



Sachstand

Nationales Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel

Nationales Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel

Aktenzeichen: WD 9 - 3000 - 041/21
Abschluss der Arbeit: 25. Mai 2021
Fachbereich: WD 9: Gesundheit, Familie, Senioren, Frauen und Jugend

Die Wissenschaftlichen Dienste des Deutschen Bundestages unterstützen die Mitglieder des Deutschen Bundestages bei ihrer mandatsbezogenen Tätigkeit. Ihre Arbeiten geben nicht die Auffassung des Deutschen Bundestages, eines seiner Organe oder der Bundestagsverwaltung wieder. Vielmehr liegen sie in der fachlichen Verantwortung der Verfasserinnen und Verfasser sowie der Fachbereichsleitung. Arbeiten der Wissenschaftlichen Dienste geben nur den zum Zeitpunkt der Erstellung des Textes aktuellen Stand wieder und stellen eine individuelle Auftragsarbeit für einen Abgeordneten des Bundestages dar. Die Arbeiten können der Geheimschutzordnung des Bundestages unterliegende, geschützte oder andere nicht zur Veröffentlichung geeignete Informationen enthalten. Eine beabsichtigte Weitergabe oder Veröffentlichung ist vorab dem jeweiligen Fachbereich anzuzeigen und nur mit Angabe der Quelle zulässig. Der Fachbereich berät über die dabei zu berücksichtigenden Fragen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	4
2.	Überblick über das europäische Zulassungssystem	5
2.1.	Zentrales Zulassungsverfahren	5
2.2.	Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisiertes Verfahren	7
2.2.1.	Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP)	7
2.2.2.	Dezentralisiertes Verfahren	8
3.	Nationales Zulassungsverfahren	8
3.1.	Zuständigkeit für das Zulassungsverfahren	8
3.2.	Zulassungspflicht	9
3.3.	Antragstellung und Antragsfähigkeit	9
3.4.	Einzureichende Unterlagen	10
3.5.	Der Zulassungsbescheid	11
3.6.	Kosten des nationalen Zulassungsverfahrens	13

1. Einführung

Moderne Arzneimittelprodukte sind das Ergebnis eines aufwendigen und kostspieligen Forschungs- und Entwicklungsprozesses. Dieser dauert – von der Aufnahme der Forschung bis hin zur Zulassung – in der Regel mehr als zehn Jahre.¹ Gerade in den Zeiten der aktuellen Pandemie ist jedoch deutlich geworden, dass mit der Schwere einer Krankheit ein steigender Bedarf für die rasche Entwicklung und Zulassung von Heil- und Behandlungsmethoden einhergeht.² Dies gilt auch für die Zulassung von Arzneimitteln gegen COVID-19, um die Pandemie erfolgreich überwinden zu können.³

Um schwerwiegende Folgen zu vermeiden, ist bei der Entwicklung und Zulassung neuer Präparate gleichwohl die größtmögliche Sicherheit zu gewährleisten. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die Verhältnismäßigkeit zwischen dem Nutzen des Wirkstoffes und etwaigen mit diesem einhergehenden Nebenwirkungen. Eben der Wahrung der Arzneimittelsicherheit dienen die aufwendigen Zulassungsverfahren, die sowohl auf nationaler als auch europäischer Ebene durchgeführt werden.

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Erläuterung der Zulassungsschritte und -anforderungen des nationalen Zulassungsverfahrens. Die Darstellung beschränkt sich auf die Zulassung von neuen Arzneimitteln bzw. Wirkstoffen; die Zulassung von Generika und die Möglichkeit des Parallelimports oder der sogenannte Bibliographische Antrag werden hier nicht behandelt.⁴ Die Arbeit ergänzt eine Arbeit der Wissenschaftlichen Dienste aus dem Jahr 2020, in welcher das zentrale Zulassungsverfahren im Detail behandelt wird.⁵

-
- 1 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa.), So entsteht ein neues Medikament, Beitrag vom 7. Februar 2018, abrufbar unter: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/so-entsteht-ein-medikament.html> (dieser und alle weiteren Links wurden zuletzt am 21. Mai 2021 abgerufen).
 - 2 Zum Druck bei der Entwicklung und Zulassung eines Impfstoffes: Röhrlich, Dagmar, Rennen um die Zulassung der Corona-Impfstoffe, Beitrag im Deutschland Funk vom 13. Oktober 2020, abrufbar unter: https://www.deutschlandfunk.de/schnelligkeit-vor-sicherheit-rennen-um-die-zulassung-der.724.de.html?dram:article_id=485725; zu dem Zulassungsverfahren der Impfstoffe: Paul-Ehrlich-Institut, Entwicklung und Zulassung, abrufbar unter: <https://www.pei.de/DE/service/faq/coronavirus/faq-coronavirus-node.html>.
 - 3 Siehe hierzu die Förderrichtlinie des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Danach können jetzt präklinisch und klinisch in Phase I und II erfolgreich getestete, neue Therapeutika schnellstmöglich in den Verkehr gebracht werden, um die Behandlungsmöglichkeiten von COVID-19 entsprechend erweitern zu können: BMBF, Richtlinie zur Förderung der klinischen Entwicklung von versorgungsnahen COVID-19-Arzneimitteln und deren Herstellungskapazitäten, Bekanntmachung vom 12. Mai 2021, abrufbar unter: <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/13173.php>.
 - 4 Vgl. hierzu: Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestages, Zur Entwicklung und zum Inverkehrbringen von Arzneimitteln, WD 9 – 3000 – 083/19, Ausarbeitung vom 29. November 2019, abrufbar unter: <https://www.bundestag.de/analysen>.
 - 5 Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestages, Arzneimittelzulassung in der EU und in den USA, WD 9 – 3000 – 102/19, Ausarbeitung vom 20. Februar 2020, s. dazu insbesondere S. 5 ff., abrufbar unter: <https://www.bundestag.de/analysen>.

2. Überblick über das europäische Zulassungssystem

Das Zulassungsverfahren ist sowohl national als auch auf europäischer Ebene zwingende Voraussetzung, um ein Arzneimittel in den Verkehr bringen zu dürfen. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wird geprüft, ob das neue Arzneimittel die notwendige Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität aufweist, um in den Verkehr gebracht werden zu können. Der Prüfung dieser Kriterien geht ein langer Forschungs- und Entwicklungsprozess voraus. Dieser beinhaltet nach der Erforschung und Isolierung des jeweiligen Wirkstoffes aufwendige sowie kostspielige präklinische und klinische Studien, deren Ergebnisse Bestandteil des Zulassungsverfahrens sind.⁶ Die Ergebnisse dieser Studien bilden gemeinsam mit weiteren umfassenden Unterlagen die Entscheidungsgrundlage für die jeweilige Zulassungsbehörde.

Welches der unterschiedlichen Zulassungsverfahren gewählt wird, bestimmt sich nach dem Zulassungs- und Vertriebsziel des Pharma-Unternehmens. Auf europäischer Ebene wurden durch die Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (Richtlinie 2001/83/EG)⁷ die rechtlichen Rahmenbedingungen der Arzneimittel harmonisiert und ein europäisches Zulassungssystem entwickelt. Innerhalb dieses Zulassungssystems kann das Pharmaunternehmen aus unterschiedlichen Zulassungsverfahren, die jeweils eine andere Zweckrichtung verfolgen, wählen.

2.1. Zentrales Zulassungsverfahren

Die Durchführung des zentralen Verfahrens ist erforderlich, wenn die gleichzeitige Zulassung EU-weit bzw. im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR), also unter Einbeziehung von Island, Liechtenstein und Norwegen, angestrebt wird.

Der Antrag im zentralen Zulassungsverfahren muss bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingereicht werden. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der monatlich in der EMA tagt, bewertet die Antragsunterlagen aus wissenschaftlicher Perspektive hinsichtlich der Frage, ob Qualität, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Umweltverträglichkeit im ausreichenden Maße vorliegen, so dass eine Zulassung erteilt werden kann. Ergebnis dieser Prüfung ist ein Gutachten (sog. European Public Assessment Reports, EPAR), welches entweder eine positive oder negative Zulassungsempfehlung ausspricht.⁸

6 Übersicht zu dem Entwicklungsprozess eines Medikaments einschließlich der Anforderungen an die (prä-)klinischen Studien: vfa, So entsteht ein neues Medikament, Beitrag vom 7. Februar 2018, abrufbar unter: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/so-entsteht-ein-medikament.html>.

7 Richtlinie (EG) Nr. 2001/83 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel (ABl. L 311, S. 67 ff.).

8 EMA, Das Europäische Arzneimittelregulierungssystem, 2016, S. 2 f., abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_de.pdf.

Dieses Gutachten bildet die Entscheidungsgrundlage für die Europäische Kommission, die letztendlich über die Zulassung entscheidet. Eine erteilte Zulassung ist im Regelfall für fünf Jahre gültig.⁹ Arzneimittel, die eine zentrale Zulassung nach § 31 Abs. 1 Satz 1 Arzneimittelgesetz (AMG)¹⁰ erhalten haben, können in Deutschland ohne weiteres in den Verkehr gebracht werden.¹¹

Im Hinblick auf die einerseits nationalen, andererseits europäischen Zulassungssysteme ergeben sich Besonderheiten bei der Auswahl eines Zulassungsverfahrens durch das Pharma-Unternehmen und in der Zuständigkeit der jeweiligen Behörden. So besteht eine obligatorische Anwendung des zentralen Zulassungsverfahrens nach Art. 3 Abs. 1 der 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 (VO Nr. 2004/726/EG)¹² bei solchen Arzneimitteln, die im Anhang der Verordnung aufgeführt sind. In diesen Fällen besteht eine Unzuständigkeit der nationalen Behörden. Darüber hinaus haben die Antragsteller nach Art. 3 Abs. 2 VO 726/2004/EG die Wahl zwischen der Einleitung des nationalen oder zentralen Zulassungsverfahrens, wenn

- es sich um einen neuen Wirkstoff handelt, der am 20. November 2005 noch nicht in der Europäischen Gemeinschaft zugelassen war oder
- das Unternehmen nachweisen kann, dass das Arzneimittel eine bedeutende Innovation darstellt, oder
- die zentrale Zulassung im Interesse der Patienten oder Tiergesundheit ist.¹³

Im Laufe der Zeit sind die Fälle, in denen zwingend ein zentrales Zulassungsverfahren durchzuführen ist, erweitert worden. Damit hat das zentrale Zulassungsverfahren, im Vergleich zu den nationalen Zulassungsverfahren, erheblich an Bedeutung gewonnen.¹⁴

9 Ausführlich zum Ablauf des zentralen Zulassungsverfahrens: EMA, From laboratory to patient: the journey of a medicine assessed by EMA, 2019, S. 10 ff., abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf; Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestages, Arzneimittelzulassung in der EU und in den USA, WD 9 – 3000 – 102/19, Ausarbeitung vom 20. Februar 2020, s. dazu insbesondere S. 5 ff., abrufbar unter: <https://www.bundestag.de/analysen>.

10 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Art. 5 des Gesetzes vom 9. Dezember 2020 (BGBl. I S. 2870).

11 Friese, Brigitte in: Dieners, Peter/Reese, Ulrich (Hrsg.), Handbuch des Pharmarechts, 1. Aufl. 2010, § 5 Europäisches Zulassungssystem und gegenseitiges Anerkennungsverfahren Rn. 120 ff.

12 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, S. 1 ff.).

13 Rehmann, Wolfgang, Arzneimittelgesetz (AMG), 5. Aufl. 2020, Vorbemerkungen zu §§ 21-37 Rn. 4.

14 Rehmann, Wolfgang, Arzneimittelgesetz (AMG), 5. Aufl. 2020, Vorbemerkungen zu §§ 21-37 Rn. 4.

2.2. Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisiertes Verfahren

Wenn von Unternehmen eine gleichzeitige Zulassung in mehreren EU-Ländern angestrebt wird, besteht die Wahl zwischen zwei unterschiedlichen Verfahren:

- Im dezentralisierten Zulassungsverfahren (DCP) wird eine gleichzeitige Zulassung in mehreren Mitgliedsstaaten angestrebt.
- Im gegenseitigen Anerkennungsverfahren (MRP) hingegen kommt es dem Antragsteller darauf an, dass eine bereits bestehende nationale Zulassung in einem anderen Mitgliedsstaat anerkannt wird.

Die beiden Verfahren sind im nationalen Recht in § 25b AMG kodifiziert.¹⁵

2.2.1. Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP)

Wenn ein Arzneimittel, das bereits in einem EU-Mitgliedsstaat eine nationale Zulassung erhalten hat, in einem oder mehreren anderen Mitgliedsstaat in den Verkehr gebracht werden soll, so ist zwingend ein MRP durchzuführen.¹⁶ Der Mitgliedsstaat, in welchem die nationale Zulassung bereits vorliegt, wird automatisch zum verfahrensführenden Land (sog. Reference Member State, RMS), das innerhalb von 90 Tagen einen Bewertungsbericht (Assessment Report, AR) auf Grundlage der bereits erteilten Zulassung erstellt. Dieser wird den anderen beteiligten Mitgliedsstaaten vorgelegt, die der Zulassung innerhalb von 30 Tagen zustimmen, es sei denn, dass eine „ernsthafte Gefahr für die öffentliche Gesundheit“ festgestellt wird. Für den Fall der abweichenden Entscheidung muss eine Klärung durch die Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) vorgenommen werden. Die Entscheidung soll innerhalb von 60 Tagen herbeigeführt werden. Gelingt dies nicht, wird ein Schiedsverfahren vor dem CHMP der EMA durchgeführt.¹⁷

15 Vgl. weitergehend hierzu: Kortland, Hermann in: Kügel, Wilfried/Müller, Rolf-Georg/Hofmann, Hans-Peter (Hrsg.), Arzneimittelgesetz, 2. Aufl. 2016, § 25b Rn. 1 ff.

16 Wenn ein Arzneimittel bereits im DCP oder MRP durchlaufen hat und in (weiteren) Mitgliedsstaaten zugelassen werden soll, ist zwingend ein weiteres MRP durchzuführen. Dieses Verfahren wird als Repeat-use procedure (RUP) bezeichnet. Hierzu: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), MRP, abrufbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zulassungsverfahren/MRP/node.html;jsessionid=3FD12009A83A5FD5F873F026A733ABF8.1_cid319.

17 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), MRP, abrufbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zulassungsverfahren/MRP/node.html;jsessionid=3FD12009A83A5FD5F873F026A733ABF8.1_cid319.

2.2.2. Dezentralisiertes Verfahren

Dem dezentralisierten Zulassungsverfahren geht keine Zulassung des Arzneimittels in einem EU-Mitgliedsstaat voraus. Vielmehr beantragt das Pharma-Unternehmen in mehreren Mitgliedsstaaten gleichzeitig die Zulassung für das neue Arzneimittel.¹⁸ Das Pharma-Unternehmen wählt einen RMS aus, der für die Durchführung des Verfahrens zuständig ist und innerhalb von 120 Tagen einen Bewertungsbericht erstellt und an die weiteren beteiligten Staaten sendet. Innerhalb von 90 Tagen wird das Arzneimittel auf Grundlage des Bewertungsberichts und der eingereichten Unterlagen bewertet. Danach stimmen die beteiligten Mitgliedsstaaten der Zulassung zu, es sei denn, es besteht aus deren Sicht eine „ernsthafte Gefahr für die öffentliche Gesundheit“. Auch im dezentralisierten Verfahren wird in diesem Fall die CMDh einberufen. Bleibt die Entscheidung aus, wird die Angelegenheit an den CHMP verwiesen. Die Entscheidung über die Zulassung trifft dann die Europäische Kommission auf der Grundlage der Einschätzung des CHMP.

Die nationalen Zulassungen werden nach dem Durchlaufen des Verfahrens und der nationalen Übersetzung der Texte für die Beschriftung der Verpackung, der Packungsbeilage und der Fachinformationen von den jeweiligen Staaten innerhalb von 30 Tagen erteilt.¹⁹

3. Nationales Zulassungsverfahren

Daneben besteht für die Pharma-Unternehmen die Möglichkeit der Durchführung eines nationalen Zulassungsverfahrens. Dieses wird von den Unternehmen dann gewählt, wenn das neue Arzneimittel allein auf dem deutschen Markt in den Verkehr gebracht werden soll, wofür eine Zulassung nach § 21 Abs. 1 AMG erforderlich ist.

3.1. Zuständigkeit für das Zulassungsverfahren

Besteht – wie oben erläutert – keine obligatorische Anwendung des zentralen Zulassungsverfahrens, so ergibt sich im nationalen Zulassungsverfahren die Behördenzuständigkeit aus der jeweiligen Produktart.²⁰ Rechtsgrundlage für die Zuständigkeitsfrage ist § 77 AMG:

Produktart	Zuständige Behörde
Humanarzneimittel und Homöopathika	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf nationaler Ebene/ EMA auf europäischer Ebene

18 European Medicines Agency, Das Europäische Arzneimittelregulierungssystem, 2016, S. 2, abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_de.pdf.

19 BfArM, DCP, abrufbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zulassungsverfahren/DCP/node.html>.

20 Ausführlich zu den Zuständigkeiten: Abrosius, Markus in: Fuhrmann, Stefan/Klein, Bodo/Fleischfresser, Andreas (Hrsg.), Arzneimittelrecht, 3. Aufl. 2020, § 6 Grundlagen des Zulassungsregimes nach dem AMG Rn. 231 ff.

Sera, Impfstoffe, Testallergene, Testsera,
Testantigen und Blutzubereitungen

Paul-Ehrlich-Institut

Tierarzneimittel

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmit-
telsicherheit

Für die hier behandelte Frage der Neuzulassung von Arzneimitteln ist im nationalen Verfahren das BfArM zuständig.

3.2. Zulassungspflicht

Eine Zulassungspflicht besteht nach § 21 Abs. 1 AMG grundsätzlich für das Inverkehrbringen von Fertigarzneimitteln im Sinne von § 4 Abs. 17 AMG.²¹ Der Begriff der Fertigarzneimittel ist in § 4 Abs. 1 AMG definiert. Die Zulassungspflicht stellt ein Verbot mit Zulassungsvorbehalt dar, sodass das Fertigarzneimittel erst in den Verkehr gebracht werden darf, wenn eine entsprechende Zulassung oder Genehmigung vorliegt.²²

3.3. Antragstellung und Antragsfähigkeit

Das Zulassungsverfahren wird mit der Einreichung des Antrags durch das pharmazeutische Unternehmen beim BfArM in Gang gesetzt. Der Zulassungsantrag ist nach § 21 Abs. 3 AMG schriftlich durch das pharmazeutische Unternehmen zu stellen.²³ Die Legaldefinition des pharmazeutischen Unternehmens findet sich in § 4 Abs. 18 AMG. Danach ist Unternehmer, wer (später) Inhaber der Zulassung oder Registrierung ist und unter seinem Namen ein Arzneimittel in den Verkehr bringt.²⁴

Das Unternehmen muss nach § 9 Abs. 2 AMG seinen Sitz in der Europäischen Union oder im Europäischen Wirtschaftsraum haben. Antragsteller können dabei sowohl natürliche als auch juristische Personen sein.²⁵ Wurde ein Arzneimittel durch mehrere Unternehmen gemeinsam hergestellt, so können entweder ein gemeinsamer Antrag oder mehrere gesonderte Anträge eingereicht werden, wenn das Arzneimittel unter unterschiedlichen Namen in den Verkehr gebracht werden

21 Daneben besteht nach § 35 Abs. 1 Nummer 2 AMG die Möglichkeit, die Zulassungspflicht auf andere Arzneimittel durch Rechtsverordnung auszudehnen, soweit es geboten ist, um eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Menschen und Tieren zu verhüten.

22 Dieners, Peter/Heil, Maria in: ders./Reese, Ulrich (Hrsg.), Handbuch des Pharmarechts, 1. Aufl. 2010, § 1 Grundlagen und Systematik des deutschen und europäischen Arzneimittelrechts Rn. 112.

23 Vgl.: BfArM, Hinweise zum Einreichen von Zulassungsanträgen beim BfArM, abrufbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zulassungsverfahren/National/zul-einr-zul-antr-neu.html>. Weitergehend zur Antragstellung: Wagner, Susanne A. in: Dieners, Peter/Reese, Ulrich (Hrsg.), Handbuch des Pharmarechts, 1. Aufl. 2010, § 6 Deutsches Zulassungssystem, Rn. 16.

24 Weitergehend zu den Pharmaunternehmen als Verantwortliche für das Inverkehrbringen nach § 9 AMG: Heßhaus, Matthias in: Spickhoff, Andreas (Hrsg.), Medizinrecht, 3. Aufl. 2018, AMG § 9 Rn. 1 ff.

25 Schraitle, Rose, in: Fuhrmann, Stefan/Klein, Bodo/Fleischfresser, Andreas (Hrsg.), Arzneimittelrecht, 3. Aufl. 2020, § 6 Grundlagen des Zulassungsregimes nach dem AMG Rn. 69.

soll.²⁶ Die Unternehmen haben dabei die von dem BfArM vorgegebenen Dokumente zu verwenden. Für den Zulassungsantrag ist im nationalen Verfahren das elektronische Antragsformular (eAF) auszufüllen.²⁷

3.4. Einzureichende Unterlagen

Die bei einem Vollantrag einzureichenden Unterlagen für Humanarzneimittel sind in § 22 und § 24 AMG festgelegt, welcher eine nationale Umsetzung der Art. 8 Abs. 3, Art. 10, 10a, 10a bzw. 11 der Richtlinie 2001/83/EG darstellt. Die Regelungen sind dabei abschließend.²⁸ Die Anforderungen an die Angaben und Unterlagen werden konkretisiert durch nationale Regelungen wie beispielsweise die Arzneimittelprüfrichtlinien, die auf Grund des § 26 AMG erlassen wurden²⁹, und europäische Regelungen wie das Europäische Arzneibuch und entsprechende Guidelines.³⁰

§ 22 Abs. 2 Satz 1 AMG sieht vor, dass „die Ergebnisse physikalischer, chemischer, biologischer oder mikrobiologischer Versuche und die zu ihrer Ermittlung angewandten Methoden (analytische Prüfung)“ eingereicht werden müssen, ferner die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche (präklinische Prüfungen) sowie die der klinischen Prüfung oder sonstigen ärztlichen Erprobung.³¹ Dabei stellt § 22 Abs. 2 AMG Satz 2 klar, dass die Ergebnisse so zu belegen sind, dass aus diesen Art, Umfang und Zeitpunkt der Prüfung ergeben. Zudem sind auch ungünstige oder abgebrochene Versuchsergebnisse beizufügen (§ 22 Abs. 2 AMG Satz 3 und 4).³²

Die sprachlichen Anforderungen an die Unterlagen regelt § 22 Abs. 1a AMG. Dieser sieht vor, dass die in § 22 Abs. 1 Nr. 1 bis 10 AMG erforderlichen Angaben und die nach Abs. 7 vorgesehenen Angaben für die Kennzeichnung, Packungsbeilage oder Fachinformationen in deutscher Sprache

26 Rehmann, Wolfgang, Arzneimittelgesetz (AMG), 5. Aufl. 2020, § 21 Rn. 15.

27 BfArM, Hinweise des BfArM zur Nutzung der der electronic application forms (eAF) seit dem 01.01.2016, Beitrag vom 9. Februar 2016, abrufbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/ZulassungsrelevanteThemen/eSubmission/hinweise_nutzung_eAF.html.

28 Rehmann, Wolfgang, Arzneimittelgesetz (AMG), 5. Aufl. 2020, § 22 Rn. 1.

29 Umfassend zu der Richtlinie: Clemens, Thomas/Wiegand, Britta in: Laufs, Adolf/Kern, Bernd-Rüdiger/Rehborn, Martin (Hrsg.), Handbuch des Arztrechts 5. Aufl. 2019, Rn. 44 ff.

30 Europäische Anforderungen finden sich in: Europäische Kommission, Volume 2B. Notice to Applicants. Medical products for human use, 2008, S. 8 ff., abrufbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_de; zu den konkretisierenden Ausführungen und kritisch hinsichtlich der Aussagekraft des § 22 AMG: Winnands, Simone in: Kügel, Wilfried/Müller, Rolf-Georg/Hofmann, Hans-Peter (Hrsg.), Arzneimittelgesetz, 2. Aufl. 2016, § 22 Rn. 4 ff.; ausführlich zu den Anforderungen der in § 22 Abs. 1 AMG aufgelisteten Unterlagen: Schraitle, Rose, in: Fuhrmann, Stefan/Klein, Bodo/Fleischfresser, Andreas (Hrsg.), Arzneimittelrecht, 3. Aufl. 2020, § 6 Grundlagen des Zulassungsregimes nach dem AMG, Rn. 70 ff.

31 Wagner, Susanne A. in: Dieners, Peter/Reese, Ulrich (Hrsg.), Handbuch des Pharmarechts, 1. Aufl. 2010, § 6 Deutsches Zulassungssystem, Rn. 24.

32 Wagner, Susanne A. in: Dieners, Peter/Reese, Ulrich (Hrsg.), Handbuch des Pharmarechts, 1. Aufl. 2010, § 6 Deutsches Zulassungssystem, Rn. 24.

beigefügt werden müssen. Die anderen Angaben oder Unterlagen können auch in englischer Sprache eingereicht werden.

Die Antragsunterlagen sind im Common Technical Document-Format (CTD) einzureichen. Dabei handelt es sich um ein vereinheitlichtes Dokumentenformat, welches die Formanforderungen in der Europäischen Union, den USA und in Japan für die meisten Einreichungen vorschreibt. Das Format besteht aus fünf Modulen, wobei ein Modul jeweils für bestimmte Unterlagen vorgesehen ist.³³ Aufgrund des großen Umfangs eines vollständigen Zulassungsantrags im CTD-Format ist eine Einreichung in der elektronischen Form des eCTD-Formats möglich.³⁴ Seit 2018 sollen in Umsetzung der HMA eSubmission Roadmap neue Zulassungsanträge auf Hinweis des BfArM sowie des PEI im nationalen Verfahren nur noch im eCTD Format eingereicht werden.³⁵

Damit eine Zulassungsprüfung durch das BfArM aufgenommen wird, ist erforderlich, dass die Unterlagen vollständig sind. Zur Überprüfung kann die Behörde nach § 25a AMG eine Vorprüfung durchführen, in welcher zunächst nur die Vollständigkeit der Unterlagen und eine ausreichende Prüfung des Arzneimittels in Augenschein genommen werden. Daneben wird auch in den Blick genommen, ob bereits ein anderes Verfahren in einem anderen EU-Mitgliedsstaat anhängig ist oder eine Zulassung bereits erteilt wurde. Die Vorprüfung ist ein eigenständiger Teil des Zulassungsverfahrens, die Kosten sind deshalb vom Antragsteller zu tragen.³⁶

3.5. Der Zulassungsbescheid

§ 25 AMG benennt die Voraussetzungen für einen Anspruch des pharmazeutischen Unternehmens auf die Erteilung einer Zulassung. Die Entscheidungsgrundlage für die Zulassungsbehörde regelt § 25 Abs. 5 AMG, wonach die Entscheidung auf den eingereichten Unterlagen sowie Sachverständigengutachten beruht. Daneben kann die zuständige Behörde nach § 25 Abs. 5

33 Vgl. ICH, M4 : The Common Technical Document, abrufbar unter: <https://www.ich.org/page/ctd>; kurze Inhaltsbeschreibungen der einzelnen Module: Europäische Kommission, Volume 2B. Notice to Applicants. Medical products for human use, 2008, S. 8 ff., abrufbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_de.

34 Einzelheiten zu dem Format: BfArM, Common Technical Document (eCTD), abrufbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/ZulassungsrelevanteThemen/eSubmission/eSubmission-eCTD.html>; aufgrund der hohen Anforderungen an die elektronische Form bietet das BfArM eine (kostenlose) technische Validierung an, über welche vorab überprüft werden kann, ob der Antrag den Vorgaben entspricht oder noch Nachbesserungen zu erfolgen haben: BfArM, Technische Validierung, abrufbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/ZulassungsrelevanteThemen/eSubmission/eSubmission-Validierung.html>.

35 Hierzu sowie weitere Hinweise zur elektronischen Einreichung: BfArM, eSubmission, abrufbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/ZulassungsrelevanteThemen/eSubmission/node.html>.

36 Rehmann, Wolfgang, Arzneimittelgesetz (AMG), 5. Aufl. 2020, Vorbemerkungen zu § 25a Rn. 3.

Satz 2 AMG eigene wissenschaftliche Erkenntnisse verwerten, Sachverständige beiziehen oder Gutachten anfordern.³⁷

Die Zulassung ist eine Einzelzulassung für den Einsatz an Erwachsenen, so dass sie auf das jeweils im Zulassungsbescheid aufgeführte Arzneimittel beschränkt ist.³⁸ Werden an dem zugelassenen Arzneimittel Änderungen im Sinne von § 29 AMG vorgenommen, so sind diese der Zulassungsbehörde unverzüglich anzuzeigen und in den Fällen des § 29 Abs. 3 AMG eine neue Zulassung zu beantragen.

Eine Versagung der Zulassung kann nur in den in § 25 Abs. 2 AMG aufgeführten Fällen erfolgen. Die Behörde entscheidet nach pflichtgemäßem Ermessen, ob die Zulassung aus einem der in § 25 Abs. 2 AMG aufgeführten Gründe versagt wird oder ob nach § 28 AMG eine Zulassung unter Auflagen gewährt wird.³⁹

Der Anspruch der pharmazeutischen Unternehmen bezieht sich nicht nur auf die Erteilung einer Zulassung, sondern auch auf eine Entscheidung in einem Zeitraum von sieben Monaten (§ 27 AMG). Eine Überschreitung der Regelfrist ist rechtswidrig, soweit diese nicht nach § 27 Abs. 2 AMG gehemmt ist.⁴⁰ Dies ist dann der Fall, wenn die Behörde nach § 25 Abs. 4 AMG dem Unternehmen die Möglichkeit zur Nachbesserung des Antrags und der Behebung von Mängeln gibt.⁴¹ Die Entscheidung der Behörde ergeht als Verwaltungsakt, so dass die allgemeinen verwaltungsrechtlichen Grundsätze Anwendung finden und gegen diesen der verwaltungsrechtliche Rechtsweg beschritten werden kann.⁴²

-
- 37 Kügel, Wilfried, in: ders./Müller, Rolf-Georg/Hofmann, Hans-Peter (Hrsg.), Arzneimittelgesetz, 2. Aufl. 2016, § 25 Rn. 150 ff.
- 38 Wagner, Susanne A. in: Dieners, Peter/Reese, Ulrich (Hrsg.), Handbuch des Pharmarechts, 1. Aufl. 2010, § 6 Deutsches Zulassungssystem, Rn. 85; zu den besonderen Schritten, die bei der Erprobung und Zulassung für Minderjährige beachtet werden müssen: vfa., So entsteht ein neues Medikament, Beitrag vom 7. Februar 2018, abrufbar unter: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/so-entsteht-ein-medikament.html>.
- 39 Hierzu und ausführlich zu den Versagungsgründen: Rehmann, Wolfgang, Arzneimittelgesetz (AMG), 5. Aufl. 2020, § 25 Rn. 3 ff.
- 40 Ausführlich zu den Gründen der Fristüberschreitung und der jeweiligen Rechtsfolgen: Rehmann, Wolfgang, Arzneimittelgesetz (AMG), 5. Aufl. 2020, Vorbemerkungen zu §§ 27 Rn. 2.
- 41 Krüger, Carsten in: Kügel, Wilfried/Müller, Rolf-Georg/Hofmann, Hans-Peter (Hrsg.), Arzneimittelgesetz, 2. Aufl. 2016, § 27 Rn. 15 f.
- 42 Ausführlich zur Rechtsnatur: Fleischfresser, Andreas, Markus in: Fuhrmann, Stefan/Klein, Bodo/ders. (Hrsg.), Arzneimittelrecht, 3. Aufl. 2020, § 7 Die Zulassungsentscheidung, Rn. 7 ff.

3.6. Kosten des nationalen Zulassungsverfahrens

Das Verfahren ist für die beantragenden Unternehmen kostenpflichtig gemäß § 33 Abs. 1 AMG.

Die zu erstattenden Auslagen werden in § 3 Abs. 5 Bundesgebührengesetz (BGebG)⁴³ definiert, auf den § 8 der Kostenordnung für die Zulassung von Arzneimitteln⁴⁴ verweist. Danach sind Auslagen nicht von der Gebühr umfasste Kosten, welche die Behörde für individuell zurechenbare öffentliche Leistungen im Einzelfall nach § 12 Abs. 1 oder 2 BGebG erhebt. Hierunter fallen gemäß § 12 BGebG beispielsweise die Kosten für Sachverständige oder Übersetzungen.

Die daneben anfallenden Gebühren orientieren sich an den Anforderungen nach § 33 Abs. 2 AMG. Bei der Höhe der Gebühren ist neben dem Kostendeckungsprinzip auch stets das Äquivalenzprinzip zu beachten, wonach die Höhe der Gebühren in einem angemessenen Verhältnis zum wirtschaftlichen Wert und Nutzen der Amtshandlung stehen muss.⁴⁵ Die Gebühr für die Zulassung eines neuen Arzneimittels ohne Bezugnahme und ohne Bewertung möglicher Umweltrisiken durch das Umweltbundesamt liegt derzeit bei 51.100 Euro.⁴⁶

43 Gesetz über Gebühren und Auslagen des Bundes (Bundesgebührengesetz – BGebG) vom 7. August 2013 (BGBl. I S. 3154), zuletzt geändert durch Art. 1 des Gesetzes vom 10. März 2017 (BGBl. I S. 417).

44 Kostenordnung für die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (AMG-Kostenverordnung – AMGKostV) vom 10. Dezember 2003 (BGBl. I S. 2510), zuletzt geändert durch Art. 1 der Verordnung vom 3. März 2015 (BGBl. I S. 195).

45 Vgl. zu den Prinzipien: Bundesverwaltungsgericht, Urteil vom 8. Dezember 1961 – BVerwG VII C 2/61 (Kassel).

46 Vgl. 1.1.1.2 des Gebührenverzeichnisses der AMGKostV.