

§ 39c Abs. 3 AMG). Nur in Ausnahmefällen kann die Zulassungsbehörde aus Gründen der Arzneimittelsicherheit anordnen, dass ein weiterer Verlängerungsantrag gestellt werden muss (z.B. Arzneimittel mit neuen Arzneistoffen mit besonderen Nutzen-Risiko-Profil). § 141 Abs. 6 AMG enthält Übergangsvorschriften für nationale Zulassungen und Registrierungen, die vor Inkrafttreten des 14. AMG-Änderungsgesetz erteilt wurden (vgl. Abbildung).

**Veränderung des Verlängerungssystems mittels 14. AMGÄndG
Übergangsvorschrift § 141 Abs. 6 AMG**

<u>Vormals:</u> Mehrmalige Verlängerung der Zulassung erforderlich	<u>Seit in Krafttreten 14. AMGÄndG zum 6.9.2006:</u> Einmalige Verlängerung der Zulassung erforderlich
Zulassungen, die vor dem 1.1.2001 verlängert wurden und/oder für die zum 6.9.2006 keine bestandskräftige Entscheidung über die Verlängerung vorlag: ⇒ Weitere Verlängerung erforderlich	Zulassungen, die zwischen dem 1.1.2001 und dem 6.9.2006 bestandskräftig verlängert wurden: ⇒ Keine weitere Verlängerung

Die Zulassungsbehörde muss über den **Verlängerungsantrag** gem. § 30 Abs. 3 AMG regelmäßig innerhalb von sechs Monaten vor Erlöschen der Zulassung entscheiden. Auf die Erteilung der Zulassungsverlängerung hat der Zulassungsinhaber einen Anspruch, wenn keiner der in § 31 Abs. 3 AMG abschließend genannten Versagungsgründe vorliegt.²⁰⁴ Die Feststellungslast für das Nichtvorliegen von Ablehnungsgründen für die Zulassungsverlängerung nach den §§ 25 Abs. 2 Nr. 3 oder 5 bis 7 AMG liegt grundsätzlich beim Zulassungsinhaber.²⁰⁵ Dieser hat mit dem Antrag gemäß § 31 Abs. 2 AMG einen Bericht einzureichen, aus dem sich ergibt, ob und in welchem Umfang sich die Beurteilungsmerkmale des Arzneimittels in den letzten fünf Jahren geändert haben.

Fristberechnung: Das BVerwG²⁰⁶ hat in einem Urteil festgestellt, dass die Fristbestimmung des § 31 Abs. 1 Nr. 3 AMG auch für den wiederholten Verlängerungsantrag gelte. Begrifflich liege, so das BVerwG, in der „Verlängerung“ der Zulassung auch eine „Erteilung“. Entgegen der bisherigen Rechtsprechung²⁰⁷ hat das BVerwG zudem festgestellt, dass die Fünf-Jahres-Frist für das Erlöschen der Zulassung bei einer Verlängerung der Zulassung nicht zwingend nahtlos an den vorhergehenden Fünf-Jahres-Zeitraum der Zulassung anknüpfe. Sofern nämlich das BfArM entgegen der gesetzgeberischen Intention erst nach Ablauf des Fünf-Jahres-

²⁰⁴ Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht, § 31, Erl. 8.

²⁰⁵ Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, Arzneimittelrecht, Handbuch für die pharmazeutische Rechtspraxis 1. Auflage 2010, § 9, Rn. 70.

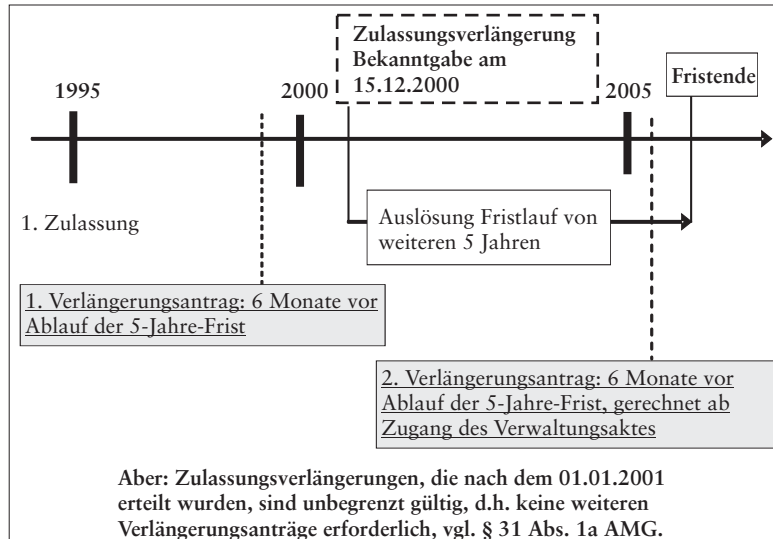
²⁰⁶ Vgl. BVerwG, Urt. v. 9.6.2005, 3 C 22.04.

²⁰⁷ Vgl. OVG Berlin, Urt. v. 28.5.1998, 5 B 82.96.

Zeitraumes über den Antrag auf Verlängerung entscheide, beginnt der neue Fünf-Jahres-Zeitraum nach Ansicht der Bundesrichter erst mit der Bekanntgabe des Verlängerungsbescheides gegenüber dem pharmazeutischen Unternehmer.

Die Fünfjahresfrist ist eine *materiell-rechtliche Ausschlussfrist* nach deren Ablauf die Zulassung automatisch erlischt; eine Wiedereinsetzung in den vorigen Stand ist nicht möglich.²⁰⁸

Fristen: Verlängerung der Arzneimittelzulassung:



129 § 29 AMG regelt bis zum 20.1.2011 das Verfahren bei **Änderungen von Arzneimitteln** nach der Zulassung. Daneben sind Anzeige- und Mitteilungspflichten für den Zulassungsinhaber in § 29 Abs. 1a bis d AMG geregelt. Man unterscheidet hier folgende Kategorien:

- **zulassungspflichtige Änderungsanzeigen** (§ 29 Abs. 3 AMG, enumerative Aufzählung der Tatbestände). Diese werden mit Erteilung des Genehmigungsbescheides der Behörde wirksam. Diese Änderungsanzeige betreffen z.B. eine Erweiterung des Anwendungsgebietes (Indikation), die Einführung eines gentechnologischen Herstellungsverfahrens oder eine Änderung der Wirkstoffe nach Art oder Menge.
- **zustimmungspflichtige Änderungsanzeigen** (§ 29 Abs. 2 a AMG, enumerative Aufzählung der Tatbestände). Hier gilt nach drei Monaten eine Zustimmungsfiktion der Behörde, wenn diese nicht widerspricht.²⁰⁹

²⁰⁸ Kloesel/Cyran, AMG, § 31 Anm. 6. Materiell-rechtliche Ausschlussfristen lassen eine Wiedereinsetzung in den vorigen Stand nach der Rechtsprechung des *BVerwG* (NVwZ 1988, 1128) nur zu, wenn das materielle Recht dies vorsieht.

²⁰⁹ Die Zustimmung ist ein begünstigender Verwaltungsakt, der auf den durch die Änderungsanzeige implizierten Antrag auf Änderung der Zulassung ergeht. Gegen die

- **anzeigepflichtige Änderungsanzeigen** (§ 29 Abs. 1 und 2 AMG als **Auffangtatbestand**²¹⁰). Diese werden mit Eingang bei der Bundesbehörde sofort wirksam. Anwendungsfälle sind z.B. der Wechsel des Zulassungsinhabers, eine Abänderung der Hilfsstoffe oder Herstellung. Hierunter fallen z.B. eine Abänderung der Dosierung, Anwendungsart- oder dauer oder Einschränkung der Gegenanzeigen.

Gemäß der Ermächtigungsrichtlinie 2009/53/EG vom 18.6.2009 entfällt nach diesem Zeitpunkt die Regelung des § 29 AMG bei fristgerechter Umsetzung der Richtlinie 2009/53/EG. Der europäische Gesetzgeber befürwortet insofern eine **Harmonisierung der Änderungsanzeigen** und unterwirft nach der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 hierzu alle Zulassungsverfahren einem einheitlichen System von Änderungsanzeigen. Nur Änderungen von vor dem 1.1.1998 zugelassenen Arzneimitteln können dann weiterhin national betreut werden. Im Übrigen werden alle Änderungen nach den europäischen Regelungen bearbeitet (Ausnahme homöopathische und traditionelle pflanzliche Arzneimittel).

Konsequenzen: Derzeit weisen die nationalen Regelungen zu Änderungsanzeigen im Vergleich zu den europäischen teilweise deutliche inhaltliche Unterschiede auf (z.B. Indikationserweiterung nach deutschem Recht entweder zustimmungspflichtig oder sie erfordert eine Neuzulassung, im europäischen Recht Änderung des Typs II). Zukünftig ist nach der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 die geringfügige Änderung des Typs IB anstatt der anzeigepflichtige Änderungsanzeigen der Auffangtatbestand.

Änderungen in den Angaben und Unterlagen nach den §§ 22 bis 24 AMG hat der Antragsteller gemäß § 29 AMG der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich unter Beifügung entsprechender Unterlagen anzuzeigen. Bezeichnungsänderungen werden gemäß § 34 AMG im Bundesanzeiger veröffentlicht. Änderungen der Anwendungsgebiete, Dosierung, Anwendungsart und -dauer, Einschränkung von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Gegenanzeigen, Änderungen sonstiger wirksamer Bestandteile, der Darreichungsform und der Packungsgrößen sind zustimmungspflichtig. In bestimmten Fällen ist bei einer Änderung eine neue Zulassung zu beantragen (z.B. bei der Änderung der arzneilich wirksamen Bestandteile nach Art oder Menge, bei einer Änderung in eine nicht vergleichbare Darreichungsform und bei der Hinzufügung neuer Therapiegebiete).

Versagung der Zustimmung kann der pharmazeutische Unternehmer Widerspruch erheben. Die angezeigte Änderung darf gem. § 29 Abs. 2a S. 1 AMG erst vollzogen werden, wenn die Zustimmung seitens der Bundesoberbehörde erteilt ist bzw. die Zustimmung gem. § 29 Abs. 2a S. 3 AMG bei Verstreichen von drei Monaten fingiert wird.

²¹⁰ Jede Änderungsanzeige, die nicht von den enumerativen Tatbeständen des § 29 Abs. 3 und 2a AMG erfasst wird, ist eine bloße anzeigepflichtige Änderungsanzeige (Auffangtatbestand).

- 132 Neu seit Inkrafttreten der 14. AMG-Novelle ist, dass die Zulassung grundsätzlich erlischt, wenn das zugelassene Arzneimittel innerhalb von drei Jahren nach Erteilung der Zulassung nicht in den Verkehr gebracht wird, oder wenn sich das zugelassene Arzneimittel, das nach der Zulassung in den Verkehr gebracht wurde, in drei aufeinanderfolgenden Jahren nicht mehr im Verkehr befindet (§ 31 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 AMG, „Sunset-Clause“).²¹¹
- 133 Bei **Tierarzneimitteln** genügt eine konsolidierte Liste der Änderungen (§ 31 Abs. 2 S. 2 AMG). Wird der Antrag nicht oder nicht fristgerecht gestellt, erlischt die Zulassung/Registrierung automatisch. Im Rahmen des Verlängerungsverfahrens ist zu überprüfen, ob und inwieweit die Arzneimittel den aktuellen Anforderungen, also dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik, besonders bezüglich der Pharmakovigilanz entsprechen.
- 134 Bei Arzneimitteln, deren **Registrierung** nach § 39 Abs. 1 AMG bis zum 31.12.1993 erteilt oder beantragt wurde, sowie bei registrierten Arzneimitteln nach § 39 Abs. 1 AMG i.V.m. § 105 AMG ist Folgendes zu beachten: Seit dem 11.9.2003 gilt gemäß Art. 4 Abs. 2 des 8. AMG-ÄndG i.V.m. Art. 2 des 10. AMG-ÄndG § 39 Abs. 2b AMG auch für die o. g. Arzneimittel. Nach § 39 Abs. 2b AMG erlischt die Registrierung nach Ablauf von fünf Jahren seit ihrer Erteilung, sofern nicht spätestens drei Monate vor Fristablauf ein Verlängerungsantrag gestellt wird. Somit ist für alle Arzneimittel, deren Registrierung am 11.9.2003 noch nicht älter als vier Jahre und neun Monate war, der Verlängerungsantrag nach Maßgabe des § 39 Abs. 2b AMG zu stellen.

b) Zulassungen, die im MPR, DCP oder CP erteilt wurden

- 135 Gemäß Art. 24 der geänderten Richtlinie 2001/83/EG (für Tierarzneimittel Art. 28 der geänderten Richtlinie 2001/82/EG) muss eine Genehmigung für das Inverkehrbringen nunmehr **fünf Jahre**, nachdem sie erteilt wurde, in der Regel nur noch einmal verlängert werden und ist danach unbegrenzt gültig. Dies gilt nicht, wenn die Kommission bzw. die zuständige nationale Behörde in begründeten Fällen aus Gründen der Pharmakovigilanz das Erfordernis einer weiteren Verlängerung nach Ablauf von fünf Jahren beschließt.²¹² Für das zentralisierte Zulassungsverfahren wurden die geänderten Vorschriften der in Art. 14 VO (EG) Nr. 726/2004 übernommen.

²¹¹ Die Regelung geht zurück auf Art. 24 Abs. 4, Abs. 5 und Abs. 6 RL 2001/83/EG, die mit der RL 2004/27/EG eingeführt wurden, und daher bis 30.10.2005 umzusetzen waren, was durch die 14. AMG-Novelle erfolgte.

²¹² Sickmüller/Boullard, RAJ Pharma 2004, 801, 802.

Seit dem 1.1.2010 regelt die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 die Systematik der **Änderungsanzeigen**.²¹³ Sie gilt sowohl für das Zentrale als auch die MRP und DCP Verfahren sowie für Human- und Tierarzneimittel und hat folgende Struktur:

- **Anlage I:** Zulassungserweiterungen (Line Extensions),
- **Anlage II:** Klassifizierung der Änderungen,
- **Anlage III:** Fälle für Grouping zu Art. 7 Abs. 2b,
- **Anlage IV:** Vorzulegende Unterlagen bei einer Änderung,
- **Anlage V:** Typ II-verlängerter Zeitplan.

Man unterscheidet hierbei drei **Änderungstypen**, sowie Änderungen die eine Neuzulassung erfordern:

Typ 1 A „Do and Tell“	Typ 1 B „Tell, Wait and Do“	Typ 2 „Tell and Wait Prior Approval“	Line extension <i>Erweiterungen der Zulassung im Rahmen einer Neuzulassung</i>
--------------------------	--------------------------------	---	--

Anders als im nationalen Änderungsverfahren ist jede nicht ausdrücklich geregelte Änderung seit dem 1.1.2010 gemäß Art. 3 Abs. 3 der Variationsverordnung eine solche des Typs IB (vormals, d.h. bis zum 31.12.2009 lagen nach der Verordnung Nr. 1084/2003 größere Änderungen vor).

Europäisches Änderungssystem im Überblick

Europäisches Änderungssystem seit dem 1.1.2010 gemäß Variationsverordnung Nr. 1234/2008 („Verordnung über die Prüfung von Änderungen der Zulassung“) Einstufung der Änderungen nach Art. 3 i.V. m. Anhang II
Enumerative Aufzählung: • Geringfügige Änderungen, Typ 1A (gar keine oder nur minimale Folgen für Q, W oder U, Mitteilungsverfahren, Art. 8, 14) und • Größere Änderungen, Typ 2 (umfangreiche Folgen für Q, W, U möglich, aber keine Erweiterung, Vorabgenehmigungsverfahren, Art. 10,16)
Enumerative Aufzählung: • Line Extension, Art. 19 i.V. mit Anhang I (Änderung der Wirkstoffe, Stärke, Darreichungsform oder Art der Anwendung), —> Folge: eigenständige Zulassung oder Teil einer Global Marketing Authorisation
Auffangtatbestand (vgl. Art 3 Abs. 3): • Geringfügige Änderungen, Typ 1B (Art. 9,15 Mitteilungsverfahren)

²¹³ Vormals Geltung der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission v. 3.6. 2003. Diese Regelung galt jedoch nur bis zum 31.12.2009 und wurde zwischenzeitlich durch die Variationsverordnung Nr. 1234/2008 ersetzt (in Kraft seit 1.1.2010).

- 139 Neu ist seit 2010 auch die Möglichkeit zur Zusammenfassung von mehreren Änderungsanzeigen (Grouping, Art. 7 und das Worksharing, Art. 20), bei welchen die Bearbeitung eines Änderungsantrages von einer Referenzbehörde stellvertretend für alle beteiligten Behörden vorgenommen wird.
- 140 Begleitet wird die neue Variationsverordnung durch eine Vielzahl von weiteren Regelungen wie die Klassifikationsguideline,²¹⁴ die Verfahrensguideline,²¹⁵ das Variations Application Form, die CMD (h) Best Practice Guide for Variations in der MRP, die CMD (h) Question & Answer-Dokument und die Notice to Applicants Volume 2 A, Chapter 5 (Variations).

V. Rücknahme, Ruhen und Widerruf der Zulassung

- 141 Wenn ein Arzneimittel nach der Zulassung in den Verkehr gebracht und von vielen Patienten angewendet wird, können seltene, zuvor nicht aufgefallene Nebenwirkungen in Erscheinung treten. Das BfArM sammelt und bewertet solche Berichte von Ärzten und den pharmazeutischen Unternehmern. Es entscheidet dann darüber, ob die Fach- und Gebrauchsinformationen für die entsprechenden Arzneimittel geändert werden müssen, damit sie diesen Risiken Rechnung tragen. Wenn sich die erkannten Nebenwirkungen eines Arzneimittels als so schwerwiegend oder häufig erweisen, dass sie den Nutzen übersteigen, nimmt das BfArM die Zulassung wieder zurück oder beschränkt sie. Bei seiner Ermittlung, Bewertung und Abwehr arzneimittelbedingter Gefahren steht es in ständigem Austausch mit anderen Behörden der Europäischen Union und der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Patienteninteressen spielen für den Bestand der Zulassung keine Rolle, können also einen Zulassungswiderruf nicht verhindern. Das Arzneimittelgesetz gibt insoweit der Arzneimittelsicherheit den Vorrang.²¹⁶
- 142 Rechtsdogmatisch ist hier auf den bereits aus dem VwVfG bekannten Unterschied zwischen Rücknahme und Widerruf hinzuweisen:
- Die **Rücknahme** betrifft ursprüngliche Zustände und kann daher auch ex-tunc angeordnet werden. Hier ist es bereits zu einem Fehler im Zulassungsverfahren gekommen, da die Zulassung als begünstigender Verwaltungsakt eigentlich nicht hätte erteilt werden dürfen. Rücknahmegründe sind z.B. mangelnde Prüfung oder mangelnde Qualität sowie der begründete Verdacht schädlicher Wirkung oder ein Verstoß gegen gesetzliche Bestimmungen.

²¹⁴ EU-ABl. v. 22.1.2010.

²¹⁵ EU-ABl. v. 31.12.2009.

²¹⁶ Vgl. Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht, Kommentar, s. Lit.verz., 96. Erg.lfg., § 30 AMG, Rn. 2.

- Der **Widerruf** betrifft dagegen nachträglich eintretende Umstände und wirkt ex nunc. Die Behörde kann die Zulassung widerrufen, wenn nachträglich feststeht, dass die angemessene Qualität nicht gegeben ist oder schädliche Wirkungen aufgetreten sind, außerdem bei einem Verstoß gegen gesetzliche Vorschriften.

Bestimmte Gründe zwingen das BfArM zu einer Rücknahme oder einem Widerruf. Im Übrigen besteht ein Ermessen der Behörde. Die Behörde trifft insofern die Beweislast. Der Hauptgrund für eine Rücknahme oder einen Widerruf ist die fehlende therapeutische Wirksamkeit eines Arzneimittels.²¹⁷ Der Bestand der Zulassung ist von der Zulassungsbehörde zu erschüttern.²¹⁸ Bei begründetem Verdacht kann auch das Ruhen der Zulassung befristet angeordnet werden (vgl. § 30 Abs. 1 AMG). Diese Maßnahme hat schon allein aufgrund des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes vorrangig zu erfolgen. Die Bevölkerung wird auf diese Weise vor dem Arzneimittel geschützt, der pharmazeutische Unternehmer hat aber die Möglichkeit, die Gründe, die gegen einen endgültigen Widerruf oder eine Rücknahme sprechen, vorzubringen. Der Patient hat gegen den Entzug eines Arzneimittels keine Klage- oder Widerspruchsbefugnis, da er nur mittelbar Betroffener ist.²¹⁹

§ 30 AMG findet nach umstrittener Ansicht auch auf die der Übergangsregelung der §§ 103 bis 105 AMG unterliegenden Arzneimittel (fiktiv zugelassene Arzneimittel) Anwendung.²²⁰

Die Zulassung, ihre Nichterteilung, die Anordnung von Auflagen sowie der Zulassungsentzug durch Rücknahme und Widerruf sowie die Anordnung des Ruhens der Zulassung bilden **Verwaltungsakte**. Sie sind vor den Verwaltungsgerichten anfechtbar, sofern der Kläger in seinen Rechten gemäß § 42 Abs. 2 VwGO verletzt ist. Ebenfalls kann eine Verpflichtungsklage auf Erteilung der Zulassung erhoben werden oder eine Untätigkeitsklage bei einer Verzögerung der Zulassungserteilung. Der Rechtsschutz wird aber nur dem Antragssteller selbst gewährt, nicht einem Konkurrenten oder einem Patienten. Dem gerichtlichen Verfahren ist ein Widerspruchsverfahren vorgelagert. Widerspruch und Anfechtung haben aufschiebende Wirkung, jedoch kann die Behörde die sofortige Vollziehung anordnen. Im letzteren Fall kann der Antragssteller vor den Verwaltungsgerichten um einstweiligen Rechtsschutz nach § 80 Abs. 5 VwGO ersuchen.

²¹⁷ Vgl. zu den Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis: VG Berlin, PharmR 1993, 183.

²¹⁸ Vgl. Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht, Kommentar, s. Lit.verz., 96. Erg.lfg., § 30 AMG, Rn. 11.

²¹⁹ Lewandowski, PharmR 1980, 107.

²²⁰ Vgl. Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht, Kommentar, s. Lit.verz., 96. Erg.lfg., § 30 AMG, Rn. 3; a.A. Hasskarl, NJW 1983, 1354.

- 146** Im Falle des begründeten Verdachts schädlicher Wirkungen ist die Marktsperre sofort vollziehbar. Dann haben Anfechtungsklage und Widerspruch keine aufschiebende Wirkung, vgl. § 30 Abs. 3 VwGO. Dasselbe gilt für Maßnahmen nach § 28 Abs. 3c AMG.