.2.1. Das Verhältnis Patentrecht – Erstattungskodex.....	99
7.4.3. Hindernisse zur Generikaproduktion aus Sicht der Produzenten.....	100
7.4.3.1. Markthindernisse	100
7.4.3.2. Regulatorische Hindernisse.....	101
8. Rückblick und Ausblick	103
9. Quellenverzeichnis	106
10. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	113
11. Abkürzungsverzeichnis.....	114
12. Anhang	116
12.1. Zusammenfassung / Abstract.....	116
12.2. Lebenslauf Martin Trummer	117

1. Einleitung

In unserer europäischen Wohlstandsgesellschaft sind wir mit einer steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung konfrontiert. Dies ist nicht zuletzt dem medizinischen Fortschritt zu verdanken. Krankheiten, die vor ein paar Jahrzehnten noch den fast sicheren Tod bedeutet hätten, können heutzutage bei rechtzeitiger Erkennung erfolgreich therapiert werden. Die Patienten haben Vertrauen in die hohe Qualität der erhältlichen Arzneimittel, was zu einem großen Teil auf das gestrenge Umfeld zurückzuführen ist: das höchste Gut ist das Wohl des Menschen, das es zu schützen gilt. Damit alle Bürger in der Europäischen Union die Möglichkeit haben, von Arzneimitteln zu profitieren, die auf hohem Niveau getestet wurden, hat sich die Europäische Union die bisher zersplitterten Märkte für Arzneimittel vorgenommen und unternimmt im Rahmen ihrer Rechtssetzungskompetenz Anstrengungen, um die Märkte aneinander anzugleichen, damit schlussendlich die Barrieren fallen und der gemeinsame Binnenmarkt auch für Arzneimittel Realität wird.

Durch dauernde Überprüfungen, durch Studien und Beobachtungen im freien Warenverkehr wird sichergestellt, dass die Produkte nicht nur wirksam sind, sondern auch das höchste Maß an Sicherheit erfüllen. Dieses Ziel ist nur erreichbar, wenn die Herstellung von Arzneimitteln immer am Puls der Zeit ist, und die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse Berücksichtigung finden. Um diese Selektion zu betreiben, so dass sich europäische Bürger auch weiterhin auf die Arzneimittel verlassen können, die sie zur Heilung oder Linderung ihrer Leiden einnehmen, müssen diese Produkte Zulassungsverfahren durchlaufen. Diese sind vielfältig ausgestaltet, teilweise existieren Überschneidungen in ihren Zuständigkeiten, dennoch hat jedes einzelne Verfahren seinen Platz.

Diese Zulassungsverfahren näher zu betrachten, das rechtlich-regulatorische Umfeld zu beleuchten, und anhand von Daten die Relevanz der Verfahren in Bezug auf die verschiedenen Arzneimittelgruppen deutlich zu machen – das ist der Anreiz, aus dem die vorliegende Arbeit entstanden ist.

2. Zielsetzung der Arbeit und Methode

Im Rahmen der Europäischen Union gibt es bei der Zulassung von Arzneimitteln, egal ob Human- oder Tierarzneimitteln, mehrere Wege um eine Genehmigung zu erhalten und das entsprechende Produkt in Verkehr bringen zu dürfen. Da es bei der Themenstellung unvermeidlich ist, dass in der Arbeit auf medizinische Fachausdrücke zurückgegriffen wird, soll der erste Teil der Arbeit wichtige Begriffe darstellen, sie erklären und gegebenenfalls voneinander oder von vermeintlich ähnlichen Begriffen abgrenzen.

Der nächste Fokus gilt den Behörden, die zur wissenschaftlichen Arbeit im Rahmen der Zulassungsverfahren berufen sind. Sowohl auf österreichischer als auch auf Gemeinschaftsebene werden die Zulassungsbehörden zuerst von ihrer Entstehung und ihren gesetzlichen Grundlagen beleuchtet. Des weiteren werden ihre Zuständigkeiten, die innere Organisation und ihre Finanzierung diskutiert.

Nach den begrifflichen Erläuterungen und den Darstellungen der relevanten Zulassungsbehörden beschäftigt sich der nächste Abschnitt der Arbeit mit der Beschreibung der Zulassungsverfahren. Die rechtliche Basis ihrer Existenz, auch die Gründe ihrer Einführung werden dargelegt. Die Prozesse der jeweiligen Zulassungsverfahren werden (teils mit graphischer Hilfe) aufbereitet. Wirtschaftlich sind die Kosten ein nicht zu unterschätzender Faktor bei der Zulassung von Arzneimitteln; sie werden einer Betrachtung unterzogen, wie auch die rechtlichen Folgen eines positiven Verfahrensabschlusses sowie eine allfällige Verlängerung befristeter Genehmigungen. Diese Verfahren werden, soweit Unterschiede für Originalpräparate und Generika bestehen, aus den jeweiligen Perspektiven betrachtet, sowohl auf Ebene der Europäischen Union als auch aus österreichischer Sicht.

Die Analyse der vorgestellten Verfahren sowie des Marktes für Arzneimittel bestimmt den darauf folgenden Abschnitt: nach dem Vergleich der Verfahren auf nationaler und Gemeinschaftsebene wird die Relevanz der einzelnen Verfahren anhand vorhandener Statistiken erörtert. Da Generika wirtschaftlich immer bedeutsamer werden, widmet sich ein Unterabschnitt ganz diesem Thema – er bespricht die Produktion seitens der pharmazeutischen Industrie, zeigt aus Sicht der öffentlichen Gesundheitsversorgung mögliche Potentiale generischer Produkte und unterzieht den Rechtsrahmen für die Ge-

nerika-Zulassung der Kritik.

Abschließend wird ein Ausblick auf mögliche künftige Entwicklungen auf dem Sektor der Arzneimittelzulassung gegeben sowie die zentralen Elemente der Arbeit zusammengefasst.

3. Begriffsglossar

3.1. Arzneimittel

Auf gemeinschaftlicher Ebene ist die Beschreibung, wie sie in Art 1 der Richtlinie 2001/83/EG^[1] (folgend EG-HumanarzneimittelRL genannt) zu finden ist, maßgeblich; das nationale österreichische Recht orientiert sich an der Definition im § 1 des Arzneimittelgesetzes.

Der gemeinschaftliche Arzneimittelbegriff umfasst „*Alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten bestimmt sind*“^[2] sowie auch „*alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die im oder am menschlichen Körper verwendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um entweder die menschlichen physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose zu erstellen.*“^[3] Die gemeinschaftliche Definition des Arzneimittels hat vor allem zum Zweck, unterschiedliche Einstufungspraktiken der einzelnen Mitgliedstaaten zu unterbinden.^[4] benötigte man in einem Staat eine Zulassung als Arzneimittel, um ein Produkt in Verkehr zu bringen, das in anderen Mitgliedstaaten frei erhältlich ist (z. B. als Lebensmittel), wäre dies als Maßnahme gleicher Wirkung unzulässig, da der freie Warenverkehr

[1] Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl. L 311 vom 28.11.2001, 67, zuletzt geändert durch die Richtlinie 2008/29/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. März 2008, ABl. L 81 vom 20.3.2008, 51 .

[2] Vgl. Art 1 Z 2 lit a EG-HumanarzneimittelRL.

[3] Vgl. Art 1 Z 2 lit b EG-HumanarzneimittelRL.

[4] Vgl. *Zeinhofer*, Zum Stand der Harmonisierung im europäischen Arzneimittelrecht am Beispiel von Knoblauchkapseln RdM 2008/45 80.

behindert werden würde.^[5]

In § 1 Abs 1 AMG^[6] werden Arzneimittel folgendermaßen beschrieben:

§ 1. (1) “Arzneimittel” sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die nach der allgemeinen Verkehrsauffassung dazu dienen oder nach Art und Form des Inverkehrbringens dazu bestimmt sind, bei Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen,

2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen zu lassen,

3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen,

4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder

5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Vergleicht man beide Definitionen miteinander, ergeben sich als zentrale Zwecke eines Arzneimittels die Heilung, die Prävention sowie die Diagnose von Krankheiten.

Arzneimittel sind einerseits Stoffe und Zubereitungen (nationale Definition im AMG) bzw. Zusammensetzungen (gemeinschaftliche Definition), andererseits umfassen sie auch Gegenstände, die an der Oberfläche oder innerhalb des Gegenstandes Arzneimittel enthalten; diese Gegenstände können sowohl für die innerliche als auch äußerliche Anwendung konzipiert sein.^[7]

Man kann diese Arzneimittel auch als Funktionsarzneimittel ansehen, sie haben eine nachgewiesene Wirkung. Die gewünschte Wirkung kann durch verschiedene Arten ein-

[5] Vgl. Zeinhofer, Harmonisierung 84.

[6] Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) BGBl Nr. 185/1983, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 146/2009 .

[7] Vgl. § 1 Abs 2 AMG.

treten:^[8]

- pharmakologisch: zwischen einem Stoff und dem Organismus entsteht eine Wechselwirkung, die den gewünschten Effekt hervorruft.
- immunologisch: es wird eine Wirkung durch eine Reaktion der körpereigenen Abwehrkräfte hervorgerufen.
- metabolisch: die Wirkung entsteht durch eine Reaktion des Stoffwechsels.

Von den Funktionsarzneimitteln, deren Wirkung objektiv bestimmbar ist,^[9] sind die Präsentationsarzneimittel zu differenzieren. Es lassen sich zwei Ausprägungen unterscheiden:

- ein Produkt wird als Arzneimittel ausgelobt, obwohl es von der Art seiner Wirkung her keines ist.^[10]
- der Durchschnittsbürger nimmt an, dass ein Produkt die Eigenschaften eines Arzneimittels aufweist, weil er es – obwohl nicht entsprechend ausgelobt – aufgrund seiner Präsentation (z. B. eine dementsprechend gestaltete Verpackung) für ein Arzneimittel hält.^[11]

In beiden Fällen liegt kein Arzneimittel Kraft pharmakologischer, immunologischer oder metabolischer Wirkung vor, dennoch werden sie aufgrund ihrer Präsentation als Arzneimittel behandelt. Die Einführung eines Präsentationsarzneimittelbegriffes hat primär mit Verbraucherschutz zu tun: der Patient darf von seinem Arzneimittel Wirksamkeit erwarten - wenn jedoch diese nicht gegeben ist, dennoch aber aufgrund der Auslobung anzunehmen ist, werden die betreffenden Produkte dem strengen Regime der Arzneimittelzulassung unterworfen, um die Erwartungshaltung der Verbraucher zu schützen und die missverständlich ausgelobten Produkte zu minimieren.^[12] Im Gegensatz zur Gruppe der Funktionsarzneimittel stehen hier subjektivere Kriterien im Vordergrund, da die allgemeine Verkehrsauffassung entscheidend ist.^[13]

[8] Vgl. Art 1 Z 2 lit b EG-HumanarzneimittelRL.

[9] Vgl. *Zeinhof*, Harmonisierung 82.

[10] Vgl. *Haas / Plank*, Arzneimittelgesetz. Verlag Österreich, 2008 46.

[11] Vgl. *Haas / Plank* (2008) 46 f.

[12] Vgl. *Zeinhof*, Harmonisierung 82.

[13] Vgl. *Zeinhof*, Harmonisierung 81 f.

Um als Arzneimittel einstuftungspflichtig zu sein, muss ein Produkt somit entweder die Merkmale eines Funktionsarzneimittels oder eines Präsentationsarzneimittels erfüllen.^[14]

Sowohl das AMG als auch die EG-HumanarzneimittelRL besitzen eine Klausel, gemäß der ein Produkt, das sowohl die Arzneimittel- als auch eine andere Definition erfüllt, sich den arzneimittelrechtlichen Vorschriften zu unterwerfen hat.^[15]

3.1.1. Unterschiede zum Medizinprodukt

Aufgrund der Definition eines Medizinproduktes gemäß Art 1 Abs 2 lit a der Medizinprodukte-RL^[16] ergibt sich die primäre Unterscheidung eines Medizinproduktes zu einem Arzneimittel in der Wirkungsweise: ein Medizinprodukt selbst hat weder pharmakologische, immunologische, noch metabolische Wirkung^[17] – es liegt somit eine Negativdefinition zum Arzneimittel vor.

Durch ein Arzneimittel kann ein Medizinprodukt in seiner Wirkung unterstützt werden. Das MPG^[18] enthält in § 5 Normen zur Abgrenzung von Medizinprodukten und Arzneimitteln. Ein Medizinprodukt unterliegt den Bestimmungen des MPG, wenn es zur Zeit der Abgabe kein Arzneimittel enthält, jedoch zur Anwendung eines Arzneimittels verwendet wird^[19] (z. B. eine leere Spritze: sie wird ohne Inhalt gekauft, dient aber dazu ein Arzneimittel in den Körper zu injizieren).

Bei Kombinationen aus Medizinprodukt und Arzneimittel, die ein einziges, einmalig verwendbares Produkt mit genau definiertem bestimmungsgemäßen Gebrauch sind, liegt kommt das AMG zur Anwendung, wenn die hauptsächliche Wirkung durch das Arzneimittel erreicht wird.^[20]

Sofern ein Medizinprodukt jedoch einen Stoff oder eine Zubereitung enthält, der alleine

[14] Vgl. *Zeinhofer*, Harmonisierung 81.

[15] § 1 Abs 3a AMG; Art 2 Abs 2 EG-HumanarzneimittelRL.

[16] Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte, ABl. L 169 vom 12.7.1993, zuletzt geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. September 2007, ABl. L 247 vom 21.9.2007.

[17] Vgl. Art 1 Abs 2 lit a letzter Satz RL 93/42/EWG.

[18] Bundesgesetz betreffend Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG) BGBl. Nr. 657/1996, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 143/2009.

[19] Vgl. § 5 Abs 1 MPG.

[20] Vgl. § 5 Abs 2 MPG.

als Arzneimittel einzustufen wäre, und der Wirkstoff die Wirkung des Gesamtproduktes lediglich unterstützt (die hauptsächliche Wirkung wird durch das Medizinprodukt erzielt), ist das MPG anzuwenden.^[21]

Beinhaltet ein Medizinprodukt einen Inhaltsstoff, der im Sinne der Medizinprodukte-RL aus menschlichem Blut gewonnen wurde,^[22] unterliegt es grundsätzlich dem MPG. Jedoch weisen *Haas* und *Plank* bei diesem Punkt besonders auf den Anwendungsvorrang des § 1 Abs 3a AMG hin, da ein Produkt dieser Art sowohl Medizinprodukt nach MPG als auch Arzneimittel nach AMG ist.^[23]

3.2. Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan-Arzneimittel)

Da der Entstehungsprozess eines Arzneimittels sehr zeitaufwendig und teuer ist, besteht von Seiten der pharmazeutischen Industrie ein Bestreben, sich besonders jenen Krankheiten anzunehmen, die in der Bevölkerung relativ weit verbreitet sind. Dies ist rein ökonomisch betrachtet auch vertretbar, da durch den Vertrieb eines zugelassenen Produktes die Forschung und Entwicklung vieler anderer Produkte mitfinanziert wird, die es z. B. nie zur Marktreife schaffen.^[24] Es ist jedoch evident, dass durch diesen wirtschaftlichen Druck viele Krankheiten unbehandelt bleiben, da ihre Verbreitung in der Bevölkerung nicht in ausreichendem Maß gegeben ist, um von der Industrie als „Markt“ wahrgenommen zu werden.^[25] Aus der Sicht der Europäischen Union darf es keine Wertigkeiten bei Menschen geben, ein Patient mit einem seltenen Leiden soll genau dasselbe Recht auf Therapie haben wie Patienten mit häufig auftretenden Leiden.^[26] Da jedoch das Geldargument eher gegen die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Leiden (orphan drugs) spricht, hat sich die EU Japan und die Vereinigten Staaten als Beispiel genommen, wo es ein Anreizsystem – die Entwicklung von orphan drugs – gibt. Gleich-

[21] Vgl. § 5 Abs 3 MPG.

[22] „*Derivat aus menschlichem Blut*“, § 2 Abs 5c MPG – dies kann eine Klassifizierung als Arzneimittel oder -bestandteil aus menschlichem Blut oder Blutplasma gemäß Art 1 Punkt 10 EG-HumanarzneimittelRL zur Folge haben.

[23] Vgl. *Haas / Plank* (2008) 63.

[24] Vgl. Erwägungsgrund 1 Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, ABl. L 18 vom 22.1.2000 .

[25] Vgl. Erwägungsgrund 2 EG-OrphanarzneimittelVO.

[26] Vgl. Erwägungsgrund 3 EG-OrphanarzneimittelVO.

zeitig ist die EU davon überzeugt, dass es für alle Beteiligten von Vorteil ist, wenn die notwendigen Maßnahmen zentral gesteuert werden, da es bei einem ohnehin kleinen Markt nicht sinnvoll erscheint, ihn nochmals in Nationalstaaten zu unterteilen. Dies ist der Grund, aus dem das Europäische Parlament und der Rat eine Verordnung erlassen haben, die sich dieser Thematik annimmt: die VO (EG) Nr. 141/2000 (folgend EG-OrphanarzneimittelVO).

Ein Antragsteller muss, damit sein Produkt als Arzneimittel für seltene Leiden anerkannt („ausgewiesen“) wird, die folgenden Nachweise erbringen:

„das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Gemeinschaft nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind oder das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines lebensbedrohenden Leidens, eines zu schwerer Invalidität führenden oder eines schweren und chronischen Leidens in der Gemeinschaft bestimmt ist und daß das Inverkehrbringen des Arzneimittels in der Gemeinschaft ohne Anreize vermutlich nicht genügend Gewinn bringen würde, um die notwendigen Investitionen zu rechtfertigen“^[27]

„...in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder daß das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird.“^[28]

Um aus dem Blickwinkel der EU der besonderen Priorität dieser Arzneimittelgattung Ausdruck zu verleihen, wurde mit der Verordnung ein eigener Ausschuss in der EMA eingerichtet, der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee on Orphan Medicinal Products – COMP).^[29]

[27] Vgl. Art 3 Abs 1 lit a EG-OrphanarzneimittelVO.

[28] Vgl. Art 3 Abs 1 lit b EG-OrphanarzneimittelVO.

[29] Vgl. Art 4 Abs 1 EG-OrphanarzneimittelVO.

Das COMP hat die Aufgabe, Anträge auf Zulassung zu prüfen, die unter dem Titel Arzneimittel für seltene Leiden beantragt werden.^[30] Wenn die Entscheidung positiv ausfällt, ist das Produkt als Arzneimittel für seltene Leiden anerkannt und der Antragsteller genießt die ihm dadurch erwachsenen Vorzüge. Da dem COMP ausgewiesene Experten angehören, ist es nach der Verordnung auch dazu berufen, die Kommission in Hinblick auf die künftige Politik zu diesem Thema zu unterstützen und zu beraten.^[31]

3.2.1. Anreize durch die VO (EG) Nr. 141/2000

Die Verordnung gewährt den Zulassungsinhabern eines Arzneimittels für seltene Leiden Vorteile gegenüber anderen Arzneimitteln. Diese Vorteile sind im Speziellen:

- erweiterte Marktexklusivität: sobald eine Zulassung für ein Arzneimittel gewährt wird, die nach dem Zentralisierten Verfahren oder über die Mitgliedstaaten als MRP oder DCP durchgeführt wurde,^[32] werden seitens der EU und deren Mitgliedstaaten keine Zulassungsanträge für ein ähnliches Produkt für denselben therapeutischen Zweck angenommen.^[33] Diese Regelung hat den Zweck, einem Marktteilnehmer die Möglichkeit zu bieten, seine Kosten durch alleinige Betreuung des Marktes zu decken, und den bisherigen Aufwand (zumindest teilweise) wieder einzuspielen.
- Förderungen: es besteht die Möglichkeit, gezielt in den Bereichen Forschung und Entwicklung zu fördern, ebenso kann es Förderungen im Rahmen des Zulassungsverfahrens geben (z. B. Gebührenstundungen, Gebührenerlässe). Da KMU Innovationsträger sind, die die Europäische Union besonders fördern will, wird

[30] Vgl. Art 4 Abs 2 lit a EG-OrphanarzneimittelVO.

[31] Vgl. Art 4 Abs 2 lit b-d EG-OrphanarzneimittelVO.

[32] Vgl. Art 8 Abs 1 EG-OrphanarzneimittelVO: in Bezug auf die „*Verfahren für die gegenseitige Anerkennung*“ wird von „*alle*“ Mitgliedstaaten gesprochen, d. h. es muss auch im Rahmen einer nicht zentral erfolgten Zulassung das Produkt in allen Mitgliedstaaten der Gemeinschaft zugelassen worden sein. Dies betrifft wiederum nur ältere Zulassungen – mit Inkrafttreten der VO (EG) Nr. 726/2004 wurden gemäß Punkt 4 des Anhangs die Arzneimittel für seltenen Leiden zwingend den Zulassungsbedingungen des Zentralisierten Verfahrens unterstellt.

[33] Vgl. Art 8 Abs 1 EG-OrphanarzneimittelVO: da hier die Zulassungsanträge ausdrücklich nicht angenommen bzw. ihnen bei Ausdehnung nicht stattgegeben wird, ist die faktische Marktexklusivität über einen Zeitraum gewährleistet, der länger als 10 Jahre andauert.

als Anreiz ausdrücklich die Forschungshilfe zu deren Gunsten genannt.^[34]

3.2.2. Verlust der Sonderstellung

Wenn bezüglich des Anreizes der Marktexklusivität nach fünf Jahren belegt werden kann, dass das Produkt zumindest so rentabel ist, dass es im Missverhältnis zur Marktexklusivität steht, oder alternativ die Kriterien zur Einstufung als Arzneimittel für seltene Leiden nicht mehr vorliegen, können die 10 Jahre auf sechs verkürzt werden.^[35]

Weiters übernimmt der Zulassungsinhaber mit der Gewährung der Anreize auch die Verpflichtung zur Lieferung in den benötigten Mengen. Sollte er diese Menge nicht liefern können, kann die Marktexklusivität aufgehoben werden.^[36] Ebenfalls wird die Marktexklusivität faktisch aufgehoben, wenn der Antragsteller einem Zweiten die Genehmigung zur Zulassung erteilt hat.^[37]

Da sich die Zulassungsverfahren immer der Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit der Produkte verschreiben, wird die Marktexklusivität auch dadurch beendet, wenn ein anderer Antragsteller nachweisen kann, dass sein Arzneimittel das bisher auf dem Markt befindliche in einem der Schlüsselkriterien übertrifft; die Ähnlichkeit mit dem bisher vermarkteten Produkt bewirkt in diesem Fall nicht die automatische Nichtannahme des Antrags.^[38]

3.3. Generikum

Der Begriff des Generikums wird in Art 10 Abs 2 lit b der EG-HumanarzneimittelRL definiert.

„...ein Arzneimittel, das die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung aus Wirkstoffen und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist und dessen Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel durch geeignete Bioverfügbarkeitsstudien

[34] Vgl. Art 9 Abs 1 EG-OrphanarzneimittelVO.

[35] Vgl. Art 8 Abs 2 EG-OrphanarzneimittelVO.

[36] Vgl. Art 8 Abs 3 lit b EG-OrphanarzneimittelVO.

[37] Vgl. Art 8 Abs 3 lit a EG-OrphanarzneimittelVO.

[38] Vgl. Art 8 Abs 3 lit c EG-OrphanarzneimittelVO.

nachgewiesen wurde...“

Daraus ergibt sich, dass ein Generikum vom Wirkstoff her identisch sein muss, jedoch trifft dies nicht auf die Hilfsstoffe^[39] zu.

3.3.1. Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz

Die EMA hat zur Vornahme von Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenztests einen Leit-faden erlassen.^[40]

Um die Gleichwertigkeit eines Generikums mit einem Originalprodukt im Hinblick auf Qualität zu vergleichen (und somit eine Rechtfertigung für das Übernehmen von Daten aus klinischen und nichtklinischen Versuchen zu erhalten), führt man Bioverfügbarkeitstests durch. Gesunde Testpersonen nehmen ein Arzneimittel zu sich, daraufhin wird die Konzentration des Wirkstoffes in ihrem Blut über einen bestimmten Zeitraum erfasst. In einer Messung über eine bestimmte Zeitperiode soll der Wirkstoffspiegel im Blut der Testperson zu 90 % innerhalb zu definierender Toleranzgrenzen sein;^[41] da es nicht messbar ist, wann ein Wirkstoff seinen eigentlichen Wirkungsort erreicht, wird die Aufnahme des Wirkstoffes im menschlichen Blut erfasst.^[42] Bei der Bioverfügbarkeit ist zwischen absolut und relativ zu unterscheiden: bei der absoluten Bioverfügbarkeit wird die intravenöse Dosierung als 100 % angenommen, sie wird mit einer anderen Dosierungsform verglichen. Die relative Bioverfügbarkeit hingegen definiert sich als der Vergleich zweier Darreichungsformen, wobei beide gleich sein können, aber keine intravenös.^[43]

Von der Bioverfügbarkeit zu unterscheiden ist die pharmazeutische Verfügbarkeit: während die Bioverfügbarkeit die Wirkstoffkonzentration im Blut über einen Zeitraum

[39] Hilfsstoffe sind inaktive Substanzen, die als Trägersubstanz benutzt werden, um den Wirkstoff an den vorgesehenen Ort der Wirkung zu bringen. Weiters sind Hilfsstoffe für die Form eines Arzneimittels verantwortlich und können ihm Stabilität verleihen. Als Beispiele seien Bindemittel für Tabletten und Konservierungsmittel zu nennen.

[40] *European Medicines Agency*, Scientific Guidelines for Human Medicinal Products - Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enfin.pdf> (01.12.2009).

[41] Vgl. *Haas / Plank* (2008) 160 f.

[42] Vgl. *Heinrich Heine Universität Düsseldorf*, <http://www-public.rz.uni-duesseldorf.de/~hafner/kinetikk.html> (19.11.2009).

[43] Vgl. *EMA*, Bioavailability Rz 70-82

misst, gibt die pharmazeutische Verfügbarkeit an, in welcher Konzentration und Geschwindigkeit ein Wirkstoff aus einer Arzneiform austritt.^[44]

Der Begriff Bioäquivalenz bedeutet, dass sowohl das Generikum als auch das Originalprodukt die gleiche Bioverfügbarkeit aufweisen (innerhalb einer Schwankungsbreite von 80 % - 120 % im Vergleich zum Originalprodukt)^[45].

3.3.2. Generika versus Biosimilars

Arzneimittel biologischen Ursprungs können nach Ablauf des Patentschutzes ebenfalls nachgebaut und in Verkehr gebracht werden.^[46] Dabei werden mittels gentechnischer Verfahren die Proteine neu kombiniert, um die Wirkungsweise der originalen Arzneimittel abzubilden. Die EMA bezeichnet solche Produkte nicht als Generika, sondern als Biosimilars; sie enthalten nicht, wie Generika, denselben Wirkstoff, sondern eine Nachahmung.^[47] Begrifflich wird dies dadurch unterstrichen, dass Biosimilars *ähnlich* sind oder *sein können*, nicht jedoch *ident* im Wirkstoff sind.^[48] Im direkten Vergleich kann man die Generika von den Biosimilars auch dadurch abgrenzen, dass Generika mittels chemisch-synthetischer Verfahren hergestellt werden.^[49]

Die zentrale Unterscheidung einer „wesentlichen Gleichartigkeit“ bei Generika weicht laut EMA hier einer bloßen „Ähnlichkeit“ bei Biosimilars, daher gelten für Biosimilars nicht die vereinfachten Zulassungsprozeduren, die für Generika existieren; die EMA hat zum Thema Biosimilar-Zulassung einen eigenen Leitfaden herausgegeben.

Ein wichtiges Argument zur differenzierten Behandlung von Biosimilars und Generika ist die Tatsache, dass der Wirkstoff von Biosimilars wesentlich komplexer aufgebaut ist; nicht jedes Protein lässt sich mit jedem Herstellungsprozess identisch nachbauen.^[50] Aus

[44] Vgl. *Chemgapedia*, Bioverfügbarkeit http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/13/vlu/kinetik/pharmakokinetik/pharmako_grundlagen.vlu/Page/vsc/de/ch/13/pc/kinetik/pharmakokinetik/grundlagen/bioverfuegbarkeit.vscml.html (19.11.2009).

[45] Vgl. EMA, Bioavailability RZ 371 f.

[46] *Österreichische Apothekerkammer*, Biosimilars sind keine Bio-Generika http://www.apotheker.or.at/internet/OEAK/NewsPresse_1_0_0a.nsf/agentEmergency!OpenAgent&p=00FA4C945B43CF3EC12573A1003007A4&fsn=fsStartHomeFachinfo&iif=0 (20.02.2010).

[47] Vgl. *Frank*, Biosimilars - Neuland für Behörden und Hersteller RdM-ÖG 2007/2 2.

[48] Vgl. *Frank*, Biosimilars 2.

[49] Vgl. *ÖAK*, Biosimilars.

[50] Vgl. *Frank*, Biosimilars 3.: „Der Prozess ist das Produkt“.

diesem Grund darf man nicht davon ausgehen, dass bei einem Wechsel der Herstellungsmethode das identische Protein am Ende der Herstellungskette steht, und somit die gleiche Wirkung entfaltet. Daher ist, im Gegensatz zu Generika, die Übernahme von klinischen und nichtklinischen Versuchsdaten nicht möglich;^[51] Biosimilars müssen daher die einzelnen Versuchsstadien nochmals durchlaufen.^[52]

Ein weiterer Unterschied zwischen Generika und Biosimilars besteht in der möglichen Auswahl der Zulassungsverfahren: während Generika, je nach Zweckbestimmung, in jedem Zulassungsverfahren zugelassen werden können, ist bei Biosimilars, wie auch bei allen anderen biologisch hergestellten Arzneimitteln, nur das Zentralisierte Verfahren gestattet.^[53]

Die Vergleichbarkeit von Generika und Biosimilars ist auch aus wirtschaftlicher Sicht nicht gegeben: die Findung geeigneter Zellen zum Nachbau bestehender Produkte ist aus Sicht der Forschung und finanziell wesentlich aufwendiger als der chemische Nachbau des Wirkstoffes eines Generikums.^[54]

Da Biosimilars eine recht neue Gattung der Arzneimittel darstellen, sind einige zentrale Fragestellungen bisher nicht abschließend gelöst worden: dies betrifft vor allem die Fragen, ob biotechnologisch hergestellte Originalprodukte durch Biosimilars ausgetauscht oder substituiert werden können, ohne dabei das Wohl der Patienten zu gefährden.^[55]

3.4. Klinische und nichtklinische Studien

Um die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels nachzuweisen, sind Versuchsdaten unerlässlich. Diese werden im Rahmen von eigenen Prüfungen bzw. Studien erhoben. Allgemein unterscheidet man zwischen klinischen und nichtklinischen Studien. Mit der AMG-Nov 2009 wurde die Anwendung der GCP^[56] ausdrücklich gesetzlich veran-

[51] Vgl. *ÖAK*, Biosimilars.

[52] Vgl. *Frank*, Biosimilars 3.

[53] Vgl. *Frank*, Biosimilars 3.

[54] Vgl. *Frank*, Biosimilars 3.

[55] Vgl. *Frank*, Biosimilars 3.; diese Diskussionen stellen sich nicht zuletzt durch den Unterschied *Ähnlichkeit* vs *Identität* der Wirksubstanzen. Nach *Frank* tendiert man auf Expertenebene derzeit zur Untersagung der Austauschbarkeit.

[56] en. *good clinical practice*, Gute Klinische Praxis – es soll der aktuelle Stand der Wissenschaft in die Prüfungen einfließen, vgl. *Zeinhofer*, Neue Entwicklungen im Arzneimittelrecht - Die AMG-Novelle

kert.^[57]

Es werden bei jedem Arzneimittel nichtklinische Studien durchgeführt. Diese sind pharmakologischer oder toxikologischer Natur, und werden – im Unterschied zu klinischen Studien – nicht am Menschen durchgeführt. Nichtklinische Daten können jedoch aus Tierversuchen gewonnen werden. Erst nach erfolgreichen nichtklinischen Versuchen kann man davon ausgehen, dass der Mensch durch das zu prüfende Produkt nicht geschädigt wird, erst dann sind klinische Versuche zulässig.

Die Versuche werden durch eine Ethikkommission überwacht,^[58] die das Recht auf Stellungnahme hat, wobei bei negativ ausfallender Stellungnahme das BASG verpflichtet ist, die Versuche zu verbieten, wenn die Ansichten der Ethikkommission nicht gebührend berücksichtigt werden.^[59] Im Sinne einer hinreichend transparenten Arbeit der Ethikkommission müssen deren Mitglieder sämtliche Verbindungen zur pharmazeutischen Industrie offenlegen, um Befangenheit vorzubeugen; ebenso haben sie dem BASG auf Verlangen Dokumente beizubringen und Auskünfte zu erteilen; wie auch z. B. ein Hersteller von Arzneimitteln, kann die Ethikkommission im Rahmen einer behördlichen Inspektion geprüft werden.^[60]

Unter einer klinischen Studie versteht man eine Anwendung eines Arzneimittels am Menschen. Um festzustellen, wie ein Wirkstoff im menschlichen Körper seine Wirkung entfaltet, wie er vom Körper aufgenommen und ausgeschieden wird, bedient man sich der klinischen Versuche. Die zweite zentrale Begründung für die Vornahme klinischer Versuche ist das Sicherheitsargument: ein Produkt muss ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen, um eine Chance auf Zulassung zu haben. Es gilt daher, die möglichen Nebenwirkungen zu dokumentieren (die grundsätzliche Schädigung des Menschen ist bereits mit der nichtklinischen Prüfung ausgeschlossen worden).

Klinische Versuche lassen sich allgemein in vier Phasen unterteilen:

2009 RdM 2009/134 208.

[57] Vgl. *Zeinhofer*, AMG-Novelle 2009 208.: davor war deren Anwendung nicht im Sinne eines „Leitprinzips“ zu verstehen, stattdessen war die Anwendung der GCP indirekt verankert.

[58] Vgl. § 2a Abs 6, § 32 Abs 1 Z 5 AMG.

[59] Vgl. § 40 Abs 4 AMG.

[60] Die umfassenden Transparenzbestimmungen wurden mit der AMG-Nov 2009 eingefügt; vgl. *Zeinhofer*, AMG-Novelle 2009 211.

- Phase I: Der Versuch wird an einem kleinen Personenkreis durchgeführt. Es werden erste Daten in Bezug auf Sicherheit gesammelt und mögliche Nebenwirkungen erfasst. Gleichzeitig wird durch die Tests der ersten Phase ein Dosierungsintervall festgestellt, in dem das Produkt für den Menschen nicht gefährlich ist.
- Phase II: Um die Wirksamkeit des Produktes zu erforschen und weitere Daten zur Sicherheit zu gewinnen, wird das Produkt an einem größeren Personenkreis erprobt als in Phase I. Hierbei wird die passende Behandlungsdosis ermittelt.
- Phase III: Das Produkt wird an eine große Anzahl von Testpersonen abgegeben; der große Personenkreis soll den Nachweis bringen, dass das Produkt tatsächlich wirksam ist, die in Phase II herausgefunden wurde.
- Phase IV: Nachdem ein Arzneimittel eine Zulassung erhalten hat, erfolgen weitere Studien, um die Wirksamkeit bei unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen zu dokumentieren. Da diese Phase üblicherweise Jahre dauert, gibt sie auch Gelegenheit, Nebenwirkungen zu erforschen, die bei einem Gebrauch über längere Zeit auftreten können.

Die folgende Tabelle soll die Versuchsphasen zum Überblick zusammenfassen:

Phase	Personen	Dauer	Hauptziel
0	ca. 10-15	Wochen	Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Tests mit subtherapeutischen Dosen, z. B. Microdosing
I	ca. 20-80	Wochen	Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Verträglichkeit und Sicherheit des Medikaments (auch als „First in Man“ / FIM bezeichnet)
II	ca. 50-200	Wochen bis Monate	Überprüfung des Therapiekonzepts (Proof of Concept, Phase IIa), Findung der geeigneten Therapiedosis (Dose Finding, Phase IIb), positive Effekte der Therapie sollten zu beobachten sein
III	ca. 200-10.000	Monate bis Jahre	Signifikanter Wirkungsnachweis (Pivotal Study) und Marktzulassung der Therapie; nach Marktzulassung werden laufende Studien dann zu IIIb-Studien
IV	ab ca. 1.000 bis Millionen	Jahre	Erfolge mit bereits zugelassenen Medikamenten in der zugelassenen Indikation. Zulassungsbehörden verlangen oftmals derartige Studien, z. B. zur Feststellung sehr seltener Nebenwirkungen, die erst in großen Patientenkollektiven erkennbar sind. Häufig werden Phase IV Studien aber auch zu Marketingzwecken verwendet

Tabelle 1: Phasenschema klinischer Versuche^[61]

Man kann auch eine Phase Null den vier Phasen voranstellen: man findet z. B. durch Dosierung kleinster Mengen heraus, wie das Produkt im menschlichen Körper aufgenommen, transportiert und vom Organismus weiterverarbeitet (und schlussendlich ausgeschieden) wird.

Ogleich erfolgreiche Versuche im Sinne der Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit unverzichtbar sind, besteht innerhalb der Europäischen Union Konsens, die Versuche auf ein notwendiges Minimum zu beschränken. Dies geschieht mit Blick auf die Würde jedes Lebewesens, dem eine nicht zwingend notwendige Teilnahme an einem Versuch nicht zuzumuten ist. Dieser Gedanke spiegelt sich auch teilweise bei der Gestaltung des Zulassungsverfahrens für Generika wider: bei gleichem Wirkstoff wird eine wesentliche Gleichartigkeit der Wirkungsweise angenommen, wodurch erneute Versu-

[61] Quelle: *Wapedia*, Klinische Studie [http://wapedia.mobi/de/Klinische Studie](http://wapedia.mobi/de/Klinische_Studie) (21.02.2010).

che als nicht notwendig angesehen werden könnten, da sie bereits für den Wirkstoff des Originalproduktes durchgeführt worden sind. Man kann sich also im Fall der Generika auf Studien zur Bioäquivalenz und Bioverfügbarkeit beschränken.

In Österreich müssen klinische Versuche vom BASG genehmigt werden; für gentechnisch hergestellte Arzneimittel ist zusätzlich zur Genehmigung durch das BASG auch eine Erlaubnis durch den Gesundheitsminister vorgeschrieben.^[62] So ein laufender klinischer Versuch nicht ordnungsgemäß beantragt wurde, kann er gestoppt oder abgebrochen werden.^[63]

3.5. Pharmakovigilanz

„Pharmacovigilance – The science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem.“ — World Health Organization^[64]

Um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu gewährleisten, müssen Arzneimittel permanent auf unvorhergesehene Wirkungen untersucht werden. Im Zuge der Zulassung wird anhand von Studien die Sicherheit und Wirksamkeit eines Produktes erforscht – Arzneimittelsicherheit ist aber ein kontinuierlicher Prozess, ein Produkt steht somit unter permanenter Überwachung.

Die Europäische Union hat die Bedeutung der Pharmakovigilanz erkannt, und hat sich zum Ziel gesetzt, dass ein schlagkräftiges Pharmakovigilanzsystem aufgebaut werden muss, damit Produkte, deren Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist, nicht mehr in Verkehr gebracht werden können, um dadurch die Gesundheit der Allgemeinheit zu schützen.^[65] Die Pharmakovigilanzbemühungen innerhalb der Europäischen Union werden

[62] Vgl. Zeinhofer, AMG-Novelle 2009 210.

[63] Vgl. Zeinhofer, AMG-Novelle 2009 210.

[64] *World Health Organization*, The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products <http://www.who.int/medicinedocs/collect/edweb/pdf/s4893e/s4893e.pdf> (26.12.2009) 7.

[65] Vgl. Erwägungsgrund 29 Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, ABl. L 136 vom 30.4.2004, 1, zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 470/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009, ABl. L 152 vom 16.6.2009, 11.

durch eigens eingerichtete Systeme unterstützt; die EMA koordiniert die Bemühungen der Mitgliedstaaten, um einen effizienten Informationsfluss zu gewährleisten, welcher der jeweiligen Zulassungsbehörde erlaubt, schnell und zielgerichtet auf Pharmakovigilanzinformationen zu reagieren. Dies kann im äußersten Fall den Verlust der Zulassung bedeuten.^[66]

3.5.1. Datensammlung

Von Seiten der Gemeinschaft besteht das Interesse, dass „*vermutete Nebenwirkungen*“ gemeldet werden.^[67] Eine Nebenwirkung wird dabei definiert als „*Eine Reaktion auf das Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Wiederherstellung, Korrektur oder Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden.*“.^{[68][69]}

Es werden alle Beteiligten im Gesundheitswesen dazu angehalten, Nebenwirkungen zu melden: die pharmazeutische Industrie, Ärzte und andere Angehörige der Gesundheitsberufe (z. B. Krankenpflegepersonal, Apotheker), sowie die Patienten selbst.^[70]

3.5.2. Verpflichtungen für die pharmazeutische Industrie

Im Rahmen der Pharmakovigilanz benötigt jeder Zulassungsinhaber eine Person, die für diese Aufgaben qualifiziert ist und Kraft ihrer Qualifikation die Verantwortung für die Pharmakovigilanzmaßnahmen übernimmt. Zu ihren Aufgaben zählt die laufende Betreuung und Errichtung von geeigneten Systemen und Prozessen, um Meldungen, die an das Unternehmen gehen, entgegenzunehmen, weiter zu bearbeiten, und sie anschließend an das gemeinschaftliche Pharmakovigilanzsystem zu melden.^[71] Da die Verantwortung

[66] Vgl. Erwägungsgrund 30 EG-ArzneimittelVO.

[67] Vgl. Art 22 EG-ArzneimittelVO Art 102 EG-HumanarzneimittelRL.

[68] Art 1 Z 11 EG-HumanarzneimittelRL.

[69] § 3 Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit und Frauen betreffend Pharmakovigilanzanforderungen und Pharmakovigilanzmeldungen (Pharmakovigilanz-Verordnung 2006 - PhVO 2006) BGBl. II Nr. 472/2005, zuletzt geändert durch BGBl. II Nr. 40/2009 .

[70] Vgl. Art 22 Abs 3 EG-ArzneimittelVO.

[71] Vgl. Art 23 lit a EG-ArzneimittelVO.

für ein Arzneimittel nicht an den Grenzen der Europäischen Union endet, müssen auch unerwartete, schwerwiegende Nebenwirkungen, die in einem Drittstaat gemeldet wurden, der Gemeinschaft und den Drittstaaten berichtet werden – dies fällt ebenfalls in den Bereich des Verantwortlichen.^[72] Der Verantwortliche ist gleichzeitig zentrale Ansprechstelle für alle Begehren der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und der Gemeinschaft in Bezug auf die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses: Anfragen nach Informationen müssen in der notwendigen Geschwindigkeit und Qualität beantwortet werden (um das Risikopotential eines Produktes einzuschätzen, bedarf es auch der Informationen über seine Verbreitung: aus diesem Grund kann es auch erforderlich sein, Verkaufs- und Verschreibungszahlen herauszugeben).^[73]

Schließlich hat der Zulassungsinhaber, z. B. bei der Verlängerung seiner Zulassung, Daten bereitzustellen, die das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis dokumentieren; Pharmakovigilanzmeldungen sind ein essentieller Bestandteil dieser Daten. Sie werden vom Verantwortlichen aufbereitet und den Behörden zur Verfügung gestellt.^[74] Diese Berichte werden „*Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln*“, oder auch PSUR (periodic safety update reports) genannt. Die Berichtsintervalle sind zu Beginn des Inverkehrbringens kurz gehalten (alle sechs Monate während der ersten zwei Jahre), mit andauernder Marktpresenz werden sie verlängert (Abstände bis zu drei Jahren).^[75] Diese Intervalle sind dadurch begründbar, dass gerade am Anfang der Marktpresenz die Notwendigkeit gegeben ist, rasch zu Daten zu gelangen, um etwaigen negativen Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses schnell begegnen zu können.^[76] Die PSUR werden kontinuierlich wissenschaftlich evaluiert. Nach einer Zeit der Verfügbarkeit am Markt erwächst aus den Berichten eine Tendenz in Bezug auf die Unbedenklichkeit des Arzneimittels.

[72] Vgl. Art 23 lit b EG-ArzneimittelVO.

[73] Vgl. Art 23 lit c EG-ArzneimittelVO.

[74] Vgl. Art 23 lit d EG-ArzneimittelVO.

[75] Auf Behördenwunsch hat ein PSUR auch unverzüglich vorgelegt zu werden; vgl. Art 104 Abs 6 EG-HumanarzneimittelRL.

[76] Man vergleiche dazu die Möglichkeit anfänglicher längerer PSUR-Intervalle: Nutzen-Risiko-Verschlechterungen würden später entdeckt werden, dies könnte für die Patienten eine unverhältnismäßige Gefährdung durch ein potentiell bedenkliches Produkt bedeuten. Falls das Produkt vom Markt genommen werden müsste, wären die Patienten über einen längeren Zeitraum mit der möglichen Gefahr konfrontiert gewesen, die durch kürzere Intervalle möglicherweise zu vermeiden gewesen wäre.

Während in den PSUR alle vermuteten Nebenwirkungen einfließen, gilt bei „*vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen*“^[77] eine verschärfte Prozedur. Sollte dem Zulassungsinhaber von Seiten eines Arztes oder anderen Angehörigen des Gesundheitswesens eine schwerwiegende Nebenwirkung zur Kenntnis gebracht worden sein, ist diese Meldung sofort, jedenfalls innerhalb von 15 Tagen nach Kenntnis, an die Mitgliedstaaten weiterzugeben, in denen diese Nebenwirkung gemeldet wurde; bei Produkten die nach dem Zentralisierten Verfahren zugelassen wurden, ist außerdem die EMA zu informieren.^[78]

3.5.3. Erfassung von Pharmakovigilanzmeldungen

Damit ein Echtzeitzugriff auf Pharmakovigilanzdaten auf Ebene der Gemeinschaft und der Mitgliedstaaten möglich wird, um bei Notwendigkeit schnell reagieren zu können, ist in Art 105 der EG-HumanarzneimittelRL festgelegt, dass ein Datenbanksystem zu diesem Zweck eingerichtet wird.

Gerade mit der Existenz mehrerer elektronischer Datenbanken ist eine Diskussion über standardisierte Schnittstellen unerlässlich, um die einzelnen Systeme untereinander kompatibel zu halten. Die EG-HumanarzneimittelRL sieht hierfür einen Leitfaden^[79] vor, der im Zusammenwirken mit EMA, den Mitgliedstaaten und Interessierten von der Kommission herausgegeben wird, und ein koordiniertes Vorgehen sicherstellt.^[80]

Die österreichische Pharmakovigilanz-Datenbank wird vom BASG betrieben, auf gemeinschaftlicher Ebene ist dies die Angelegenheit der EMA.

[77] Nach Art 1 Z 12 EG-HumanarzneimittelRL bzw. § 3 Abs 2 AMG ist unter schwerwiegenden Nebenwirkungen zu verstehen: „Eine Nebenwirkung, die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht, zu bleibender oder schwer wiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler ist.“.

[78] Vgl. Art 104 Abs 2 EG-HumanarzneimittelRL und Art 24 Abs 1 EG-ArzneimittelVO.

[79] *European Medicines Agency*, EudraLex Volume 9 Pharmacovigilance for medicinal products for human use http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf (29.01.2010).

[80] Vgl. Art 106 Abs 1 EG-HumanarzneimittelRL.

4. Organisatorische Beschreibung der Zulassungsstellen

4.1. EMA – die Europäische Arzneimittelagentur

In der Europäischen Gemeinschaft wird die wissenschaftliche Begutachtung und die Zulassung von zwei verschiedenen Stellen vorgenommen. Während die tatsächliche Zulassungsentscheidung der Kommission obliegt, wird die wissenschaftliche Tätigkeit im Rahmen eines Gutachtens von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) besorgt. Dieses wird der Kommission zur Beschlussfassung vorgelegt.

4.1.1. Historie und rechtliche Grundlagen zur Errichtung

Die EMA hat ihren Sitz in London und wurde mit der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (folgend als EG-ArzneimittelVO bezeichnet) eingerichtet. Innerhalb der Verordnung beschäftigt sich der Titel IV mit den organisatorischen Rahmenbedingungen der Agentur. Sie ist mit Rechtspersönlichkeit ausgestattet.^[81] Für Verträge, die die EMA schließt, ist der Europäische Gerichtshof bei vertraglichen Haftungsfragen zuständig; Verträge der EMA beinhalten eine dementsprechende Schiedsklausel.^[82]

4.1.2. Organisationsschema

In den Art 56 - 66 EG-ArzneimittelVO wird das organisatorische Schema der Agentur beschrieben. Der reine Verwaltungsapparat ist vom wissenschaftlich tätigen Apparat getrennt.

Um die Unabhängigkeit und Unparteilichkeit der Institution EMA zu sichern, existieren Unvereinbarkeitsregelungen für die Mitglieder, welche ähnlich einem Verhaltenskodex für Mitglieder eines Vorstandes oder Aufsichtsrates einer Kapitalgesellschaft sind; definiert werden sie in Art 63 Abs 2 EG-ArzneimittelVO: sie dürfen in keinem Interessenskonflikt zur pharmazeutischen Industrie stehen und müssen ihre Interessen, falls sie be-

[81] Vgl. Art 71 EG-ArzneimittelVO.

[82] Vgl. Art 72 Abs 1 EG-ArzneimittelVO.

stehen, in einem öffentlich zugänglichen Register eintragen. Zur nachhaltigen Sicherung der Unabhängigkeit dient ein Code of Conduct, der unter anderem die Geschenkkannahme stark reglementiert.

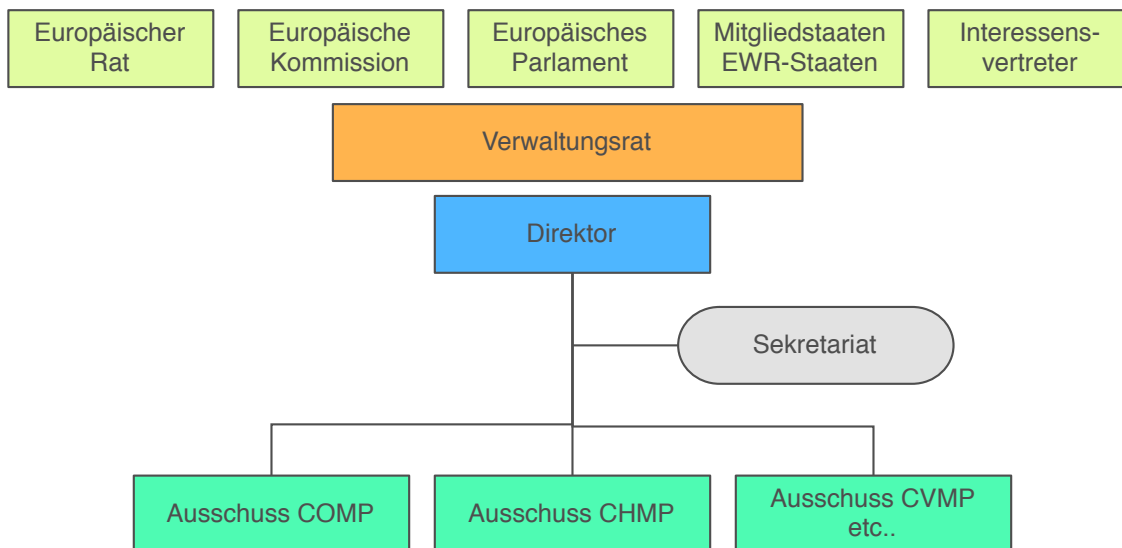


Abbildung 1: Struktur der EMA

Die administrative Arbeit der EMA wird im Zusammenwirken von einem Verwaltungsdirektor mit einem Verwaltungsrat besorgt. Die Mitglieder des Verwaltungsrates werden unter anderem mit Rücksicht auf die geographische Verteilung selektiert; es wird eine möglichst breite Fächerung des Expertenwissens bei höchster fachlicher Qualifikation angestrebt.^[83] Da die EMA von ihrer Zielsetzung her eine koordinative Funktion zwischen den Gemeinschaftsorganen und den einzelnen Mitgliedstaaten hat,^[84] besitzen sowohl Mitgliedstaaten als auch Gemeinschaftsorgane das Entsendungsrecht für die Verwaltungsratsmitglieder. Als Ausdruck der Bindegliedfunktion zur Zivilgesellschaft sind auch Interessensgruppierungen vertreten: Ärzte- und Veterinärorganisationen können je einen, Organisationen zur Vertretung von Patienten zwei Mitglieder nominieren. Die Kommission erstellt eine Liste der Nominierten, dokumentiert ihre Qualifikationen, und übermittelt diese Liste an das Parlament. Diese Liste hat nach Art 65 Abs 1 EG-ArzneimittelVO „eine deutlich höhere Zahl von Bewerbern [zu enthalten], als Mitglieder zu

[83] Vgl. Art 65 Abs 1 EG-ArzneimittelVO.

[84] Vgl. Art 55 iVm Erwägungsgrund 18 EG-ArzneimittelVO.

ernennen sind.“ Die mehrstufige Ernennungsprozedur beinhaltet eine Stellungnahme des Parlaments an den Rat, die „*so rasch wie möglich und innerhalb von drei Monaten...*“^[85], spätestens drei Monate nach Zugang der Kommissionsdokumente erfolgen soll. Der Rat ernennt daraufhin die entsprechende Anzahl der nominierten Mitglieder. Im Gegensatz dazu ernennen die Kommission, das Parlament und die Mitgliedstaaten ihre Verwaltungsratsmitglieder selbst (ein Mitglied pro Staat, zwei der Kommission sowie pro Mitglied einen Stellvertreter für den Fall der Abwesenheit^[86] – Vertreter der Zivilgesellschaft haben keine Stellvertreter).^[87]

Die Mitglieder des Verwaltungsrates sind für drei Jahre im Amt.^[88] Den Vorsitzenden wählen sie aus ihrer Mitte, ebenfalls mit einer Funktionsperiode von drei Jahren. Im Gegensatz zu den Mitgliedern, bei denen eine Verlängerung der Amtszeit unbeschränkt zulässig ist, darf nach Art 65 Abs 5 nur einmal verlängert werden. Dem Verwaltungsrat gehören als Beobachter je ein Mitglied der EWR-Staaten Island, Liechtenstein und Norwegen an.^[89]

Die Aufgaben des Verwaltungsrates umfassen unter anderem die Genehmigung des Arbeitsprogramms und die Entgegennahme des Tätigkeitsberichtes, wie auch die Aufsicht über den Verwaltungsdirektor und die Ausschüsse.^[90] Sowohl das Arbeitsprogramm als auch der Tätigkeitsbericht werden anschließend an die Gemeinschaftsinstitutionen und die Mitgliedstaaten weitergeleitet.^[91]

Der Agentur steht ein Verwaltungsdirektor vor. Dessen Amtszeit beträgt fünf Jahre und kann einmal verlängert werden. Die Kommission erarbeitet eine Liste an Bewerbern und leitet diese dem Verwaltungsrat zu; das Europäische Parlament hat ein Anhörungsrecht vor der Ernennung, welche anschließend vom Verwaltungsrat durchgeführt wird.^[92]

[85] Vgl. Art 65 Abs 1 EG-ArzneimittelVO.

[86] Vgl. Art 65 Abs 3 EG-ArzneimittelVO.

[87] *European Medicines Agency*, Management Board - Overview http://www.ema.europa.eu/htmls/general/manage/MB/MB_overview.html (13.01.2010).

[88] Art 65 Abs 4 EG-ArzneimittelVO.

[89] *EMA*, Management Board.

[90] Vgl. Art 65 Abs 9, 10 EG-ArzneimittelVO.

[91] Vgl. Art 65 Abs 9, 10 EG-ArzneimittelVO.

[92] Vgl. Art 64 Abs 1 EG-ArzneimittelVO.

Der Verwaltungsdirektor trägt die Verantwortung über die laufenden Geschäfte der EMA; er hat die von den Ausschüssen benötigten Ressourcen zu verwalten und die Ausschüsse in ihrer Tätigkeit zu unterstützen. Die Koordination der Ausschüsse^[93] ist eine seiner zentralen Aufgaben, er hat auch über die fristgerechte Abgabe der Gutachten zu wachen und diese zu gewährleisten.^[94] Neben den Tätigkeiten der Administration und Koordination hat der Verwaltungsdirektor auch Aufgaben im Reporting zu übernehmen: er verfasst den Bericht der Agentur für das abgelaufene Jahr und erstellt auch das künftige Arbeitsprogramm; beides legt er dann dem Verwaltungsrat vor, der darüber zu beschließen hat.^[95] Der Verwaltungsdirektor hat, wie auch sein Stellvertreter, ein Recht zur Teilnahme an allen Sitzungen der Ausschüsse sowie ihrer Unterausschüsse und Beratungsgruppen.^[96]

Die wissenschaftliche Tätigkeit der Agentur findet in eigens eingerichteten Ausschüssen statt.^[97] Folgende Ausschüsse wurden gemäß Art 56 EG-ArzneimittelVO eingerichtet:

- Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP)
- Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP)
- Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP)
- Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel
- Ausschuss für neuartige Therapien
- Ausschuss für Kinderarzneimittel

Ein Sekretariat steht den Ausschüssen zur Seite; neben der Administration bietet es ihnen technische und wissenschaftliche Koordination und Support.^[98]

Aufgrund der Themenstellung der Arbeit wird nur auf die beiden erstgenannten Aus-

[93] Ausschüsse gem. Art 56 Abs 1 EG-ArzneimittelVO.

[94] Vgl. Art 64 Abs 2 EG-ArzneimittelVO.

[95] Vgl. Art. 64 Abs 3 EG-ArzneimittelVO.

[96] Vgl. Art 61 Abs 4 EG-ArzneimittelVO.

[97] Vgl. Art 56 EG-ArzneimittelVO.

[98] Art 56 Abs 1 f EG-ArzneimittelVO.

schüsse eingegangen.

Art 61 Abs 1 EG-ArzneimittelVO regelt die Bestellung der Ausschussmitglieder CHMP und CVMP: sie werden nach Beratung mit dem Verwaltungsrat von den einzelnen Mitgliedstaaten bestellt (jeweils ein Mitglied, ein Stellvertreter). Die Funktionsperiode beträgt drei Jahre, Mitglieder können beliebig oft für eine neue Funktionsperiode wiederbestellt werden. Obwohl die Ausschüsse eine gemeinschaftliche Einrichtung sind, vertreten die Mitglieder die sie entsendenden Mitgliedstaaten. Ihre Erfahrung bei der Beurteilung von Arzneimitteln ist ein entscheidendes Kriterium für ihre Entsendung.

Zusätzlich können den Ausschüssen bis zu fünf kooptierte Experten angehören, deren dreijährige Funktionsperiode ebenfalls verlängerbar ist. Der Ausschuss hat bei den kooptierten Mitgliedern die Auswahl aus Sachverständigen, die ihm von der Agentur oder den Mitgliedstaaten namhaft gemacht werden. Im Gegensatz zu den anderen Mitgliedern haben Kooptierte keine Stellvertreter.^[99] Jedes Mitglied kann einen Sachverständigen beiziehen.^[100]

Bei einer Arzneimittelbeurteilung wird ein Ausschussmitglied (oder ein Stellvertreter)^[101] zum Berichterstatter (im folgenden: Rapporteur) bestellt, der wiederum einen Stellvertreter erhält; für den jeweiligen Beurteilungssachverhalt ist er der Koordinator und arbeitet den Entwurf des Beurteilungsberichtes aus.^[102]

Da eine der Kernaufgaben der EMA die Beratung von Unternehmen ist,^[103] hat jeder Ausschuss mindestens eine ständige Arbeitsgruppe einzurichten, welche sich der Unternehmensberatung widmet. Die dafür notwendigen Strukturen und Prozesse werden in Abstimmung mit den Ausschüssen vom Verwaltungsdirektor eingerichtet.^[104] Weiters steht es jedem Ausschuss frei, ständige oder nicht ständige Arbeitsgruppen zu initiieren. Die Ausschüsse CHMP und CVMP haben zusätzlich die Möglichkeit, wissenschaftliche Beratergruppen einzurichten. Nach Art 56 Abs 2 zweiter Satz können diese Beratergruppen Tätigkeiten wahrnehmen, *„die mit der Erstellung von wissenschaftlichen Gutachten*

[99] Art 61 Abs 2, Art 62 Abs 2 EG-ArzneimittelVO.

[100] Art 61 Abs 3 EG-ArzneimittelVO.

[101] Art 61 Abs 1 2. Satz EG-ArzneimittelVO.

[102] Vgl. Art 62 Abs 1 EG-ArzneimittelVO.

[103] Vgl. Erwägungsgrund 25 iVm Art 57 Abs 1 lit a EG-ArzneimittelVO.

[104] Vgl. Art 56 Abs 3 letzter Satz EG-ArzneimittelVO.

gemäß der Art 5 [Humanarzneimittel, Anm.] und 30 [Tierarzneimittel, Anm.] zusammenhängen“. Wie in den Ausschüssen, besteht auch in den Arbeits- und wissenschaftlichen Beratergruppen die Möglichkeit, Experten und Sachverständige beizuziehen; die Ausschüsse können hier auf die zuvor genannte Sachverständigenliste der Agentur zurückgreifen.^[105]

4.1.3. Finanzierung

Das Budget der EMA wird jährlich im Voraus im Rahmen einer Vorausschätzung als Haushaltsplan erstellt; diese Aufgabe fällt dem Verwaltungsdirektor zu, der Verwaltungsrat hat diesen Plan zu genehmigen.^[106] Die Bestimmung des Art 67 Abs 2 sieht einen ausgeglichenen Haushalt vor, es soll weder Gewinn noch Verlust erwirtschaftet werden.

Der Einnahmenhaushalt der EMA setzt sich aus zwei Hauptpositionen zusammen:^[107]

Gebührenfinanzierung: Unternehmen haben für die Zulassung und das Weiterbestehen dieser Gebühren zu entrichten; ebenso kann die EMA den Unternehmen auch „andere Leistungen“^[108] gegen Bezahlung anbieten. Hier sind beispielsweise Beratungsleistungen zu nennen (die Infrastruktur hierfür besteht durch die Verpflichtung zur Einrichtung von Arbeitsgruppen zur Unternehmensberatung auf Ausschussebene, s Art 56 Abs 3 EG-ArzneimittelVO).

Öffentliche Beiträge: die Gemeinschaft stellt, abhängig von der Höhe der Gebühren und vom Bedarf, finanzielle Mittel zur Verfügung. Einen Sonderposten schafft Art 67 Abs 4 für Pharmakovigilanz, Marktüberwachung und Kommunikation (z. B. Betrieb des Zentralen Arzneimittelregisters) wird eine „angemessene“ Dotierung vorgenommen, abhängig von den von der EMA übertragenen Aufgaben.

[105] Vgl. Art 56 Abs 2a EG-ArzneimittelVO.

[106] Vgl. Art 64 Abs 2 lit e, Art 66 lit f, Art 67 Abs 1 EG-ArzneimittelVO.

[107] Vgl. Art 67 Abs 3 ff EG-ArzneimittelVO.

[108] Vgl. Art 67 Abs 3 1. Satz EG-ArzneimittelVO.

Das Budget der EMA für die Jahre 2008 und 2009 sei einnahmenseitig anhand der folgenden Tabelle dargestellt:^[109]

Einnahmenposten	Betrag 2009 (TEUR)	Betrag 2008 (TEUR)
Einnahmen aus erbrachten Dienstleistungen (Gebühren)	138.966	126.318
Beiträge der Europäischen Gemeinschaft	41.890	45.997
davon für Arzneimittel für seltene Leiden	5.500	6.000
Einnahmen aus Drittländern (EWR-Staaten)	888	956
Sonstige Einnahmen und Verwaltung	6.945	9.624

Tabelle 2: Einnahmen der EMA für die Haushaltsjahre 2008 und 2009

Die Ausgaben sind gemäß der nachstehenden Tabelle verteilt:

Ausgabenposten	Betrag 2009 (TEUR)	Betrag 2008 (TEUR)
Personalaufwand	64.360	59.840
Sachaufwand (inkl. Immobilien)	44.048	48.305
Operationale Kosten (Beurteilung, Betrieb, etc.)	80.281	73.742
Sonstige Ausgaben	-	1.008

Tabelle 3: Ausgaben der EMA für die Haushaltsjahre 2008 und 2009

[109] *European Medicines Agency*, Einnahmen- und Ausgabenplan der Europäischen Arzneimittel-Agentur für das Haushaltsjahr 2009 http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/manage/2009/EMEA_bud_DE.pdf (28.10.2009).

4.1.4. Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP)

Gemäß Art 5 Abs 1 EG-ArzneimittelVO ist der Ausschuss für Humanarzneimittel als Bestandteil der EMA eingerichtet. Seine Tätigkeiten teilen sich in zwei Bereiche auf, die Aufgaben im Rahmen des Zentralisierten Verfahrens, sowie die Aufgaben, die ihm im Zuge der Verfahren nach der EG-HumanarzneimittelRL zukommen.

Im Zentralisierten Verfahren erstellt der CHMP für die Agentur das Gutachten für jedes Produkt im Zulassungsprozess, das danach der Kommission vorgelegt wird. Der Ausschuss übernimmt somit die wissenschaftliche Beurteilung des Zulassungsantrages. Weiters ist er mit Prüfungsaufgaben betraut, da er eingegangene Anträge (Erstzulassung, Verlängerung, Änderung) sowie die Dossiers der einzelnen eingereichten Arzneimittel auf Zulässigkeit prüft.^[110]

Die Verordnung sieht jedoch auch vor, dass der Ausschuss im Rahmen des Schiedsverfahrens beim Verfahren der gegenseitigen Anerkennung sowie beim Dezentralisierten Verfahren ein Gutachten zu erstellen hat, sollten die Mitgliedstaaten zu keinem Konsens kommen.^[111]

Da der Ausschuss mit Experten besetzt ist, kann ihn die Kommission oder der Verwaltungsdirektor der EMA mit der Arbeit an wissenschaftlichen Leitlinien beauftragen.^[112]

Da die Beratung von Unternehmen der pharmazeutischen Industrie deutlich als Zielbestimmung der Verordnung Berücksichtigung findet,^[113] wurde eine entsprechende Verpflichtung zur Beratung von pharmazeutischen Unternehmen festgelegt. Dieser Verpflichtung kommt der Ausschuss mittels einer nur für diesen Zweck eingerichteten Arbeitsgruppe nach.^[114]

4.2. AGES – Österreichs Zulassungsstelle für Arzneimittel

Analog zur Europäischen Arzneimittelagentur existieren in den einzelnen Mitgliedsta-

[110] Vgl. Art 5 Abs 2 EG-ArzneimittelVO.

[111] Vgl. Art 5 Abs 3 EG-ArzneimittelVO.

[112] Vgl. Art 5 Abs 3 EG-ArzneimittelVO.

[113] Vgl. Erwägungsgrund 25 EG-ArzneimittelVO.

[114] Vgl. Art 56 Abs 3 letzter Satz EG-ArzneimittelVO.

ten nationale Zulassungsbehörden. Nach den Bestimmungen des § 7 Abs 1 AMG entscheidet in Österreich das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (es ist eine nachgeordnete Behörde des Bundesministeriums für Gesundheit) über die Zulassung eines Arzneimittels.

4.2.1. Entstehung und Grundlagen der AGES

Mit 1.6.2002 ist das Gesundheits- und Ernährungssicherheitsgesetz (GESG)^[115] in Kraft getreten. Die AGES entstand per 1.6.2002 im Zuge der Gesamtrechtsnachfolge von 18 bisher selbständigen Bundesämtern und –anstalten. Sie ist als GmbH mit dem Firmenwortlaut „Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH“ errichtet worden,^[116] wobei sämtliche Anteile von der Republik Österreich gehalten werden.^[117] Als Eigentümerversorger fungieren der Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft sowie der Bundesminister für Gesundheit.^[118]

Für die Entstehung der AGES wesentlich war der Wunsch, die Bereiche Ernährungssicherheit und Gesundheit in ihrer Gesamtheit zu betrachten; zuvor hatte jede der bisherigen Bundesämter und –anstalten nur ihren eigenen Aufgabenbereich zu betreuen, wohingegen nun laut Aussage der AGES auch Kommunikation über die Fachbereichsgrenzen hinweg stattfindet.^[119]

Die Geschäftsführung der AGES besteht aus drei Mitgliedern mit einer Funktionsdauer von je fünf Jahren;^[120] nach dem Gesetzeswortlaut wurde eine Wiederbestellung der Geschäftsführung nicht ausgeschlossen. Ebenfalls eine Funktionsdauer von fünf Jahren hat der Aufsichtsrat: er wird teilweise von den Bundesministern besetzt (je drei Mitglieder von Landwirtschafts- und Gesundheitsminister, Finanz- und Sozialminister nomi-

[115] Bundesgesetz, mit dem die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH errichtet und das Bundesamt für Ernährungssicherheit sowie das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen eingerichtet werden BGBl I Nr. 63/2002 .

[116] Vgl. § 7 Abs 1 GESG.

[117] Vgl. § 7 Abs 2, 3 GESG.

[118] Vgl. § 7 Abs 2 GESG.

[119] *Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH*, <http://www.ages.at/ages/ueber-uns/was-ist-die-ages/> (17.02.2010).

[120] Vgl. § 10 Abs 1 GESG.

nieren je ein Mitglied). Neben den Kapitalvertretern sind auch drei Arbeitnehmervertreter im Aufsichtsrat der GmbH vertreten. Ein Bundesminister kann gegenüber den Mitgliedern des Aufsichtsrates, die er selbst entsendet hat, jederzeit Auskünfte anfordern.^[121]

4.2.2. Organisationsschema

Die nachstehende Grafik beschreibt den Aufbau der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit:

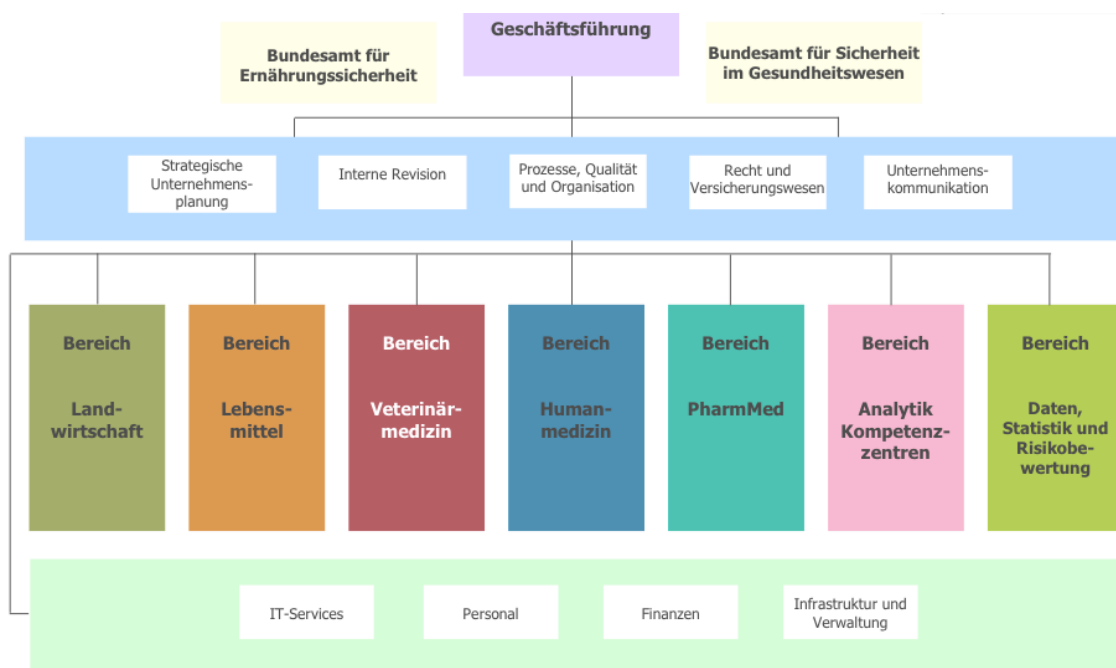


Abbildung 2: Organigramm der AGES^[122]

4.2.3. Geschäftsbereich PharmMed

Mit 2.1.2006 wird der operative Teil der Zulassungsprüfung von der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) wahrgenommen; innerhalb der AGES ist der Geschäftsbereich PharmMed zuständig.^[123] Die folgende Abbildung zeigt den groben

[121] Vgl. § 10 Abs 3 letzter Satz GESG.

[122] Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH, Organigramm http://www.ages.at/uploads/media/Organigramm_20100115_02.PDF (16.01.2010).

[123] Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH, AGES PharmMed

Aufbau des Geschäftsbereiches nach Hauptabteilungen:

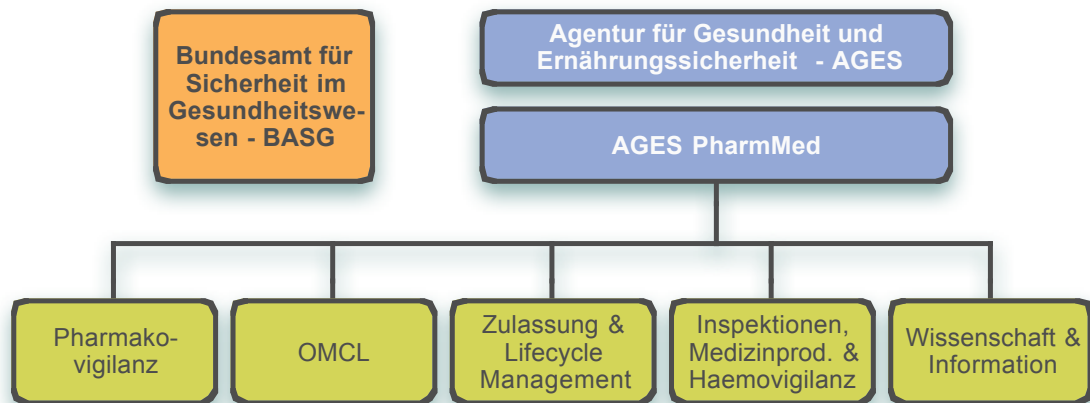


Abbildung 3: Struktur des Geschäftsbereiches AGES PharmMed^[124]

4.2.4. Finanzierung

Die AGES wird dual finanziert, durch die Einhebung von Gebühren sowie durch öffentliche Mittel.

4.2.4.1. Teilfinanzierung durch Gebühren

Für Aufgaben im Rahmen der Vollziehung der Gesetze in § 8 Abs 1 GESG kann ein Gebührentarif verlangt werden. Dieser wird mittels Verordnung vom BASG im Einvernehmen mit den Bundesministern für Gesundheit und Finanzen festgesetzt. Die Gebühren sind in Höhe der Durchschnittskosten der jeweils erbrachten Leistungen anzusetzen, wobei auch Pauschalgebühren zulässig sind.

Früher waren die Gebühren in Verordnungen geregelt, die gemäß der Gesetze nach § 6a Abs 1 erlassen wurden. Mit dem Inkrafttreten der neuen Gebührenordnung wird ab dem Zeitpunkt des Erlasses die alte Gebührenverordnung ungültig, jedoch gelten die alten

<http://www.ages.at/pharmmed/phm-start/> (17.02.2010).

[124] Quelle: *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, Organigramm http://www.basg.at/uploads/media/100122_Organigramm.pdf (23.01.2010).

Gebühren weiterhin für bereits laufende Fälle.^[125] Es besteht die Verpflichtung für das BASG, die festgesetzten Gebühren online auf der Homepage der Agentur öffentlich einsehbar zu machen.^[126]

4.2.4.2. Teilfinanzierung durch öffentliche Mittel

Für den Aufwand, welchen sowohl die AGES als auch das BASG im Rahmen der ihnen übertragenen Zuständigkeiten haben, schießt der Bund eine „*Basiszuwendung*“ zu, die, auf zwölf Monate verteilt, jeweils im Voraus ausbezahlt wird.^[127]

Seit 1.1.2007 übernimmt das Gesundheitsministerium 60 % und das Landwirtschaftsministerium 40 % dieses Zuschusses.^[128] Die Anpassungsklausel in § 12 Abs 8 GESG erlaubt eine Valorisierung dieses Zuschusses, wobei ausdrücklich auch eine Verringerung möglich ist; um einen geänderten Finanzbedarf argumentativ zu untermauern, erstellt die AGES Berichte über ihre Tätigkeiten und die wirtschaftliche Entwicklung, die sie den Bundesministerien als Eigentümerversprechern vorlegt. Solche Prüfungen der Entwicklungsschritte finden in regelmäßigen Abständen statt, und bilden die Grundlage für die Eigentümerversprechern zur Senkung oder Erhöhung der Basiszuwendung.

[125] Vgl. § 6a Abs 6 GESG.

[126] Vgl. § 6a Abs 8 GESG.

[127] Vgl. § 12 Abs 1, 2 GESG.

[128] Vgl. § 12 Abs 3 GESG; vor dem 1.1.2007 wurden die Beträge zur Hälfte zwischen dem Gesundheits- und dem Landwirtschaftsministerium aufgeteilt.

4.2.5. Das Verhältnis der AGES zum BASG

Die AGES und das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) sind miteinander teilweise verschränkt.

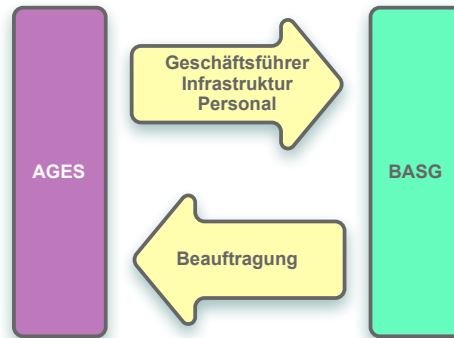


Abbildung 4: Überblicksdarstellung des Verhältnisses AGES - BASG

Die Leitung des BASG wird zum großen Teil von Personen wahrgenommen, die in der AGES (hier speziell im Geschäftsbereich PharmMed) leitende Funktionen wahrnehmen; andererseits verfügt das BASG über kein eigenes Personal oder Infrastruktur. Die AGES nimmt hier für das BASG die operativen Aufgaben wahr, indem sie Infrastruktur und Personal zur Verfügung stellt.^[129]

4.2.6. Aufgaben

Eingeschränkt auf das Thema der Arbeit befasst sich die österreichische Zulassungsbehörde mit der wissenschaftlichen Beurteilung der Arzneimittel auf Basis der eingereichten Zulassungsunterlagen, jedoch kann sich die Behörde jederzeit durch geeignete Untersuchungen Informationen beschaffen (Inspektionen zur Prüfung der Herstellungs- und Qualitätssicherungsbedingungen bei Unternehmen, Anforderung weiterer Erklärungen beim Antragsteller).^[130]

Eine Kernaufgabe ist die Gewährleistung der Sicherheit aller auf dem Markt befindli-

[129] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Struktur des BASG <http://www.basg.at/ueberuns/basg-und-ages-pharmmed/struktur-des-basg/> (15.02.2010).

[130] Diese Tätigkeiten werden in Vollziehung des AMG ausgeübt, vgl. § 6a Abs 1 Z 1 GESG.

chen Arzneimittel; daher ist sie Sammelstelle für die österreichischen Pharmakovigilanzmeldungen und kann bei Notwendigkeit Maßnahmen setzen.^[131]

5. Gemeinschaftliche Zulassung (Zentralisiertes Verfahren – CP)

5.1. Rechtliche Basis

Das Zentralisierte Verfahren ist, wie die Einrichtung der EMA, in der EG-Arzneimittel-VO geregelt. Diese Verordnung ersetzt die ursprüngliche Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22.7.1993, da diese inhaltlicher Überarbeitung bedurfte und aufgrund zahlreicher Änderungen unübersichtlich wurde.^[132] Da der Rechtsakt in Form einer Verordnung vorliegt, bedarf es hier keiner umsetzender Gesetzgebung durch die Mitgliedstaaten – die Verordnung ist für alle Mitgliedstaaten unmittelbar und verbindlich anwendbar.

5.2. Gründe für die Einführung eines Gemeinschaftsverfahrens

Mittels einer unmittelbar geltenden Verordnung hat die Europäische Union die Möglichkeit, direkt im Hinblick auf den Binnenmarkt eine Harmonisierung der Bestimmungen einzuleiten.^[133] Da jeder Mitgliedstaat eigene Bestimmungen zur Zulassung von Arzneimitteln hat, die voneinander mitunter abweichen, ist ein gemeinsamer Binnenmarkt für Arzneimittel im Wege lauter einzelstaatlicher Lösungen nicht durchführbar, und wenn doch, würde es großen Koordinationsaufwand bedeuten.

In Kombination mit der verpflichtenden Anwendung für bestimmte Gruppen von Arzneimitteln^[134] kann so eine hochwertige wissenschaftliche Beurteilung sichergestellt werden, da im Rahmen eines gemeinschaftsweiten Verfahrens Experten aus allen Mitgliedstaaten an der Beurteilung teilhaben, so dass jeder beurteilungsrelevante Teilaspekt optimal vertreten ist. Da ein Arzneimittel auch vom Vertrauen der Patienten und Thera-

[131] *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, Pharmakovigilanz <http://www.basg.at/pharmakovigilanz> (17.02.2010).

[132] Vgl. Erwägungsgründe 1-5 EG-ArzneimittelVO.

[133] Vgl. Erwägungsgrund 8 EG-ArzneimittelVO.

[134] S Anhang EG-ArzneimittelVO bzw. Abschnitte 5.4.1 und 5.4.2.

peuten „lebt“, ist ein gemeinsames Vorgehen im Sinne des wissenschaftlichen Niveaus als vertrauensbildende Maßnahme zu sehen.^[135]

Neben der verpflichtenden Zulassung nach dem Zentralisierten Verfahren existiert auch eine wahlweise Anwendung des Verfahrens für Arzneimittel, die nicht von der Verpflichtung erfasst werden; wenn Patienten oder die gesamte Gesellschaft einen Zusatznutzen aus einem gemeinschaftlich zugelassenen Arzneimittel ziehen können, und das Arzneimittel zwar keine Innovation, wohl aber eine Neuerung darstellt, steht auch die Anwendung eines Gemeinschaftsverfahrens offen. Die freiwillige Anwendung gilt auch für Generika eines in der Gemeinschaft zugelassenen Originalproduktes, unter der Voraussetzung, dass das Ziel der Harmonisierung nicht verlassen wird.^[136]

5.3. Persönliche Voraussetzungen des Antragstellers

Es wird vom Zulassungswerber bzw. –Inhaber verlangt, dass er eine Niederlassung in der EU hat. Er trägt letztendlich die persönliche Verantwortung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels, wie auch für die Richtigkeit und Aktualität der notwendigen Zulassungsunterlagen, die er im Rahmen des Prozesses vorzulegen hat.^[137]

5.4. Zulassungspflicht

Der Anwendungsbereich der Verordnung erstreckt sich auf zwei verschiedene Gruppen von Arzneimitteln. Einerseits wurden Arzneimittel definiert, die zwingend durch das Zentralisierte Verfahren gemeinschaftlich genehmigt werden müssen, andererseits bietet die Verordnung auch die Möglichkeit, freiwillig Produkte im Wege dieses Verfahrens genehmigen zu lassen.

5.4.1. Verpflichtende Zulassung

Die Verordnung spezifiziert in Art 3 Abs 1, dass alle Arzneimittel, die im Anhang ge-

[135] Vgl. Erwägungsgrund 7 EG-ArzneimittelVO.

[136] Vgl. Erwägungsgrund 9 EG-ArzneimittelVO.

[137] Vgl. Art 2, 17 EG-ArzneimittelVO.

nannt werden, einer verpflichtenden Genehmigung durch die Gemeinschaft unterliegen: Arzneimittel die durch ein biotechnologisches Verfahren erzeugt werden, sind zwingend gemeinschaftlich zu genehmigen. Wegen der großen volkswirtschaftlichen Bedeutung dieser Krankheiten fallen auch Humanarzneimittel unter die Bestimmungen des Anhanges, die die Behandlung der folgenden Krankheiten bezwecken:^[138]

- Krebs
- AIDS
- Diabetes
- Neurodegenerative Erkrankungen
- Autoimmunerkrankungen, Immunschwächen
- Viruserkrankungen

Unterscheidungen sind insoweit zu treffen, als die Zulassung nur für die Präparate zwingend durch das Gemeinschaftsverfahren zu geschehen hat, die noch nicht in der Gemeinschaft zugelassen waren, als die Verordnung ihre Rechtskraft erlangte.^[139] Aufgrund ihrer Natur sind Generika somit niemals Gegenstand einer verpflichtenden Zulassung nach den Bestimmungen der Verordnung.

Im Gegensatz dazu fallen Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan-Arzneimittel) immer unter den Genehmigungszwang nach Art 3 Abs 1 .^[140]

Wachstumsfördernde oder ertragssteigernde Präparate fallen aus Sicht der Veterinärmedizin unter die Bestimmung des Anhanges.^[141]

5.4.2. Fakultative Zulassung

Der gemeinschaftliche Gesetzgeber hat den Zulassungswerbern nicht nur einen zwingenden Anwendungsbereich gegeben, er hat vielmehr auch für eine freiwillige Unterstellungsmöglichkeit unter das Zentralisierte Verfahren gesorgt, wenn gewisse Voraus-

[138] Vgl. Anhang Abs 3 EG-ArzneimittelVO.

[139] Vgl. Anhang Abs 3 1. Satz EG-ArzneimittelVO.

[140] Vgl. Anhang Abs 4 EG-ArzneimittelVO.

[141] Vgl. Anhang Abs 2 EG-ArzneimittelVO.

setzungen gegeben sind. Die entsprechenden Bestimmungen finden sich in Art 3 Abs 2 EG-ArzneimittelVO. Die Hauptbedingung, um die freiwillige Zulassung in Anspruch nehmen zu können, ist, dass das Produkt nicht durch die Auflistungen im Anhang abgedeckt ist. Mindestens eine der nachfolgenden Nebenbedingungen muss erfüllt sein, um die Möglichkeit einer freiwilligen Zulassung wahrnehmen zu können:

- Das Arzneimittel beinhaltet einen neuen Wirkstoff, der bisher noch nicht in der Gemeinschaft zugelassen war^[142]
- Die Zulassung des Arzneimittels ist „*im Interesse der Patienten- oder der Tiergesundheit*“^[143]
- Die Zulassung dieses Arzneimittels würde eine bedeutsame Innovation auf medizinischem, technischem oder wissenschaftlichem Gebiet bedeuten.^[144]

Im Zulassungsprozess wird kein weiterer Unterschied zwischen zwingenden und freiwilligen Zulassungen gemacht.

5.5. Ablauf des Zulassungsverfahrens

In der EG-ArzneimittelVO findet sich im 1. Kapitel des Titels II eine Beschreibung des Zentralisierten Verfahrens. Der Genehmigungsantrag, der in Art 6 Abs 1 ff EG-ArzneimittelVO definiert wird, enthält für Originalpräparate dieselben Unterlagen die laut EG-HumanarzneimittelRL für Produkte gefordert werden, welche nicht aufgrund des Zentralisierten Verfahrens zugelassen werden.

[142] Vgl. Art 3 Abs 2a EG-ArzneimittelVO.

[143] Vgl. Art 3 Abs 2b EG-ArzneimittelVO.

[144] Vgl. Art 3 Abs 2b EG-ArzneimittelVO.

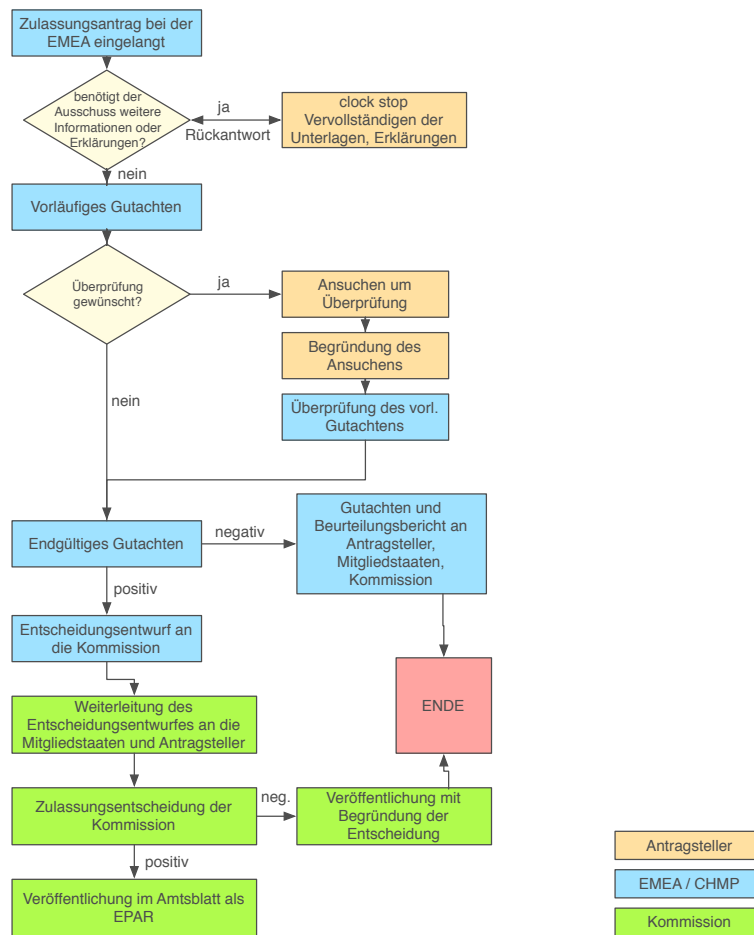


Abbildung 5: Ablauf des Zentralisierten Verfahrens

5.5.1. Vorabinformation

Als Hilfestellung für Antragsteller hat die Europäische Kommission einen Leitfaden erarbeitet.^[145] Die EMA kann bei regulatorischen oder Verfahrensfragen vom Antragsteller zu Rate gezogen werden. Dies wird von der Kommission empfohlen und es zeigt sich, dass sich dieses Vorgehen als äußerst nützlich erwiesen hat, auch für Antragsteller, die bereits Zulassungsanträge gemäß des Zentralisierten Verfahrens eingebracht haben.^[146]

Vor dem tatsächlichen Einlangen des Antrages erbittet die Kommission in ihrem Leitfa-

[145] *European Medicines Agency*, EudraLex Volume 2A Chapter 4 Centralised Procedure http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/a/chap4rev200604_en.pdf (29.01.2010).

[146] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 10 f.

den für Antragsteller, die EMA zumindest sieben Monate vor der tatsächlichen Antragstellung zu informieren (nachfolgend „Vorabinformation“ genannt). Diese Information ist kein formaler Antrag und soll der EMA einen ersten Überblick über das zuzulassende Arzneimittel geben.^[147] Weiters bezweckt sie, sich auf bestimmte Untersuchungsgegenstände (*compassionate use*)^[148] vorzubereiten, da im Bereich des Ausschusses CHMP Beratungskapazitäten geplant und Rapportureure für jedes Produkt bestellt werden müssen, um den jeweiligen Zulassungsantrag zu koordinieren und voran zu bringen,^[149] nicht zuletzt können sich einem Antragsteller bei der Vorbereitung eines finalen Antrages Schwierigkeiten und regulatorische Unklarheiten offenbaren, die eine vertiefende Behandlung und Lösung verlangen.^[150]

Diese Vorabinformation soll die Methode enthalten, unter die die künftige Zulassung fallen soll; die Auswahl beschränkt sich hier auf Originalpräparate und Generika. Ebenso wird erwartet, dass der Antragsteller eine Begründung abgibt, weshalb das Arzneimittel unter die Prozedur des Zentralisierten Verfahrens fallen soll: dies ist speziell an die Bestimmung des Art 3 Abs 2 EG-ArzneimittelVO gerichtet,^[151] welcher eine freiwillige Unterstellung unter die Vorschriften des Zentralisierten Verfahrens vorsieht (der Antragsteller soll dies mit einer kurzen Zusammenfassung begründen).^[152]

Es wird eine Vorschau der Produktcharakteristiken erwartet, sowie Daten zu den Bereichen Verpackung, Anwendungsformen und Stärke, wenn diese zu diesem Zeitpunkt bereits zur Verfügung stehen.

Bei Vorabinformationen für eine Generikazulassung soll das zugehörige Referenzprodukt angegeben werden, das für die Entwicklung des Produktes maßgeblich war.^[153]

Für den Fall, dass das Arzneimittel eine therapeutische Innovation darstellt oder für die

[147] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 10.

[148] Im Rahmen des *compassionate use* wird Patienten ein Produkt gegeben, das im Experimentalstadium ist; Kriterien für den *compassionate use* sind, dass der Patient an keiner klinischen Studie teilnehmen kann, und er an einer lebensbedrohlichen Erkrankung leidet, für die es derzeit keine andere Therapie als Alternative gibt; vgl. *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Anwendungsbeobachtungen & Compassionate Use in Österreich* http://www.basg.at/uploads/media/071127_Compassionate_Use.pdf (23.02.2010) 2.

[149] s Abschnitt 4.1.2; EMA, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 16.

[150] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 10 f.

[151] s Abschnitt 5.4.2.

[152] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 10.

[153] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 11.

öffentliche Gesundheit von Wichtigkeit ist, sollte die Vorabinformation auch entsprechende Hinweise enthalten, da hier ein Verfahren mit verkürzter Dauer zur Anwendung kommen kann.^[154]

5.5.2. Entscheidung über die Zulassung nach VO (EG) Nr. 726/2004

Der Vorabentwurf dient der EMA zur Abklärung, ob ein Produkt, für welches die freiwillige Zulassung beantragt wird, auch wirklich in den Anwendungsbereich des Art 3 Abs 2 EG-ArzneimittelVO fällt. Der Ausschuss CHMP diskutiert den Vorabentwurf intern, die EMA teilt daraufhin dem Antragsteller mit, ob sein Produkt in den Anwendungsbereich der freiwilligen Zulassung fällt oder nicht. Im Fall einer Ablehnung wird diese begründet.^[155]

5.5.3. Der Zulassungsantrag

Art 6 EG-ArzneimittelVO beschreibt die notwendigen Dokumente zur Einreichung des Zulassungsantrages. Abhängig davon, ob Originalprodukt oder Generikum, können die notwendigen Dokumente variieren. Die Aufzählung findet sich in einem Verweis des Art 6 Abs 1 auf die EG-HumanarzneimittelRL.

5.5.4. Das Dossier

Um die Form der Antragstellung zu standardisieren, wurde das EU-Common Technical Document (im Folgenden CTD) entwickelt; für Zulassungswerber ist es seit 1.7.2003 verbindlich. Eine der Zielsetzungen ist die vereinfachte Kommunikation zwischen den Regionen, die in der ICH^[156] vertreten sind. Das CTD versteht sich hierbei rein als strukturelle Aufbereitung des Inhaltes und gibt selbst keine Anhaltspunkte auf den genauen Inhalt eines Dossiers.^[157]

[154] Vgl. Art 14 Abs 9 EG-ArzneimittelVOEMA, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 11.

[155] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 12.

[156] *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, <http://www.ich.org> (30.12.2010).

[157] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 18.

Das EU-CTD wird in fünf Module unterteilt; die folgenden Module sind für alle Regionen innerhalb der ICH gleich, und behandeln den wissenschaftlichen Teil sowie detaillierte Zusammenfassungen:

- Modul 3: Qualität
- Modul 4: Berichte über nichtklinische Studien
- Modul 5: Berichte über klinische Studien
- Modul 2: Einleitung und Zusammenfassung der Module 3 - 5

Das erste Modul ist innerhalb der Regionen verschieden, in Europa ist es auf die Verwaltungsprozesse der Europäischen Union zugeschnitten.

- Modul 1: Regionale administrative Informationen, inkl. Inhaltsverzeichnis (des Moduls 1 oder des gesamten CTD)

Es steht den Zulassungswerbern auch die Möglichkeit offen, über elektronischem Wege einen Antrag einzureichen; die ICH spezifiziert dieses Vorgehen in den Richtlinien zum Electronic Common Technical Document (im folgenden eCTD). Der elektronische Antrag kann nur als Ergänzung zur papierenen Einreichung fungieren, die Papierversion ist für die Zulassung maßgeblich. Ein eCTD soll in zweifacher Ausführung an die EMA übermittelt werden, die es daraufhin elektronisch testet und anschließend zur Überprüfung leitet.^[158]

5.5.5. Prüfung des Dossiers durch die EMA

Die Überprüfung der EMA dient der Feststellung, ob die Daten, die der Antragsteller bekanntgegeben hat, grundsätzlich den Vorgaben der EMA und der EG-HumanarzneimittelRL entsprechen.^[159] Gemeinsam mit Rapporteur und Co-Rapporteur erhebt der PTL, ob die vorliegenden Daten komplett sind, und ob zur weiteren Bestätigung klini-

[158] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 18 f.

[159] Vgl. Art 7 lit a EG-ArzneimittelVO.

sche oder Herstellungsinspektionen notwendig sind.^[160] Es können die Ressourcen für die wissenschaftliche Beratung des Antrages durch Experten und Beratungsgruppen aufgestockt werden, wenn der Zulassungsantrag es erfordert.^[161]

Um zu einer Entscheidung zu gelangen, ob ein Dossier ausreichend für die wissenschaftliche Beurteilung abgefasst ist, kann der Fall eintreten, dass die EMA vom Antragsteller weitere Daten benötigt. Diese hat er binnen einer vorgegebenen Zeitfrist an die EMA, den Rapporteur und Co-Rapporteur zu liefern.^[162] Ideal ist es, wenn alle Genannten zur gleichen Zeit informiert werden, da dies den Start des wissenschaftlichen Beurteilungsverfahrens nicht verzögert.^[163]

- Wenn das Ergebnis dieser administrativen Prüfung negativ ausfällt, muss der Antragsteller, so er es wünscht, bei einem weiteren Zulassungsantrag ein neues Dossier zur Prüfung vorlegen; das alte wird entweder vernichtet, oder auf Wunsch dem Antragsteller zurückgegeben.^[164] Aus folgenden Gründen kann ein Dossier die administrative Prüfung nicht bestehen:^[165]
- Ungenügende Information: der Antragsteller hat, obwohl es von ihm verlangt wurde, nicht genügend ergänzende Informationen beigebracht
- Mangelhafte Erklärungen: bei auftauchenden Fragen im Zuge des Prüfungsprozesses bekommt der Antragsteller die Möglichkeit, binnen einer Frist Erklärungen abzugeben. Wenn er diese Frist nicht nützt oder die Erklärungen nicht genügen, fällt die Prüfung negativ aus.
- Da die EMA nur Dossiers akzeptiert, die auf dem standardisierten CTD-Format basieren, ist die Abweichung von diesem ein Grund, die weitere Prüfung des Zulassungsantrages abzulehnen.

Sollte die Überprüfung zum Ergebnis kommen, dass das wissenschaftliche Prüfungsver-

[160] Die Inspektionen können unangemeldet erfolgen, vgl. Art 8 Abs 2 EG-ArzneimittelVO.

[161] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 19.

[162] Vgl. Art 7 lit c EG-ArzneimittelVO.

[163] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 19.

[164] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 19 f.

[165] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 19.

fahren begonnen werden kann, hat der Antragsteller sein Dossier, oder zu benennende Teile, an die Mitglieder des CHMP zu übermitteln, die ihm bekanntgegeben werden. Wenn bei der Prüfung die Vorlage weiterer Daten oder Erklärungen angefordert wurde, hat er auch Kopien davon weiterzugeben.^[166] Sowohl die Agentur, das CHMP und die Empfänger eines (Teil-) Dossiers sind zur Einhaltung ihres Code of Conduct verpflichtet. Dieser gewährleistet neben Unparteilichkeit auch die Vertraulichkeit des eingebrachten Antrages.^[167]

Der Antragsteller wird in jedem Fall von einer ergangenen Prüfungsentscheidung schriftlich verständigt.^[168]

Im Anschluss an eine positive administrative Prüfung wird dem Zulassungsantrag eine systematische Nummer im SIAMED, dem Trackingsystem der EMA (Analog dem Trackingsystem CTS bei MRP- oder DCP-Verfahren)^[169] zugewiesen.^[170]

5.5.6. Beginn der wissenschaftlichen Beurteilung durch das CHMP

Für den Beginn der wissenschaftlichen Beurteilung eines Arzneimittels gibt es einen von der EMA vorgegebenen Kalender, die Beurteilungen werden immer zu einem vorher definierten Zeitpunkt gestartet. Sobald das Dossier überprüft wurde und sowohl Rapporteur als auch Co-Rapporteur das Dossier in Kopie erhalten haben, beginnt die wissenschaftliche Beurteilung zum nächsten festgelegten Zeitpunkt.^[171] Die in Art 6 Abs 3 1. Satz der Verordnung vorgegebene Frist von 210 Tagen beginnt damit zu laufen, den individuellen Zeitplan der Beurteilung beschließt das CHMP auf Vorschlag von Rapporteur und Co-Rapporteur.^[172] Es ist festgelegt, dass sich das CHMP grundsätzlich zumindest 80 Tage mit der Analyse des Antrages beschäftigen muss, wobei hiervon auch Abweichungen möglich sind.^[173]

[166] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 19.

[167] Vgl. Art 63 Abs 2 EG-ArzneimittelVO.

[168] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 19.

[169] S hierzu Abschnitt 6.5.5.

[170] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 20.

[171] Auf dem Internetauftritt der EMA ist der Zeitplan kundgemacht.

[172] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 24.

[173] Vgl. Art 6 Abs 3 2. Satz EG-ArzneimittelVO.

Wie im vorigen Abschnitt erwähnt, muss der Antragsteller auch den CHMP-Mitgliedern eine Kopie des ganzen Dossiers (oder eines Teiles) überlassen. Das gesamte Zulassungsverfahren kann vorläufig angehalten werden, wenn nicht jedes Mitglied die Zulassungsunterlagen innerhalb eines Monats ab dem Start des Verfahrens besitzt; es kommt zu einem clock-stop, bis der Antragsteller die fehlenden Kopien nachgereicht hat. Die EMA empfiehlt dem Antragsteller daher, sich den Erhalt der Zulassungsunterlagen bestätigen zu lassen, um diese Nachweise bei Notwendigkeit vorlegen zu können.^[174]

5.6. Beschleunigter Verfahrensablauf bei öffentlichem Interesse

Im normalen Verfahrensablauf beträgt die Zeitspanne für die EMA, innerhalb der das Gutachten abgegeben werden muss, 210 Tage ab dem Zeitpunkt einer gültigen Antragstellung.^[175] Ein Antragsteller hat jedoch die Möglichkeit, diesen Zeitraum auf 150 Tage verkürzen zu lassen, in diesem Fall wird von einem beschleunigten Beurteilungsverfahren gesprochen. Sofern er stichhaltig begründen kann, weshalb sein Produkt von Bedeutung für die Gesellschaft ist – hier sei speziell der Aspekt der therapeutischen Innovation hervorzuheben^[176] – wird die Frist für die Abgabe des Gutachtens um 60 Tage auf 150 Tage verringert.^[177]

5.7. Unterschiede bei der Zulassung von Generika

Bei Generika findet zuerst eine Prüfung der EMA statt, die klären soll, ob ein Arzneimittel berechtigt ist, das Zentralisierte Verfahren in Anspruch nehmen zu können.

Bei Originalprodukten, die bereits nach dem Zentralisierten Verfahren zugelassen wurden, besteht automatisch die Möglichkeit, das Generikum über die selbe Prozedur zuzulassen; unter den Voraussetzungen des Art 3 Abs 3 EG-ArzneimittelVO können Generika von zentral zugelassenen Originalprodukten auch im Rahmen des Verfahrens der EG-HumanarzneimittelRL (nationales Verfahren, MRP, DCP) zugelassen werden. Bei

[174] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 24.

[175] Vgl. Art 6 Abs 3 1. Unterabsatz EG-ArzneimittelVO.

[176] Vgl. Art 14 Abs 9 1. Unterabsatz EG-ArzneimittelVO.

[177] Vgl. Art 14 Abs 9 2. Unterabsatz EG-ArzneimittelVO.

diesem Spezialfall haben die Produktcharakteristika und der Name in jedem teilnehmenden Mitgliedstaat gleich zu lauten.^[178] Dies lässt sich durch die Zielsetzung der Europäischen Union begründen, die Harmonisierung auf dem Arzneimittelsektor voranzutreiben – eine nachfolgende Generikazulassung gemäß MRP oder DCP oder nationalem Verfahren erlaubt den Mitgliedstaaten naturgemäß Abweichungen im Detail, da jeder Mitgliedstaat die EG-HumanarzneimittelRL selbst in nationales Recht umgesetzt hat. Dies würde jedoch der beabsichtigten Harmonisierung entgegenwirken und begründet so die Bestimmungen im Art 3 Abs 3 der Verordnung.^[179]

5.7.1. Generika-Zulassungsantrag

Die Verordnung beruft sich bei der Zulassung von Generika u. a. auf den Art 10 der EG-HumanarzneimittelRL.^[180] In diesem wird festgehalten, dass bei Vorliegen eines Generikums die klinischen und vorklinischen Studienergebnisse nicht geliefert werden müssen.^[181] Der Antragsteller muss beweisen, dass sein Produkt als Generikum eines Originalproduktes eingestuft werden kann, und belegt dies mitunter durch Studien über die Bioäquivalenz.^[182]

Für Generika ändert sich auch das Dossier wie folgt:

Das Modul 2 (Einleitung und Zusammenfassung der Module 3 - 5) enthält Zusammenfassungen über die Qualität, sowie einen Überblick über klinische und nichtklinische Studien des Referenzproduktes. Wenn zusätzliche klinische oder nichtklinische Studien für das Generikum durchgeführt wurden, ist deren Zusammenfassung verpflichtend beizugeben. Da jedoch Generika nicht mit klinischen oder nichtklinischen Studien aufwarten müssen, sondern den Nachweis der Bioäquivalenz zu erbringen haben, wird dieser Nachweis in Form einer Übersicht ins Modul 2 aufgenommen. Er ist Teil des klinischen

[178] Vgl. Art 3 Abs 3 lit b, c EG-ArzneimittelVO.

[179] Vgl. Erwägungsgrund 9 EG-ArzneimittelVO.

[180] Vgl. Art 6 Abs 1 EG-ArzneimittelVO.

[181] Vgl. *European Medicines Agency*, EudraLex Volume 2B Questions and Answers http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/ctd-qa-updatev3_2008-02_en.pdf (29.01.2010) 10.

[182] S Abschnitt 3.3.

Überblickes.^[183]

Mangels Pflicht zur Vorlage klinischer oder nichtklinischer Studien können die behandelnden Module 4 und 5 in ihrer bisherigen Form entfallen. Daten zum Nachweis der Bioäquivalenz werden jedoch ins Modul 5 aufgenommen.^[184]

5.8. Kosten des Zentralisierten Verfahrens

Mit dem Datum der administrativen Überprüfung des Antrages sind die für die Zulassung zu erstattenden Gebühren fällig. Am Tag der erfolgten Überprüfung stellt die EMA dem Antragsteller eine Rechnung. Sie enthält eine Leistungsübersicht sowie eine genaue Abrechnung der jeweiligen Gebühren. Der Antragsteller hat 45 Tage Zahlungsziel, der Betrag ist in Euro zu leisten, wobei der EMA keine Spesen entstehen dürfen.^[185]

Im Fall, dass die Überprüfung des Antrages negativ beschieden wird, enthält die oben genannte Rechnung einen Kostenbeitrag, um zumindest die administrativen Auslagen decken zu können.

[183] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2B Q&A 11.

[184] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2B Q&A 10.

[185] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 20.

Eine grobe Übersicht der Zulassungskosten ergibt sich aus der folgenden Tabelle:

Zu vergebührende Leistung	Zentralisiertes Verfahren
Basiszulassung für eine Verabreichungsstärke und eine Form und eine Präsentation für ein Arzneimittel	251.600
Erweiterung um eine Verabreichungsstärke oder Form	+ 25.200
Erweiterung um eine Präsentation	+ 6.300
Basiszulassung für eine Verabreichungsstärke und eine Form und eine Präsentation für ein Biosimilar	162.600
Erweiterung um eine Verabreichungsstärke oder Form	+ 9.700
Erweiterung um eine Präsentation	+ 6.300
Basiszulassung für eine Verabreichungsstärke und eine Form und eine Präsentation für ein Generikum	97.600
Erweiterung um eine Verabreichungsstärke oder Form	+ 9.700
Erweiterung um eine Präsentation	+ 6.300

Tabelle 4: Kostenübersicht im Zentralisierten Verfahren^[186]

5.8.1. Gebührenregelungen für KMU

Da „Mikro-, klein- und mittelgroße Unternehmen“ (KMU) von enormer wirtschaftlicher Bedeutung in der Gemeinschaft sind (sie stellen 99 Prozent aller Unternehmen dar und schaffen 65 Millionen Arbeitsplätze in der EU),^[187] und auch einen wichtigen Motor für

[186] Quelle: *European Medicines Agency*, Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/pdfs/general/admin/fees/explanatory_note.pdf (23.02.2010).

[187] *Europäische Kommission*, KMU-Definition http://ec.europa.eu/enterprise/enterprise_policy/

die wirtschaftliche, wissenschaftliche und technische Entwicklung darstellen, werden sie von Seiten der Gemeinschaft besonders gefördert. Im Verfahren der Zulassung eines Arzneimittels bedeutet dies, wenn ein Unternehmen die Definition eines KMU gemäß der Empfehlung der Kommission 2003/361/EG erfüllt, kann das Unternehmen einen Zahlungsaufschub für die Gebühren der Zulassung oder damit zusammenhängender Inspektionen beantragen. Außerdem sind KMU berechtigt, Gebührenreduktionen bei wissenschaftlichen Dienstleistungen der EMA, wie beispielsweise Beratung oder Inspektionen, in Anspruch zu nehmen. Es kann für einzelne Leistungen auch zu Gebührenbefreiungen kommen.^[188]

5.8.2. Gebührenanreize bei der Zulassung von Orphan-Arzneimitteln

Besonders bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan-Arzneimittel, s Begriffsbeschreibung) hat sich die Europäische Union einer gezielten Förderung verschrieben: die EG-OrphanarzneimittelVO gewährt der EMA in Art 7 Abs 2 einen Zuschuss zu ihrem Budget, der speziell den Orphan-Arzneimitteln zweckgewidmet ist. Die Zielsetzung dieser Bestimmung ist die komplette oder teilweise Gebührenbefreiung für diese Arzneimittelkategorie, der Zuschuss dient in diesem Falle der Deckung der Kosten.

Der Zulassungswerber für ein Orphan-Arzneimittel kann zwei Monate vor Einreichung seines Antrages diese (teilweise) Gebührenbefreiung bei der EMA beantragen. Mit der Bestätigung des Einlangens dieses Antrages beginnt die tatsächliche Prüfung, ob das Arzneimittel unter die Definition eines Orphan-Produktes fällt und eine ganze oder partielle Gebührenbefreiung gerechtfertigt ist.^[189]

5.9. Zulassungsentscheidung

Die Europäische Kommission hat die Pflicht, über die Zulassung eines Arzneimittels im Wege des Zentralisierten Verfahrens zu entscheiden. Binnen 15 Tagen, nachdem sie das Gutachten der EMA erhalten hat, formuliert sie einen Entscheidungsentwurf.^[190] Dieser

sme_definition/index_de.htm (10.12.2009).

[188] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 14.

[189] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 13 f.

[190] Vgl. Art 10 Abs 1 EG-ArzneimittelVO.

wird vom Ständigen Ausschuss für Humanarzneimittel vorbereitet.^[191]

Wenn die Kommission in ihrem Entwurf die Erteilung einer Zulassung vorsieht, enthält der Entscheidungsentwurf die Unterlagen des Gutachtens der EMA gemäß Art 9 Abs 4 lit a - d EG-ArzneimittelVO; alternativ kann die Kommission im Entscheidungsentwurf auch auf diese Unterlagen referenzieren. Bei einer Abweichung vom Gutachten der EMA muss die Kommission diese ausführlich schriftlich begründen und diese Begründung dem Entwurf beilegen.^[192]

Der Entwurf wird nach seiner Verfassung an den Zulassungswerber und die Mitgliedstaaten übergeben. Diese (Mitgliedstaaten, Anm.) können daraufhin zum vorliegenden Entscheidungsentwurf schriftlich Stellung nehmen. Üblicherweise gilt die Frist von 22 Tagen,^[193] jedoch sieht diese Bestimmung auch eine Verkürzung bei entsprechender Dringlichkeit vor, die fünf Tage nicht unterschreiten darf. Ausnahmen von dieser Mindestfrist gibt es nur bei „*außergewöhnlichen Umständen*“.^[194] Wenn die Kommission zum Schluss kommt, dass die Stellungnahmen der Mitgliedstaaten Themen behandeln, die im Rahmen des Gutachtens der EMA nicht durch diese bearbeitet wurden, wird der Antrag an die EMA zurückverwiesen und das Verfahren unterbrochen.^[195]

Abgesehen vom Recht der Stellungnahme können die Mitgliedstaaten auch in gut begründeten Fällen die Diskussion des Entscheidungsentwurfes im Plenum des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel verlangen.

Nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens hat die Kommission 15 Tage Zeit, um eine finale Entscheidung über die Zulassung des beantragten Arzneimittels zu treffen.^[196]

5.9.1. Rechtsfolgen einer erteilten Zulassung

Wird einem Arzneimittel die Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt, ist diese grundsätzlich in der gesamten Gemeinschaft gültig.^[197] Jedoch enthält Art 13 Abs 1 eine

[191] Art 10 Abs 3, Art 87 Abs 1 EG-ArzneimittelVO.

[192] Vgl. Art 10 Abs 1 2. und 3. Satz EG-ArzneimittelVO.

[193] Vgl. Art 10 Abs 3 lit b EG-ArzneimittelVO.

[194] Vgl. Art 10 Abs 3 lit b letzter Satz EG-ArzneimittelVO.

[195] Vgl. Art 10 Abs 4 EG-ArzneimittelVO.

[196] Vgl. Art 10 Abs 2 EG-ArzneimittelVO.

[197] Vgl. Art 13 Abs 1 EG-ArzneimittelVO.

Ausnahme der gemeinschaftsweiten Gültigkeit: wenn das Arzneimittel gemäß Art 4 Abs 4 EG-HumanarzneimittelRL der Empfängnisverhütung oder der Schwangerschaftsunterbrechung dient, kann ein Mitgliedstaat aufgrund seiner nationalen Rechtsvorschriften von der gemeinschaftsweiten Zulassung ausgenommen werden.

Ein weiterer Ausnahmetatbestand findet sich in Art 4 Abs 5 der EG-HumanarzneimittelRL: bei entgegenstehenden nationalstaatlichen Bestimmungen sind auch Arzneimittel ausgenommen, die aus „...[spezifischen] Arten menschlicher oder tierischer Zellen...“ hergestellt worden sind. Die Kommission sammelt diese nationalstaatlichen Ausnahmen in einer öffentlichen Datenbank.^[198] Dieser Passus wurde mit der VO (EG) Nr. 1394/2007^[199] eingefügt und ist unter anderem dadurch begründet, dass die einzelnen Mitgliedstaaten die Entscheidung über den Einsatz und die Verwendung von Produkten mit (embryonalen oder adulten) Stammzellen oder tierischen Zellen behalten sollen.^[200]

Alle zugelassenen Arzneimittel werden im gemeinschaftlichen Arzneimittelregister mit einer Ordnungsnummer aufgenommen; deren Angabe auf der Verpackung ist verpflichtend.^[201] Gemeinsam mit der Mitteilung der Zulassung sowie dem INN^[202] des Wirkstoffes, dem ATC-Code und der Darreichungsform erfolgt die Veröffentlichung im Amtsblatt der EU.^[203]

Nach erfolgter Zulassung hat die EMA den um Geschäftsinteressen bereinigten Beurteilungsbericht und ihr Gutachten zu veröffentlichen, in dem sie die Zulassung empfohlen hat. Man spricht hier vom Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR).^[204]

Der nunmehrige Zulassungsinhaber hat die Bemühungen der Europäischen Union zu unterstützen, die Sicherheit der auf den Markt befindlichen Arzneimittel zu gewährleisten. Aus diesem Grund ist er verpflichtet, Pharmakovigilanzmeldungen entgegenzu-

[198] Vgl. Art 4 Abs 5 letzter Satz EG-HumanarzneimittelRL.

[199] Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ABl. L 324/121 vom 10.12.2007.

[200] Vgl. Erwägungsgrund 7 VO (EG) Nr. 1394/2007.

[201] Vgl. Art 13 Abs 1 letzter Satz EG-ArzneimittelVO.

[202] INN = International Nonproprietary Name – Generischer Name eines Wirkstoffes, welcher von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vergeben wird.

[203] Vgl. Art 13 Abs 2 EG-ArzneimittelVO.

[204] Vgl. Art 13 Abs 3 EG-ArzneimittelVO.

nehmen und zu verarbeiten.^{[205][206]} Neben der Überwachung der möglichen Nebenwirkungen hat er seine Produktions- und Kontrolltechniken ständig dem aktuellen Stand der Wissenschaft anzupassen, um den hohen Qualitätsansprüchen gerecht zu werden, sowie die Änderungen, wenn erforderlich, einer Genehmigung durch die EMA zu unterziehen.^[207]

Sobald eine Zulassung erteilt worden ist, ist sie grundsätzlich fünf Jahre gültig.^[208]

5.9.1.1. Sonderform: bedingte Zulassung

Abweichend von der fünfjährigen Zulassungsdauer steht auch noch das Instrument der bedingten Zulassung zur Verfügung. Art 14 Abs 7 EG-ArzneimittelVO bestimmt, dass Produkte, die unter diese Bestimmung fallen, eine Zulassungsdauer von einem Jahr haben, Verlängerungen sind möglich. Die bedingte Zulassung kann nach Hinzuziehung des Antragstellers ausgesprochen werden; es können ihm „*besondere Bedingungen*“ auferlegt werden, die jährlich von der EMA evaluiert und gegebenenfalls angepasst werden.

Zur Regelung dieser Form der Zulassung hat die Kommission auf Basis des Art 14 Abs 7 EG-ArzneimittelVO eine Verordnung erlassen.^[209]

Die Absicht bei der Einführung einer bedingten Zulassung war, wenn die öffentliche Gesundheit es erfordert und eine lückenlose medizinische Versorgung nicht sichergestellt werden kann, auch Arzneimittel zuzulassen, die weniger Daten als übliche Zulassungskandidaten aufzuweisen haben^[210] (hier sind vorwiegend fehlende klinische Daten gemeint; bei geringem Umfang von vorklinischen und pharmazeutischen Daten wird eine bedingte Zulassung nur im Falle eines Krisenfalles zum Schutz der öffentlichen Gesundheit bejaht)^[211]. Dies soll ein rasches Handeln bei Krankheiten gewährleisten, die

[205] Vgl. Art 24 Abs 3 EG-ArzneimittelVO.

[206] S Abschnitt 3.5.

[207] Vgl. Art 41 Abs 1 EG-ArzneimittelVO.

[208] Vgl. Art 14 Abs 1 EG-ArzneimittelVO.

[209] Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission vom 29. März 2006 über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln, die unter den Geltungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates fallen, ABl. L 92/7 vom 30.3.2006 .

[210] Vgl. Art 4 VO (EG) Nr. 507/2006.

[211] Vgl. Erwägungsgrund 4 VO (EG) Nr. 507/2006.

durch die WHO oder Organe der Gemeinschaft festgestellt worden sind, und die eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen.^[212]

Die Kommission macht eine bedingte Zulassung davon abhängig, ob ein Arzneimittel trotz einer geringeren Datendokumentation nach wie vor ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis hat, und infolge dessen, ob das Risiko fehlender Daten größer ist als das Risiko, das Arzneimittel sofort in Verkehr zu bringen.^[213] Der Antragsteller soll „*voraussichtlich in der Lage*“ sein, die klinischen Daten im Nachhinein zu erbringen.^[214] Diese Forderung deckt sich mit dem sechsten Erwägungsgrund der Verordnung, wonach eine bedingte Zulassung nicht als dauerhaftes Ziel für ein Arzneimittel angestrebt wird; vielmehr soll durch die Nachlieferung der Daten schlussendlich eine reguläre Zulassung erreicht werden können.

5.9.1.2. Verfall bei Nicht-Inverkehrbringen

Im Zentralisierten Zulassungsverfahren zugelassene Produkte haben neben einer beschränkten Zulassungsdauer auch ein Ablaufdatum der Zulassung. Ein Produkt verliert seine Zulassung wenn

- es nicht binnen drei Jahren ab Zulassung tatsächlich in Verkehr gebracht wird^[215]
- es sich drei aufeinander folgende Jahre nicht mehr im Verkehr befindet^[216]

Die Kommission hat die Möglichkeit, diesen Verfall der Genehmigungen zu unterbinden. Dies wird mit „*Gründen des Gesundheitsschutzes*“ argumentiert, und erfordert als Ausnahmetatbestand eine entsprechende Begründung seitens der Kommission.^[217]

5.9.2. Konsequenzen einer versagten Zulassung

[212] Vgl. Erwägungsgrund 2 VO (EG) Nr. 507/2006.

[213] Vgl. Erwägungsgrund 3 VO (EG) Nr. 507/2006.

[214] Vgl. Art 4 Abs 1 lt b VO (EG) Nr. 507/2006.

[215] Vgl. Art 14 Abs 4 EG-ArzneimittelVO.

[216] Vgl. Art 14 Abs 5 EG-ArzneimittelVO.

[217] Vgl. Art 14 Abs 6 EG-ArzneimittelVO.

Wenn sich das vom Antragsteller zur Verfügung gestellte Dossier als unrichtig erweist, oder ihm der Nachweis nicht gelingt, dass das Produkt die notwendigen Maßstäbe in Bezug auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit aufweist, wird die Zulassungsentscheidung der Kommission negativ ausfallen. Es ist somit ausdrücklich verboten, dieses Produkt in der Gemeinschaft in Verkehr zu bringen; die Öffentlichkeit wird von der EMA über jede nicht erteilte Genehmigung informiert, die Gründe für diese Entscheidung werden ebenso bekanntgegeben.^[218] Dieser Bericht einer versagten Zulassung wird auch „Refusal EPAR“ genannt.^[219] Es ist jedoch möglich, nachdem zu einem Produkt neue Daten (gewonnen durch klinische und nicht klinische Studien) vorliegen, dieses erneut zur Zulassung zu beantragen.

5.10. Verlängerung einer aufrechten Zulassung

5.10.1. Antrag auf Verlängerung

Die anfänglich befristet erteilte Zulassung kann auf Antrag des Zulassungsinhabers verlängert werden; Art 14 Abs 2 der EG-ArzneimittelVO enthält die maßgeblichen Bestimmungen; die EMA ihrerseits hat einen entsprechenden Leitfaden herausgegeben.^[220]

Die Verlängerungsprozedur sieht keine Möglichkeit für eine relevante Änderung des Produktes vor – für diese Änderungen existiert ein eigener Änderungsprozess, die sogenannte „*variation procedure*“.^[221]

Die Verordnung spezifiziert in Art 14 Abs 2 2. Satz dass ein Antrag auf Verlängerung einer Zulassung „*spätestens sechs Monate vor Ablauf*“ der Genehmigung zu erfolgen hat – die EMA rät den Antragstellern vor einer Einreichung des Verlängerungsantrages zu einem vorangehenden Gespräch mit der Agentur und dem zuständigen Rapporteur im Ausschuss CHMP. Nach Ansicht der EMA ist dieses Gespräch zehn bis zwölf Monate vor dem tatsächlichen Auslaufen der Zulassung anzusetzen, um den Beteiligten die Auf-

[218] Vgl. Art 12 Abs 1-3 EG-ArzneimittelVO.

[219] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2A Ch. 4 37.

[220] *European Medicines Agency*, EudraLex Volume 2C Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure (October 2005) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/c/299000en_3_en.pdf (29.01.2010).

[221] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 6.

gabe der Neubewertung für die eventuelle Verlängerung des Arzneimittels zu erleichtern, da sie sich schon vor dem Einlangen des Verlängerungsantrages koordinieren sowie Vorarbeiten leisten können.^[222]

So die EMA einen gültigen Verlängerungsantrag erhält, wird dem Antragsteller der Eingang bestätigt. Ab diesem Zeitpunkt läuft die Uhr, da nach einer Zeit von sechs Monaten die Verlängerungsprozedur abgeschlossen sein soll.^[223]

Der Prozessablauf gliedert sich gemäß der folgenden Abbildung:

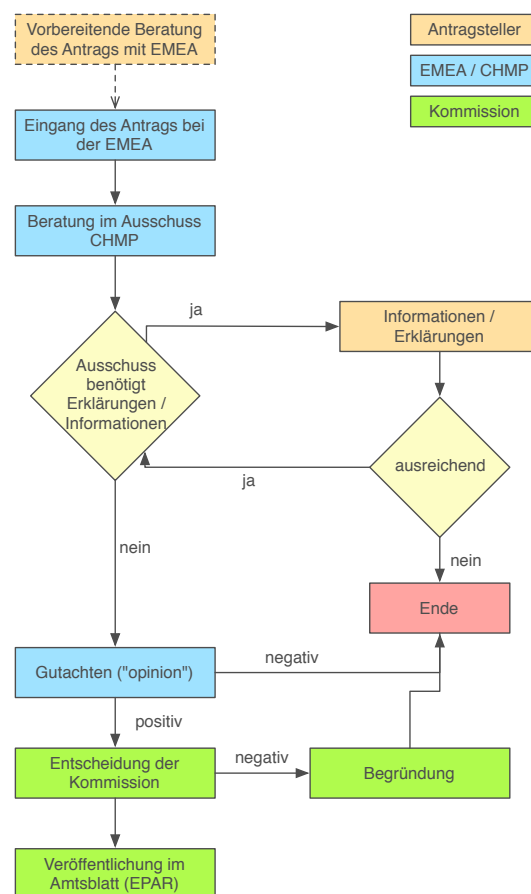


Abbildung 6: Ablauf der Verlängerung im Zentralisierten Verfahren

Das Dossier, das die Entscheidungsgrundlage für die Verlängerung einer Zulassung dar-

[222] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 2.

[223] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 2.

stellt, ist ebenso wie das Dossier der Erstzulassung nach dem CTD-Format aufgebaut. Wichtige Änderungen ergeben sich im Modul 1: auf einer Internetseite der Europäischen Kommission ist ein Antragsformular zur Verlängerung einer aufrechten Zulassung zu finden;^[224] dieses ist den Unterlagen für das Modul 1 beizufügen.^[225]

Das Antragsformular zur Verlängerung einer Zulassung wird für ein gesamtes Arzneimittel ausgefüllt; alle zu verlängernden Variationen in Bezug auf Konzentration des Wirkstoffes und Darreichungsform werden in Form einer Tabelle als Anhang beigegeben. Es wird weiters verlangt, die Staaten zu benennen, in denen sich das Produkt derzeit in Verkehr befindet.^[226] Im Zuge einer Verlängerung werden auch die Dokumente abgefragt, die der Antragsteller an die EMA übermittelt hat nachdem die Kommission eine Zulassung auf Basis des Zentralisierten Verfahrens erteilt hat. Im Fall, dass es bereits eine Verlängerung gegeben hat, sind die Dokumente zu erfassen, die seit der letzten Verlängerung übersendet wurden. Diese Dokumentation ist in Form eines chronologischen Journals einzureichen: Datum der Übermittlung, Datum der Genehmigung (wenn es einer Genehmigung bedurfte bzw. diese vorliegt), sowie eine kurze Beschreibung der Änderungen, die durch das jeweilige Dokument hervorgerufen wurden. In Fällen, in denen die Kommission eine Zulassung unter Bedingungen ausgesprochen hat, erweitert sich das obige Journal um Dokumente, die in Zusammenhang mit den gestellten Bedingungen und Auflagen stehen. Es ist chronologisch zu erfassen, welche Dokumente zu welchen Bedingungen seit der Zulassung (oder der letzten Verlängerung) an die EMA gesendet wurden. Falls die Bedingungen abschließend erfüllt werden konnten, ist das Abschlussdatum anzugeben, ansonsten der derzeitige Behandlungsstatus.

Um weiterhin eine gute Herstellungspraxis gewährleisten zu können, muss der Verlängerungsantrag eine GMP-Bestätigung enthalten. Für die Produktion innerhalb des EWR wird diese im Rahmen einer erfolgreichen Inspektion von einer befugten Behörde ausgestellt. Diese Bestätigung kann auch durch eine Referenz auf das geforderte Dokument in der Datenbank EudraGMP ersetzt werden. Wenn der Hersteller außerhalb des EWR produziert, werden die letzten durchgeführten Inspektionen mit Ergebnissen aufgelistet,

[224] *European Medicines Agency*, EudraLex Volume 2 Application form for renewal of a marketing authorisation and guidance for the completion of the application form (May 2007) http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/c/renewalform_2007.pdf (23.11.2009).

[225] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2 ApplicationForm 4.

[226] EU-Mitgliedstaaten sowie Norwegen und Island.

und diese Liste dem Verlängerungsantrag beigelegt. Der Antragsteller versichert im Antrag auf Verlängerung ausdrücklich, dass er seine Produktions- und Kontrollmethoden gemäß des aktuellen Standes der Wissenschaft und Technik aktuell hält, und sich das zu verlängernde Produkt an die Qualitätsstandards hält, die vom Ausschuss CHMP vorgegeben werden können.^[227]

Alle Module des Dossiers im CTD-Format werden in einer überarbeiteten Form als Entscheidungsgrundlage für die Verlängerung geliefert, wobei dem Thema Pharmakovigilanz speziell bei Verlängerungen zugelassener Produkte ein besonderer Stellenwert zukommt. Dies ist in der Tatsache begründet, dass durch die Marktverfügbarkeit des Produktes neue Erkenntnisse in Bezug auf Nebenwirkungen gesammelt werden können, die das Risiko-Nutzenverhältnis nachhaltig beeinflussen können. Über das Instrument des PSUR^[228] informiert ein Zulassungsinhaber regelmäßig über die Entwicklungen des Risiko-Nutzenverhältnisses eines Produktes.^[229] Ein PSUR dient hier wiederum nur als Überblick, der klinische Bereich eines Dossiers enthält die Details.

Um dem Ausschuss CHMP die Entscheidungsfindung zu erleichtern, stellt der Antragsteller Expertenstatements zur Verfügung:

- Klinisches Expertenstatement
- Statement eines Qualitätsexperten
- Nichtklinisches Expertenstatement

Alle Experten müssen im Rahmen ihres Statements ihre Lebensläufe zur Verfügung stellen.^[230]

5.10.2. Inhalt des klinischen Expertenstatements

Dieses Statement enthält eine Einschätzung des Verhältnisses Sicherheit – Wirksamkeit

[227] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 3.

[228] S Abschnitt 3.5.

[229] Österreichische Apothekerkammer, http://www.oetz.at/zeitung/3aktuell/2005/25/haupt/haupt25_2005pharmakovigilanz.html (17.02.2010).

[230] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 4 f.

eines Produktes. Die Daten, die der Zulassungsinhaber seit der erstmaligen Zulassung bzw. Verlängerung gesammelt hat, dienen als Basis für eine diesbezügliche Neubewertung. Neue Erkenntnisse, die der Öffentlichkeit frei zugänglich sind, können das Verhältnis Nutzen – Risiko nachhaltig verändern. Diese Daten können insbesondere Literaturangaben sein, Erfahrungen und Versuche im klinischen Bereich, oder auch neue Möglichkeiten der Behandlung. Der Experte hat solche Entwicklungen in seinem Statement zu inkludieren und gebührend zu berücksichtigen. Die klare Kernaussage eines Expertenstatements sollte sein, dass die Zulassung des Produktes ohne Bedenken nach Ablauf der Befristung unbefristet verlängert werden kann. Die Begründung liefert er durch eine ausführliche wissenschaftliche Diskussion im Rahmen seines Statements, in der er die oben genannten neuen Erkenntnisse einfließen lässt.^[231] Gemäß der vom CHMP herausgegebenen Richtlinien sollte der Experte über medizinische Qualifikation verfügen. Eine Person darf gleichzeitig klinischer Experte und Verantwortlicher für Pharmakovigilanz sein, sollte es aber nach Möglichkeit nicht.^[232]

5.10.3. Inhalt des Statements des Qualitätsexperten

Wie bereits in einem vorigen Kapitel erwähnt,^[233] hat der Zulassungsinhaber im Sinne der Qualitätssicherung bei Produktion und Kontrolle die Verpflichtung, seine Methoden aktuell am jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik zu halten. Aus diesem Grund ist es nicht erforderlich, das Modul 3 des Dossiers (Qualität) bei einer Verlängerung anzupassen, da die Verpflichtung zur laufenden Aktualisierung jedenfalls besteht.^[234] Der Qualitätsexperte bestätigt die Einhaltung dieser Vorschriften im Rahmen einer Konformitätserklärung. Dem Zulassungsinhaber wird bestätigt, dass er sämtliche Änderungen an Qualitätssicherungsmaßnahmen und -methoden nach einer entsprechenden Genehmigung des Ausschusses CHMP durchgeführt hat und das Produkt selbst den Qualitätsrichtlinien des CHMP entspricht. Sowohl für das Endprodukt als auch für den Wirkstoff muss das Statement die Spezifikationen und die Zusammensetzung beinhal-

[231] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 4.

[232] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 4.

[233] S Abschnitt 5.9.1.

[234] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 5.

ten.^[235]

5.10.4. Inhalt des nichtklinischen Expertenstatements

Das nichtklinische Statement ist nur notwendig, wenn seit der Zulassung bzw. letztmaligen Verlängerung nichtklinische Daten angefallen sind. Der Experte evaluiert diese im Hinblick auf ihren Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis und bestätigt, dass die Behörden immer über aktuelle Daten (z. B. Studienergebnisse) informiert wurden.

5.10.5. Beurteilung durch den Ausschuss CHMP^[236]

Die aktualisierte Fassung des Dossiers im CTD-Format wird von den Mitgliedern des CHMP beraten. Besonders zu berücksichtigen ist die Einschätzung des Nutzen-Risiko-Prinzips, wobei den vorher genannten Expertenmeinungen und den PSURs aus der Sicht der Pharmakovigilanz eine besondere Bedeutung zukommt. Die Empfehlung der EMA sieht vor, dass normalerweise keine komplette Neubewertung des Dossiers stattfindet, sondern man im Grunde mit der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses aufgrund der vorgelegten neuen Daten auskommt.

Nach der abschließenden Empfehlung durch den Rapporteur und Co-Rapporteur fällen die Mitglieder des CHMP einen Beschluss, welcher als „*opinion*“ bezeichnet wird. Dieser Beschluss hat nach Möglichkeit mit breitem wissenschaftlichen Konsens erzielt zu werden; wenn ein Konsens nicht möglich ist, entscheidet eine Mehrheit der Mitglieder. Die unterlegene Minderheit kann ihre widersprechenden Ansichten begründen und schriftlich abfassen, es werden bei abweichenden Meinungen klare Begründungen für diese Abweichungen erwartet. Auch die Meinung der Minderheit findet im Wege eines Anhangs den Eingang in den Beschluss der Mehrheit. Ebenfalls festzuhalten sind die genauen Abstimmungsergebnisse.

Bei einem Beschluss gibt es die folgenden Möglichkeiten:

Positiver Beschluss: hier stimmt das CHMP den Schlussfolgerungen des Antragstellers zu. Das CHMP kann entweder eine Empfehlung zugunsten einer zeitlich unbeschränk-

[235] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 5.

[236] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 7 ff.

ten Verlängerung der Zulassung aussprechen, oder eine Verlängerung für weitere fünf Jahre befristet empfehlen.

Für den Sonderfall einer bedingten Zulassung existiert eine Sonderregelung: da es nicht der Zielsetzung des Verfahrens entspricht, laufend bedingte Zulassungen zu betreuen (welche auch durch den geringeren Zeitabstand einen höheren Arbeitsaufwand mit sich bringen), wird bei der fünften Jährlichen Überprüfung auch die Frage behandelt, ob die vorliegenden Daten sowie die Gründe für die bedingte Zulassung aufrechtzuerhalten sind. Im Fall der Verneinung dieser Frage empfiehlt das CHMP in seinem Gutachten die Behandlung als reguläres Produkt. Falls weiterhin Gründe für eine bedingte Zulassung bestehen, wird die Verlängerung weiterhin im Jahresrhythmus stattfinden.^[237]

Negativer Beschluss: das CHMP empfiehlt, die Zulassung des Produktes nicht zu verlängern. Die Gründe für eine Versagung eines positiven Gutachtens werden (auch für das Zentralisierte Verfahren) durch die EG-HumanarzneimittelRL vorgegeben.

Bei einem unvorteilhaften Nutzen-Risiko-Verhältnis, oder der Einschätzung einer Gefahr für die öffentliche Gesundheit wird das Produkt kein positives Gutachten erhalten. Auch wenn Zweifel an der Qualität oder der Wirksamkeit bestehen, zieht dies ein negatives Gutachten nach sich.^[238] Auch bei fehlerhaften Produktangaben im Dossier, z. B. bei fehlenden oder unzureichenden (vor-)klinischen Versuchen, unrichtigen Zusammenfassungen der Produkteigenschaften oder Mängeln in der Verpackung kann dem Produkt kein positives Gutachten erteilt werden.^[239]

Für den Fall, dass dem CHMP berechtigte Zweifel in Bezug auf die Produktsicherheit, Wirksamkeit oder Qualität eines Produktes kommen, kann es den Antragsteller zur Stellungnahme auffordern, um diese Unklarheiten auszuräumen. Wenn diesem Ersuchen nicht nachgekommen wird, stellt auch dies einen Grund für die negative Beurteilung dar, wie auch das Vernachlässigen von zulassungsbezogenen Pflichten (z. B. Routinekontrollen zur Qualität der Produktion und der Produkte).^[240]

Der Beurteilungsbericht wird vom Rapporteur erstellt, sein Stellvertreter und der EMA

[237] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 8.

[238] Vgl. Art 116 1. Satz EG-HumanarzneimittelRL.

[239] Vgl. Art 116 2. Satz EG-HumanarzneimittelRL.

[240] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 8.

PTL wirken daran mit. Die Diskussionen sowie deren Resultate innerhalb des CHMP finden darin Berücksichtigung.^[241]

5.10.6. Entscheidung der Kommission

Wenn der Antragsteller keinen Wunsch auf erneute Überprüfung des CHMP-Gutachtens äußert,^[242] wird es der Kommission zur Entscheidung vorgelegt.

Im Anschluss an eine positive Entscheidung wird von der EMA der aktualisierte EPAR veröffentlicht, der auch die CHMP-Bewertung des Verlängerungsansuchens beinhaltet. Bei einer negativen Entscheidung wird die Zulassung bei Ablauf in ein Verbot des Inverkehrbringens umgewandelt.^[243]

6. Zulassungsverfahren auf Basis der RL 2001/83/EG

6.1. Gründe für die Erlassung der Richtlinie

Die gemeinschaftlichen Bestimmungen über Arzneimittel sind im Laufe der Zeit mehrfach geändert worden, es war somit aufgrund der vielen Regelungen in den einzelnen Richtlinien nicht einfach möglich, die Änderungen nachzuvollziehen. Daher beschlossen das Europäische Parlament und der Rat, die vorhandenen Bestimmungen in einem neuen Werk zu bündeln: der EG-HumanarzneimittelRL.^[244]

Ein wichtiger Antrieb zur Entstehung der Vorschriften in der Richtlinie war das Bestreben zur Harmonisierung des Binnenmarktes: durch die unterschiedlichen Vorschriften der Mitgliedstaaten besteht die Gefahr eines Schadens für den gemeinsamen Markt.^[245] Die Europäische Union benennt als vorrangiges Ziel die öffentliche Gesund-

[241] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 8.

[242] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 9 f.; binnen 15 Tagen nach Erhalt des Gutachtens von Seiten der EMA hat der Antragsteller das Recht, eine neue Überprüfung des Gutachtens durch das CHMP zu verlangen. Das Gutachten wird endgültig wenn kein entsprechendes Ansuchen an die EMA gerichtet wird. Das CHMP bestimmt einen neuen Rapporteur sowie Stellvertreter und hat für die neuerliche Überprüfung 60 Tage Zeit.

[243] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2C Renewals-CP 10.

[244] Vgl. Erwägungsgrund 1 EG-HumanarzneimittelRL.

[245] Vgl. Erwägungsgründe 4, 5 EG-HumanarzneimittelRL.

heit und deren Sicherung – die Richtlinie hat die Aufgabe, dieses Ziel zu erreichen, und dabei weder die Pharmazeutische Industrie als auch den Verkehr mit Arzneimitteln zu behindern.^[246]

Als zentrale Zielsetzung der Richtlinie kann man daher die Harmonisierung der Verfahren der einzelnen Mitgliedstaaten betrachten. Die nationalen Behörden sollen in ihren Zulassungsverfahren möglichst gleichartige Beurteilungskriterien anwenden, und sich bei der Anwendung der Verfahren mit Behörden anderer Mitgliedstaaten sowie der Europäischen Arzneimittelagentur koordinieren. In dieser Diskussion standen auch Ressourcen- und Kostenargumente im Raum; es wird ein Datenaustausch innerhalb der nationalen Behörden gefordert, um Doppel- und Mehrgleisigkeiten bei einer Zulassung zu vermeiden, was gleichzeitig Kosten und Ressourcen schont.^[247] Eine Konsequenz aus einer einheitlichen Beurteilung wäre, dass Zulassungen aus einem Mitgliedstaat auch in anderen Staaten Anerkennung erfahren.^[248] Dies wiederum wirkt sich positiv auf die Berechenbarkeit der Entscheidungen und auf die Rechtssicherheit aus.

Die Harmonisierungsbestrebungen erstrecken sich nicht nur auf die Zulassung, auch an die Kontrollen und Herstellungsvorgaben werden Mindestanforderungen gestellt, damit mehrfache Kontrollen durch verschiedene Mitgliedstaaten nicht notwendig sind.^[249]

6.2. Österreichische Umsetzung der Richtlinie

Das österreichische nationale Zulassungsverfahren für Arzneimittel findet sich im Arzneimittelgesetz. Es wird im Rahmen der gesamteuropäischen Bestrebungen zur Harmonisierung von Verwaltungsvorschriften stark durch die EG-HumanarzneimittelRL beeinflusst, welche im Arzneimittelgesetz ihre nationale Umsetzung findet.

6.3. Anwendungsbereiche der einzelnen Verfahren

Abgesehen vom Zentralisierten Verfahren gibt es drei weitere bedeutende Verfahrens-

[246] Vgl. Erwägungsgründe 2, 3 EG-HumanarzneimittelRL.

[247] Vgl. Erwägungsgründe 11, 15 EG-HumanarzneimittelRL.

[248] Soweit ein solches Vorgehen keine Gefahren für die allgemeine Gesundheit der Bevölkerung mit sich bringt, Anm.

[249] Vgl. Erwägungsgrund 26 EG-HumanarzneimittelRL.

möglichkeiten zur Zulassung von Arzneimitteln, das nationale Verfahren, das Dezentralisierte Verfahren^[250] sowie das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung.^[251]

Wenn ein Arzneimittel nicht in den Anwendungsbereich des Zentralisierten Verfahrens fällt (sei es die verpflichtende oder die freiwillige Zulassung), muss ein Produkt einer der anderen drei Prozeduren zugeordnet werden:

Das nationale Verfahren kann zur Anwendung kommen, wenn ein Arzneimittel bisher in keinem anderen Mitgliedstaat des EWR zugelassen wurde; primäres Ziel ist die Erlangung der Zulassung in diesem einen Staat – des weiteren leitet das nationale Verfahren flüssig in das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung über: sobald ein Arzneimittel in einem einzelnen Mitgliedstaat zugelassen wurde, kann über Anträge eine „*Ausdehnung*“ der Zulassung auf andere Mitgliedstaaten erfolgen, welche die bestehende Zulassung eines Mitgliedstaates anerkennen.^[252]

Während das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung nur dann angewendet werden kann, wenn bereits ein Mitgliedstaat einem Arzneimittel die Zulassung auf dem Wege des nationalen Verfahrens erteilt hat, ermöglicht es das Dezentralisierte Verfahren, ein Arzneimittel in mehreren EU-Staaten gleichzeitig einer Zulassungsprozedur zu unterziehen. Das Arzneimittel darf hierzu bisher in keinem anderen Mitgliedstaat zugelassen worden sein.^[253]

6.4. Nationales Genehmigungsverfahren nach § 7 ff AMG

Der Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels auf dem Wege der nationalen Zulassung ist nach Art 8 Abs 1 der EG-HumanarzneimittelRL an die „*zuständige betroffene Behörde des Mitgliedstaats*“ zu richten. In Österreich wurde das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) als zuständige Behörde definiert.^[254]

[250] en. *decentralised procedure*, nachfolgend DCP genannt.

[251] en. *mutual recognition procedure*, nachfolgend MRP genannt.

[252] *European Medicines Agency, Authorisation procedure in the European Union* <http://www.emea.europa.eu/index/authorisation.htm> (24.11.2009).

[253] *EMA, Authorisation procedure*.

[254] Vgl. § 18b Abs 2 AMG.

Die folgende Abbildung zeigt den Grundriss eines nationalen Zulassungsverfahrens in Österreich:

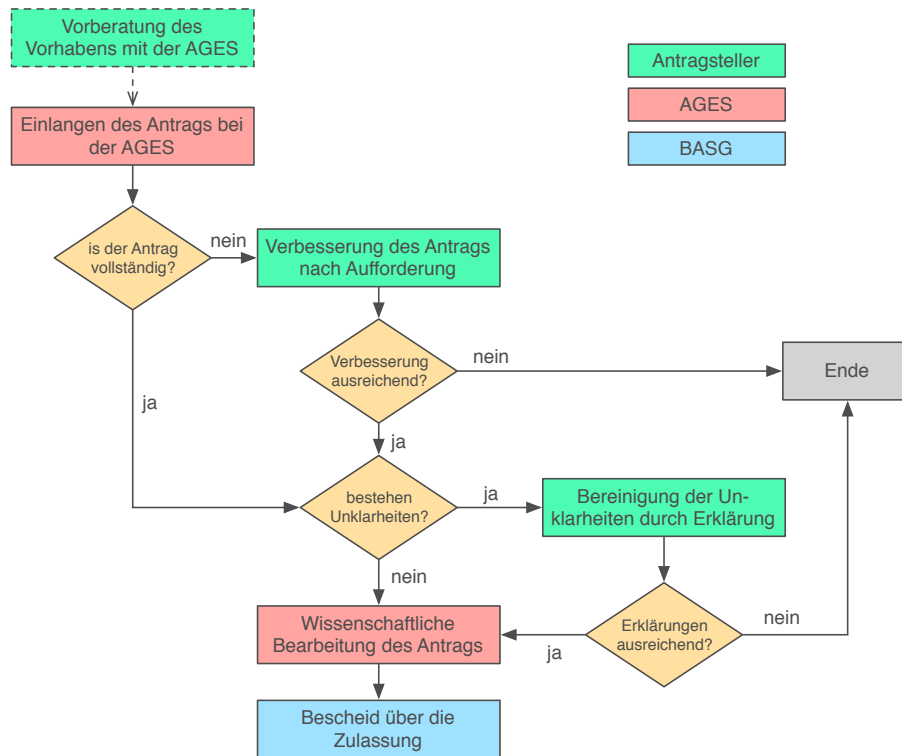


Abbildung 7: Ablauf des nationalen Zulassungsverfahrens in Österreich

6.4.1. Zulassungspflicht

Innerhalb Österreichs dürfen Arzneimittel nur nach der Zulassung durch das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen in Verkehr gebracht werden. Auf dem Sektor der Humanarzneimittel gibt es bei dieser Klausel zwei Ausnahmen: Einerseits die Produkte, die eine gemeinschaftsweit gültige Zulassung erhalten haben, indem sie das Zentralisierte Verfahren der EG-ArzneimittelVO durchlaufen haben,^[255] andererseits Produkte, die gemäß Arzneiwareneinfuhrgesetz 2002 behandelt wurden.^{[256][257]}

[255] Vgl. § 7 Abs 1 Z 1 AMG.

[256] Bundesgesetz, mit dem ein Bundesgesetz über die Anwendung von Arzneimitteln bei Lebensmittel liefernden Tieren (Tierarzneimittelkontrollgesetz – TAKG) sowie ein Bundesgesetz über die Einfuhr von Arzneiwaren (Arzneiwareneinfuhrgesetz 2002) erlassen werden und mit dem das Tierärztegesetz geändert wird BGBl I Nr. 28/2002, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 63/2009 .

[257] Vgl. § 7 Abs 1 Z 2 AMG.

Die EG-HumanarzneimittelRL spricht von Produkten, die gewerblich zubereitet oder mit Hilfe eines industriellen Verfahrens hergestellt werden. Durch die AMG-Nov 2009 wurde die Terminologie der EG-HumanarzneimittelRL im Wesentlichen übernommen, da zuvor die Arzneimitteldefinition im AMG viel restriktiver als in der RL ausgestaltet war.^[258]

6.4.1.1. Ausnahmen von der Zulassungspflicht

In den §§ 7 - 8a AMG finden sich abseits der allgemeinen Zulassungsbestimmung des § 7 Abs 1 eine Reihe von Ausnahmen. Besonders herauszuheben sind hier die Magistralen Zubereitungen. Sie werden

- in einer Apotheke nach den Vorgaben des Arzneibuches hergestellt und dort an den Endkunden abgegeben („*formula officinalis*“)^[259] oder
- in einer Apotheke nach der Herstellungsanweisung eines Arztes mit *ius practicandi*^[260] hergestellt. Sie werden an Patienten abgegeben, die vom anweisenden Arzt eine entsprechende Verschreibung bekommen haben (*formula magistralis*).^[261]

Bei Magistralen Zubereitungen sind im § 7 Abs 9 AMG Ausnahmen bestimmt, hier seien Präparate zu Studienzwecken^[262] zu nennen; Arzneimittel, die via Injektion verabreicht werden, oder auch Arzneimittel, die unter eine Rezeptpflicht fallen.^[263]

Werden Magistrale Zubereitungen in kleinen Mengen zum Zweck einer wiederholten ärztlich verordneten Abgabe bereit gehalten („*Rezepturvorrat*“)^[264], entsteht dadurch keine Zulassungspflicht.

Ebenso von der Zulassung ausgenommen sind Arzneimittel, die aus menschlichem Ge-

[258] Vgl. Art 2 Abs 1 EG-HumanarzneimittelRL; Zeinhofer, AMG-Novelle 2009 204.

[259] Vgl. § 7 Abs 2 AMG.

[260] Der Begriff *ius practicandi* bezeichnet das Recht eines Arztes zur selbständigen Berufsausübung.

[261] Vgl. § 7 Abs 3 AMG.

[262] Vgl. § 7 Abs 9 Z 1 AMG.

[263] Vgl. Haas / Plank (2008) 116.; bei der Rezeptpflicht wird nicht unterschieden ob sie aus suchtgiftrechtlichen Bestimmungen oder aus dem Rezeptpflichtgesetz hervorgeht.

[264] Vgl. Haas / Plank (2008) 116 f.

webe oder Zellen bestehen: hier wurde mit der AMG-Nov 2009 die Genehmigung des Verarbeitungsverfahrens als ausreichend festgelegt.^[265]

Weiters existiert die Ausnahme für den *compassionate use*, dessen Möglichkeit aus der EG-ArzneimittelVO stammt und von der AMG-Nov 2009 aufgegriffen wurde. Die Mitgliedstaaten können laut VO einen *compassionate use* genehmigen, wenn sich das entsprechende Arzneimittel in der Zulassung oder in einem laufenden klinischen Versuch befindet.^[266]

6.4.2. Persönliche Voraussetzungen des Antragstellers

Die Berechtigung zur Stellung eines Antrages auf Zulassung eines Arzneimittels wird in § 9 Abs 1 AMG abschließend aufgezählt:

- Gewerbetreibende, die das reglementierte Gewerbe der „*Herstellung von Arzneimitteln und Giften und Großhandel^[267] mit Arzneimitteln und Giften*“ ausüben dürfen^[268]
- Betreiber von inländischen öffentlichen Apotheken^[269]
- Pharmazeutische Unternehmer, die ihren Sitz in einem Staat des EWR haben und dort die Berechtigung besitzen, Arzneimittel in Verkehr zu bringen.^{[270][271]}

6.4.3. Wissenschaftliche Beratung

In den Aufgaben des BASG ist eine wissenschaftliche Beratung vorgesehen, die auf Antrag wahrgenommen werden kann.^[272] Die von der AGES herausgegebenen Erläuterun-

[265] Vgl. § 7 Abs 6c AMG; *Zeinhofer*, AMG-Novelle 2009 206 f.: hier besteht jedoch bei neuartigen Arzneimitteln nach den Bestimmungen der EG-ArzneimittelVO ein Anwendungsvorrang der VO.

[266] Vgl. *Zeinhofer*, AMG-Novelle 2009 207 f.

[267] Der Versandhandel an Endkunden ist nach der Bestimmung des § 50 Abs 2 Gewerbeordnung 1994 - GewO 1994 BGBl. Nr. 194/1994, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 8/2010 verboten.

[268] Vgl. § 94 Z 32 GewO.

[269] Vgl. § 9 Abs 1 Z 2 AMG.

[270] Vgl. § 9 Abs 1 Z 3 AMG.

[271] Vgl. Art 8 Abs 2 EG-HumanarzneimittelRL.

[272] Vgl. § 6a Abs 1a GESG.

gen^[273] beleuchten die Prozedur und den Umfang der wissenschaftlichen Beratung.

6.4.4. Form des Zulassungsantrages

Ein Antrag auf Zulassung nach dem nationalen Verfahren ist derzeit nicht an eine einzige Einreichungsform gebunden. Es werden, wie beim Zentralisierten Verfahren, eCTD-Dossiers angenommen,^[274] da dieses Format gemäß ICH standardisiert ist, ist eine leichtere Kontrolle des Fortschrittes möglich. Eine weitere Gemeinsamkeit mit dem Gemeinschaftsverfahren ergibt sich durch die Tatsache, dass es neben einer elektronischen auch zu einer Einreichung der Dokumente in Papierform kommen muss.^[275] Während die EMA in ihren Richtlinien mehrere Kopien des eCTD-Dossiers empfiehlt, ist für das BASG ein Exemplar ausreichend.^[276]

Obgleich das BASG die Verwendung des eCTD-Formates empfiehlt, können weiterhin Anträge in anderer elektronischer Form eingebracht werden, die NeeS^[277] genannt werden. Entsprechende Informationen zu diesem Format sind online auf der Website der EMA verfügbar.^[278]

6.4.5. Inhalt des Zulassungsantrags

Inhaltliche Vorgaben des Zulassungsantrages sind in § 9a AMG aufgeführt. Es werden sowohl Informationen zum Antragsteller, zur Herstellung als auch zum Produkt gefordert.

An persönlichen Informationen gibt der Antragsteller seinen Namen (bei Unternehmen

[273] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Verfahren der nationalen wissenschaftlichen Beratung durch die AGES PharmMed (Institut Wissenschaft und Information) zum Entwicklungsprogramm von Arzneimitteln - Erläuterungen für Antragsteller http://www.basg.at/uploads/media/L_W02_Erlaeuterungen_fuer__Antragsteller_Nat_SA_01.doc (24.10.2009).

[274] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, <http://www.basg.at/arzneimittel/zulassung/elektronische-einreichung/#c3216> (24.10.2009).

[275] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, <http://www.basg.at/arzneimittel/zulassung/elektronische-einreichung/#c3223> (24.10.2009).

[276] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, <http://www.basg.at/arzneimittel/zulassung/elektronische-einreichung/#c3222> (24.10.2009).

[277] Non eCTD electronic Submissions – Nicht-eCTD elektronische Übermittlungen.

[278] European Medicines Agency, TIGes Harmonised eSubmission Guidance http://esubmission.emea.europa.eu/doc/eGuidance_Document_1.4.pdf (24.10.2009).

seine Firma), sowie seinen Sitz an. Im Fall, dass der Antragsteller nicht auch der Hersteller des Produktes ist, sind diese Informationen auch über den Hersteller bereitzustellen und hinzuzufügen.^[279] Da nach § 9 AMG die Antragstellung nur entsprechend zugelassenen (natürlichen und juristischen) Personen offen steht, muss der Antragsteller einen Nachweis erbringen.^[280] Obgleich ein „*Betreiber einer inländischen öffentlichen Apotheke*“^[281] berechtigt ist, Arzneimittelzulassungen zu beantragen, hat der Oberste Gerichtshof Anstaltsapotheken dieses Recht ausdrücklich nicht zuerkannt (4 Ob 2008/96i vom 26.3.1996).^[282]

Weiters muss der Zulassungsantrag Basisinformationen zum Produkt enthalten: die Zusammensetzung des Gesamtproduktes, nach Bestandteil und Menge, und den INN des Produktes (die chemische Bezeichnung des Produktes ist auch zulässig, wenn die WHO keinen Namen vergeben hat).^[283] Da an Arzneimittel sehr hohe Sicherheitsanforderungen gestellt werden, wird vom Antragsteller ein Risikomanagementsystem erwartet: für den Fall, dass ein Produkt eine Umweltgefahr darstellen kann, ist eine Evaluierung dieser Risiken notwendig; wenn die Notwendigkeit besteht, sind zur Risikominimierung flankierende Maßnahmen zu setzen.^[284] Zur Erfassung eines Risikos dienen auch Pharmakovigilanzmaßnahmen, die zwingend vorzusehen sind.^[285]

Um die Qualität zu sichern bzw. kontinuierlich dem technischen und wissenschaftlichen Fortschritt anpassen zu können, erfordert das Zulassungsverfahren auch die Offenlegung der Herstellungsmethoden und –prozesse, sowie der damit zusammenhängenden Kontrollmechanismen.^[286]

Die Versuchsdaten dienen dem Beweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Deshalb müssen sowohl die Daten als auch die Ergebnisse von vorklinischen, klinischen und pharmazeutischen Versuchen dem Zulassungsantrag von einer fachlich quali-

[279] Vgl. § 9a Abs 1 Z 1 AMG.

[280] Bsp.: Ein im Inland ansässiger Antragsteller der die Gewerbeberechtigung nach § 9 Abs 1 Z 1 AMG besitzt, kann als Antragslegitimation seinen Gewerbeschein vorlegen.

[281] Vgl. § 9 Abs 1 Z 2 AMG.

[282] Vgl. *Haas / Plank* (2008) 134.

[283] Vgl. § 9a Abs 1 Z 3 AMG.

[284] Vgl. § 9a Abs 1 Z 4 AMG.

[285] Vgl. § 9a Abs 1 Z 22 AMG.

[286] Vgl. § 9a Abs 1 Z 5, 12 AMG.

fizierten Person^[287] erstellt, kommentiert und abschließend dem Antrag beigegeben werden.^{[288][289]}

6.4.6. Bezugnehmende Zulassung gemäß § 10 ff AMG (Generika)

Im österreichischen AMG wird das nationale Zulassungsverfahren für Generika als „*Bezugnehmende Zulassung*“ in den §§ 10 - 10b geregelt. Als Grundvoraussetzungen zur Stellung eines Antrages nach diesen Bestimmungen gelten:

- der Nachweis, dass das Arzneimittel ein Generikum eines Referenzarzneimittels ist („*wesentliche Gleichartigkeit*“)^[290] und
- die Frist des Unterlagenschutzes abgelaufen ist, oder falls nicht, eine Genehmigung zur Verwendung der Daten vorliegt.

6.4.6.1. Datenexklusivität

Unabhängig von einem möglicherweise bestehenden Patentschutz gilt für Originalprodukte ein Unterlagenschutz von acht Jahren ab erstmaliger Zulassung in einem EWR-Staat.^[291] Um einen Antrag auf bezugnehmende Zulassung stellen zu können, muss dieser Zeitraum des Unterlagenschutzes verstrichen sein, oder der Zulassungsinhaber genehmigt die Verwendung der Daten bereits zu einem früheren Zeitpunkt.^[292] Die Zulassungsbehörde muss den Zulassungsinhaber des Originalproduktes in Bezug auf den vorliegenden Antrag informieren, damit dieser die Möglichkeit hat, Einwände vorzubringen oder Korrekturen zu verlangen.^[293]

[287] Die Qualifikation der fachkundigen Person wird mittels eines CV dokumentiert und den Zulassungsunterlagen hinzugefügt.

[288] Zu Versuchen s Abschnitt 3.4.

[289] Vgl. §9a Abs 1 Z 19, 20, § 9a Abs 2 AMG.

[290] Vgl. *Haas / Plank* (2008) 157.

[291] Gemäß § 10 Abs 5 AMG muss das Originalprodukt nicht zwingend in Österreich zugelassen worden sein, es ist für die Behandlung der bezugnehmenden Zulassung ausreichend wenn es in einem EWR-Staat zugelassen worden ist.

[292] Vgl. § 10 Abs 1 Z 1 und 2 AMG.

[293] Vgl. *Haas / Plank* (2008) 156.

6.4.6.2. „Wesentliche Gleichartigkeit“ von Generikum und Originalprodukt

Der Antragsteller muss, damit sein Produkt in den Genuss einer bezugnehmenden Zulassung kommen kann, nachweisen, dass es im Wesentlichen dem Originalprodukt gleichartig ist.^[294] Es darf zwischen dem Generikum und dem Originalprodukt keine Unterschiede in Zusammensetzung, Form, Konzentration des Wirkstoffs geben, das Produkt muss auch in derselben Art angewendet werden. Das Generikum und das Originalprodukt müssen aufgrund dessen auch dieselben Einsatzgebiete (bestimmungsgemäßer Gebrauch) aufweisen. Die Gleichartigkeit wird mittels über Studien zur Bioäquivalenz nachgewiesen.^[295]

6.4.6.3. Zulassung des Originalproduktes

Um einen erfolgreichen Antrag auf Zulassung eines Generikums einzubringen, ist es nicht zwingend erforderlich, dass das Originalprodukt in Österreich national zugelassen worden ist. In § 10 Abs 5 erster Satz AMG wird vielmehr festgehalten, dass eine Zulassung als Generikum auch dann möglich ist, wenn das Originalprodukt in „...*einer anderen Vertragspartei des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum zugelassen*...“ wurde.

Hier gilt es zwei grundsätzliche Fälle zu unterscheiden:

- das Originalprodukt wurde in einem EWR-Staat nach der entsprechenden nationalen Prozedur zugelassen: in diesem Fall muss der Antragsteller den Zulassungsstaat bekanntgeben, nachfolgend wird das BASG bei der jeweiligen Zulassungsbehörde des EWR-Staates um Bestätigung der Zulassung sowie um zulassungsrelevante Unterlagen ansuchen.^[296]
- das Originalprodukt wurde gemäß des Zentralisierten Verfahrens gemeinschaftsweit zugelassen: der Antragsteller gibt bekannt, dass eine gemeinschaftsrechtli-

[294] Vgl. Haas / Plank (2008) 157.; in der RV 1362/1994 zu § 10 AMG wird keine Identität sondern „wesentliche Gleichartigkeit“ gefordert.

[295] Zur Bioäquivalenz s Abschnitt 3.3.1.

[296] Vgl. § 10 Abs 5 2. und 3. Satz AMG.

che Zulassung vorliegt, das BASG ersucht (analog dem vorigen Fall) die EMA um Übermittlung der Bestätigung sowie der notwendigen Unterlagen, die für eine Zulassung als Generikum relevant sind.^[297]

6.4.6.4. Folgen der Einstufung eines Produktes als Generikum

Bedingt durch die Tatsache, dass ein Generikum seinem Originalprodukt in Sachen Produktcharakteristika und Anwendungsbestimmungen gleichen muss, gleichzeitig auch die Bioäquivalenz nachgewiesen sein muss, ergibt dies für den Antragsteller die Möglichkeit, klinische und nichtklinische Daten nicht beibringen zu müssen.^[298] Abgesehen hiervon ist er verpflichtet, den Antrag so zu stellen, als sei sein Produkt ein Originalprodukt. Von einem Generikahersteller wird erwartet, dass er profunde Kenntnis über sein Produkt entwickelt hat, wenn er es zur Zulassung anmeldet; dies bedeutet einen zeitlich und monetär nicht unbeträchtlichen Aufwand. Daher erscheint es *Haas* und *Plank* nur logisch, dass die verbleibenden Teile des Zulassungsantrages unverändert sein sollen, da dies gleichzeitig eine Art Kontrolle bedeutet, ob der Produzent über die notwendigen Kenntnisse seines Generikums (besonders hinsichtlich Qualität) verfügt.^[299]

6.4.7. Zulassungsentscheidung national

Sobald ein Antrag auf nationale Zulassung bei der AGES eingelangt ist, wird dieser sowohl auf Vollständigkeit als auch inhaltlich geprüft. Die Vorgabe des Art 17 der EG-HumanarzneimittelRL besagt, dass ein Verfahren, sobald ein Antrag gültig eingebracht wurde, spätestens nach 210 Tagen abgeschlossen sein soll. Der österreichische Gesetzgeber übernimmt diese Frist in § 18 Abs 1 Z 1 AMG („*sieben Monate nach Einlangen des Antrages auf Zulassung...*“). Diese Frist kann jedoch gehemmt werden, man spricht auch hier von einer clock-stop Phase.

Das BASG kann vom Antragsteller die Verbesserung des Antrages einfordern, falls es sich als notwendig erweist. In diesem Fall beginnt der clock-stop mit dem Verbesse-

[297] Vgl. § 10 Abs 5 letzter Satz AMG.

[298] Vgl. § 10 Abs 1 AMG.

[299] Vgl. *Haas / Plank* (2008) 156.

rungsbegehren,^[300] und endet erst nach erfolgter Verbesserung seitens des Antragstellers. Ebenso kann der Antragsteller aufgefordert werden, zu seinem Antrag Erklärungen und Klarstellungen abzugeben. Er hat auch hierfür die notwendige Zeit, da für die mündliche und/oder schriftliche Erklärung wieder der clock-stop einsetzt.^[301]

Ein clock-stop kann, da er zeitlich nicht begrenzt ist, ein Verfahren in die Länge ziehen, dies bedeutet wiederum erhöhten Aufwand seitens der Zulassungsbehörde und des Antragstellers. Der Antragsteller wird daher in seinem eigenen Interesse fehlerhafte Anträge oder nicht gründlich durchdachte „Schnellschüsse“ möglichst vermeiden, um so seine eigenen Ressourcen zu schonen und die erhoffte Zulassung nicht unnötig verspätet beschieden zu bekommen. In der Beantwortung einer parlamentarischen Anfrage hat der BM für Gesundheit in den Jahren 2007 und 2008 die durchschnittliche Brutto-Verfahrensdauer mit 452 Tagen angegeben, wovon 250 Tage für den durchschnittlichen clock-stop waren und 202 Tage für das eigentliche Verfahren^[302] – die vorgegebene Nettofrist von maximal 210 Tagen konnte daher eingehalten werden. Österreich werden dennoch Strukturanpassungen nicht erspart bleiben, um die Dauer der Zulassungsverfahren weiter zu reduzieren.^[303]

Das BASG entscheidet über eine Zulassung mittels Bescheid.^[304] Bei einer erfolgreichen Zulassungsentscheidung wird dem Produkt eine Zulassungsnummer zugewiesen und eine Eintragung in das Arzneispezialitätenregister durchgeführt.^[305] Die Systematik der Nummernvergabe sowie die Zusammensetzung der Datensätze dieses Registers werden durch eine eigene Verordnung geregelt, die auf Basis von § 27 Abs 4 AMG erlassen ist.^[306]

[300] Vgl. § 32 Allgemeines Verwaltungsverfahrensgesetz 1991 - AVG BGBl. Nr. 51/1991, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 135/2009 ; gilt analog für den Beginn des clock-stop: der Tag des Einlangens des Verbesserungsbegehrens wird als Tag des Ereignisses nicht gezählt.

[301] Vgl. § 18 Abs 2 AMG.

[302] Vgl. AB 4905 BlgNR 23. GP http://www.parlament.gv.at/PG/DE/XXIII/AB/AB_04905/fname_143564.pdf zu Frage 25.

[303] Vgl. *Haas / Plank* (2008) 213.

[304] Vgl. § 18 Abs 1 AMG.

[305] Vgl. § 27 Abs 1 AMG.

[306] Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit und Frauen über das Arzneispezialitätenregister 2006 (Arzneispezialitätenregister-Verordnung 2006), BGBl II Nr. 21/2006 .

6.4.8. Rechte und Pflichten aus der Zulassung

Die primäre Rechtsfolge aus einer erfolgreichen Zulassung ist das Recht, das Arzneimittel in Verkehr bringen zu dürfen.^[307] Gemäß der gemeinschaftsrechtlichen Vorgaben^[308] und der nationalen Umsetzung^[309] gilt die Zulassung fünf Jahre lang. Sie kann auf Antrag verlängert werden, in diesem Fall gilt die Zulassung grundsätzlich unbefristet.^[310] Analog der Verpflichtungen im Zentralisierten Verfahren hat der Zulassungsinhaber auch nach Durchführung des nationalen Verfahrens die Verpflichtung zum Unterhalt eines Pharmakovigilanzsystems, aus dem er verpflichtet ist, Nebenwirkungen zu melden;^[311] die Meldepflicht erstreckt sich nicht ausschließlich auf Belange der Pharmakovigilanz, vielmehr auf „*alle Beobachtungen und Daten [...] die für die Arzneimittelsicherheit von Bedeutung sein könnten*“.^[312]

6.5. Dezentralisiertes Verfahren und Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

6.5.1. Grundlagen

Die rechtliche Grundlage für das Dezentralisierte Verfahren findet sich im Kapitel 4 der EG-HumanarzneimittelRL; die Umsetzung in nationales Recht wurde in Österreich durch die §§ 18a, 18b AMG erreicht. Als Hilfestellung für Antragsteller hat die Europäische Kommission in ihrer Normensammlung EudraLex eine Notice to Applicants (NtA) herausgegeben, die die Themen DCP und MRP behandelt. Da die Bestimmungen der einschlägigen Richtlinie nicht ins Detail gehen, erlaubt der Leitfaden allen Beteiligten

[307] Gemäß § 7 Abs 1 AMG dürfen Arzneimittel „*im Inland erst abgegeben oder für die Abgabe im Inland bereitgehalten werden, wenn sie vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen zugelassen sind*“.

[308] Vgl. Art 24 EG-HumanarzneimittelRL; durch die vorgegebene Gültigkeitsdauer wurde eine EU-weite Harmonisierung bewirkt.

[309] Vgl. § 20 Abs 1 AMG.

[310] Vgl. § 20 Abs 4 AMG.

[311] S Abschnitt 3.5.

[312] Vgl. § 75b Abs 2 AMG; auf Basis u. a. dieses Paragraphen ist die PhVO 2006 erlassen worden.

ein standardisiertes Vorgehen.^[313]

6.5.2. Anwendungsbereich

Die DCP kommt zur Anwendung, wenn das zur Zulassung zu beantragende Arzneimittel bisher nicht zugelassen war.^{[314][315]} Eine Anwendung dieses Verfahrens ist somit ausgeschlossen, sobald eine nationale Zulassung in einem Mitgliedstaat des EWR vorliegt, oder eine gemeinschaftliche oder nationale Zulassung beantragt wurde.^[316] Wenn ein Arzneimittel theoretisch in den fakultativen Zulassungsbereich des Zentralisierten Verfahrens fallen würde, der Antragsteller dieses jedoch vermeiden möchte (beispielsweise aus Zeitgründen) und trotzdem eine Zulassung in mehr als einem Mitgliedstaat anstrebt, ist die DCP seine Wahl.^[317]

Ein Verfahren nach der MRP wird durchgeführt, wenn zum Zeitpunkt der Antragstellung das Arzneimittel in zumindest einem Mitgliedstaat des EWR zugelassen ist.^[318] Bei einer wiederholten Anwendung der MRP spricht man von „repeat use“. Seitens der Kommission wird die Empfehlung gegeben, das repeat use zu vermeiden und den Zulassungsantrag auf alle Mitgliedstaaten auszudehnen, in denen das Arzneimittel in Verkehr gebracht werden soll.^[319]

6.5.3. Reference Member State (RMS)

Dem Antragsteller wird das Recht eingeräumt, das Zulassungsbegehren in irgendeinem Mitgliedstaat zu stellen, er kann sich somit die zuständige Behörde aussuchen.^[320] Primäre Aufgabe des RMS ist die Vorbereitung der Zulassungsunterlagen (SmPC, Beurteilungsbericht, Verpackung und Labelling), um sie dann mit den beteiligten Staaten abzu-

[313] *European Medicines Agency*, EudraLex Volume 2A Chapter 2 Mutual Recognition http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf (29.01.2010).

[314] Vgl. Art 28 Abs 3 EG-HumanarzneimittelRL.

[315] Vgl. § 18a Abs 2 AMG.

[316] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 21.

[317] Vgl. *Haas / Plank* (2008) 217.

[318] Vgl. Art 28 Abs 2 EG-HumanarzneimittelRL.

[319] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 4.

[320] Vgl. *Haas / Plank* (2008) 216.; vgl. Art 28 Abs 1 letzter Satz EG-HumanarzneimittelRL.

stimmen.^[321] Der RMS soll prozessgemäß als Schnittstelle zwischen dem Antragsteller und den CMS fungieren – sämtliche Kommunikation zwischen den beiden sollte über den RMS laufen.^[322] In der MRP wird für das bereits zugelassene Arzneimittel der Beurteilungsbericht durch den RMS entweder erstellt oder auf den aktuellen Stand gebracht, um ihn danach mit den anderen Zulassungsunterlagen (s oben) den CMS zukommen zu lassen.^[323]

6.5.4. Concerned Member State (CMS)

Als CMS (Concerned Member State) werden all jene Staaten bezeichnet, für die die Zulassung eines Arzneimittels nach DCP oder MRP beantragt wird. Die CMS erhalten die vorbereiteten Zulassungsunterlagen vom RMS und beurteilen jeweils gesondert die ihnen vorgelegten Unterlagen. Vom Ergebnis dieser Beurteilungen wird der RMS anschließend informiert.^[324]

6.5.5. Vorbereitende Aktivitäten

Für die DCP sind Zulassungsanträge an alle beteiligten Mitgliedstaaten zu richten. Das Dossier, das allen Anträgen zugrunde liegt, muss ident sein. Einer der Staaten wird vom Antragsteller ersucht, als RMS zu fungieren.^[325]

Für den Antragsteller besteht die Verpflichtung, schon im Vorfeld der Einreichung seines Zulassungsantrages mit dem zukünftigen RMS aufzunehmen, um ihn über seine Absichten zu informieren. Es besteht keine Verpflichtung, jedoch wird es von der Kommission angeraten, dass der Antragsteller mit dem künftigen RMS die vorzulegenden Zulassungsunterlagen bespricht. Eine derartige Vorberatung dient nicht nur der Information, sondern auch der Fehlerkorrektur. Aufgrund der Tatsache, dass alle teilnehmenden Staaten einen Antrag mit demselben Dossier erhalten müssen, kann der RMS darüber,

[321] Vgl. Art 28 Abs 3 EG-HumanarzneimittelRL.

[322] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 27.

[323] Vgl. Art 28 Abs 2 EG-HumanarzneimittelRL.

[324] Vgl. Art 28 Abs 4 EG-HumanarzneimittelRL.

[325] Vgl. Art 28 Abs 1 EG-HumanarzneimittelRL; *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 22.

bei eigener Beweiswürdigung, Nachweise verlangen.^[326]

Speziell in der MRP hat diese Vorberatung mit dem RMS auch den Hintergrund festzustellen, ob das Dossier des bisher zugelassenen Produktes auch den aktuellen Anforderungen in technischer, rechtlicher und wissenschaftlicher Hinsicht entspricht.^[327]

Für Generika fragt der RMS beim Staat, in dem das Originalprodukt eine Zulassung hat, um die Übermittlung der Zulassungsunterlagen an. Binnen eines Monats sollen diese den RMS erreicht haben.^[328]

Um die Kommunikation zwischen den einzelnen Staaten zu beschleunigen, wird ein eigenes elektronisches System eingesetzt. Es vereint einerseits Kommunikationsmöglichkeiten, als auch die Dokumentation von einzelnen Themen, ähnlich einem Ticketsystem, wie es in der IT eingesetzt wird. Das System ist unter CTS – Communication and Tracking System – bekannt. Der künftige RMS teilt dem Verfahren eine Nummer zu und eröffnet einen Geschäftsfall im CTS.^[329]

6.5.6. Einreichung des Zulassungsantrages

An die Vorbereitung anschließend kann der Zulassungsantrag bei allen beteiligten Mitgliedstaaten an die jeweiligen nationalen Zulassungsbehörden gerichtet werden. Obgleich ein expliziter Nachweis nicht verlangt wird, dass die Unterlagen jedes einzelnen Antrages in jedem Mitgliedstaat ident sind, hat der Antragsteller dennoch die Pflicht, mittels einer den Anträgen beigelegten Erklärung dies festzuhalten.^[330] In Österreich wurde das BASG zur Anlaufstelle für Zulassungsanträge nach DCP und MRP bestimmt.^[331]

[326] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 22.

[327] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 10.

[328] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 10 f.

[329] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 23.

[330] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 23 f.

[331] Vgl. § 18a Abs 2 AMG.

6.5.7. Ablauf der Verfahren

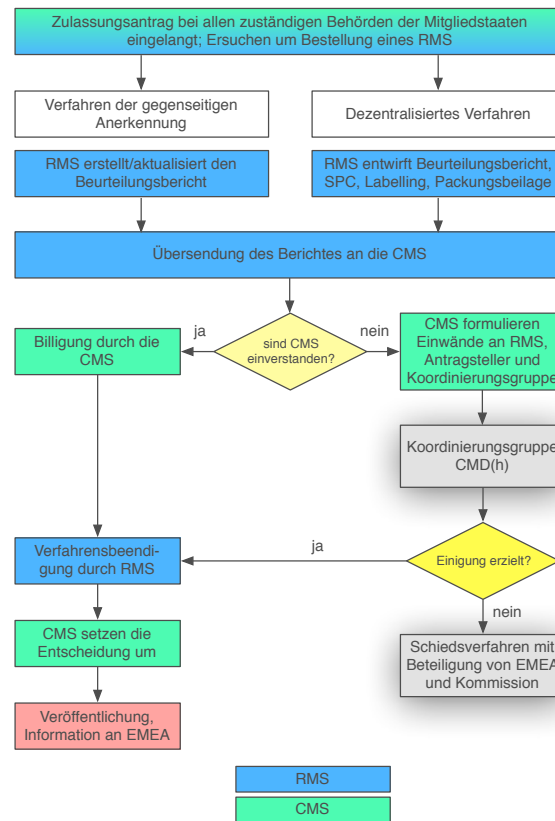


Abbildung 8: Ablauf der MRP- und DCP-Verfahren im Überblick

6.5.7.1. Überprüfungsphase des RMS

Sobald der Antragsteller dem RMS und den CMS die erforderlichen Zulassungsunterlagen übermittelt hat, und diese auch die Übermittlung bestätigen, beginnt die Überprüfungsphase. Der RMS und die CMS haben, jeder für sich, die Richtigkeit des Zulassungsantrages zu überprüfen. Sämtliche Auffälligkeiten im Zulassungsantrag sind von den CMS dem RMS über die CTS-Schnittstelle zu melden. Diese Überprüfung hat jedenfalls binnen 14 Tagen abgeschlossen zu sein.^[332]

[332] Vgl. EMA, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 24.

Die Standardprozedur sieht vor, dass der Antragsteller fehlerhafte Zulassungsanträge binnen eines festzusetzenden Zeitraumes korrigiert nachreichen darf.

6.5.7.2. Start des Beurteilungsverfahrens

Sobald die Überprüfung von Seiten des RMS und der CMS erfolgreich abgeschlossen wurde, beginnt der RMS mit der inhaltlichen Beurteilung des Zulassungsantrages. Für die Beurteilung der Produktcharakteristika, der Verpackung und Beilage sowie der Erstellung eines vorläufigen Beurteilungsberichtes sieht die EG-HumanarzneimittelRL ein Zeitlimit von 120 Tagen im Rahmen der DCP vor.^{[333][334]} In der MRP hingegen stehen 90 Tage zur Verfügung, um den Beurteilungsbericht zu erstellen, oder wenn notwendig, zu aktualisieren.^{[335][336]}

Um eine erste Abstimmung zwischen dem RMS und den CMS zu ermöglichen, wird innerhalb von 70 Tagen ab Beginn der Beurteilungsphase ein vorläufiger Beurteilungsbericht erstellt, der den CMS zur Durchsicht und Kommentierung übermittelt wird; innerhalb einer vom RMS gewählten Frist muss die Rückmeldung erfolgen.^[337] Diese frühe Abstimmung ist durch die Tatsache begründet, dass Mitgliedstaaten die Zulassung eines Arzneimittels ablehnen können, wenn es eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellt.^[338] Durch die frühe Abstimmung können einzelne CMS bereits frühzeitig auf potentielle Schwierigkeiten aufmerksam machen, denen der Antragsteller angemessen begegnen kann.

Sämtlicher Input seitens der CMS wird dem RMS und auch dem Antragsteller unverzüglich zur Kenntnis gebracht. Im Fall von Einwänden kann der Antragsteller Nachbesserungen durchführen bzw. versuchen, durch erklärende Dokumente Bedenken zu entkräften. Hier hat der RMS die Möglichkeit, einen clock-stop zu erklären, damit der Antragsteller seine Argumentation vorbereiten kann, es kommt zur Hemmung der 120-tägigen Frist gemäß Art 28 Abs 3 EG-HumanarzneimittelRL. Abhängig von der Schwie-

[333] Vgl. Art 28 Abs 3 EG-HumanarzneimittelRL.

[334] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 24.

[335] Vgl. Art 28 Abs 3 EG-HumanarzneimittelRL.

[336] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 15.

[337] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 24 f.

[338] Vgl. Art 29 Abs 1 EG-HumanarzneimittelRL.

rigkeit der zu klärenden Fragen wird die Dauer des clock-stop vom RMS im Konsens mit dem Antragsteller festgelegt; das übliche Maximum ist drei Monate, das nur in wohl begründeten Ausnahmefällen überschritten werden wird.^[339]

Innerhalb des clock-stop muss der Antragsteller seine Ausführungen an den RMS und die CMS versenden. Dabei hat er den Mitgliedstaaten jedes einzelne Übermittlungsdatum mitzuteilen. Mit Eingang der Dokumente sowie Bekanntgabe der Übermittlungsdaten endet der clock-stop, und die ursprüngliche Frist läuft weiter.^[340]

Der Antragsteller und die CMS werden verständigt, sobald der RMS die Erstellung der vorläufigen Unterlagen abgeschlossen hat.^[341]

6.5.7.3. Überprüfung durch die CMS

Art 28 Abs 4 EG-HumanarzneimittelRL verlangt von den CMS die Billigung des Entwurfs der Unterlagen, die der RMS vorbereitet hat. Dazu haben sie bis zu 90 Tage Zeit.^[342] Dem RMS obliegt es, die Zustimmung der CMS formal festzustellen und danach den Antragsteller zu informieren.

[339] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 25.

[340] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 25.

[341] Vgl. Art 28 Abs 3 letzter Satz EG-HumanarzneimittelRL.

[342] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 26.; die Frist der EG-HumanarzneimittelRL stellt eine Obergrenze dar.

6.5.8. Einschaltung der Koordinationsgruppe CMD(h)

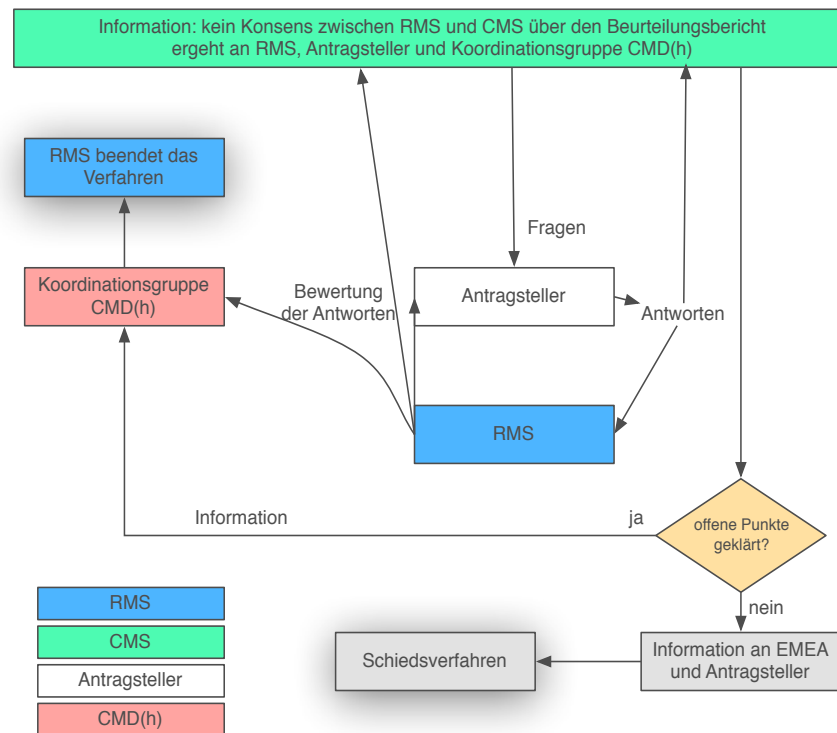


Abbildung 9: Ablauf des Verfahrens unter Einschaltung der CMD(h)

Es besteht die Möglichkeit, dass ein (oder mehrere) CMS mit dem Entwurf der Unterlagen des RMS nicht einverstanden sind. In diesem Fall teilen sie ihre Einwände dem RMS, den anderen CMS und dem Antragsteller mit; gleichzeitig wird die Koordinationsgruppe über die offenen Punkte unterrichtet.^[343]

Im Zuge der Arbeit der Koordinationsgruppe wird binnen 60 Tagen versucht, über die Lösung der offenen Themen eine Einigung zu erzielen. Hier kommt dem Antragsteller eine Schlüsselposition zu: er hat die Möglichkeit, seine Sicht der Dinge darzulegen.^[344] Sobald er seine Antwort an den RMS und alle CMS weitergegeben hat, hat der RMS die Aufgabe, die Antworten und Erklärungen des Antragstellers im Hinblick auf die offenen

[343] Vgl. Art 29 Abs 1 EG-HumanarzneimittelRL.

[344] Vgl. Art 29 Abs 3 EG-HumanarzneimittelRL.

Fragen der CMS zu bewerten. Diese Vorgangsweise mündet in einer schriftlichen Beurteilung, die an die CMS und den Antragsteller ergeht.^[345]

Die CMS beraten ihrerseits über die Beurteilung der Antworten des Antragstellers; sollte es binnen der 60-Tage-Frist eine Einigung über die bisher offenen Themen geben, wird die Koordinationsgruppe über die Lösung der Schwierigkeiten informiert. Diese Informationen können zukünftig bei der Findung gemeinsamer Positionen helfen, sie sind somit allen Mitgliedstaaten von Nutzen.^[346]

6.5.9. Schiedsverfahren (Arbitration Procedure)

Herrscht nach 60 Tagen Arbeit in der Koordinationsgruppe noch kein Konsens, ist die EMA verpflichtend zu informieren. Dies hat ohne Aufschub zu geschehen, der Agentur und dem Antragsteller sind auch die noch ungeklärten Punkte darzulegen, ebenso haben die CMS ihre Ablehnung des Zulassungsantrages zu begründen.^[347]

Sobald der Antragsteller darüber informiert wird, dass die EMA in den Prozess eingeschaltet worden ist, muss er ihr ebenfalls sämtliche Zulassungsunterlagen zur Verfügung stellen, die er zu Anfang des Verfahrens dem RMS und den CMS übergeben hat.^[348] Da der Antragsteller seinen Zulassungsantrag jederzeit zurückziehen kann, gibt ihm diese Praxis die Möglichkeit, das Schiedsverfahren bei der EMA zu vermeiden, in dem er den Antrag in den CMS zurückzieht, in denen Bedenken gegen die Zulassung vorherrschen und er davon ausgeht, dass diese nicht ausgeräumt werden können.^[349]

Das Schiedsverfahren selbst ist in den Art 32 - 34 EG-HumanarzneimittelRL beschrieben,^[350] und ist zweigeteilt: die Beurteilung wird von der EMA vorgenommen, die Entscheidung liegt bei der Kommission.^[351]

[345] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 26.

[346] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 26.

[347] Vgl. Art 29 Abs 4 EG-HumanarzneimittelRL.

[348] Vgl. Art 29 Abs 5 EG-HumanarzneimittelRL.

[349] Vgl. *Haas / Plank* (2008) 221.

[350] Vgl. Art 29 Abs 4 EG-HumanarzneimittelRL.

[351] Vgl. *Haas / Plank* (2008) 222.

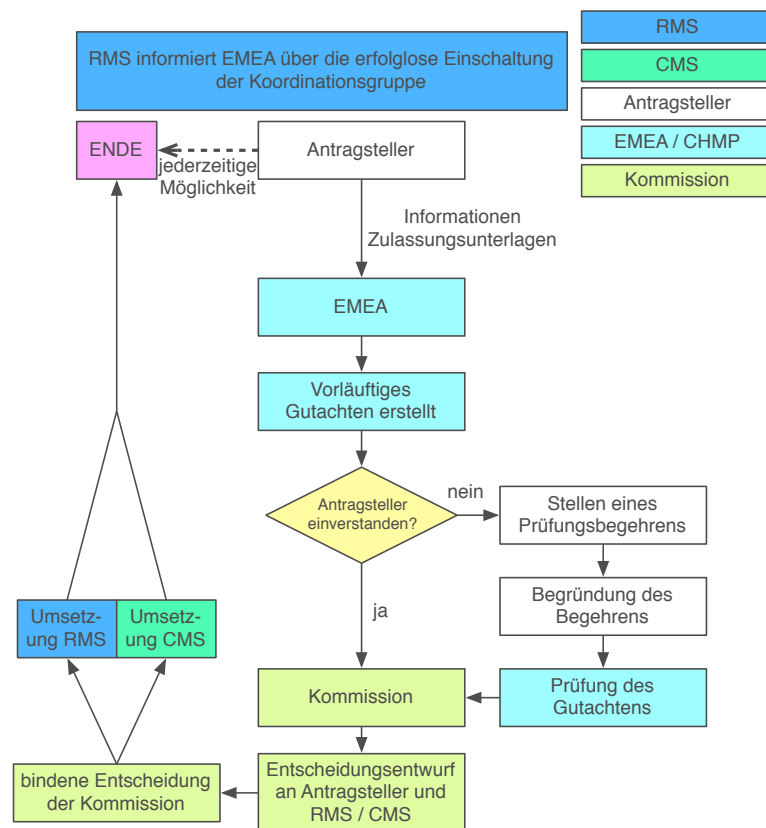


Abbildung 10: Ablauf des Schiedsverfahrens

6.5.9.1. Beurteilung durch die EMA

Die Beurteilung seitens der EMA wird durch den Ausschuss CHMP wahrgenommen. Binnen 60 Tagen wird ein Gutachten zum vorliegenden Zulassungsantrag gefordert, welches vom CHMP eingehend zu begründen ist.^[352] Das CHMP bestellt für jedes Schiedsverfahren einen Rapporteur aus seiner Mitte, der die Koordination übernimmt; der Ausschuss kann Experten zu Rate ziehen, um Detailfragen zu erörtern.^[353]

Das CHMP hat dem Antragsteller die Möglichkeit einzuräumen, vor der Fertigstellung seines Gutachtens schriftlich oder mündlich seine Ansichten zu vertreten. Es wird dem Antragsteller im Normalfall eine Frist zugestanden; der Ausschuss kann zur Unterstützung des Antragstellers, so seine Vorbereitungen zu seinen Ausführungen zeitintensiv

[352] Vgl. Art 32 Abs 1 1. Satz EG-HumanarzneimittelRL.

[353] Vgl. Art 32 Abs 2 EG-HumanarzneimittelRL.

sind, einen clock-stop aussprechen, die 60-tägige Frist würde hierdurch gehemmt werden und erst weiterlaufen, sobald die Stellungnahme des Antragstellers einlangt.^[354]

Bei einer negativen Entscheidung des Ausschusses muss der Antragsteller sofort informiert werden; er hat ab Bekanntgabe des Gutachtens 15 Tage Zeit, um beim Ausschuss eine Überprüfung des Gutachtens zu beantragen; zusätzliche 45 Tage ab Erhalt des Gutachtens seien ihm gewährt, um sein Ansuchen angemessen und detailliert zu begründen.^[355] Der Ausschuss hat seinerseits 60 Tage ab Eingang der Begründung Zeit, sein Gutachten nochmals einer Überprüfung zu unterziehen. Der Beurteilungsbericht, den die EMA erstellt, enthält in diesem Fall auch die Schlüsse des Ausschusses aus der Überprüfung des Gutachtens.^[356]

In jedem Fall wird das fertige Gutachten (ob ursprünglich oder erneut geprüft), mitsamt dem Beurteilungsbericht der Kommission, dem Antragsteller und den Mitgliedstaaten weitergeleitet. Wenn das Gutachten positiv ausfällt, werden die Produktcharakteristika, Labels und Beilagen, sowie mögliche Auflagen zur Zulassung beigelegt. Die EMA hat für diesen Schritt 15 Tage ab der Verabschiedung des Gutachtens Zeit.^[357]

6.5.9.2. Entscheidung durch die Kommission

Sobald die Kommission das Gutachten der EMA erhalten hat, ist es ihre Aufgabe, einen Entscheidungsentwurf über die Zulassung des Arzneimittels zu erstellen. Auch hier beträgt die Frist gemäß Art 33 EG-HumanarzneimittelRL 15 Tage ab Erhalt des Gutachtens. Wenn die Kommission den Schlussfolgerungen im Gutachten der EMA nicht folgt, muss sie dies ausführlich begründen. In jedem Fall ergeht der Entscheidungsentwurf an den Antragsteller und die Mitgliedstaaten.^[358]

Die Kommission informiert die Mitgliedstaaten und den Antragsteller über ihre endgültige Entscheidung. Sie ist bindend, der RMS und die CMS müssen binnen 30 Tagen der Entscheidung der Kommission Folge leisten (d. h. die Zulassung erteilen oder sie aufhe-

[354] Vgl. Art 32 Abs 3 EG-HumanarzneimittelRL.

[355] Vgl. Art 32 Abs 4 EG-HumanarzneimittelRL.

[356] Vgl. Art 32 Abs 4 letzter Unterabsatz EG-HumanarzneimittelRL.

[357] Vgl. Art 32 Abs 5 EG-HumanarzneimittelRL.

[358] Vgl. Art 33 EG-HumanarzneimittelRL.

ben). Falls die Zulassung unter Bedingungen ausgesprochen wird, müssen die beteiligten Staaten ihre nationalen Genehmigungen entsprechend anpassen.^[359]

Es ist im Art 29 Abs 6 EG-HumanarzneimittelRL vorgesehen, dass der Antragsteller eine Zulassung in den Mitgliedstaaten beantragen kann, die den Zulassungsunterlagen zugestimmt haben, selbst wenn ein Schiedsverfahren läuft.

6.5.10. Zulassungsentscheidung

Die Zulassungsentscheidung wird von den beteiligten Staaten getroffen, nicht von der Gemeinschaft – die Staaten handeln in eigenem Namen. Nachdem sich alle beteiligten Staaten auf eine gemeinsame Position geeinigt haben, schließt der RMS das Verfahren; der RMS und die CMS haben eine 30-tägige Frist zur Umsetzung einer nationalen Zulassung.^[360]

Ursprünglich hat der Antragsteller Entwürfe seiner Produktspezifikationen, der Verpackung, des Labelling und der Beipackinformation vorgelegt; nach Abschluss des Verfahrens durch den RMS verbleiben ihm fünf Tage, um die Unterlagen in einer hochwertigen Übersetzung für jedes beteiligte Land beizubringen.^[361] Die Mitgliedstaaten können einzelne sprachliche Korrekturen der Unterlagen begehren, jedoch muss die abgestimmte Fassung der Zulassungsunterlagen in jeder Sprache wortgetreu entsprechen. Die Notwendigkeit hieraus ergibt sich aus der Zielsetzung der Harmonisierung der nationalen Zulassungen.^[362] Sobald ein Mitgliedstaat die Zulassung umgesetzt hat, informiert er den Antragsteller, die anderen CMS, den RMS und die EMA; der Mitgliedstaat bedient sich hierbei der CTS-Schnittstelle.^[363]

6.5.11. Rechte und Pflichten aus der Zulassung

Es kommt auch bei Zulassungen nach dem Dezentralisierten Verfahren die allgemeine

[359] Vgl. Art 34 Abs 1 EG-HumanarzneimittelRL; die finale Entscheidung wird innerhalb von 15 Tagen nach Abschluß des Stellungnahmeverfahrens bekanntgegeben.

[360] Vgl. Art 28 Abs 5 EG-HumanarzneimittelRL.

[361] *Heads of Medicines Agencies*, Decentralised Procedure Member States' Standard Operating Procedure http://www.hma.eu/uploads/media/dcp_sop.pdf (16.01.2010).

[362] Vgl. *HMA*, DCP SOP 8.

[363] Vgl. *EMA*, EudraLex Vol. 2A Ch. 2 29.

Gültigkeitsdauer von fünf Jahren zum Tragen.^[364] Eine Verlängerung ist möglich und wirkt grundsätzlich zeitlich unbefristet,^[365] es sei denn, die zuständige Zulassungsbehörde hat Einwände, die durch Pharmakovigilanzdaten untermauert werden. Dieser Fall ist entsprechend zu begründen und begrenzt die Verlängerung der Zulassung auf weitere fünf Jahre.^[366]

Eine erfolgreiche Zulassung hat ein Ablaufdatum, wenn sie nicht in Anspruch genommen wird: drei Jahre nach der Zulassungsentscheidung darf ein Arzneimittel nicht mehr in Verkehr gebracht werden, wenn es bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht auf dem Markt war.^[367] Ebenfalls drei Jahre beträgt die Verfallsfrist für Arzneimittel, die zwar zugelassen und ursprünglich in Verkehr gebracht worden sind, jedoch nicht mehr am Markt erhältlich ist.^[368] Zum Schutz der öffentlichen Gesundheit kann eine Zulassungsbehörde die Fristen zum Verfall der Zulassung hemmen; da so ein Fall jedoch nur eine Ausnahme sein kann, muss er immer ausführlich begründet werden.^[369]

6.6. Kosten des nationalen Verfahrens, sowie bei DCP und MRP

Die Kosten für die Zulassungsverfahren sind seitens des BASG in einer Verordnung festgehalten und wird auf Rechtsgrundlage des § 6a Abs 6 GESG erlassen.^[370]

Allgemein ist zu den Kostentarifen zu sagen, dass das BASG für die Tätigkeit als RMS wesentlich mehr verrechnet als für ihre Rolle als CMS, da mit der Rolle als RMS ein wesentlich höheres Tätigkeitsaufkommen einhergeht.

[364] Vgl. Art 24 Abs 1 EG-HumanarzneimittelRL.

[365] Vgl. Art 24 Abs 2 EG-HumanarzneimittelRL.

[366] Vgl. Art 24 Abs 3 EG-HumanarzneimittelRL.

[367] Vgl. Art 24 Abs 4 EG-HumanarzneimittelRL.

[368] Vgl. Art 24 Abs 5 EG-HumanarzneimittelRL.

[369] Vgl. Art 24 Abs 6 EG-HumanarzneimittelRL; es können, während ein Produkt nicht am Markt erhältlich ist, keine Daten zur Pharmakovigilanz gesammelt werden, dies wirkt sich auf die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels aus, da hierfür eine hinreichend aussagekräftige Datenbasis Voraussetzung ist.

[370] Verordnung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über den Gebührentarif gemäß GESG http://www.basg.at/uploads/media/100102_Gebuhrentarif.pdf (23.02.2010).

Zu vergebührende Leistung	MRP-Verfahren	DCP-Verfahren
Zulassung als RMS (neuer Wirkstoff)	39.300	50.000
Zulassung als RMS (bekannter Wirkstoff)	30.000	37.000
Zulassung als RMS (repeat use)	6.000	-
Zulassung als CMS (neuer Wirkstoff)	-	8.560
Zulassung als CMS (bekannter Wirkstoff)	6.800	6.800

Tabelle 5: Kosten in den MRP- und DCP-Verfahren^[371]

Der allgemein höhere Tarif im Rahmen des DCP-Verfahrens lässt sich dadurch begründen, dass die Behörde hier eine komplett neue Basiszulassung erarbeiten muss, während im MRP-Verfahren auf eine bestehende Zulassung zurückgegriffen wird, und diese aktualisiert wird.

Zu vergebührende Leistung	nationales Verfahren
Zulassung bei einem neuen Wirkstoff	10.700
Zulassung bei einem bekannten Wirkstoff	7.000
Zulassung von Biosimilars	5.600
Zulassung von Generika	4.200

Tabelle 6: Kosten im nationalen Verfahren nach AMG^[372]

Die Kosten bei national zugelassenen Arzneimitteln sind im Vergleich zu den Kosten für MRP und DCP weitaus geringer; sie sind nach Arbeitsaufwand gestaltet. Ein Argument für die vergleichsweise niedrigen Kosten für national zugelassene Arzneimittel ist das

[371] Quelle: BASG-GebührenV.

[372] Quelle: BASG-GebührenV.

beschränkte Einsatzgebiet, ebenso das Fehlen von weitergehenden Koordinationserfordernissen, z. B. mit anderen Mitgliedstaaten, was den Arbeitsaufwand nochmals gegenüber den vorher genannten Varianten verringert.

7. Analyse

7.1. Vergleich der Zulassungsverfahren

Um in Österreich ein Arzneimittel in Verkehr bringen zu dürfen, stehen einem pharmazeutischen Unternehmer mehrere Wege offen. Er sollte, bevor er ein Arzneimittel zur Zulassung einreicht, den gewünschten örtlichen Einsatzbereich seines Produktes festlegen. Im europäischen Binnenmarkt ist es sehr wahrscheinlich, dass ein Unternehmer wünscht, sein Arzneimittel auch in anderen Mitgliedstaaten in Verkehr bringen zu dürfen, da sich der Markt für sein Produkt dadurch vergrößert und die Kosten für Forschung und Entwicklung schneller amortisiert sein können.

Dennoch gibt es konkrete Fälle, in denen ein Inverkehrbringen in einem Staat ausreichend ist: eine inländische Apotheke ist beispielsweise legitimiert zur Antragstellung im Rahmen der Zulassung; da die Wahrscheinlichkeit jedoch sehr hoch ist, dass ihr örtlicher Geschäftsbereich stark beschränkt ist (einerseits durch die Konkurrenz anderer Apotheken, andererseits durch die Mittel für Forschung und Entwicklung, hierzu kommen noch mögliche Einschränkungen im Vertriebsweg)^{[373][374]}, wird hier – auch aus Kostengründen – die rein nationale Zulassung oft vorzuziehen sein.

Für diesen Fall ist das österreichische Verfahren gedacht, das im AMG geregelt ist. Seine Anwendbarkeit ist jedoch stark begrenzt, da es nur dann zum Zug kommen kann,

[373] Der Europäische Gerichtshof hat in seiner Entscheidung EuGH 11. 12. 2003, C-322/01, „Doc Morris“ klargestellt dass ein Versandhandel mit Arzneimitteln generell zulässig ist, bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln jedoch vom betreffenden Mitgliedstaat eingeschränkt werden kann. Der Fall der niederländischen Apothekenkette „Doc Morris“, die per Internet (u. a. verschreibungspflichtige) Arzneimittel in Deutschland angeboten hat, was nach niederländischem Recht zulässig, nach deutschem Recht nicht erlaubt ist. Die Entscheidung des Europäischen Gerichtshofs erging im Rahmen eines Vorabentscheidungsverfahrens aufgrund einer Klage des Deutschen Apothekerverbandes.

[374] In Österreich existiert eine Vertriebsbeschränkung insoweit, dass Selbstbedienung und Versand als Abgabearten für Arzneimittel nicht erlaubt sind; vgl. § 59 Abs 9 AMG.

wenn das Arzneimittel, dessen Zulassung beantragt wird, in bisher keinem anderen Mitgliedstaat der EU zugelassen worden ist (oder sich gerade im Zulassungsprozess befindet), gleichzeitig ist dieses Verfahren auf Österreich beschränkt, d. h. ein Arzneimittel, das mittels der österreichischen Prozedur zugelassen worden ist, kann in keinem anderen Mitgliedstaat per nationalem Verfahren zugelassen werden – gleichzeitig gilt eine nationale Genehmigung nur für das genehmigende Land. Es sei gesagt, dass durch die EG-HumanarzneimittelRL ein Harmonisierungsprozess der nationalen Zulassungsverfahren eingeleitet wurde, um in den einzelstaatlichen Märkten die Bestimmungen zur Zulassung weitgehend zu vereinheitlichen; dennoch ist eine Vergleichbarkeit nur bedingt gegeben, da es jedem Staat selbst obliegt, die gesundheitlichen Implikationen einer Zulassung einzuschätzen, und er unter diesem Titel auch eine Zulassung ablehnen kann.

Wenn der pharmazeutische Unternehmer hingegen beabsichtigt, sein Produkt in einem größeren Markt als nur Österreich anzubieten, stehen ihm weitere Möglichkeiten zur Verfügung; diese sind jedoch teilweise vom Arzneimittel selbst abhängig:

Die Europäische Union möchte Innovationen fördern und hat größtes Interesse an einem funktionierenden Binnenmarkt. Daher existiert das sogenannte Zentralisierte Verfahren, welches als Verordnung in jedem Mitgliedstaat unmittelbar und zwingend anwendbar ist. Wie auch bei anderen Zulassungsverfahren hat es einen speziellen Anwendungsbereich: neue Wirkstoffe; Therapien gegen die „Volkskrankheiten“ Krebs, AIDS, und Autoimmunerkrankungen; Arzneimittel die mittels gentechnischer Verfahren hergestellt wurden. Für häufig vorkommende Leiden gibt es einen entsprechend großen Markt innerhalb der Gemeinschaft – für seltene Krankheiten hingegen müssen Anreize gesetzt werden, um diese therapieren zu können. Dies ist der Grund, weshalb Arzneimittel für seltene Leiden ebenfalls unter den verpflichtenden Anwendungsbereich des Zentralisierten Verfahrens fallen, da man hier mit einem Verfahren einen Markt mit ungefähr 500 Millionen Menschen bedienen kann, und gleichzeitig finanzielle und Entwicklungsanreize erhält, um – auch aus humanitären Überlegungen – Patienten mit selten auftretenden Leiden eine Therapie ermöglichen zu können.

Die Gemeinschaft erlaubt die Anwendung des Zentralisierten Verfahrens auch in Fällen, in denen zwar kein Arzneimittel zugelassen wird, das die oben genannten Voraussetzun-

gen erfüllt, jedoch eine Innovation in therapeutischer Hinsicht darstellt und für die Bevölkerung der Gemeinschaft einen Mehrwert birgt. Das Zentralisierte Verfahren erlaubt, im Gegensatz zu allen anderen Zulassungsverfahren, ein automatisches Inverkehrbringen in allen Mitgliedstaaten des EWR, somit wird eine maximale Marktausdehnung erreicht.

Die Möglichkeit besteht jedoch, dass ein pharmazeutischer Unternehmer auf die Verfahren der EG-HumanarzneimittelRL setzt, anstatt sich einem Gemeinschaftsverfahren zu stellen. Dies kann begründet werden durch den Wunsch, ein Arzneimittel nicht im gesamten EWR anzubieten, sondern sich vielmehr regionalen Märkten zu widmen; ebenso besteht die Möglichkeit, dass ein Unternehmer die Zulassung über das Zentralisierte Verfahren aus Kostengründen scheut, oder weil eine Nichterteilung dieser automatisch einem Zulassungsverbot für alle anderen Staaten des EWR entspricht. Sollte hingegen die Zulassung gemäß einem der Verfahren nach EG-HumanarzneimittelRL abgelehnt werden, besteht immer noch die Möglichkeit, das Arzneimittel in einem anderen Mitgliedstaat zur Zulassung zu beantragen.

Gemeinsames Ziel der Verfahren nach EG-HumanarzneimittelRL ist die Eröffnung eines größeren Marktes als der eines einzelnen Nationalstaates, wobei auch hier Schritte zur Vereinheitlichung sichtbar werden: es gibt in jedem der Verfahren einen Mitgliedstaat, der die Zulassung koordiniert und den anderen Staaten zur Konsensfindung vorlegt: durch diesen Konsens werden gemeinsame Maßstäbe geschaffen. Die Zulassung läuft hier hauptsächlich auf der Ebene der Mitgliedstaaten ab, die Gemeinschaft schreitet nur ein, wenn über einen bestimmten Zeitpunkt hinaus kein Konsens hergestellt wird – in diesem Fall wird ein bei der EMA angesiedeltes Schiedsverfahren durchgeführt, das mit einer Entscheidung der Europäischen Kommission endet, die für alle Mitgliedstaaten Bindungswirkung hat.

Dem pharmazeutischen Unternehmer stehen somit die folgenden Verfahren zur Verfügung, um eine Zulassung in mehr als einem Mitgliedstaat zu erwirken, und gleichzeitig nicht am gemeinschaftlichen Zulassungsverfahren teilzunehmen:

Im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (mutual recognition procedure, MRP) existiert bereits eine aufrechte Zulassung in einem Mitgliedstaat, die durch Konsens auf mehrere Staaten ausgedehnt wird. Ist ein Arzneimittel in einem Mitgliedstaat des EWR

über das nationale Verfahren zugelassen worden, kann es in keinem weiteren Mitgliedstaat hierzu ein weiteres nationales Verfahren geben, vielmehr ist das MRP anzuwenden. Keine aufrechte Zulassung hingegen erfordert das Dezentralisierte Verfahren (decentralised procedure, DCP). Hier hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, einen Staat als Referenzmitgliedstaat zu beantragen, der eine Basiszulassung erstellt; diese Basiszulassung gilt im Referenzmitgliedstaat, alle anderen beteiligten Staaten wird diese vorgelegt und können daraufhin entscheiden, ob sie diese Zulassung ebenfalls übernehmen wollen.

	Zentralisiertes Verfahren	Dezentralisiertes Verfahren (DCP)	Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP)	Nationales Verfahren in Österreich gemäß AMG
Art des Verfahrens	gemeinschaftlich	national (Harmonisierung durch Gemeinschaftsrecht)		
Rechtsgrundlage	VO (EG) Nr. 726/2004	RL 2001/83/EG, national umgesetzt		AMG (Umsetzung der RL 2001/83/EG)
Anzahl der Staaten in denen die Zulassung gilt	alle EWR-Staaten	alle Staaten in denen das Verfahren eröffnet wurde		Zulassung ausschließlich in Österreich
bestehende Zulassung notwendig	nicht möglich	nicht möglich	Zulassung in einem Mitgliedstaat erforderlich	nicht möglich
wissenschaftliche Beurteilung durch	Europäische Arzneimittelagentur (EMA)	Nationale Zulassungsbehörden der beteiligten Staaten		Nationale Zulassungsbehörde (BASG, AGES)
Zulassungsentscheidung erfolgt durch	Europäische Kommission	Konsens aller beteiligten Zulassungsbehörden; wenn kein Konsens möglich, Schiedsverfahren mit Letztentscheidung der Europäischen Kommission		BASG
Zulassungsdauer	5 Jahre, verlängerbar (danach unbefristet bzw. befristet in begründeten Fällen) in Ausnahmefällen bedingt gültige Zulassung auf 1 Jahr mit Möglichkeit der Verlängerung			

Tabelle 7: Vergleich der Kerncharakteristika der Zulassungsverfahren

7.2. Zulassungsstatistiken

Im Zentralisierten Zulassungsverfahren wurden in den Jahren 2007-2009 durchschnittlich 288 Arzneimittel zur Zulassung eingereicht, was einem Schnitt von 96 Zulassungs-

anträgen entspricht. Ein statistisches Hoch gab es im Jahr 2008 mit 103 eingereichten Zulassungsanträgen. Seitens der EMA wurden im selben Zeitraum 263 Fälle beendet (Jahresdurchschnitt: ~88 Verfahren). Da die Verfahren nicht ausschließlich während eines Kalenderjahres beendet werden, kann es dazu kommen, dass in einem Jahr mehr Fälle erledigt wurden als neu zur Beurteilung eingegangen sind. In diesem Zusammenhang sei auch der clock-stop erwähnt, denn obwohl es eine festgesetzte Maximaldauer für Verfahren gibt, wird diese faktisch durch Fristhemmungen ausgedehnt, da der Antragsteller entweder noch Erklärungen oder Informationen bzw. Dokumente beizubringen hat.

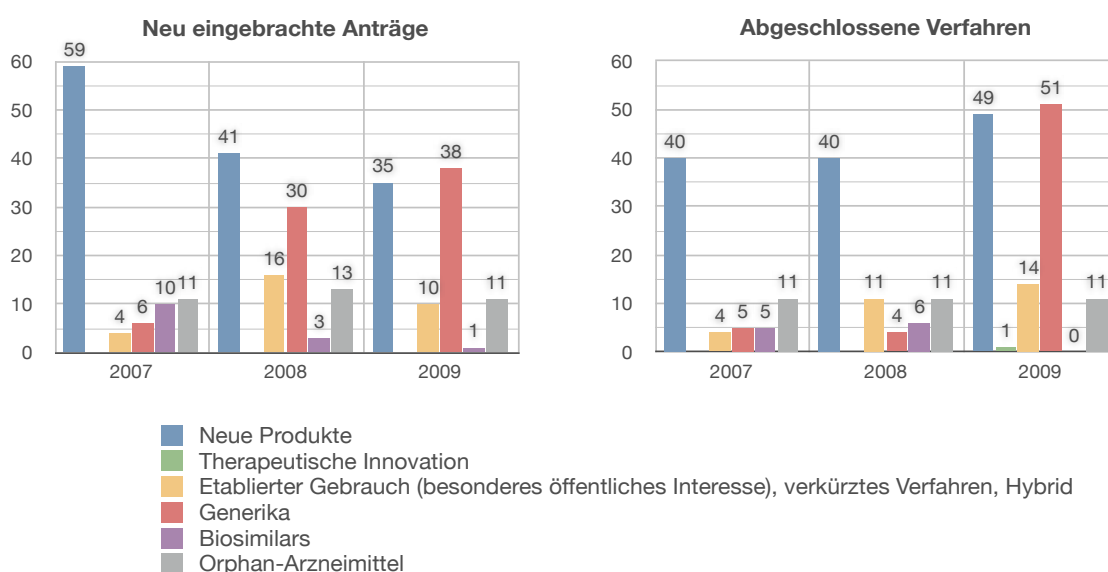


Abbildung 11: Einreichungen/vollendete Zentralisierte Verfahren von 2007-2009

Aus der obigen Abbildung geht hervor, dass die Mehrheit der Neuanträge bzw. der erledigten Anträge sich auf die Produktgruppen stützen, die gemäß des Anhanges der EG-ArzneimittelVO unter den zwingenden Anwendungsbereich fallen. Hervorzuheben sind die neuen Wirkstoffe für die „Volkskrankheiten“ Krebs, Diabetes, AIDS, sowie biotechnologisch erzeugte Arzneimittel (zum Umfang der verpflichtenden Zulassung s Abschnitt 5.4.1). Allerdings ist die Tendenz festzustellen, dass die freiwillig dem Zentralisierten Verfahren unterzogenen Produkte einen Zuwachs erfahren: waren im Jahr 2007 noch 59 Anträge für ein neues Produkt und sechs für ein Generikum, hat sich diese Zahl im Jahr 2008 angenähert; im Jahr 2009 dominieren die Generika als größter Einzelposten unter den neu eingereichten Anträgen.

Eine ähnliche Entwicklung gibt es bei der Anzahl beendeter Verfahren, hier ist jedoch der Fall bei Generika noch signifikanter: alleine von 2008 auf 2009 haben sich die abgeschlossenen Zulassungsanträge für Generika beinahe verdreizehnfacht. Sie stellen auch hier die größte Einzelgruppe an Arzneimitteln dar. In der Fachpresse wurde dieser Umstand deutlich registriert.^[375]

Da die Europäische Union speziell die Entwicklung und Zulassung von Orphan-Arzneimitteln fördert, ist anhand der Eingangszahlen zu schließen, dass die Anreize von Seiten der Industrie wahr- und angenommen werden. Die Zahl der Orphan-Arzneimittel bewegt sich bei Neuanträgen zwischen 11 und 13 Produkten, während in den vergangenen drei Jahren jeweils 11 Zulassungsverfahren abgeschlossen wurden.

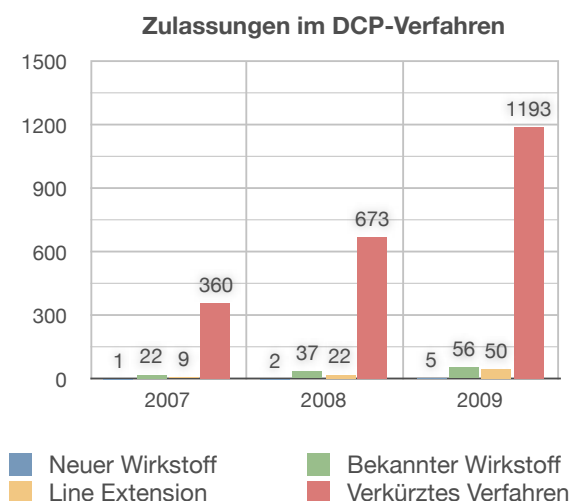


Abbildung 12: Zulassungen im DCP-Verfahren von 2007-2009

Beim Dezentralisierten Verfahren ist festzustellen, dass die Zulassungen neuer Wirkstoffe deutlich niedriger ist als die Zahl der verkürzten Verfahren. Die Gründe für die niedrige Zahl an Neuwirkstoffzulassungen sind mitunter in der Tatsache zu suchen, dass immenser Forschungsaufwand dahintersteckt, gleichzeitig viele der neuen Wirkstoffe unter den Anwendungsbereich des Zentralisierten Verfahrens fallen. Dazu haben auch die Än-

[375] Sutton, Stephanie, EMA Statistics Reveal Generic Dominance <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Regulation+News/EMA-Statistics-Reveal-Generic-Dominance/ArticleStandard/Article/detail/656170?contextCategoryId=35097&ref=25> (21.02.2010).

derungen durch die VO (EG) Nr. 1394/2007 beigetragen.^[376]

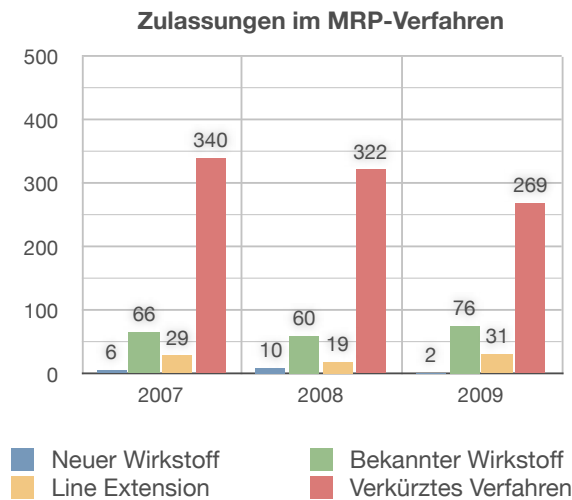


Abbildung 13: Zulassungen im MRP-Verfahren von 2007-2009

Im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zeigt sich ein ähnliches Bild wie im Dezentralisierten Verfahren: hier sind die Zulassungen für neue Wirkstoffe rückläufig, sie befinden sich zu 66 % unter dem Niveau von 2007. Zulassungserweiterungen (line extensions) und die Zulassung von Arzneimitteln mit bereits bekannten Wirkstoffen bleiben – obwohl leicht zunehmend – auf gleichem Niveau. Unangefochtener Spitzenreiter bleibt die Gruppe der Arzneimittel, die in einem verkürzten Verfahren zugelassen worden ist – ihr Anteil sinkt aber von ~77 % merkbar auf ~71 %.

[376] Die VO (EG) Nr. 1394/2007 unterstellt Arzneimittel für neuartige Therapien der zwingenden Zentralisierten Zulassung.

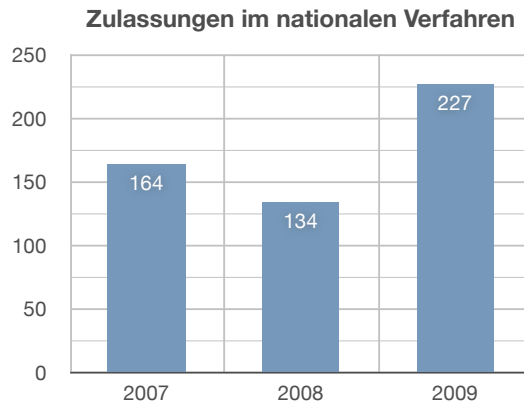


Abbildung 14: Zulassungen im nationalen Verfahren von 2007-2009

Die Zulassungen im nationalen Verfahren sind in den Jahren 2007-2009 um ca. 38 % gestiegen. Insgesamt sind sie jedoch speziell im Vergleich zu MRP und DCP sehr niedrig, da Österreich mit gerade 1,7 % der EU-Bevölkerung einen sehr kleinen Markt für Arzneimittel darstellt, und somit die Rentabilität einer Einzelzulassung infrage gestellt werden muss.

7.3. Bedeutung der Generika in den einzelnen Zulassungsverfahren

Im Zentralisierten Verfahren sind Generika nicht im verpflichtenden Zulassungsbereich zu finden. Vielmehr können Generika bei Vorliegen gewisser Voraussetzungen (z. B. Nutzen für die Allgemeinheit, therapeutische Vorteile) freiwillig dem Zentralisierten Verfahren unterstellt werden. Für Generika von Originalprodukten, die bereits in dem Verfahren zugelassen worden sind, gilt, dass sie automatisch Zugang zum Zentralisierten Verfahren haben, ohne Voraussetzungen nachweisen zu müssen.

Die Industrie scheint die Möglichkeit der Generikazulassung jedenfalls angenommen zu haben, wie die Statistik zeigt: obwohl die Gesamtzahl an neu eingebrachten Zulassungsanträgen in den letzten drei Jahren um ca. 5,6 % gewachsen ist, stieg im Vergleichszeitraum der relative Anteil von Generikaprodukten um ca. 633 %; machten im Jahr 2007 Generika 6,6 % aller Neuanträge aus, hat sich dieser Anteil in den folgenden zwei Jahren auf 40 % erhöht.

Bei den abgeschlossenen Verfahren wurde der Gesamtoutput um 225 % in den letzten drei Jahren erhöht, besondere Aussagekraft hat hier der Generika-Anteil, der eine Stei-

gerung um 1020 % erfahren hat. War 2007 erst jedes dreizehnte fertig beurteilte Arzneimittel ein Generikum, sind zwei Jahre später vier von zehn beurteilten Arzneimitteln Generika.

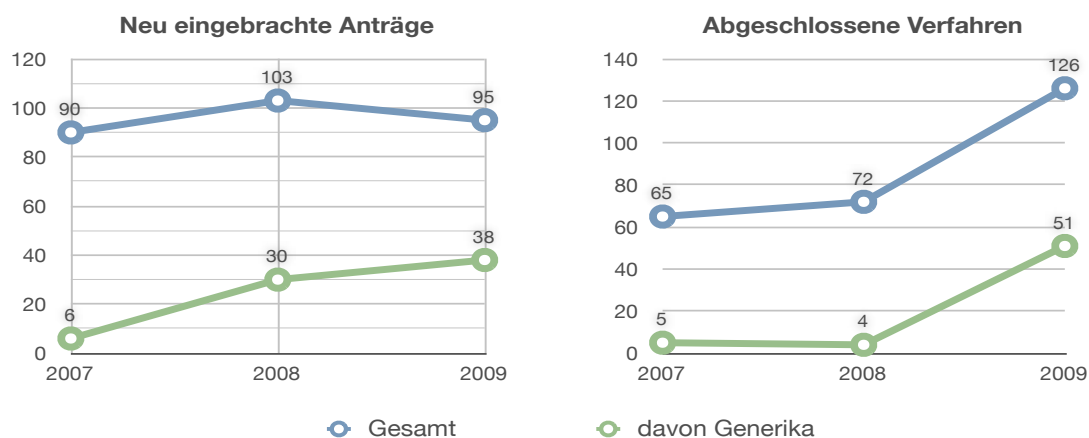


Abbildung 15: Generika-Anteil im Zentralisierten Verfahren von 2007-2009

In der Zulassungsstatistik hat sich gezeigt, dass beim Dezentralisierten Verfahren und dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung die Produkte dominieren, die ein verkürztes Verfahren durchlaufen. Diese verkürzten Verfahren sind zum größten Teil auf Generika zurückzuführen:

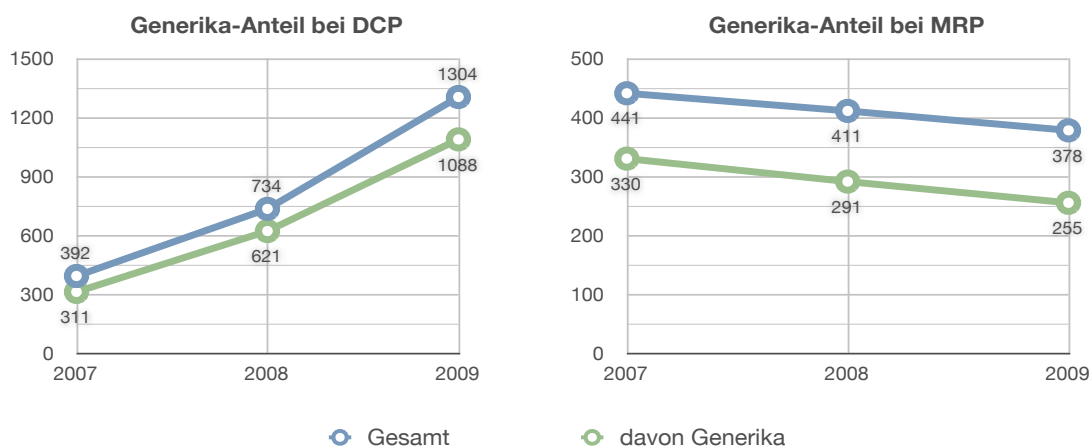


Abbildung 16: Generika-Anteil bei MRP- und DCP-Zulassungen von 2007-2009

Während im MRP-Verfahren allgemein ein leichter Rückgang der Generika verzeichnet wird, bleibt durch die relative Konstanz der anderen Produktgruppen der absolute Unterschied im Wesentlichen gleich. Ein konträres Bild zeigt das DCP-Verfahren: dessen

Anwendung ist in den letzten drei Jahren um mehr als das Dreifache gestiegen, wobei sich für dieses Wachstum Generika hauptverantwortlich zeigen.

Bemerkenswert an den (verwandten) Verfahren MRP und DCP ist, dass sie in Bezug auf ihre absolute Anwendungszahl die Plätze getauscht haben, seit 2008 liegen die DCP-über den MRP-Zulassungen.

Um eine logische Erklärung für die Dominanz der Generikazulassungen in DCP und MRP zu finden, muss man einen Blick in die Geschichte der Arzneimittelzulassungen werfen: es sind verhältnismäßig wenige Arzneimittel über das Zentralisierte Verfahren zugelassen,^[377] alleine in Österreich sind mit Stichtag 31.12.2009 knapp 9.900 Arzneimittel zugelassen,^[378] die einzelnen EWR-Staaten nicht berücksichtigt. Da die unter dem Zentralisierten Verfahren zugelassenen Arzneimittel zum überwiegenden Teil noch Patentschutz, Daten- und Marktexklusivität genießen, ergibt dies ein relativ kleines Potential für Generika, die automatisch zentral zugelassen werden können – es ist im Normalfall nicht davon auszugehen, dass ein Originalhersteller einem Generikahersteller vor Ablauf der Schutzfristen gestatten wird, sein Generikum zuzulassen, da dies für den Originalhersteller ökonomisch nicht vertretbar wäre. Ebenso wird die pharmazeutische Industrie überlegen, ob sie die Voraussetzungen für ein freiwilliges Zentralisiertes Verfahren prüfen lassen wird, da jedes einzelne (nicht gemeinschaftlich zugelassene) Originalprodukt ebenfalls im MRP- oder DCP-Verfahren zugelassen werden kann, ohne deren grundsätzliche Anwendbarkeit explizit zu überprüfen. Aufgrund dessen ergibt sich ein immenses Potential für Generikazulassungen in den beiden letztgenannten Verfahren.

[377] Eine Zählung der von der EMA veröffentlichten EPAR (<http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>) ergibt zum Datum 21.02.2010 595 Produkte, die im Zentralisierten Verfahren jemals zugelassen worden sind. Die EMA ist verpflichtet, den EPAR für ein zugelassenes Produkt zu veröffentlichen.

[378] *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, <http://www.basg.at/news-center/statistiken/arzneimittel-in-oesterreich/> (02.01.2010).

7.4. Der Markt für Generika

7.4.1. Generika-Produktion aus Sicht der pharmazeutischen Industrie

Aus der Sicht der pharmazeutischen Industrie lohnen sich Generika, da sie, weil der Wirkstoff mit jenem im Originalprodukt verwendeten identisch ist, reduzierte Ausgaben für Forschung und Entwicklung aufweisen, die wiederum in Form eines reduzierten Preises weitergegeben werden können. Entsprechend wichtig ist aus Sicht der Industrie das Argument des Wettbewerbs.^[379] Generika stellen gemäß einer Studie der EGA^[380] bereits im Jahr 2006 einen Verschreibungsanteil (Marktanteil) von knapp 42 % dar.^[381] Durch den im Vergleich zu Originalprodukten geringeren Preis beträgt der Marktanteil in Bezug auf den Umsatz jedoch nur 18 %.^[382] Im Auftrag des Österreichischen Generikaverbandes^[383] wurde von Juli 2007 im Zeitraum eines Jahres der Preisdurchschnitt von Original- und Generikaprodukten unter die Lupe genommen. Die Studie hatte zum Ergebnis, dass Generika durchschnittlich um etwa 50 % günstiger sind als vergleichbare Originalprodukte.^[384]

Da die demographische Entwicklung in Europa darauf hindeutet, dass die Gesamtbevölkerung immer älter wird, was mit Sicherheit auch der besseren medizinischen Grundversorgung sowie der Fortschritte in Forschung und Entwicklung zu verdanken ist, muss man damit rechnen, dass die Quote der Erwerbstätigen zurückgehen und der Bedarf an medizinischer Betreuung steigen wird.^[385] In diesem Zusammenhang ist auch das Finanzierungssystem des öffentlichen Gesundheitswesens kritisch zu beleuchten. In Österreich herrscht ein Beitragssystem, durch welches die Erwerbstätigen die Sozialver-

[379] *European Generic Medicines Association*, The Future of Pharmaceuticals: Generic Medicines Enhancing Pharmaceutical Competition and Ensuring Healthcare Sustainability http://www.egagenerics.com/doc/ega_FuturePharmaceuticals.pdf (04.02.2010).

[380] *European Generic Medicines Association*, ein europäischer Dachverband von pharmazeutischen Unternehmern die Generika produzieren.

[381] Vgl. *EGA*, Future of Pharmaceuticals 2.

[382] Vgl. *EGA*, Future of Pharmaceuticals 2.

[383] *Österreichischer Generikaverband*, <http://www.generikaverband.at> (20.02.2010).

[384] *Österreichischer Generikaverband*, Versorgungsqualität <http://www.generikaverband.at/generika/versorgungsqualitaet> (20.02.2010).

[385] *ÖGV*, Versorgungsqualität.

sicherungen finanzieren. Bei einem Rückgang der Einzahlenden stehen der Sozialversicherung somit weniger Einnahmen zur Verfügung. Im Unterschied dazu wirkt ausgabenseitig, dass die Kosten für Forschung und Entwicklung für neue Arzneimittel laufend steigen. Da diese Kosten amortisiert werden müssen, ist ein direkter Einfluss auf die Arzneimittelpreise nicht von der Hand zu weisen. Die Gefahr im Gesundheitssystem ist daher, dass die Einnahmen geringer und die Ausgaben höher werden, wodurch sich das Defizit in der Sozialversicherung vergrößert und man von Seiten der Politik grundsätzliche Änderungen in der Finanzierung überlegen muss, um eine kostenbewusste, leistbare medizinische Versorgung für die Allgemeinheit gewährleisten zu können. Die Generikaindustrie sieht ihren positiven Beitrag zur Erhaltung der Qualität und Vielfalt im Gesundheitswesen darin, für viele der derzeit meistverbreiteten Krankheiten (Kreislauferkrankungen, Diabetes, Bluthochdruck etc.) Medikamente anzubieten, die denselben Qualitätsstandard wie Originalprodukte aufweisen. Im Zuge der fortschreitenden demographischen Alterung werden diese Krankheiten auch weiterhin zunehmen, was die Gesundheitssysteme auf der Ausgabenseite zu spüren bekommen. Es kann nicht verhindert werden, dass die Kosten für Arzneimittel im Gesundheitswesen steigen – bei steigenden Kosten für Forschung und Entwicklung würde dies die Innovationsfähigkeit der pharmazeutischen Unternehmen hemmen. Generika jedoch können dazu beitragen, dass dieser Anstieg der Gesamtausgaben prozentual abflacht.

7.4.2. Ausgabensenkungen mit Generika – der Erstattungskodex

Bei der Erstattung von Arzneimitteln gibt es keine Vorgaben seitens der Europäischen Union, vielmehr ist die Preisbildung der Arzneimittel in jedem Mitgliedstaat eigens festgelegt.^[386] In Österreich ist es möglich, durch einen amtlichen Mechanismus der Preisfestsetzung die Ausgaben für Arzneimittel zu vermindern; dies geschieht mit Hilfe des sog. Erstattungskodex (folgend EKO), der vom Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (folgend HV) herausgegeben wird.^[387]

[386] Vgl. *Vogler / Habl / Leopold*, Arzneimittel: Wer zahlt? Erstattung und Selbstbeteiligung in der erweiterten EU SozSi 2006, 411.

[387] *Hauptverband der Sozialversicherungsträger*, Erstattungskodex http://www.sozialversicherung.at/portal27/portal/esvportal/channel_content/cmsWindow?p_tabid=5&p_menuid=64704&action=2 (20.02.2010).

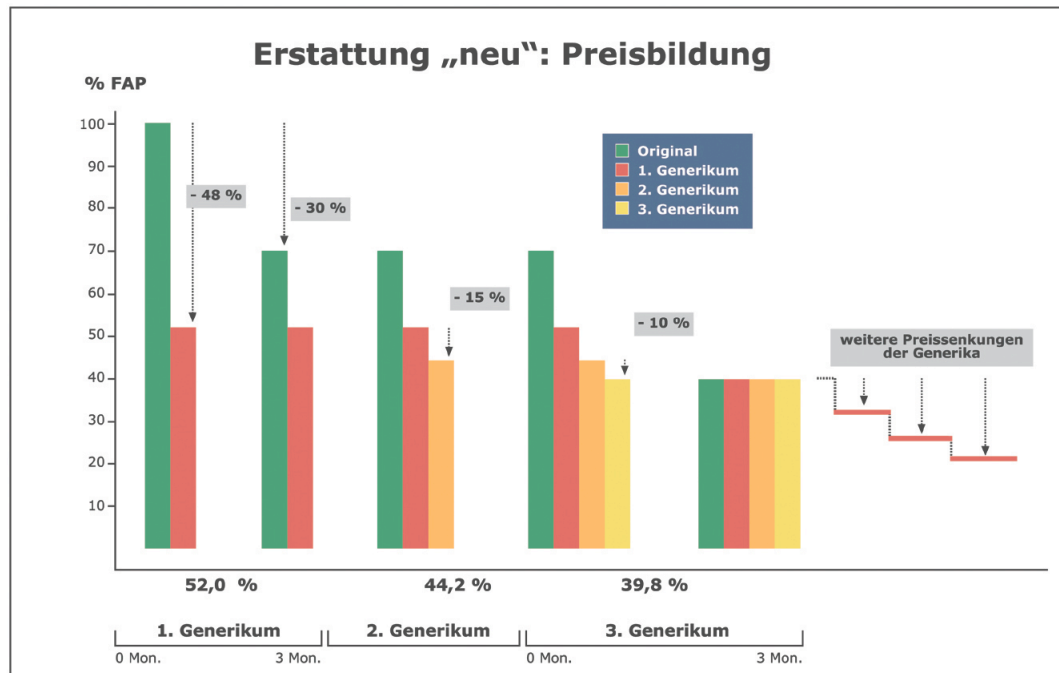


Abbildung 17: Erstattungskodex in Österreich^[388]

Die Preisregelung wird wirksam, sobald es ein oder drei Generika zu einem Originalprodukt gibt, die im Grünen oder Gelben Bereich des EKO aufgenommen wurden.^[389] Die obige Abbildung verdeutlicht das Muster der Preissenkungen, die in mehreren Schritten abgewickelt wird:

1. Wenn das erste Generikum in den EKO aufgenommen wird, hat dieses im Preis 48 % unter dem Originalprodukt zu liegen. Der Inverkehrbringer des Originalproduktes hat drei Monate Zeit, um dessen Preis seinerseits um 30 % zu senken.^[390] Durch die erstmals auftretende Konkurrenz lässt sich dieser signifikante Preissturz erklären; aus Sicht der Sozialversicherung wäre ein Verbleiben beim Ursursprungspreis nicht angebracht, wenn das Produkt bereits konkurrenziert wird.
2. Der Preisregelungsmechanismus sieht vor, dass ein zweites in den EKO aufgenommenes Generikum einen FAP hat, der mindestens 15 % unter dem des Erst-

[388] Quelle: Österreichischer Generikaverband, Erstattungskodex <http://www.generikaverband.at/generika/erstattungskodex> (20.02.2010).

[389] Vgl. Seyfried, Haftungsansprüche gegen den Hauptverband bei Patentverletzungen durch Generikahersteller SozSi 2009 78.

[390] Vgl. Seyfried, Haftungsansprüche 78.

generikums liegt.^[391]

3. Mit dem dritten Generikum kann man statt von Konkurrenz bereits von einer Wettbewerbssituation ausgehen, welche auf die Preise weitreichende Folgen hat: Einerseits wird der dritte Generikaanbieter gezwungen, sein Produkt um 10 % unter dem Preisniveaus des Zweitanbieters zu positionieren – andererseits gilt mit dem Markteintritt des Drittanbieters wiederum eine Dreimonatsfrist, binnen der alle bisher am Markt vertretenen Anbieter ihren FAP auf das Niveau des Drittanbieters anzugleichen haben.^[392] Eine weitere preisliche Bevorteilung des Originalproduktes ist somit unterbunden. Da zu einem Zeitpunkt, an dem Generika in den Markt eintreten, der ursprüngliche Schutz des Originalproduktes ausgelaufen ist, kann man die Preisharmonisierung auch damit begründen, dass keine Notwendigkeit mehr für eine Marktabschöpfung besteht, da die Forschungs- und Entwicklungskosten bereits wieder amortisiert sein sollten.
4. Jeder weitere Marktteilnehmer hat seinen FAP so zu wählen, dass er mindestens 10 Cent unter dem Preis des bisher günstigsten Anbieters liegt.^[393]

Die Preisregelung des EKO ist von zwingender Natur: wenn sich ein Anbieter nicht dem Preisregelungsregime unterwirft, wird das beanstandete Produkt aus dem EKO herausgenommen,^[394] somit ist der HV nicht mehr zum Ersatz der Kosten verpflichtet.

7.4.2.1. Das Verhältnis Patentrecht – Erstattungskodex

Aus Sicht der pharmazeutischen Industrie bietet das System des EKO diverse Anreize: ein Anbieter eines Originalproduktes kann somit kein Interesse daran haben, dass ihn Generikaanbieter konkurrenzieren, da er mit deren Markteintritt die Chance zur vollständigen Marktabschöpfung verliert. Seitens der Generikaproduzenten möchte man sich ebenfalls einen Preisvorteil verschaffen, in dem man sich als Erstanbieter einen Preisvorteil und somit einen höheren Erlös erwartet. Generika können zwar schon entwickelt werden, während ein Produkt noch Patentschutz genießt, jedoch darf es erst

[391] Vgl. *Seyfried*, Haftungsansprüche 78.

[392] Vgl. *Seyfried*, Haftungsansprüche 78.

[393] Vgl. *Seyfried*, Haftungsansprüche 78.

[394] Vgl. *Seyfried*, Haftungsansprüche 78.

nach Ablauf der Schutzfrist in Verkehr gebracht werden. Würde ein Generikaanbieter mit diesem Prinzip brechen, und sein Produkt vor Ablauf des Patentschutzes zur Erstattung gemäß den Bestimmungen des EKO einreichen, beginnt der zuvor beschriebene Preisregulierungsmechanismus.^[395] Dies hätte zur Folge, dass der Anbieter eines Originalproduktes mit erheblichen Mengen- und Erlösschmälerungen rechnen müsste,^[396] einem Schaden resultierend aus der Verletzung seiner Schutzrechte, die ihm als „Monopolist auf Zeit“ die Möglichkeit gewähren, den Markt alleine zu bedienen und dadurch seine „Innovationsprämie“ zu konsumieren, d. h. durch den gesetzten FAP seine Forschungs- und Entwicklungskosten einschließlich Gewinnmarge zu bestreiten.

Aus dieser Situation heraus muss die Frage aufgeworfen werden, ob der HV dem Anbieter des Originalproduktes Schadenersatz leisten muss, weil er Generika in den EKO aufgenommen hat, obwohl patentrechtliche Schutzfristen ein Monopol des Originalproduktes sichern sollen.

Nach *Seyfried* ist ein solcher Schadenersatzanspruch gegen den HV zu verneinen, da es aus Sicht des HV nicht rechtswidrig ist, Generika in den EKO aufzunehmen, obwohl eine aufrechte Patentfrist des Originalproduktes besteht: gemäß der herrschenden Gesetzeslage hat der HV patentrechtliche Belange bei der Aufnahme in den EKO nicht zu prüfen.^[397]

7.4.3. Hindernisse zur Generikaproduktion aus Sicht der Produzenten

Die Generikaindustrie hat sich in den letzten Jahren durch Wachstum ausgezeichnet, das sich auch in den Zulassungsstatistiken widerspiegelt. Jedoch gibt es aus Sicht der Industrie weiterhin eine Menge Probleme bzw. suboptimale Lösungen.

7.4.3.1. Markthindernisse

Am Arzneimittelmarkt selbst ist das hauptsächlich angesprochene Negativthema die Preissetzung der Produkte. Wettbewerb wird häufig über die Preisschiene ausgetragen,

[395] Vgl. *Seyfried*, Haftungsansprüche 78 f.

[396] Vgl. *Seyfried*, Haftungsansprüche 81.

[397] Vgl. *Seyfried*, Haftungsansprüche 91 ff.; anderer Ansicht ua *Koziol*.

dies ist jedoch nicht möglich, wenn die Preise nicht vom Anbieter, sondern von einer staatlichen Stelle festgesetzt werden. Hier kommt wieder das zersplitterte Recht der einzelnen EU-Mitgliedstaaten in die Kritik – da es keine einheitlichen Kriterien gibt, entwickelt sich ein Dschungel an Vorschriften, die bisweilen ineffizient sind. In der Industrie werden daher Stimmen nach einer totalen Freigabe des Preises eines Arzneimittels laut, da dies wettbewerbsfördernd sein soll und den Sozialsystemen mehr Einsparungen bringen kann.^[398]

In vielen Ländern, wie auch in Österreich, wird per Erstattungskodex der Preis eines Generikums als Prozentbetrag des Originalproduktes festgesetzt – für die Sozialsysteme ein durchaus richtiger Ansatz, die Industrie sieht dieses Vorgehen bisweilen als Wettbewerbshemmnis an: jedes Unternehmen hat eine individuelle Kostenstruktur, es ist daher nicht zweckmäßig, eine verordnete Gleichbehandlung aller Produkte zu betreiben. Am Beispiel des österreichischen Erstattungskodex würde dies bedeuten, je mehr Generika in den Markt eintreten, desto niedriger wird der Preis angesetzt. Eine Folge davon wäre allerdings auch, dass diese Preise mit der Kostenstruktur eines Unternehmens nicht vereinbar sind (es wäre z. B. nicht möglich, bestimmte Arzneimittel anzubieten, da sämtliche internen Kalkulationen bezüglich Kostenamortisation nicht mehr aufgingen). Die Konsequenz ist, dass Marktteilnehmer ihr Produkt wieder vom Markt nehmen müssen, da es für sie nicht mehr rentabel ist.^[399]

7.4.3.2. Regulatorische Hindernisse

Die EMA, wie auch die AGES PharmMed, haben nur eingeschränkte Ressourcen zur Verfügung. Dies zeigt sich beispielsweise durch die Vergabe von Plätzen („slots“), um als RMS in einem MRP- oder DCP-Verfahren zu fungieren.^[400] Diese slots werden mehr als ein Jahr im Voraus vergeben. Die Konsequenzen aus dieser Ressourcenknappheit ist eine längere Wartezeit, da die anfallende Arbeit nicht auf einmal bewältigt werden kann. Weiters wird von Seiten der Industrie mangelnde Flexibilität während des Zulassungs-

[398] Vgl. *EGA*, Future of Pharmaceuticals 5.

[399] Vgl. *EGA*, Future of Pharmaceuticals 6.

[400] *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, Slots für MRP/DCP <http://www.basg.at/arzneimittel/zulassung/mrpdcp-verfahren/ages-pharmmed-slots/> (20.02.2010).

verfahrens bemängelt (z. B. wenn sich Stammdaten des Unternehmens ändern).^[401]

Die sog. „*Bolar provision*“ erlaubt es, Generika zu entwickeln, selbst wenn der Schutz des Originalproduktes noch nicht abgelaufen ist. In den Vereinigten Staaten im Fall Roche-Bolar vom Supreme Court entschieden, wurde eine ähnliche Bestimmung mit der RL 2004/27/EG in die EG-HumanarzneimittelRL eingefügt.^[402] Für die Generikaindustrie war dieser Passus ein freudiges Ereignis, konnte schließlich bisher ein Generikum nur in Drittstaaten mit Bolar provision entwickelt werden, da innerhalb der EU die rechtlichen Rahmenbedingungen fehlten.^[403] Von Produzentenseite wird innerhalb der EU die Rechtsunsicherheit angeprangert, da die entsprechende Bestimmung zwar in einer Richtlinie verankert, jedoch nicht in allen Mitgliedstaaten gleich umgesetzt wurde. Ohne diesen Unsicherheitsfaktor könnten mehr Versuche in der EU durchgeführt werden, was sich einerseits finanziell bemerkbar machen, andererseits auch den Forschungsstandort EU sichern würde.^[404]

Ein weiterer Kritikpunkt kommt aus dem internationalen Bereich: die Dossiers für Zulassungsanträge wurden zwar nach den in der ICH beschlossenen Vorgaben harmonisiert, jedoch gibt es keine Harmonisierung in Bezug auf Referenzprodukte für Generika.^[405] Die Generikaindustrie operiert weltweit, die Entwicklung neuer Produkte spielt sich global ab, dennoch müssen für jeden Rechtsraum eigenen Prüfungen und Studien erstellt werden. Dies stellt einen nicht zu unterschätzenden Aufwand dar. Aus diesem Grund wird seitens der europäischen Generikaproduzenten die Einführung eines weltweiten Referenzproduktes gefordert, das durch Anerkennung der geleisteten Entwicklungsarbeiten sowohl den Produzenten als auch der EU Kosten und Zeit spart.^[406]

Generika können nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn die ursprünglichen Patente und anderen Schutzrechte für das Originalprodukt abgelaufen sind. Zum Schutz der

[401] Vgl. EGA, Future of Pharmaceuticals 7.

[402] Vgl. Art 10 Abs 6 EG-HumanarzneimittelRL.

[403] Barnes, Kirsty, EU generics in position for take-off <http://www.drugresearcher.com/Research-management/EU-generics-in-position-for-take-off> (21.02.2010).

[404] Vgl. EGA, Future of Pharmaceuticals 8.

[405] World Health Organization, Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products: A Manual for Drug Regulatory Authorities - Regulatory Support Series No. 005 - Part Seven. Choice of reference product <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2273e/13.3.9.html> (19.02.2010).

[406] Vgl. EGA, Future of Pharmaceuticals 8.

Innovation ist dies legitim, doch wird seitens der Generikaproduzenten auf die Gefahren durch sog. *Evergreening* hingewiesen: ein Produkt wird durch mehrere Patente auf unterschiedliche Produktattribute geschützt, was den Zeitraum des Patentschutzes insgesamt verlängert.^[407] Dadurch wird die Generikaindustrie am Markteintritt gehindert.

Ein weiteres regulatorisches Ärgernis, das die Generikaindustrie identifiziert hat, sind die Gebühren für die Zulassung von Generika. In der EU werden sie dem Antragsteller vorgeschrieben, wohingegen sie in den Vereinigten Staaten nicht anfallen.^[408]

8. Rückblick und Ausblick

Mit den Zulassungsverfahren in der EG-ArzneimittelVO und der EG-HumanarzneimittelRL sind die Weichen für eine europaweite Harmonisierung der Zulassungsbestimmungen gestellt worden. Zunehmend werden die Zuständigkeiten im Zentralisierten Verfahren ausgebaut, um das große Ziel eines gemeinsamen Binnenmarktes für Arzneimittel zu verwirklichen. Damit geht der zunehmende Bedeutungsschwund der nationalen Zulassungsverfahren einher, wobei im gegenwärtigen Zulassungsbestand noch die meisten Arzneimittel in einzelstaatlichen Verfahren zugelassen wurden. Neben der wachsenden Bedeutung der überregionalen Verfahren ist auch der Markt für Generika, Nachahmerpräparate mit gleichem Wirkstoff wie ein Originalprodukt, im stetigen Wachstum. Die Gesetzgeber haben, in Anbetracht der knappen Budgetsituationen in den Sozialsystemen, die Notwendigkeit teilweise erkannt und setzen Anreize für die Entwicklung und Anwendung neuer Generika. Der größte Anreiz besteht in der Möglichkeit des Verzichts auf klinische und nichtklinische Studien, um sich bei gleichem Wirkstoff auf das Originalprodukt zu berufen. Die dadurch resultierenden Einsparungen in Forschung und Entwicklung sollen sich direkt auf den Preis auswirken und auch bei den Zahlern – den Patienten und den Kostenträgern der Sozialversicherungen – ankommen. Da Konkurrenz bekanntlich Wettbewerb fördert, werden Hersteller von Originalprodukten, wenn sie schon ihr Monopol verlieren, jedoch weiter im Markt präsent sein wollen,

[407] *European Generic Medicines Association, Evergreening & Pharmaceuticals* <http://www.egagenerics.com/gen-evergrn.htm> (07.01.2010).

[408] In den USA ist aber eine Diskussion entstanden, für Generikazulassungen auch Gebühren einzuheben, vgl. *Richwine, Lisa / McCormick, Gerald E. / Von Ahn, Lisa, Obama budget plan calls for generic drugmaker fees* <http://www.reuters.com/article/idUSTRE6103S320100201> (21.02.2010).

ihre Preiserwartungen dem Niveau der Generikahersteller angleichen, wenn sie nicht schon durch staatliche Interventionen dazu angehalten sind. Diese Situation ist für Patienten besonders vorteilhaft: sie erhalten zum einen hochqualitative, sichere und wirksame Arzneimittel, zum anderen wird durch die Generikaentwicklung auch die Innovation bei bestehenden Wirkstoffen vorangetrieben – sie könnten durch den Fortschritt in Forschung und Entwicklung einen effektiveren Wirkungsgrad besitzen, oder in patientenverträglicherer Form angeboten werden.

Schattenseiten der Generikaentwicklung sind die nach wie vor bestehenden Hindernisse im Markt, die einen freien Wettbewerb durch Preisregulierungen verhindern, sowie durch Ressourcenmangel und Bürokratie gekennzeichnete Zulassungsbehörden. Weiters wird der Markteintritt durch eine unbefriedigende Situation am Patentsektor erschwert, bei welcher durch Evergreening das Monopol der Originalprodukte auf längere Zeit zementieren kann.

Differenziert ist diese Situation bei Orphan-Arzneimitteln zu sehen, da hier seitens der Gemeinschaft Anreize geboten werden müssen, um auch den Patienten, die unter seltenen Krankheiten leiden, eine Heilung oder Linderung ihrer Beschwerden zu ermöglichen. Der Ansatz, diesem Thema auf Gemeinschaftsebene zu begegnen, ist zu begrüßen, da sich humanitäre Ziele und Wirtschaftlichkeit manchmal nur in einem sehr großen Markt miteinander vereinbaren lassen.

Es gilt für die Zukunft einige Herausforderungen zu meistern: es gilt eine Balance zwischen Überregulierung, wie es die Industrie bemängelt, und Ausführlichkeit, die im Sinne der Qualität notwendig ist, zu finden. Ein wichtiges Etappenziel wird die bessere finanzielle Ausstattung der Zulassungsbehörden sein müssen, um die Ressourcen zur Verfügung zu haben, damit die durchschnittliche Zulassungsdauer der Verfahren sinken kann, und sich nur in Ausnahmefällen dem Maximalwert annähert. Die bisherige Tendenz der wachsenden Bedeutung von Generika wird sich fortsetzen, und mit zunehmend verfeinerten wissenschaftlichen Methoden werden auch auf biologischem Wege hergestellte Arzneimittel einen Boom erleben. Schlussendlich wird sich die Veränderung der Bedeutung der Arzneimittelgruppen auch auf die Zulassungsverfahren auswirken müssen, um den neuen Realitäten gerecht zu werden.

Abschließend sei zu bemerken, bei allen Vorteilen die Generika bieten, darf uns der

Blick auf das Finanzielle nie den Blick auf den Menschen verstellen.^[409] Therapien die zwar teurer sind, jedoch gesicherte Ergebnisse bringen und therapeutisch hoch wirksam sind, sollten alleine schon deshalb den Therapien vorgezogen werden, die zwar finanziell, nicht aber therapeutisch günstiger für das Schicksal des einzelnen Patienten sind – Österreich rühmt sich eines Gesundheitssystems von Weltrang; hier zeigt sich die wahre menschliche Größe.^[410]

[409] Vgl. *Agneter*, Arzneimittelwerbung/Verhaltenscodex; Kosten/Nutzen; Patienten/Personal RdM-ÖG 2008/1 2.

[410] Vgl. *Agneter*, Arzneimittelwerbung/Verhaltenscodex 2.

9. Quellenverzeichnis

- *Agneter, Ernst*, Arzneimittelwerbung/Verhaltenscodex; Kosten/Nutzen; Patienten/Personal RdM-ÖG 2008/1
- AB 4905 BlgNR 23. GP http://www.parlament.gv.at/PG/DE/XXIII/AB/AB_04905/fname_143564.pdf
- Allgemeines Verwaltungsverfahrensgesetz 1991 - AVG BGBl. Nr. 51/1991, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 135/2009
- Bundesgesetz betreffend Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG) BGBl. Nr. 657/1996, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 143/2009
- Bundesgesetz, mit dem die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH errichtet und das Bundesamt für Ernährungssicherheit sowie das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen eingerichtet werden BGBl. I Nr. 63/2002
- Bundesgesetz, mit dem ein Bundesgesetz über die Anwendung von Arzneimitteln bei Lebensmittel liefernden Tieren (Tierarzneimittelkontrollgesetz – TAKG) sowie ein Bundesgesetz über die Einfuhr von Arzneiwaren (Arzneiwareneinfuhrgesetz 2002) erlassen werden und mit dem das Tierärztegesetz geändert wird BGBl. I Nr. 28/2002, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 63/2009
- Gewerbeordnung 1994 - GewO 1994 BGBl. Nr. 194/1994, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 8/2010
- Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) BGBl. Nr. 185/1983, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 146/2009
- Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit und Frauen betreffend Pharmakovigilanzanforderungen und Pharmakovigilanzmeldungen (Pharmakovigilanz-Verordnung 2006 - PhVO 2006) BGBl. II Nr. 472/2005, zuletzt geändert durch BGBl. II Nr. 40/2009
- Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit und Frauen über das

Arzneispezialitätenregister 2006 (Arzneispezialitätenregister-Verordnung 2006),
BGBl II Nr. 21/2006

- Verordnung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über den
Gebührentarif gemäß GESG [http://www.basg.at/uploads/media/
100102_Gebuhrentarif.pdf](http://www.basg.at/uploads/media/100102_Gebuhrentarif.pdf) (23.02.2010)
- *Barnes, Kirsty*, EU generics in position for take-off [http://www.drugresearcher.com/
Research-management/EU-generics-in-position-for-take-off](http://www.drugresearcher.com/Research-management/EU-generics-in-position-for-take-off) (21.02.2010)
- *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, [http://www.basg.at/arzneimittel/
zulassung/elektronische-einreichung/#c3223](http://www.basg.at/arzneimittel/zulassung/elektronische-einreichung/#c3223) (24.10.2009)
- *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, [http://www.basg.at/arzneimittel/
zulassung/elektronische-einreichung/#c3222](http://www.basg.at/arzneimittel/zulassung/elektronische-einreichung/#c3222) (24.10.2009)
- *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, Anwendungsbeobachtungen &
Compassionate Use in Österreich [http://www.basg.at/uploads/media/
071127_Compassionate_Use.pdf](http://www.basg.at/uploads/media/071127_Compassionate_Use.pdf) (23.02.2010)
- *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, [http://www.basg.at/news-center/
statistiken/arzneimittel-in-oesterreich/](http://www.basg.at/news-center/statistiken/arzneimittel-in-oesterreich/) (02.01.2010)
- *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, Organigramm [http://www.basg.at/
uploads/media/100122_Organigramm.pdf](http://www.basg.at/uploads/media/100122_Organigramm.pdf) (23.01.2010)
- *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, Pharmakovigilanz [http://
www.basg.at/pharmakovigilanz](http://www.basg.at/pharmakovigilanz) (17.02.2010)
- *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, Slots für MRP/DCP [http://
www.basg.at/arzneimittel/zulassung/mrpdcp-verfahren/ages-pharmmed-slots/](http://www.basg.at/arzneimittel/zulassung/mrpdcp-verfahren/ages-pharmmed-slots/)
(20.02.2010)
- *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, Struktur des BASG [http://
www.basg.at/ueber-uns/basg-und-ages-pharmmed/struktur-des-basg/](http://www.basg.at/ueber-uns/basg-und-ages-pharmmed/struktur-des-basg/) (15.02.2010)
- *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, Verfahren der nationalen
wissenschaftlichen Beratung durch die AGES PharmMed (Institut Wissenschaft
und Information) zum Entwicklungsprogramm von Arzneimitteln - Erläuterungen
für Antragsteller <http://www.basg.at/uploads/media/>

L_W02_Erlaeuterungen_fuer__Antragsteller_Nat_SA_01.doc (24.10.2009)

- *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, <http://www.basg.at/arzneimittel/zulassung/elektronische-einreichung/#c3216> (24.10.2009)
- *ChemgaPedia*, Bioverfügbarkeit http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/13/vlu/kinetik/pharmakokinetik/pharmako_grundlagen.vlu/Page/vsc/de/ch/13/pc/kinetik/pharmakokinetik/grundlagen/bioverfuegbarkeit.vscml.html (19.11.2009)
- Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte, ABl. L 169 vom 12.7.1993, zuletzt geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. September 2007, ABl. L 247 vom 21.9.2007
- Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl. L 311 vom 28.11.2001, 67, zuletzt geändert durch die Richtlinie 2008/29/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. März 2008, ABl. L 81 vom 20.3.2008, 51
- Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ABl. L 324/121 vom 10.12.2007
- Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, ABl. L 18 vom 22.1.2000
- Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission vom 29. März 2006 über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln, die unter den Geltungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates fallen, ABl. L 92/7 vom 30.3.2006
- Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, ABl. L 136 vom 30.4.2004, 1, zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 470/2009 des Europäischen Parlaments

- und des Rates vom 6. Mai 2009, ABl. L 152 vom 16.6.2009, 11
- EuGH 11. 12. 2003, C-322/01, „Doc Morris“, JAP 2003/2004, 245
 - *Europäische Kommission*, http://ec.europa.eu/enterprise/enterprise_policy/sme_definition/index_de.htm (10.12.2009)
 - *European Generic Medicines Association*, Evergreening & Pharmaceuticals <http://www.egagenerics.com/gen-evergrn.htm> (07.01.2010)
 - *European Generic Medicines Association*, The Future of Pharmaceuticals: Generic Medicines Enhancing Pharmaceutical Competition and Ensuring Healthcare Sustainability http://www.egagenerics.com/doc/ega_FuturePharmaceuticals.pdf (04.02.2010)
 - *European Medicines Agency*, Authorisation procedure in the European Union <http://www.emea.europa.eu/index/authorisation.htm> (24.11.2009)
 - *European Medicines Agency*, TIGes Harmonised eSubmission Guidance http://esubmission.emea.europa.eu/doc/eGuidance_Document_1.4.pdf (24.10.2009)
 - *European Medicines Agency*, Einnahmen- und Ausgabenplan der Europäischen Arzneimittel-Agentur für das Haushaltsjahr 2009 http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/manage/2009/EMEA_bud_DE.pdf (28.10.2009)
 - *European Medicines Agency*, EudraLex Volume 2 Application form for renewal of a marketing authorisation and guidance for the completion of the application form (May 2007) http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/c/renewalform_2007.pdf (23.11.2009)
 - *European Medicines Agency*, EudraLex Volume 2A Chapter 2 Mutual Recognition http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf (29.01.2010)
 - *European Medicines Agency*, EudraLex Volume 2A Chapter 4 Centralised Procedure http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/a/chap4rev200604_en.pdf (29.01.2010)
 - *European Medicines Agency*, EudraLex Volume 2B Questions and Answers <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/ctd-qa->

updatev3_2008-02_en.pdf (29.01.2010)

- *European Medicines Agency*, EudraLex Volume 2C Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure (October 2005) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/c/299000en_3_en.pdf (29.01.2010)
- *European Medicines Agency*, EudraLex Volume 9 Pharmacovigilance for medicinal products for human use http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf (29.01.2010)
- *European Medicines Agency*, Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/pdfs/general/admin/fees/explanatory_note.pdf (23.02.2010)
- *European Medicines Agency*, Management Board - Overview http://www.ema.europa.eu/htms/general/manage/MB/MB_overview.html (13.01.2010)
- *European Medicines Agency*, Scientific Guidelines for Human Medicinal Products - Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enfin.pdf> (01.12.2009)
- *Frank, Wilhelm*, Biosimilars - Neuland für Behörden und Hersteller RdM-ÖG 2007/2, 2
- *Haas, Martin / Plank, Maria-Luise*, Arzneimittelgesetz. Verlag Österreich, 2008, ISBN 978-3704650917
- *Hauptverband der Sozialversicherungsträger*, Erstattungskodex http://www.sozialversicherung.at/portal27/portal/esvportal/channel_content/cmsWindow?p_tabid=5&p_menuid=64704&action=2 (20.02.2010)
- *Heads of Medicines Agencies*, Decentralised Procedure Member States‘ Standard Operating Procedure http://www.hma.eu/uploads/media/dcp_sop.pdf (16.01.2010)
- *Heinrich Heine Universität Düsseldorf*, <http://www-public.rz.uni-duesseldorf.de/~hafner/kinetikk.html> (19.11.2009)
- *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, <http://www.ich.org> (30.12.2010)

- *Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH*,
Organigramm [http://www.ages.at/uploads/media/
Organigramm_20100115_02.PDF](http://www.ages.at/uploads/media/Organigramm_20100115_02.PDF) (16.01.2010)
- *Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH*, AGES
PharmMed <http://www.ages.at/pharmmed/phm-start/> (17.02.2010)
- *Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH*, [http://
www.ages.at/ages/ueber-uns/was-ist-die-ages/](http://www.ages.at/ages/ueber-uns/was-ist-die-ages/) (17.02.2010)
- *Österreichische Apothekerkammer*, Biosimilars sind keine Bio-Generika [http://
www.apotheker.or.at/internet/OEAK/NewsPresse_1_0_0a.nsf/
agentEmergency!OpenAgent&p=00FA4C945B43CF3EC1257
3A1003007A4&fsn=fsStartHomeFachinfo&iif=0](http://www.apotheker.or.at/internet/OEAK/NewsPresse_1_0_0a.nsf/agentEmergency!OpenAgent&p=00FA4C945B43CF3EC12573A1003007A4&fsn=fsStartHomeFachinfo&iif=0) (20.02.2010)
- *Österreichische Apothekerkammer*, [http://www.oeaz.at/zeitung/3aktuell/2005/25/
haupt/haupt25_2005pharmakovigilanz.html](http://www.oeaz.at/zeitung/3aktuell/2005/25/haupt/haupt25_2005pharmakovigilanz.html) (17.02.2010)
- *Österreichischer Generikaverband*, <http://www.generikaverband.at> (20.02.2010)
- *Österreichischer Generikaverband*, Erstattungskodex [http://
www.generikaverband.at/generika/erstattungskodex](http://www.generikaverband.at/generika/erstattungskodex) (20.02.2010)
- *Österreichischer Generikaverband*, Versorgungsqualität [http://
www.generikaverband.at/generika/versorgungsqualitaet](http://www.generikaverband.at/generika/versorgungsqualitaet) (20.02.2010)
- *Richwine, Lisa / McCormick, Gerald E. / Von Ahn, Lisa*, Obama budget plan calls for
generic drugmaker fees <http://www.reuters.com/article/idUSTRE6103S320100201>
(21.02.2010)
- *Seyfried, Hans*, Haftungsansprüche gegen den Hauptverband bei Patentverletzungen
durch Generikahersteller *SozSi* 2009, 78
- *Sutton, Stephanie*, EMA Statistics Reveal Generic Dominance [http://
pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Regulation+News/EMA-Statistics-Reveal-
Generic- Dominance/ArticleStandard/Article/detail/
656170?contextCategoryId=35097&ref=25](http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Regulation+News/EMA-Statistics-Reveal-Generic-Dominance/ArticleStandard/Article/detail/656170?contextCategoryId=35097&ref=25) (21.02.2010)
- *Vogler, Sabine / Habl, Claudia / Leopold, Christine*, Arzneimittel: Wer zahlt?
Erstattung und Selbstbeteiligung in der erweiterten EU *SozSi* 2006, 411

- *Wapedia*, Klinische Studie [http://wapedia.mobi/de/Klinische Studie](http://wapedia.mobi/de/Klinische%20Studie) (21.02.2010)
- *World Health Organization*, The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products <http://www.who.int/medicinedocs/collect/edmweb/pdf/s4893e/s4893e.pdf> (26.12.2009)
- *World Health Organization*, Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multi-source (Generic) Products: A Manual for Drug Regulatory Authorities - Regulatory Support Series No. 005 - Part Seven. Choice of reference product <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2273e/13.3.9.html> (19.02.2010)
- *Zeinhofer, Claudia*, Neue Entwicklungen im Arzneimittelrecht - Die AMG-Novelle 2009 RdM 2009/134
- *Zeinhofer, Claudia*, Zum Stand der Harmonisierung im europäischen Arzneimittelrecht am Beispiel von Knoblauchkapseln RdM 2008/45

10. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Struktur der EMA	22
Abbildung 2: Organigramm der AGES	30
Abbildung 3: Struktur des Geschäftsbereiches AGES PharmMed	31
Abbildung 4: Überblicksdarstellung des Verhältnisses AGES - BASG.....	33
Abbildung 5: Ablauf des Zentralisierten Verfahrens.....	38
Abbildung 6: Ablauf der Verlängerung im Zentralisierten Verfahren.....	54
Abbildung 7: Ablauf des nationalen Zulassungsverfahrens in Österreich	63
Abbildung 8: Ablauf der MRP- und DCP-Verfahren im Überblick.....	76
Abbildung 9: Ablauf des Verfahrens unter Einschaltung der CMD(h)	79
Abbildung 10: Ablauf des Schiedsverfahrens	81
Abbildung 11: Einreichungen/vollendete Zentralisierte Verfahren von 2007-2009 ..	90
Abbildung 12: Zulassungen im DCP-Verfahren von 2007-2009	91
Abbildung 13: Zulassungen im MRP-Verfahren von 2007-2009	92
Abbildung 14: Zulassungen im nationalen Verfahren von 2007-2009	93
Abbildung 15: Generika-Anteil im Zentralisierten Verfahren von 2007-2009	94
Abbildung 16: Generika-Anteil bei MRP- und DCP-Zulassungen von 2007-2009 ..	94
Abbildung 17: Erstattungskodex in Österreich	98
Tabelle 1: Phasenschema klinischer Versuche	16
Tabelle 2: Einnahmen der EMA für die Haushaltsjahre 2008 und 2009	27
Tabelle 3: Ausgaben der EMA für die Haushaltsjahre 2008 und 2009	27
Tabelle 4: Kostenübersicht im Zentralisierten Verfahren.....	47
Tabelle 5: Kosten in den MRP- und DCP-Verfahren	85
Tabelle 6: Kosten im nationalen Verfahren nach AMG	85
Tabelle 7: Vergleich der Kerncharakteristika der Zulassungsverfahren.....	89

11. Abkürzungsverzeichnis

Abs	Absatz
AGES	Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
AMG	Arzneimittelgesetz
Art	Artikel
ATC	Anatomic Therapeutic Chemical
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BM	Bundesminister / Bundesministerin
ca.	zirka
CHMP	Committee on Human Medicinal Products
CMS	Concerned Member State
COMP	Committee on Orphan Medicinal Products
CP	Centralised Procedure
CTS	Communication and Tracking System
CVMP	Committee on Veterinary Medicinal Products
d. h.	das heißt
DCP	Decentralised Procedure
eCTD	Electronically Common Technical Document
EG	Europäische Gemeinschaften
EKO	Erstattungskodex
EMA	European Medicinal Agency
en.	englisch
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-CTD	EU Common Technical Document
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
f.	folgende

ff.	fortfolgende
FAP	Fabriksabgabepreis
GCP	Good Clinical Practice
GESG	Gesundheits- und Ernährungssicherheitsgesetz
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMP	Good Manufacturing Practice
HV	Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger
ICH	International Conference on Harmonisation
INN	International Nonproprietary Name
KMU	Klein- und Mittelständische Unternehmen
lit	Litera
MPG	Medizinproduktegesetz
MRP	Mutual Recognition Procedure
Nov	Novelle
Nr.	Nummer
NtA	Notice to Applicants
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTL	Product Team Leader
RL	Richtlinie
RMS	Reference Member State
Rz	Randziffer
s	siehe
u. a.	unter anderem
Vgl.	Vergleiche
VO	Verordnung
WHO	World Health Organisation
Z	Ziffer
z. B.	zum Beispiel

12. Anhang

12.1. Zusammenfassung / Abstract

Thema der vorliegenden Diplomarbeit sind die möglichen Zulassungsverfahren für Arzneimittel in Österreich und der Europäischen Union. Der erste Abschnitt soll als Glossar ausgewählte Fachausdrücke behandeln, die in den folgenden, zu beschreibenden Verfahren ihre Erwähnung finden. Im Abschnitt zwei wird auf die Behörden, die zur Arzneimittelzulassung in Österreich und auf Gemeinschaftsebene berufen sind, aus Gesichtspunkten von Organisation sowie Finanzierung eingegangen. Der dritte und vierte Abschnitt beschäftigen sich mit dem Ablauf und der Prozedur der einzelnen Zulassungsverfahren: das Zentralisierte Zulassungsverfahren in der Europäischen Union wird in Abschnitt drei behandelt, die Verfahren die auf der Richtlinie 2001/83/EG basieren (DCP, MRP und das nationale Verfahren nach AMG) in Abschnitt vier. Der abschließende Abschnitt erläutert anhand der vorhandenen Zulassungsstatistiken die jeweilige Relevanz der einzelnen Zulassungsverfahren. In einer Analyse wird auf die Wichtigkeit der Existenz von Generika, deren Potential aber auch auf die Schwierigkeiten bei der Zulassung allgemein hingewiesen.

This aim of this thesis is to discuss all possible authorisation procedures for human medicines that are currently available in Austria and the European Union. The first chapter acts as a glossary for common terms used throughout the thesis. Chapter two looks at the regulatory bodies which are destined to execute the authorisation procedures; they are being discussed from an organisational and financial point of view. The next two chapters are dealing with the authorisation procedures themselves, where the Centralised Procedure is being discussed in detail in chapter three, and the procedures according to Directive 2001/83/EC in chapter four (Decentralised Procedure, Mutual Recognition Procedure, as well as the effects on the Austrian drug authorization procedure). The final chapter provides an evaluation of the current procedures by analysing drug authorisation statistics, and points out their respective relevance. Another part of the analysis focuses on generics – their potential, especially regarding to financial issues, as well as difficulties and hindrances which generics-developing companies are facing.

12.2. Lebenslauf Martin Trummer

Familienname	Trummer
Vorname	Martin
Geburtsdatum	17. November 1980
Geburtsort	Wien
Staatsbürgerschaft	Österreich
Ausbildung	1987-91: Volksschule Hinterbrühl 1991-99: BG/BRG Franz Keimgasse Mödling 1999, 2001-10: Universität Wien, Studium der Internationalen Betriebswirtschaft; Spezialisierungen „Public Utility Management“ und „Finanzdienstleistungen“ seit 2002: Universität Wien, Studium der Rechtswissenschaften
Sprachkenntnisse	Englisch, sehr gut in Sprache und Schrift Französisch, gut in Sprache und Schrift