



# *Studie*

*Centrum für Europäische Politik*

# Pharmakovigilanz in der Europäischen Union



**Studie zum System der Pharmakovigilanz gemäß  
dem Richtlinienvorschlag der Kommission  
KOM(2008) 665**

von

**Klaus-Dieter Sohn**  
Wissenschaftlicher Referent  
Centrum für Europäische Politik (CEP)

## Inhaltsverzeichnis

A. Überblick.....	4
B. Kurzbewertung des Richtlinienvorschlags KOM(2008) 665.....	6
I. Ordnungspolitische Bewertung und ökonomische Folgenabschätzung.....	6
II. Juristische Bewertung.....	8
C. Regulierungsvorschläge im Einzelnen.....	10
I. Neudefinition des Begriffs „Nebenwirkung“.....	10
II. Änderungen im Verfahren zur Zulassung eines Arzneimittels.....	11
1. Dokumentationspflichten.....	11
2. Betrieb von Risikomanagement-Systemen.....	11
3. Patienteninformation.....	12
III. Pharmakovigilanz nach dem Inverkehrbringen von Arzneimitteln.....	13
1. Delegation der Verantwortung für die Pharmakovigilanz.....	14
2. Transparenz und Mitteilungspflichten.....	14
3. Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen.....	15
4. Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte.....	16
5. Beurteilung der Unbedenklichkeitsberichte.....	18
6. Nachträgliche Auflagen.....	21
IV. Das neue Gemeinschaftsverfahren.....	22
1. Das Verfahren im Einzelnen.....	22
2. Vereinbarkeit mit dem Grundsatz der Subsidiarität.....	23
3. Abgrenzung zum Beurteilungsverfahren für Unbedenklichkeitsberichte.....	24
D. Ergebnis.....	26
E. Ausblick.....	26

## A. Überblick<sup>1</sup>

Das System der Pharmakovigilanz ist ein System, das die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln und die Mitgliedstaaten anwendet, um gemeinsam die Überwachung der Sicherheit zugelassener Arzneimittel und die Entdeckung sämtlicher Veränderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu gewährleisten<sup>2</sup>. Hierfür werden Informationen über die Risiken von Arzneimitteln für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit, insbesondere deren Nebenwirkungen beim Menschen, systematisch zusammengetragen.

Die International Society of Drug Bulletins (ISDB) schätzt, dass durch eine systematische Pharmakovigilanz jede vierte unerwünschte Arzneimittelwirkung und jeder zweite bis dritte arzneimittelinduzierte Todesfall verhindert werden kann<sup>3</sup>. Die EU-Kommission hat sich dieser Einschätzung angeschlossen und möchte das geltende EU-Recht der Pharmakovigilanz, wie es sich insbesondere aus der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel ergibt, verbessern. Vor allem möchte die EU-Kommission die Verfahrensabläufe straffen und sicherstellen, dass möglichst alle auftretenden Nebenwirkungen von Arzneimitteln erfasst und ausgewertet werden. Am 10. Dezember 2008 hat die EU-Kommission deshalb zahlreiche Änderungsvorschläge bezüglich des Gemeinschaftskodexes vorgelegt, die sich auch mit der Pharmakovigilanz befassen.

Gegenstand der vorliegenden Studie und Mittelpunkt der Änderungsvorschläge der EU-Kommission ist der Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz (KOM(2008) 665)<sup>4</sup>. Da davon auch Verfahren betroffen sind, an denen die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) beteiligt ist, schlägt die EU-Kommission zudem einige Änderungen an der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur hinsichtlich der Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln vor<sup>5</sup>.

Zu welchen Änderungen am EU-Recht der Pharmakovigilanz die von der EU-Kommission vorgeschlagene Richtlinie führen würde und wie diese Änderungen ordnungspolitisch und juristisch zu beurteilen sind, ist Gegenstand dieser Studie.

---

<sup>4</sup> <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0665:FIN:DE:PDF>

<sup>5</sup> Vorschlag KOM(2008) 664 vom 18. Dezember 2008 für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur hinsichtlich der Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln  
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0664:FIN:DE:PDF>

---

<sup>1</sup> Soweit sich eine Artikelangabe auf den Arzneimittelkodex (Richtlinie 2001/83/EG) in der geänderten Fassung bezieht, wird dieser mit dem Hinweis AMK n.F. zitiert.

<sup>2</sup> Art. 1 Nr. 28c AMK n.F.

<sup>3</sup> „Berliner Erklärung“ der ISDB, 2005, S. 7

Das Pharmapaket der Kommission besteht aus den folgenden Rechtsakten:



## **B. Kurzbewertung des Richtlinienvorschlags KOM(2008) 665**

### **I. Ordnungspolitische Bewertung und ökonomische Folgenabschätzung**

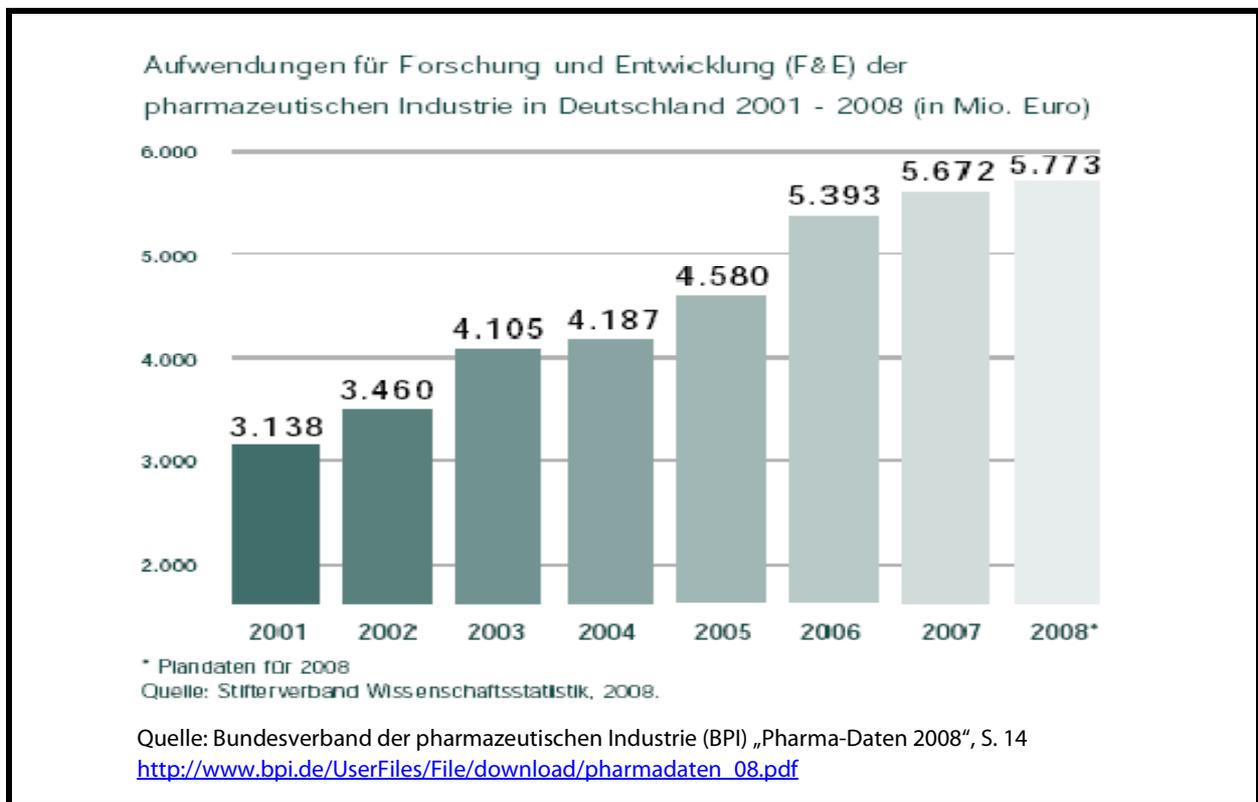
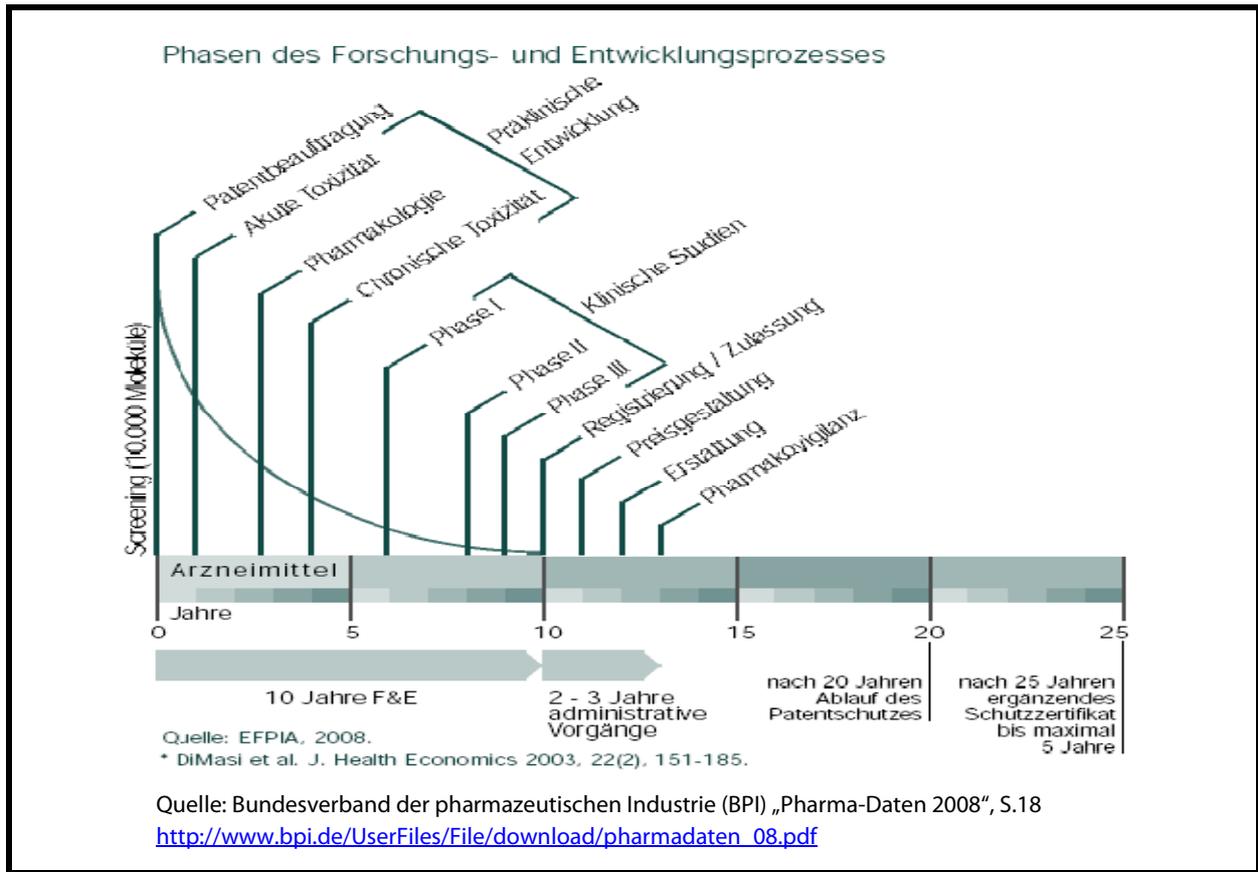
Arzneimittel sind unverzichtbarer Bestandteil jedes Gesundheitssystems, entfalten aber oft Nebenwirkungen mit teilweise erheblichen Folgen. Es ist deshalb zwingend erforderlich, Arzneimittel sowohl vor als auch nach der Zulassung möglichst umfassend hinsichtlich potentieller Nebenwirkungen zu untersuchen und, soweit sich die erkannten Nebenwirkungen nicht beseitigen lassen, Vorkehrungen zu treffen, die das mit ihnen einhergehende Risiko minimieren. Dementsprechend sieht der geltende Arzneimittelkodex der EU vor, dass die Hersteller von Arzneimitteln vor deren Zulassung anhand zahlreicher Untersuchungen und klinischer Tests dokumentieren und nachweisen müssen, dass das zuzulassende Arzneimittel wirksam ist und nicht zu unvermeidbaren Nebenwirkungen führt. Da aber alle diese Maßnahmen zu hohen Kosten für die Arzneimittelhersteller führen und die Einführung neuer Produkte verzögern, ist es im Interesse der Hersteller, so wenige Pflichten wie möglich vor der Zulassung erfüllen zu müssen. Dagegen steht das Interesse der Öffentlichkeit an der Zulassung möglichst sicherer Arzneimittel.

Die EU-Kommission hat sich in ihrem Richtlinienvorschlag gegen eine weitere Verschärfung der vor der Zulassung von Arzneimitteln zu erfüllenden Pflichten entschieden und verschärft stattdessen die Überwachungspflichten im Anschluss an das Inverkehrbringen von Arzneimitteln. Die EU-Kommission folgt damit einem Aufsichtskonzept, welches das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen von Arzneimitteln zumindest teilweise der Allgemeinheit und nicht allein den Arzneimittelherstellern aufbürdet. Diese Risikoverteilung ist

aus ordnungspolitischer Sicht plausibel, weil klinische Tests und begrenzte Feldversuche vor der Zulassung nicht so dimensioniert werden können, dass mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit alle möglichen Nebenwirkungen zuverlässig erkannt werden. Ferner ist zu bedenken, dass selbst dann, wenn strengere Anforderungen im Vorfeld einer Zulassung weitere unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln zutage treten ließen, die damit verbundene Verzögerung der Zulassung auch zu Lasten derjenigen Patienten gehen würde, denen die heilende Wirkung des Arzneimittels nutzen würde.

#### **[Fakten-Box]**

Die Zulassung eines Arzneimittels auf dem Markt erfolgt im Regelfall wenigstens 10 Jahre nach der Patentbeantragung. Der Patentschutz läuft aber grundsätzlich bereits nach 20 Jahren ab. Die Zeitspanne, in der ein Hersteller seine Entwicklungskosten durch Einnahmen amortisieren muss, ist folglich sehr knapp. Hohe Kosten bei der Entwicklung und Anmeldung eines Arzneimittels schlagen sich deshalb unweigerlich im Verkaufspreis nieder oder führen sogar dazu, dass ein Medikament nicht produziert wird.



## II. Juristische Bewertung

Die EU-Kommission stützt die Vorschläge auf Art. 95 EG-Vertrag. Danach kann die EU die ihr notwendig erscheinenden Maßnahmen zur Errichtung und zum Funktionieren des Binnenmarktes erlassen, soweit damit die in Art. 14 EG-Vertrag festgelegten Ziele verwirklicht werden sollen. Zu diesen Zielen zählt auch die Schaffung eines Binnenmarktes, in dem der freie Warenverkehr gewährleistet wird. Die Vorschläge der EU-Kommission sind geeignet, die Unterschiede zwischen den nationalen Rechts- und Verwaltungsvorschriften abzubauen und Behinderungen des innergemeinschaftlichen Handels zu beseitigen.

Allerdings dienen die vorgeschlagenen Maßnahmen in erster Linie dem Gesundheitsschutz der Patienten. Daher kommt möglicherweise Art. 152 EG-Vertrag (Gesundheitswesen) als speziellere Kompetenzgrundlage in Betracht, was zur Folge hätte, dass die EU lediglich nichtlegislative Maßnahmen zur Unterstützung und Förderung der mitgliedstaatlichen Politik ergreifen dürfte, und zwar „unter Ausschluss jeglicher Harmonisierung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten“<sup>6</sup>. Der EuGH hat aber mehrfach betont, dass sich der Gemeinschaftsgesetzgeber, wenn die Voraussetzungen von Art. 95 EG-Vertrag als Rechtsgrundlage erfüllt sind, auf diese Grundlage stützen kann, auch wenn dem Gesundheitsschutz bei den zu treffenden Entscheidungen maßgebliche Bedeutung zukommt<sup>7</sup>. Art. 95 EG-Vertrag stellt daher die einschlägige Rechtsgrundlage dar.

Der Grundsatz der Subsidiarität (Art. 5 Abs. 2 EG-Vertrag) wird durch den Richtlinienvorschlag überwiegend nicht verletzt. Unterschiedliche nationale Rechtsvorschriften behindern die grenzüberschreitende Zulassung und den grenzüberschreitenden Vertrieb von Arzneimitteln und können insbesondere kleinere pharmazeutische Unternehmen davon abhalten, in allen Mitgliedstaaten aktiv zu werden. Außerdem erschweren unterschiedliche nationale Pharmakovigilanzsysteme die uneingeschränkte gemeinsame Nutzung von Unbedenklichkeitsdaten und erhöhen den Verwaltungsaufwand für die zuständigen Behörden und pharmazeutischen Unternehmen. Zudem haben unterschiedliche nationale Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit ein unterschiedlich hohes Schutzniveau in den Mitgliedstaaten zur Folge, was das Funktionieren des Binnenmarktes ebenfalls behindert. Demgegenüber erleichtert ein EU-weit einheitlicher Rechtsrahmen den Marktzutritt und verbessert die Überwachung von Arzneimitteln nach deren Einführung.

Bedenklich ist jedoch, dass der Vorschlag auch in Bezug auf Arzneimittel, die nur in einem Mitgliedstaat zugelassen und in Verkehr gebracht worden sind, die Ergreifung von Pharmakovigilanzmaßnahmen auf EU-Ebene vorsieht. Dies gilt gleichermaßen für das Begutachtungsverfahren im Anschluss an die Beurteilung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte<sup>8</sup> wie für das obligatorische „Gemeinschaftsverfahren“ vor dem Widerruf oder der Änderung einer Arzneimittelzulassung<sup>9</sup>. Hier liegt ein Verstoß gegen den Grundsatz der Subsidiarität vor, denn es handelt sich um keinen Sachverhalt mit grenzüberschreitendem Bezug.

<sup>6</sup> Art. 152 Abs. 4 EG-Vertrag

<sup>7</sup> EuGH, Rs. C-380/03, Deutschland ./i. Parlament u. Rat, Rn. 39; Rs. C-491/01, British American Tobacco [Investments] und Imperial Tobacco, Rn. 62; Rs. C-434/02, Arnold André, Rn. 32; Rs. C-210/03, Swedish Match, Rn. 31; verbundene Rs. C-154/04 und C-155/04 Alliance for Natural Health u. a., Rn. 30

<sup>8</sup> Art. 107d AMK n.F.

<sup>9</sup> Art. 107i AMK n.F.

Im Übrigen geht der Vorschlag nicht über das hinaus, was erforderlich ist, um die angestrebte Verbesserung des Pharmakovigilanz-Systems zu erreichen. Die von der EU-Kommission vorgelegte Folgenabschätzung sagt Kosteneinsparungen für die Industrie, jedoch Kostensteigerungen für die zuständigen nationalen Behörden und die EMEA voraus. Letztere werden allerdings durch Gebühren der Industrie gedeckt.

Zudem sollen die Verbesserungen im Pharmakovigilanz-System auch zu Einsparungen für die Gesellschaft führen. Denn die Zahl der durch Nebenwirkungen von Arzneimitteln verursachten stationären Behandlungen und langen Krankenhausaufenthalte wird verringert. Gemessen an diesen erwarteten Folgen erscheinen die aus der Richtlinie folgenden Belastungen für die Arzneimittelhersteller verhältnismäßig.

cep **Standpunkt:**

Der Vorschlag ist zwar zutreffend auf Art. 95 EG-Vertrag gestützt und geht nicht über das hinaus, was zur Zielerreichung erforderlich ist. Allerdings ist die Rechtsprechung des EuGH zu weitgehend, denn sie dehnt die Kompetenzen der EU in Fragen der Gesundheitspolitik über Gebühr aus.

In einigen wenigen Punkten ist der Vorschlag nicht mit dem Subsidiaritätsprinzip vereinbar.

## C. Regulierungsvorschläge im Einzelnen

### I. Neudefinition des Begriffs „Nebenwirkung“

Im neuen Arzneimittelkodex soll unter anderem der Begriff „Nebenwirkung“ neu definiert werden. Im Gegensatz zum AMK a.F., der diese 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“<sup>10</sup>, definiert, soll eine Nebenwirkung nun jegliche „Reaktion auf das Arzneimittel“ sein, die „schädlich und unbeabsichtigt“ ist<sup>11</sup>. Darunter fallen nunmehr nicht nur diejenigen Folgen, die bei ordnungsgemäßer Verwendung entstehen können, sondern auch solche Folgen, die durch eine Fehl- oder Überdosierung verursacht werden.

Diese von der EU-Kommission vorgeschlagene Definition des Begriffs „Nebenwirkungen“ führt dazu, dass die Effizienzsteigerung des Pharmakovigilanzsystems insgesamt geringer als möglich ausfällt. Ziel der Pharmakovigilanz ist die Aufdeckung von unerwünschten Wirkungen und das Ergreifen angemessener Maßnahmen, um diese unerwünschten Wirkungen in Zukunft zu verhindern. Meldungen über schädliche Wirkungen infolge von Überdosierungen leisten aber keinen Beitrag zur Aufdeckung von unerwünschten Wirkungen, mit denen bei Einhaltung der ärztlich vorgeschriebenen Dosierung zu rechnen ist und sollten daher nicht erfasst werden. Die weiterreichende Definition des Begriffs „Nebenwirkung“ verfälscht zudem die Nutzen-Risiko-Bewertung

eines Arzneimittels, da bei den Meldungen keine Präzisierung dahingehend erfolgt, ob es sich um eine Fehldosierung handelt<sup>12</sup>. Patienten aber, die eine unerwünschte Arzneimittelwirkung erlebt haben, könnten geneigt sein, eine von ihnen selbst zu verantwortende Fehldosierung in der Meldung nicht zu erwähnen.

Um die mit der Unschärfe des Begriffs der „Nebenwirkung“ verbundenen Implikationen auszuschließen, orientiert sich die Weltgesundheitsorganisation zu Recht an dem engeren Begriff der „unerwünschten Arzneimittelwirkung“. Dieser umfasst alle schädlichen und unbeabsichtigten Folgen, die infolge sachgemäßen Gebrauchs eines Arzneimittels entstehen. Die EU-Kommission sollte deshalb auf die Neudefinition des Begriffs „Nebenwirkung“ verzichten.

#### cep **Standpunkt:**

Die weite Definition des Begriffs „Nebenwirkung“ ist ungeeignet und sollte nicht verwendet werden. Sie führt dazu, dass nicht zwischen tatsächlich unerwünschten Nebenwirkungen und bloßen Anwendungsfehlern differenziert wird.

<sup>10</sup> Art. 1 Nr. 11 AMK a.F.

<sup>11</sup> Art. 1 Nr. 11 AMK n.F.

<sup>12</sup> Vgl. dazu die Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Seite 2.  
<http://www.akdae.de/46/50/20090130.pdf>

## II. Änderungen im Verfahren zur Zulassung eines Arzneimittels

### 1. Dokumentationspflichten

Nach geltendem Recht müssen alle Zulassungsanträge eine detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems enthalten. Diese Dokumentationspflicht soll nun insoweit verringert werden, als nach Art. 8 Abs. 3 ia) AMK n.F. nur noch eine Zusammenfassung des vom Antragsteller verwendeten Pharmakovigilanz-Systems gefordert wird.

Diese Verringerung wird allerdings wegen des nunmehr für alle neuen Arzneimittel verpflichtend einzuführenden Risikomanagement-Systems<sup>13</sup> mehr als kompensiert. Denn der Antragsteller muss mit dem Zulassungsantrag für das Arzneimittel auch eine detaillierte Beschreibung des Risikomanagement-Systems vorlegen<sup>14</sup>.

Insgesamt führen die von der EU-Kommission vorgeschlagenen Änderungen der Dokumentationspflichten zu einer Mehrbelastung der Arzneimittelhersteller. Diese Mehrbelastung ist allerdings insbesondere dem Umstand geschuldet, die Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit – im Sinne der Arzneimittelhersteller – in die Zeit nach der Zulassung zu verlagern. Insofern sind die Mehrbelastungen grundsätzlich gerechtfertigt.

Dreh- und Angelpunkt eines funktionierenden Pharmakovigilanzsystems ist in jedem Fall – neben der möglichst genauen Erfassung aller unerwünschten Wirkungen – die Möglichkeit, auf unerwartet auftretende unerwünschte Wirkungen angemessen reagieren zu können. Dazu ist ein Risikomanagement-System unentbehrlich.

### 2. Betrieb von Risikomanagement-Systemen

Nach geltendem EU-Recht können die Antragsteller ein Risikomanagement-System für einzelne Arzneimittel vorsehen, wenn dies angezeigt ist; es besteht jedoch keine explizite Rechtsgrundlage, nach der für jedes Arzneimittel ein Risikomanagement-System betrieben werden muss oder auf der die zuständigen Behörden dies fordern könnten.

Künftig muss vom Genehmigungsinhaber im Rahmen des Pharmakovigilanz-Systems für jedes erstmalig in der Gemeinschaft zugelassene Arzneimittel ein Risikomanagement-System betrieben und regelmäßig aktualisiert und beurteilt werden<sup>15</sup>, das in einem angemessenen Verhältnis zu den ermittelten Risiken, den potenziellen Risiken und dem zusätzlichen Informationsbedarf stehen<sup>16</sup> soll. Dabei wird das Risikomanagement-System als „eine Reihe von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten und -Maßnahmen, durch die Risiken im Zusammenhang mit Arzneimitteln ermittelt, beschrieben, vermieden oder minimiert werden sollen“<sup>17</sup>, definiert.

Das Betreiben eines Risikomanagement-Systems ist aber nur dann zwingend vorgeschrieben, wenn die jeweilige Genehmigung wenigstens 18 Monate nach dem Inkrafttreten der Richtlinie erteilt wurde<sup>18</sup>. Für alle vor diesem Zeitpunkt erteilten Genehmigungen kann das Betreiben eines Risikomanagement-Systems jedoch nachträglich angeordnet werden, wenn Grund zu der Annahme besteht, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis verändern könnte<sup>19</sup>. Der Genehmigungsinhaber wird dazu gehört. Hält die Behörde

<sup>13</sup> Art. 104 Abs. 3 lit. c AMK n.F.

<sup>14</sup> Art. 8 Abs. 3 lit. iaa AMK n.F.

<sup>15</sup> Art. 104 Abs. 3 AMK n.F.

<sup>16</sup> Art. 8 Abs. 3 (neuer) UAbs. 3 AMK n.F.

<sup>17</sup> Art. 1 Nr. 28b AMK n.F.

<sup>18</sup> Art. 104a Abs. 1 AMK n.F.

<sup>19</sup> Art. 104a Abs. 2 AMK n.F.

an ihrer Auffassung fest, wird das Risikomanagement-System automatisch Teil der Genehmigung zum Inverkehrbringen des Arzneimittels und kann mit weiteren Auflagen verbunden werden<sup>20</sup>.

Im Genehmigungsverfahren für das Inverkehrbringen des Arzneimittels hat die zuständige nationale Behörde zu dem betreffenden Arzneimittel nunmehr auch hinsichtlich des Risikomanagement-Systems einen Beurteilungsbericht und eine Stellungnahme zu erstellen<sup>21</sup>. Aufgrund dessen kann sie die Genehmigung unter anderem unter der Bedingung erteilen, dass der Genehmigungsinhaber bestimmte im Risikomanagement-System vorgesehene Maßnahmen zur sicheren Verwendung des Arzneimittels ergreift<sup>22</sup>.

cep **Standpunkt:**

Risikomanagement-Systeme nehmen eine Schlüsselstellung in der Pharmakovigilanz ein, weil sie die Möglichkeit der Genehmigungsinhaber reduzieren, fehlende oder zu späte Reaktionen auf Arzneimittelrisiken mit dem Hinweis zu begründen, die Risiken seien nicht bekannt gewesen. Risikomanagement-Systeme begründen nämlich eine auf Dauer angelegte Verpflichtung der Genehmigungsinhaber, die Sicherheit ihrer Produkte auch ohne konkreten Anlass systematisch in Frage zu stellen und die einschlägige Wissensbasis zu vergrößern. Indem der Richtlinienvorschlag das Betreiben von Risikomanagement-Systemen zu einer zwingenden Voraussetzung für die Zulassung von Arzneimitteln macht, schließt er folglich in sachgerechter Weise eine wichtige Regelungslücke.

### 3. **Patienteninformation**

Gemäß dem geänderten Art. 59 Abs. 1 lit. aa AMK n.F. muss die Packungsbeilage an zweiter Stelle, also nach den Angaben über die Identifizierung des Arzneimittels und noch vor den Angaben über dessen Anwendungsgebiete, eine Zusammenfassung der für eine sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels wesentlichen Informationen enthalten. Diese „wesentlichen Informationen“ müssen auch in die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) aufgenommen werden<sup>23</sup>, die dem Antrag auf Erteilung einer Genehmigung als Kopie beizufügen ist<sup>24</sup>. In einem kurzen Abschnitt sollen dabei die wesentlichen Informationen über das Arzneimittel sowie Hinweise zu seiner optimalen Anwendung im Hinblick auf Risiken und Nutzen enthalten sein, um es Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten zu ermöglichen, die wichtigsten Informationen über die von ihnen verwendeten Arzneimittel leicht erkennen zu können.

Diese Pflicht zur Aufnahme „wesentlicher Informationen“ in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage besteht nach Art. 2 Nr. 1 AMK n.F. für diejenigen Genehmigungsinhaber (Produzenten), deren Genehmigungen vor der Umsetzungsfrist in nationales Recht (18 Monate ab dem Inkrafttreten der neuen Richtlinie) erteilt wurden, sobald diese Genehmigungen verlängert werden<sup>25</sup>, spätestens aber nach drei Jahren seit der Umsetzungsfrist. Für alle übrigen Genehmigungen gilt das Datum

<sup>20</sup> Art. 104a Abs. 4 i.V.m. Art. 21a Nr. 1 AMK n.F.

<sup>21</sup> Art. 21 Abs. 4 AMK n.F.

<sup>22</sup> Art. 21a Abs. 1 AMK n.F.

<sup>23</sup> Art. 11 Abs. 3 lit. a AMK n.F.

<sup>24</sup> Art. 8 Abs. 3 lit. I AMK n.F.

<sup>25</sup> Siehe die englische Version des Dokuments. In Art. 2 Abs. 1 AMK n.F. der deutschen Fassung ist ein „auch“ eingefügt, was irreführend ist.

der Umsetzung ins nationale Recht, d.h. 18 Monate nach dem Inkrafttreten der Richtlinie<sup>26</sup>.

Die Übergangsfristen führen dazu, dass spätestens innerhalb von drei Jahren nach dem Inkrafttreten die Patienteninformationen aller Arzneimittel um diese „wesentlichen Informationen“ ergänzt sein müssen. Für die Hersteller ist damit ein erheblicher Mehraufwand verbunden, der in keinem Verhältnis zum Zweck der Maßnahme steht. Denn die Aufnahme dieser „wesentlichen Informationen“ ist zwar geeignet, den Angehörigen der Gesundheitsberufe und den Patienten einen Überblick über das Arzneimittel zu verschaffen. Gleichzeitig aber sind diese Informationen geeignet, den Patienten vom Lesen der restlichen Packungsbeilage, also insbesondere der Hinweise zur Dosierung, möglichen Nebenwirkungen sowie Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Wirkstoffen abzuhalten. Auf diese Hinweise ist der Patient aber insbesondere bei verschreibungsfreien Arzneimitteln angewiesen, da in diesen Fällen regelmäßig keine Erläuterung durch einen Arzt erfolgt.

**cep Standpunkt:**

Die Einführung der „wesentlichen Informationen“ muss kritisch hinterfragt werden.

Erstens wird von der Kenntnisnahme der folgenden und nicht weniger relevanten Anwendungshinweise abgelenkt.

Zweitens steht der erforderliche Mehraufwand für die Hersteller in keinem Verhältnis zu dem behaupteten Nutzen.

### III. Pharmakovigilanz nach dem Inverkehrbringen von Arzneimitteln

Kernelemente der Pharmakovigilanz nach dem Inverkehrbringen sind die Erfassung und Auswertung aller verfügbaren Informationen über vermutete Nebenwirkungen, die Bewertung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte und die Möglichkeit, die Zulassung auch nach deren Erteilung mit Auflagen zu versehen.

Die Mitgliedstaaten sind verpflichtet zu gewährleisten, dass den zuständigen nationalen Behörden oder den Genehmigungsinhabern alle vermuteten Nebenwirkungen gemeldet werden. Sie müssen zudem sicherstellen, dass diese Informationen von höchster Qualität sind. Schließlich müssen die Mitgliedstaaten die erforderlichen Maßnahmen treffen, um sicherzustellen, dass gegen alle Genehmigungsinhaber die den Verpflichtungen aus der Pharmakovigilanz nicht nachkommen, wirksame, verhältnismäßige und abschreckende Sanktionen verhängt werden. Die zuständigen nationalen Behörden nehmen im Rahmen ihrer Pharmakovigilanz-Systeme wissenschaftliche Auswertungen der veröffentlichten Informationen vor und prüfen Möglichkeiten der Risikominimierung und -vermeidung. Über die regelmäßig durchgeführten Audits erstatten die Mitgliedstaaten der EU-Kommission alle zwei Jahre Bericht<sup>27</sup>.

Die Arzneimittelhersteller sind im Rahmen der Pharmakovigilanz insbesondere verpflichtet, über eine in der Gemeinschaft ansässige, für die Pharmakovigilanz verantwortliche und entsprechend qualifizierte Person zu verfügen<sup>28</sup>, eine Pharmakovigilanz-Stammdokumentation zu führen und diese auf Anfrage zur Verfügung zu stellen. Die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation soll (auf

<sup>26</sup> Art. 3 Abs. 1 AMK n.F.

<sup>27</sup> Art. 101 AMK n.F.

<sup>28</sup> Art. 104 Abs. 3 lit. a AMK n.F.

einer Website) veröffentlicht und von der zuständigen Behörde inspiziert und überwacht werden<sup>29</sup>. Sie muss die wichtigsten Ergebnisse der regelmäßig durchgeführten Audits enthalten und, nach Maßgabe der Auditergebnisse, sicherstellen, dass ein Aktionsplan zur Mängelbeseitigung ausgearbeitet und befolgt wird<sup>30</sup>. Die Arzneimittelhersteller müssen im Rahmen ihrer Pharmakovigilanz-Systeme zudem ein Risikomanagement-System für jedes einzelne Arzneimittel betreiben, die Ergebnisse von Maßnahmen zur Risikominimierung überwachen, erforderlichenfalls Aktualisierungen der Risikomanagement-Systeme vornehmen und alle Pharmakovigilanzdaten zum Zwecke der Risikoevaluierung überwachen.

### **1. Delegation der Verantwortung für die Pharmakovigilanz**

Zur Erfüllung der Aufgaben im Rahmen der Pharmakovigilanz müssen die Arzneimittelhersteller über eine in der Gemeinschaft ansässige, für die Pharmakovigilanz verantwortliche und entsprechend qualifizierte Person verfügen. Die Benennung „verantwortlicher Personen“ für den Umgang mit bestimmten Risiken ist im EU-Recht ein bewährtes Konzept. Es sorgt für eine klare Verantwortungszuordnung innerhalb von Unternehmen und verschafft den zuständigen Behörden qualifizierte Ansprechpartner. Dass nicht nur Unternehmen, sondern auch Mitgliedstaaten ihre jeweilige Verantwortung auf Dritte delegieren können sollen, ist nicht zu beanstanden, wenn und soweit damit keine Haftungserleichterung einhergeht.

### **2. Transparenz und Mitteilungspflichten**

Jeder Mitgliedstaat muss zur Verbesserung der Transparenz ein nationales Webportal für Arzneimittelsicherheit einrichten, welches mit dem europäischen Webportal für Arzneimittelsicherheit verlinkt wird<sup>31</sup>. Über das nationale Webportal müssen die Mitgliedstaaten mindestens die genehmigten Risikomanagement-Systeme, die Liste der intensiv überwachten Arzneimittel<sup>32</sup> und Formulare für die Meldung vermuteter Nebenwirkungen durch Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten veröffentlichen.

Beabsichtigt der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels, Bedenken gegen die Verwendung des Arzneimittels öffentlich bekanntzugeben, muss er zuvor die zuständigen nationalen Behörde der Mitgliedstaaten, die EMEA und die EU-Kommission darüber unterrichten<sup>33</sup>.

Will eine zuständige nationale Behörde, die EMEA oder die EU-Kommission eine entsprechende Mitteilung veröffentlichen, unterrichten sich die Behörden gegenseitig darüber. Ist das Arzneimittel in mehreren Mitgliedstaaten oder nach dem Gemeinschaftsverfahren zugelassen, koordiniert die EMEA die Veröffentlichung in den Mitgliedstaaten. Insbesondere trägt sie dazu bei, gemeinsame sicherheitsrelevante Informationen nach einem einheitlichen, von ihr zu bestimmenden Zeitplan, zu veröffentlichen<sup>34</sup>.

<sup>29</sup> Art. 23 Abs. 4 AMK n.F.

<sup>30</sup> Art. 104 Abs. 2 AMK n.F.

<sup>31</sup> Art. 106 AMK n.F.

<sup>32</sup> Vgl. Art. 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur.

<sup>33</sup> Art. 106a Abs. 1 AMK n.F.

<sup>34</sup> Art. 106a Abs. 2, 3 AMK n.F.

### 3. Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen

Jeder Mitgliedstaat erfasst alle vermuteten Nebenwirkungen in seinem Hoheitsgebiet, die ihm durch Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten über sein nationales Webportal für Arzneimittelsicherheit<sup>35</sup> gemeldet werden. Diese Meldungen werden von den Mitgliedstaaten binnen 15 Tagen nach ihrem Erhalt elektronisch an die zentrale Datenbank der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), „EudraVigilance-Datenbank“, übermittelt<sup>36</sup>. Auf diese Meldungen können – ebenfalls über die „EudraVigilance-Datenbank“ – die Genehmigungsinhaber für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zugreifen.

Die Genehmigungsinhaber für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels müssen alle Nebenwirkungen, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden kann (sog. „vermutete Nebenwirkungen“) und die ihnen zur Kenntnis gebracht werden, erfassen<sup>37</sup>. Ausgenommen sind diejenigen vermuteten Nebenwirkungen, die im Verlauf klinischer Prüfungen auftreten.

Die vermuteten Nebenwirkungen können spontan von Angehörigen der Gesundheitsberufe oder von Patienten gemeldet werden oder im Rahmen von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung auftreten. Die Meldungen müssen von den Genehmigungsinhabern ausnahmslos zur Verfügung gestellt werden. Die in der Gemeinschaft (nicht jedoch in Drittländern) aufgetretenen vermuteten Nebenwirkungen müssen von den Genehmigungsinhabern binnen 90 Tagen nach Kenntnisnahme in elektronischer Form an die „EudraVigilance-Datenbank“ gemeldet werden.

Schwerwiegende vermutete Nebenwirkungen, die in der Gemeinschaft oder in Drittländern eintreten, müssen binnen 15 Tagen nach Kenntnisnahme übermittelt werden.

#### [Fakten-Box]

Im Jahr 2007 gingen bei der Europäischen Agentur für Arzneimittel knapp 382.000 Meldungen über Nebenwirkungen von Arzneimitteln ein. (Quelle: Jährlicher Bericht der EMA 2007, S. 28)

Die Mitgliedstaaten greifen über die „EudraVigilance-Datenbank“ auf die Meldungen der Genehmigungsinhaber zu und beurteilen die Qualität der übermittelten Daten. Eventuelle Folgemaßnahmen müssen von den Genehmigungsinhabern durchgeführt und die Informationen darüber wiederum in die Datenbank eingegeben werden<sup>38</sup>.

Es ist zu begrüßen, dass die Behörden und Unternehmen auf den elektronischen Datenaustausch verwiesen werden und die gewonnenen Erkenntnisse über die von einem Arzneimittel ausgehenden Risiken über eine zentrale Datenbank allen Betroffenen schnell und gleichzeitig zur Verfügung gestellt werden sollen. Auch die Möglichkeit für Patienten, vermutete Nebenwirkungen zu melden, ist zu begrüßen. Allerdings ist zweifelhaft, ob dadurch die Melderate tatsächlich erhöht werden kann.

Denn die Beschränkung der Meldemöglichkeiten auf das Internet könnte dazu führen, dass Meldungen, die bisher auf anderem Wege erfolgten, gänzlich ausbleiben. Beispielsweise erhält die Arzneimittelkommission der Bundesärztekammer

<sup>35</sup> Siehe C III 2.

<sup>36</sup> Art. 107a AMK n.F.

<sup>37</sup> Art. 107 Abs. 1 AMK n.F.

<sup>38</sup> Art. 107 Abs. 4 AMK n.F.

etwa 80% der Meldungen über Nebenwirkungen per Post oder Fax<sup>39</sup>.

Auch hinsichtlich der Qualität der zu sammelnden Daten ist vor zu viel Optimismus zu warnen. So bieten die vorgesehenen erleichterten Meldungen durch Patienten Vor- und Nachteile. Einerseits würde über Nebenwirkungen verschreibungsfreier Arzneimittel ohne Meldungen durch Patienten kaum etwas bekannt. Andererseits ist mit einer sehr unterschiedlichen Qualität von Meldungen zu rechnen, die kaum beeinflusst werden kann.

Zudem lässt der Vorschlag offen, ob und wie die nationalen Behörden über neue Meldungen in der „EudraVigilance-Datenbank“ informiert werden. Effizient und im Sinne der Arzneimittelsicherheit wäre ein System, das die nationalen Behörden automatisch über neue Meldungen informiert.

**cep Standpunkt:**

Die Einführung einer zentralen Datenbank ist zu begrüßen.

Dagegen ist die Beschränkung des Übermittlungsweges auf die elektronische Form abzulehnen. Sie kann zu einer Reduktion der Zahl der Meldungen führen. Zudem ist auch die Qualität der Meldungen zweifelhaft, da diese nun auch von Patienten, also medizinischen Laien, ohne Beteiligung eines Arztes eingereicht werden können.

#### **4. Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln müssen nach dem neuen Arzneimittelkodex der EMEA grundsätzlich in dem in der Genehmigung festgelegten Rhythmus aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit ihrer Arzneimittel elektronisch übermitteln. Diese Unbedenklichkeitsberichte müssen eine Zusammenfassung von Daten, die für die Beurteilung des Nutzens und der Risiken eines Arzneimittels von Interesse sind, eine wissenschaftliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels und alle Daten im Zusammenhang mit dem Umsatzvolumen des Arzneimittels sowie alle dem Genehmigungsinhaber vorliegenden Daten im Zusammenhang mit dem Verschreibungsvolumen enthalten<sup>40</sup>.

Die wissenschaftliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses muss dabei auf sämtlichen verfügbaren Daten beruhen, darunter auch Daten aus klinischen Prüfungen an Bevölkerungsgruppen und für Indikationen, die nicht der Genehmigung entsprechen.

Die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte werden von der EMEA an ihren neu eingerichteten Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz, ihren Ausschuss für Humanarzneimittel sowie die mit nationalen Experten besetzte Koordinierungsgruppe übermittelt.

##### a) Rhythmus der Vorlage

Der Rhythmus für die Vorlage der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte bemisst sich grundsätzlich nach der Festlegung in der

<sup>39</sup>Vgl. dazu die Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Seite 8.  
<http://www.akdae.de/46/50/20090130.pdf>

<sup>40</sup> Art. 107b Abs. 1 AMK n.F.

Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels<sup>41</sup>.

Wenn eine Genehmigung für das Inverkehrbringen während der Umsetzungsfrist des neuen Arzneimittelkodexes in nationales Recht (18 Monate nach Inkrafttreten des AMK n.F.) erteilt wurde, das Arzneimittel aber noch nicht in den Verkehr gebracht worden ist, muss ein regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht mindestens alle sechs Monate nach der Genehmigung und bis zum Inverkehrbringen oder unverzüglich auf das Ersuchen der zuständigen Behörde vorgelegt werden<sup>42</sup>. Für ein Arzneimittel, das während der Umsetzungsfrist auch in den Verkehr gebracht wurde, muss der zuständigen Behörde ein regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht mindestens alle sechs Monate während der ersten beiden Jahre nach dem ersten Inverkehrbringen, einmal jährlich in den folgenden zwei Jahren und danach im Abstand von drei Jahren vorgelegt werden, es sei denn, die zuständige Behörde verlangt eine unverzügliche Berichterstattung<sup>43</sup>.

Bei Arzneimitteln, die denselben Wirkstoff oder dieselbe Wirkstoffkombination enthalten aber verschiedenen Genehmigungen unterliegen, können für die Vorlage der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte derselbe Vorlagerhythmus und ein einheitlicher gemeinschaftlicher Stichtag festgelegt werden, ab dem dieser Rhythmus gilt<sup>44</sup>. Wurde mindestens eine Genehmigung mit dem betreffenden Wirkstoff nach dem Gemeinschaftsverfahren erteilt, setzt der Ausschuss für Humanarzneimittel nach Konsultation des Beratenden Ausschusses diesen einheitlichen Rhythmus und den gemeinschaftlichen Stichtag fest. In allen anderen Fällen entscheidet die Koordinierungsgruppe, ebenfalls nach Anhö-

rung des Beratenden Ausschusses. Der gemeinsame Stichtag richtet sich nach dem Datum der Erteilung der Erstgenehmigung des Arzneimittels mit dem betreffenden Wirkstoff bzw. der Wirkstoffkombination in der Gemeinschaft<sup>45</sup>. Kann dieses Datum nicht ermittelt werden, so richtet sich der Stichtag nach dem frühesten bekannten Datum der Erteilung einer Genehmigung<sup>46</sup>.

Genehmigungsinhaber können aus Gründen der öffentlichen Gesundheit, zur Vermeidung von Doppelbeurteilungen und im Hinblick auf eine internationale Harmonisierung ihrerseits die Festlegung eines gemeinschaftlichen Stichtages oder die Änderung des Vorlagerhythmus beantragen<sup>47</sup>. Der schriftliche und hinlänglich begründete Antrag ist an den Ausschuss für Humanarzneimittel bzw. die Koordinierungsgruppe zu richten.

Die EMA veröffentlicht über das europäische Webportal für Arzneimittelsicherheit eine Liste der gemeinschaftlichen Stichtage und des Vorlagerhythmus für regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte<sup>48</sup>. Etwaige Änderungen des in der Genehmigung angegebenen Termins und Rhythmus treten sechs Monate nach ihrer Veröffentlichung in Kraft<sup>49</sup>.

cep **Standpunkt:**

Die vorgeschlagene Vereinheitlichung des Vorlagerhythmus für die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte ist zu begrüßen. Künftig können Herstellern und Behörden ihre Ressourcen für Unbedenklichkeitsprüfungen konzentriert einsetzen.

<sup>41</sup> Art. 107c Abs. 1 AMK n.F.

<sup>42</sup> Art. 107c Abs. 2 lit. a AMK n.F.

<sup>43</sup> Art. 107c Abs. 2 lit. b AMK n.F.

<sup>44</sup> Art. 107c Abs. 3 AMK n.F.

<sup>45</sup> Art. 107c Abs. 4 lit. a AMK n.F.

<sup>46</sup> Art. 107c Abs. 4 lit. b AMK n.F.

<sup>47</sup> Art. 107c Abs. 6 AMK n.F.

<sup>48</sup> Art. 107c Abs. 7 AMK n.F.

<sup>49</sup> Art. 107c Abs. 7 AMK n.F.

b) Ausnahmen von der Pflicht zur Vorlage von Unbedenklichkeitsberichten

Die in den unveränderten Art. 10, 10a, 10c AMK a.F. genannten Arzneimittel (also Generika und Arzneimittel, deren Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombination bereits seit mehr als zehn Jahren zugelassen und in der Praxis erprobt sind) sowie homöopathische und pflanzliche Arzneimittel<sup>50</sup> sind von der Pflicht zur Vorlage regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte befreit<sup>51</sup>. Genehmigungsinhaber dieser Arzneimittel trifft aber ausnahmsweise dann eine Vorlagepflicht, wenn die Genehmigung für das Inverkehrbringen aus Gründen der Sicherheit des Arzneimittels von dieser Bedingung abhängig gemacht wurde<sup>52</sup>.

Ferner können auch der Ausschuss für Humanarzneimittel und die Koordinierungsgruppe im Rahmen der Festlegung der gemeinschaftlichen Stichtage und des Vorlagerhythmus regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte verlangen<sup>53</sup>. Bedingung hierfür ist zum einen die Einschränkung der Vorlagepflicht auf einen bestimmten Zeitraum und zum anderen das Erfordernis zum Schutz oder der Förderung der öffentlichen Gesundheit. Die Gründe für die Vorlagepflicht sind abschließend und liegen vor, wenn durch Tatsachen belegt ist, dass die Produktinformationen hinsichtlich der sicheren Verwendung der betroffenen Arzneimittel veraltet sind oder Warnhinweise in den Produktinformationen aufgrund neuer Informationen aktualisiert werden müssen.

cep **Standpunkt:**

Die vorgeschlagenen Ausnahmen sind gerechtfertigt. Es kann unterstellt werden, dass die von den betroffenen Arzneimitteln ausgehenden Risiken besser bekannt sind als bei anderen Arzneimitteln.

### 5. *Beurteilung der Unbedenklichkeitsberichte*

Hinsichtlich der Beurteilung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte wird danach unterschieden, ob es sich um ein in nur einem Mitgliedstaat zugelassenes Arzneimittel handelt oder ob es sich um eine einmalige Beurteilung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte handelt, für die ein gemeinschaftlicher Stichtag und ein Rhythmus für die Vorlage der Berichte festgelegt wurde. Für ein in nur einem Mitgliedstaat zugelassenes Arzneimittel erfolgt die Beurteilung durch die zuständige nationale Behörde. In allen anderen Fällen gibt es ein Verfahren unter Federführung der EMEA.

a) Beurteilung durch nationale Behörden

Die nationalen Behörden beurteilen die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte für die nur in ihrem Mitgliedstaat zugelassenen Arzneimittel dahingehend, ob es neue oder veränderte Risiken gibt und ob sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels geändert hat<sup>54</sup>. Nach der Beurteilung prüfen die nationalen Behörden, ob einzelne Maßnahmen zur Verbesse-

<sup>50</sup> Art. 14 und Art. 16a AMK a.F.

<sup>51</sup> Art. 107b Abs. 3 AMK n.F.

<sup>52</sup> Art. 107b Abs. 3 lit. a AMK n.F.

<sup>53</sup> Art. 107b Abs. 3 lit. b i.V.m. Art. 107c Abs. 5 AMK n.F.

<sup>54</sup> Art. 107a AMK n.F.

zung der Sicherheit zu treffen sind und erhalten die Genehmigung aufrecht, ändern sie, setzen sie aus oder widerrufen sie<sup>55</sup>.

Ungeklärt bleibt, wie die nationalen Behörden von den regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten Kenntnis erlangen sollen. Nach dem Richtlinienvorschlag sind diese Berichte von den Genehmigungsinhabern lediglich an die EMEA zu übermitteln, die sie an den Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz, den Ausschuss für Humanarzneimittel und die Koordinierungsgruppe weiterleitet. Eine Weitergabe an die zuständigen nationalen Behörden ist im Richtlinienvorschlag nicht explizit vorgesehen. Daher sollte eine Regelung bezüglich der Weitergabe der Unbedenklichkeitsberichte an die nationalen Behörden in Art. 107b Abs. 2 AMK n.F. aufgenommen werden.

Zwar regelt Art. 107c Abs. 2 AMK n.F. im Zusammenhang mit der Festlegung des Intervalls für die Vorlage von regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten, dass in Bezug auf vor Ablauf der Frist zur Umsetzung der Richtlinie erteilte Genehmigungen an die „zuständigen Behörden“ berichtet werden muss. Doch ergibt sich daraus nicht, dass damit die jeweils zuständigen nationalen Behörden gemeint sind (vgl. dagegen den expliziten Wortlaut in Art. 107d AMK n.F.: „die zuständigen nationalen Behörden“). Selbst wenn mit den „zuständigen“ Behörden die nationalen Behörden gemeint sein sollten, legt die in Art. 107b Abs. 1 AMK n.F. geregelte Vorlagepflicht an die EMEA den Schluss nahe, dass diese Regelung nur für Genehmigungen gelten kann, die vor Ablauf der Frist zur Umsetzung der Richtlinie erteilt wurden. Dies lässt vermuten, dass die nationalen Behörden von den zu bewertenden regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberich-

ten Kenntnis erlangen sollen, indem sie selbständig auf die „EudraVigilance-Datenbank“ zugreifen. Doch ergibt sich aus dem AMK nicht, dass regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte in dieser Datenbank veröffentlicht werden sollen. Auch auf dem neu zu errichtenden europäischen Webportal für Arzneimittelsicherheit soll gem. Art. 107c Abs. 7 AMK n.F. lediglich die Liste der gemeinschaftlichen Stichtage und des Vorlagerhythmus von der EMEA veröffentlicht werden.

**cep Standpunkt:**

Soweit es in den Zuständigkeitsbereich einer nationalen Behörde fällt, die fortdauernde Unbedenklichkeit von ihr zugelassener Arzneimittel zu bewerten, sollte zweifelsfrei feststehen, dass die zu diesem Zweck erstellten regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte zumindest auch der nationalen Behörde und nicht allein der EMEA vorzulegen sind.

b) Beurteilung durch die EMEA

Sind Arzneimittel in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen oder enthalten sie denselben Wirkstoff oder dieselbe Wirkstoffkombination und ist für diese ein einheitlicher gemeinschaftlicher Stichtag und ein einheitlicher Vorlagerhythmus festgelegt worden, so erfolgt die Beurteilung dieser Unbedenklichkeitsberichte durch einen von der Koordinierungsgruppe benannten Mitgliedstaat. Wurde mindestens eine von mehreren Genehmigungen nach dem Gemeinschaftsverfahren gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilt, so obliegt die Beurteilung der entsprechenden regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte einem vom Beratenden Ausschuss für Risi-

<sup>55</sup> Art. 107f AMK n.F.

kobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ernannten Berichtersteller<sup>56</sup>.

Der betreffende Mitgliedstaat oder der zuständige Berichtersteller erstellt binnen 90 Tagen einen Beurteilungsbericht, den er dem jeweiligen Genehmigungsinhaber und dem Beratenden Ausschuss übermittelt. Der Genehmigungsinhaber kann binnen 30 Tagen zu dem Bericht Stellung nehmen. In der sich daran anschließenden Sitzung verabschiedet der Beratende Ausschuss den Beurteilungsbericht mit oder ohne Änderungen<sup>57</sup>.

Betrifft der vom Beratenden Ausschuss verabschiedete Beurteilungsbericht kein Arzneimittel, das nach dem Gemeinschaftsverfahren zugelassen wurde, erstellt die Koordinierungsgruppe ein Gutachten dazu und empfiehlt darin, die betroffenen Genehmigungen aufrecht zu erhalten, zu ändern, auszusetzen oder zu widerrufen<sup>58</sup>. Die Koordinierungsgruppe bestimmt ferner eine Umsetzungsfrist für die Maßnahmen. Das Gutachten muss einstimmig angenommen werden. Kommt keine Einstimmigkeit zustande, befindet die EU-Kommission darüber, welche Maßnahmen zu ergreifen sind und erlässt eine entsprechende Entscheidung<sup>59</sup>.

Betrifft der vom Beratenden Ausschuss verabschiedete Beurteilungsbericht mindestens ein Arzneimittel, das nach dem Gemeinschaftsverfahren zugelassen wurde, prüft der Ausschuss für Humanarzneimittel den Bericht und verabschiedet ein Gutachten, in dem er empfiehlt, ob die betroffenen Genehmigungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen<sup>60</sup>.

Auf der Grundlage des Gutachtens erlässt die EU-Kommission eine an die Mitgliedstaaten gerichtete Entscheidung, in der sie die zu ergreifenden Maßnahmen bestimmt. Dazu kann auch die Änderung, Aussetzung oder der Widerruf einer Genehmigung gehören. In ihrer Entscheidung kann die Kommission die Mitgliedstaaten auch anweisen, die Maßnahmen in einer bestimmten Weise umzusetzen<sup>61</sup>.

Dieses Beurteilungsverfahren stößt auf Bedenken, denn es wird der dem Subsidiaritätsprinzip zu entnehmende Grundsatz durchbrochen, dass für alle Arzneimittel, die lediglich in einem Mitgliedstaat zugelassen sind, die Behörden des jeweiligen Mitgliedstaates allein zuständig sind. Denn für verschiedene Arzneimittel gleichen Wirkstoffs, die zwar alle in nur einem Mitgliedstaat zugelassen sind, für die aber ein einheitlicher gemeinschaftlicher Stichtag festgelegt wurde, führt die Festlegung des Stichtages dazu, dass der Beurteilungsbericht vom Beratenden Ausschuss bei der EMEA verabschiedet und das Gutachten einschließlich der Entscheidung über die zu treffenden Maßnahmen von der Koordinierungsgruppe erstellt wird. Den eigentlich und ausschließlich zuständigen nationalen Behörden ist das Verfahren entzogen.

cep **Standpunkt:**

Der Verstoß gegen den Grundsatz der Subsidiarität mag nur für eine sehr begrenzte Anzahl von Fällen von Bedeutung sein. Gleichwohl darf er dem europäischen Gesetzgeber nicht unterlaufen.

<sup>56</sup> Art. 107e Abs. 1 AMK n.F.

<sup>57</sup> Art. 107e Abs. 2 und 3 AMK n.F.

<sup>58</sup> Art. 107g Abs. 1 AMK n.F.

<sup>59</sup> Art. 107g Abs. 2 AMK n.F.

<sup>60</sup> Art. 107g Abs. 3 AMK n.F.

<sup>61</sup> Art. 107g Abs. 4 AMK n.F.

Zudem führt das Beurteilungsverfahren in diesen Fällen dazu, dass zunächst der zur Berichterstattung berufene Mitgliedstaat für die Koordinierungsgruppe einen Beurteilungsbericht erstellt, der dann vom Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz mit oder ohne Änderungen verabschiedet wird. Anschließend hat die Koordinierungsgruppe auf der Grundlage dieses Berichts ein Gutachten mit Entscheidungsempfehlungen zu erstellen. Einfacher und erheblich schneller wäre es in diesen Fällen, auf den Beurteilungsbericht über die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte zu verzichten und unmittelbar das Gutachten durch die Koordinierungsgruppe zu erstellen. Die Einschaltung des Beratenden Ausschusses ist nicht erforderlich.

**cep Standpunkt:**

Das Beurteilungsverfahren bezüglich solcher Arzneimittel, die in nur einem einzelnen Mitgliedstaat zugelassen sind, ist ineffizient.

## **6. Nachträgliche Auflagen**

Nunmehr besteht in Art. 22a AMK n.F. eine rechtliche Grundlage für die nachträgliche Erteilung von Auflagen für bereits erlassene Genehmigungen. So kann die zuständige nationale Behörde insbesondere die Durchführung einer Unbedenklichkeitsstudie anordnen, wenn nach der Genehmigung eines Arzneimittels Bedenken hinsichtlich der mit dem Arzneimittel verbundenen Risiken bestehen. Diese nachträgliche Anordnung wird, unter Einbeziehung einer Stellungnahme des Genehmigungsinhabers, Teil der Genehmigung. So wird aus einer ursprünglich unbedingten Genehmigung eine bedingte.

Auch das Betreiben eines Risikomanagementsystems für ein Arzneimittel, das vor dem Inkrafttreten des überarbeiteten Arzneimittelkodexes ohne ein Risikomanagement-System zugelassen wurde, kann nachträglich auferlegt werden.

**cep Standpunkt:**

Die vorgeschlagene Möglichkeit der nachträglichen Anordnung von Auflagen schließt eine Regelungslücke im EU-Recht. Im deutschen Recht ist eine solche Maßnahme der Gefahrenabwehr in vielen Bereichen Standard.

## IV. Das neue Gemeinschaftsverfahren

Ziel des Gemeinschaftsverfahrens ist es, die Arzneimittelsicherheit dadurch zu erhöhen, dass Probleme oder Bedenken, die in einem einzelnen Mitgliedstaat aufgetreten sind, auf Gemeinschaftsebene weiterverfolgt werden. So wird erreicht, dass die Lehren aus Einzelfällen bei der Anwendung eines Arzneimittels der gesamten Gemeinschaft zugutekommen. Daneben trägt das Gemeinschaftsverfahren zu einem EU-weit einheitlichen Schutzniveau bei. Hat ein Mitgliedstaat das Verfahren eingeleitet, wird der Sachverhalt erkundet und die Entscheidung über geeignete Maßnahmen ausschließlich auf EU-Ebene getroffen. Die Mitgliedstaaten können nur noch im Notfall zum Schutz der öffentlichen Gesundheit eigenständige Maßnahmen ergreifen, und dies auch nur in Bezug auf Arzneimittel, die nicht nach dem Gemeinschaftsverfahren zugelassen wurden<sup>62</sup>. Handelt es sich um ein nach dem Gemeinschaftsverfahren zugelassenes Arzneimittel, kann nur die EU-Kommission Sofortmaßnahmen ergreifen.

### 1. Das Verfahren im Einzelnen

Das Gemeinschaftsverfahren wird durch die zuständige Behörde eines Mitgliedstaates eingeleitet<sup>63</sup>. Diese informiert die Behörden der anderen Mitgliedstaaten, die EU-Kommission und die EMEA in den in Art. 107i Abs. 1 AM n.F. vorgesehenen Fällen, z.B. wenn sie eine Genehmigung für ein bestimmtes Arzneimittel aussetzen oder widerrufen will. Gleichzeitig übermittelt sie der EMEA alle sachdienlichen wissenschaftlichen

Erkenntnisse und alle von ihr vorgenommenen Beurteilungen.

Daraufhin stellt die EMEA – zunächst auf Grund der von dem Mitgliedstaat weitergeleiteten Informationen – fest, ob neben dem genannten Arzneimittel auch noch andere Arzneimittel oder Wirkstoffe von dem Problem betroffen sein könnten. Der Geltungsbereich des Gemeinschaftsverfahrens wird gegebenenfalls auf diese Arzneimittel oder Wirkstoffe ausgeweitet.

Anschließend wird die Einleitung des Verfahrens öffentlich gemacht, so dass sich betroffene Personen und Experten zu dem Problem äußern können. Basierend auf den vom Mitgliedstaat übermittelten Erkenntnissen und den Erkenntnissen aus der öffentlichen Anhörung erstellt der Beratende Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz eine Beurteilung und gibt nach spätestens 60 Tagen eine mit Gründen versehene Empfehlung für das weitere Vorgehen ab. Art. 107k Abs. 3 lit. a-f AMK n.F. enthält eine abschließende Aufzählung der in Betracht kommenden Maßnahmen.

Das weitere Verfahren hängt davon ab, ob vom festgestellten Geltungsbereich auch ein Arzneimittel erfasst ist, das nach dem Gemeinschaftsverfahren zugelassen wurde, oder ob ausschließlich Arzneimittel betroffen sind, die in einem einzelnen oder separat in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen wurden.

Ist kein nach dem Gemeinschaftsverfahren der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugelassenes Arzneimittel betroffen, prüft die Koordinierungsgruppe die Empfehlung des Beratenden Ausschusses und verabschiedet einvernehmlich ein Gutachten, welches die gegebenenfalls zu ergreifenden Maßnahmen sowie eine Frist zur Umset-

<sup>62</sup> Art. 107j AMK n.F.

<sup>63</sup> Art. 107i Abs. 1 AMK n.F.

zung durch die nationalen Behörden enthält<sup>64</sup>. Kommt die Koordinierungsgruppe zu keinem einvernehmlichen Gutachten, muss sie das mehrheitlich verabschiedete Gutachten an die EU-Kommission weiterleiten, die, unterstützt vom Ausschuss für Humanarzneimittel, entscheidet, welche Maßnahmen zu ergreifen sind<sup>65</sup>. Die Mitgliedstaaten und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des betroffenen Arzneimittels erhalten einen Entwurf der Entscheidung vorab<sup>66</sup>. Stimmt die Entscheidung der EU-Kommission mit der Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel überein, wird die Entscheidung von der EU-Kommission unmittelbar erlassen. Weicht die Entscheidung der EU-Kommission von der Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel ab, hat die EU-Kommission den Entwurf der Entscheidung dem Rat vorzulegen. Widerspricht der Rat nicht binnen drei Monaten, erlässt die EU-Kommission die Entscheidung<sup>67</sup>.

Ist mindestens ein Arzneimittel betroffen, das nach dem Gemeinschaftsverfahren zugelassen wurde, prüft der Ausschuss für Humanarzneimittel die Empfehlung des Beratenden Ausschusses binnen 30 Tagen und verabschiedet ein Gutachten mit Handlungsempfehlungen<sup>68</sup>. Die EU-Kommission entscheidet auf der Basis dieses Gutachtens über die zu ergreifenden Maßnahmen und erlässt entweder eine von den Mitgliedstaaten umzusetzende Entscheidung oder entscheidet, soweit erforderlich, selbst über die Änderung der erteilten Zulassung<sup>69</sup>.

Daraus folgt nun, dass die Entscheidung über Maßnahmen im Zusammenhang mit der Sicherheit eines Arzneimittels oder einem Wirkstoff automatisch auf EU-Ebene getroffen wird. Dies ist im Grundsatz überzeugend, weil die meisten Arzneimittel in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen sind und vertrieben werden und insoweit eine gemeinschaftsweite Lösung angebracht ist.

cep **Standpunkt:**

Das Gemeinschaftsverfahren ist grundsätzlich zu begrüßen. Es trägt insbesondere zu einem einheitlich hohen Schutzniveau bei.

## 2. **Vereinbarkeit mit dem Grundsatz der Subsidiarität**

Das Gemeinschaftsverfahren sieht keine gesonderte Regelung für den Fall vor, dass ein Arzneimittel in nur einem einzigen Mitgliedstaat zugelassen ist und vertrieben wird. Nach dem Wortlaut der Art. 107i ff. AMK n.F. geht auch in diesem Fall die ausschließliche Zuständigkeit auf die EU-Einrichtungen über. Da aber in diesem Fall jeglicher grenzüberschreitender Bezug fehlt, ist diese Entziehung der Zuständigkeit der nationalen Behörden ein Verstoß gegen das Subsidiaritätsprinzip.

Zwar kann der Beratende Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz in einem solchen Fall eine Empfehlung des Inhalts abgeben, dass „auf Gemeinschaftsebene keine weitere Bewertung oder Maßnahme erforderlich ist“<sup>70</sup>. Allerdings ist dieses Vorgehen nur dann eröffnet, wenn die Unbedenklichkeit eines Arz-

<sup>64</sup> Art. 107i Abs. 1 AMK n.F.

<sup>65</sup> Art. 107i Abs. 2 UAbs. 2 AMK n.F.

<sup>66</sup> Art. 33 AMK

<sup>67</sup> Komitologieverfahren nach Art. 5 des Beschlusses 1999/468/EG des Rates vom 28. Juni 1999 zur Festlegung der Modalitäten für die Ausübung der der Kommission übertragenen Durchführungsbefugnisse

<sup>68</sup> Art. 107i Abs. 3 AMK n.F.

<sup>69</sup> Art. 107i Abs. 4 AMK n.F.

<sup>70</sup> Art. 107k Abs. 3 lit. a AMK n.F.

neimittels festgestellt wird. Anderenfalls führt die vorliegende Regelung dazu, dass die EU-Einrichtungen gezwungen sind, über Maßnahmen in Bezug auf ein Arzneimittel zu befinden, welches in nur einem Mitgliedstaat zugelassen ist. Es fehlt dann insoweit an der Notwendigkeit einer gemeinschaftsweit einheitlichen Regelung. Entgegen dem Subsidiaritätsgrundsatz wird die Gemeinschaftsebene tätig, obwohl das Problem auch auf Ebene des betreffenden Mitgliedstaates gelöst werden könnte.

Die Art. 107i ff. AMK n.F. sollten daher in der Weise geändert werden, dass die Überwachung und Reglementierung solcher Arzneimittel und Wirkstoffe, die in nur einem Mitgliedstaat zugelassen sind, in dessen ausschließliche Zuständigkeit fallen und keinem Gemeinschaftsverfahren unterliegen.

Denkbar wäre es, schon die Informationspflicht der Mitgliedstaaten nach Art. 107i Abs. 1 AMK n.F. und damit die Einleitung eines Gemeinschaftsverfahrens, auf Arzneimittel und Wirkstoffe zu beschränken, die in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen sind. Dies ist jedoch abzulehnen. Denn es entzieht sich möglicherweise der Kenntnis der Behörde eines Mitgliedstaates, ob das betreffende Arzneimittel auch in anderen Mitgliedstaaten zugelassen ist. Die Einbeziehung der am Gemeinschaftsverfahren beteiligten EU-Einrichtungen ist daher in diesem Stadium des Verfahrens sinnvoll.

Das dann folgende Verfahren darf jedoch keine Automatik bis hin zu einer Entscheidung der EU-Kommission enthalten. Stattdessen könnte als neuer Art. 107i Abs. 2 S.3 eingefügt werden:

„Stellt die Agentur fest, dass der danach ermittelte Geltungsbereich des Verfahrens keinen grenzüberschreitenden Bezug aufweist, stellt sie das Gemeinschaftsverfahren ein und

verweist die weitere Behandlung des Falles zurück an den betreffenden Mitgliedstaat.“

Dadurch würde sichergestellt, dass der Grundsatz der Subsidiarität gewahrt bleibt und auf der sachlichsten Ebene alle notwendigen Maßnahmen zum Schutz der Patienten ergriffen werden können.

#### **cep Standpunkt:**

Zwar ist das Gemeinschaftsverfahren im Grundsatz sinnvoll, jedoch muss für den Fall, dass das betreffende Arzneimittel nicht grenzüberschreitend eingesetzt wird, eine Ausnahmeregelung geschaffen werden. Dem Grundsatz der Subsidiarität entsprechend darf dann keine Zuständigkeit der Gemeinschaftsorgane bestehen.

### **3. Abgrenzung zum Beurteilungsverfahren für Unbedenklichkeitsberichte**

Das Gemeinschaftsverfahren soll eingeleitet werden, wenn die zuständige Behörde eines Mitgliedstaates bestimmte Maßnahmen bezüglich eines Arzneimittels ergreifen will. Unklar ist aber, ob dies auch dann gilt, wenn die zuständige nationale Behörde die fraglichen Maßnahmen im Rahmen der Überprüfung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte ergreifen will.

Die Art. 107d und Art. 107f AMK n.F. sehen für diesen Fall vor, dass die zuständigen nationalen Behörden die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte beurteilen und anschließend die gegebenenfalls erforderlich erscheinenden Maßnahmen, wie z.B. den Widerruf der Genehmigung, ergreifen.

Dieses Verfahren wird richtigerweise durch die Art. 107e und 107g AMK n.F. beschränkt auf Fälle, in denen ein Arzneimittel nur in diesem einen Mitgliedstaat zugelassen ist. In den übrigen Fällen ist die EMEA zuständig.

Das Gemeinschaftsverfahren stellt aber auf jede Art von Maßnahme ab, schließt also zumindest dem Wortlaut nach auch die Maßnahmen der zuständigen nationalen Behörden nach Art. 107f AMK n.F. ein. Die völlig zu Recht vorgesehene nationale Entscheidung nach Art. 107f AMK n.F. würde demnach leer laufen, wenn immer ein Gemeinschaftsverfahren durchgeführt werden müsste. Um dies zu verhindern, muss auch der Anwendungsbereich des Gemeinschaftsverfahrens eingeschränkt werden. Auch aus diesem Grund wäre der bereits oben vorgeschlagene Zusatz in Art. 107i Abs. 2 S.3 AMK n.F. wünschenswert:

„Stellt die Agentur fest, dass der danach ermittelte Geltungsbereich des Verfahrens keinen grenzüberschreitenden Bezug aufweist, stellt sie das Gemeinschaftsverfahren ein und verweist die weitere Behandlung des Falles zurück an den betreffenden Mitgliedstaat.“

Dadurch würde auch bezüglich der Beurteilung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte der Grundsatz der Subsidiarität gewahrt und der Anwendungsbereich des Gemeinschaftsverfahrens sachgerecht beschränkt auf Fälle mit grenzüberschreitendem Bezug.

cep **Standpunkt:**

Der Anwendungsbereich des Gemeinschaftsverfahrens muss eingeschränkt werden, weil ansonsten die in einzelnen Fällen vorgesehenen Zuständigkeiten der Mitgliedstaaten im Verfahren zur Beurteilung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte leer laufen würde.

## D. Ergebnis

Die in dem Richtlinienvorschlag enthaltenen Änderungen des Arzneimittelkodexes stellen insgesamt eine deutliche Verbesserung gegenüber dem bisherigen System dar. Insbesondere die Bestimmungen zur Festlegung einheitlicher Termine zur Vorlage der Unbedenklichkeitsberichte, die zu einer Konzentration der erforderlichen Ressourcen auf eine einmalige Bewertung führen, stellen einen erheblichen Effizienzgewinn dar.

Die Möglichkeit, bereits erteilte Zulassungen von Arzneimitteln nachträglich mit umfangreichen Auflagen versehen zu können – insbesondere der Verpflichtung, ein Risikomanagement-System zu betreiben –, verbessert den Schutz der Patienten.

Den Effizienzgewinnen steht allerdings vermeidbarer Mehraufwand aufgrund der neuen und zu weit reichenden Definition des Begriffs der Nebenwirkung gegenüber.

Das neue Gemeinschaftsverfahren zur Entscheidung über die Änderung, die Aussetzung und den Widerruf von Zulassungen auf EU-Ebene ist im Hinblick auf die immer größere Zahl an Gemeinschaftszulassungen und paralleler Zulassungen in mehr als nur einem Mitgliedstaat insgesamt sachgerecht. Allerdings fehlen Bestimmungen, die in den – zugegebenermaßen weniger werdenden – Fällen, in denen ein nur in einem Mitgliedstaat zugelassenes Arzneimittel betroffen ist, verhindern, dass die nationalen Behörden ihre Zuständigkeit entgegen dem Subsidiaritätsgrundsatz an die EU-Ebene verlieren.

## E. Ausblick

Das System der Pharmakovigilanz wird auch in Zukunft einer immer stärkeren Europäisierung unterliegen. Dies liegt vor allem an der zu prognostizierenden zunehmenden Bedeutung der Gemeinschaftszulassung. Es ist damit zu rechnen, dass die Hersteller sich immer seltener um nationale Zulassungen und stattdessen um die Gemeinschaftszulassung bemühen werden, um so mit nur einer Zulassung Zugang zum gesamten Binnenmarkt zu erhalten.

Angesichts dieser zu erwartenden Entwicklung sind auch die oben geäußerten Bedenken hinsichtlich der Subsidiarität des Gemeinschaftsverfahrens zu relativieren. In der Praxis wird der Fall, dass ein Medikament in nur einem Mitgliedstaat zugelassen ist, immer seltener vorkommen. Dass den Gemeinschaftseinrichtungen, insbesondere der EMEA, durch die neuen Vorschriften letztlich die Stellung einer übergeordneten Instanz zu den nationalen Behörden zukommt, ist also durchaus sachgerecht. Die juristische Kritik hinsichtlich der Subsidiarität ist insoweit den praktischen Erwägungen unterzuordnen.