

**Prüfstrategien von Arzneimitteln,
Lebensmitteln und Chemikalien**

Prüfstrategien von Arzneimitteln, Lebensmitteln und Chemikalien

Ein internationaler Vergleich

Herausgegeben von

H. P. Ferber, D. Henschler,
A. G. Hildebrandt, T. Lehnert



Walter de Gruyter
Berlin · New York 1989

Herausgeber

Ferber, H. P., Priv. Doz., Dr.
J. W. Goethe Universität
Abteilung für Experimentelle
Anästhesie
ZAW
Theodor-Stern-Kai 7
D-6000 Frankfurt

Hildebrandt, A. G., Prof., Dr.
Bundesgesundheitsamt
Institut für Arzneimittel
Seestraße 10
D-1000 Berlin 65

Henschler, D., Prof., Dr.
Universität Würzburg
Institut für Pharmakologie und
Toxikologie
Versbacher Straße 9
D-8700 Würzburg

Lehnert, Toni, Dr.
Bundesgesundheitsamt
Institut für Arzneimittel
Seestraße 10
D-1000 Berlin 65

© Copyright 1989 by Walter de Gruyter & Co., Berlin 30.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlags reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden. Printed in Germany.

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen (Programme, Verfahren, Mengen, Dosierungen, Applikationen etc.) mit Autoren bzw. Herausgebern große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzdrukken. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren bzw. Herausgeber und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Satz: Arthur Collignon GmbH. — Druck: Ratzlow-Druck, Berlin. — Bindung: Lüderitz & Bauer GmbH, Berlin.

Autorenverzeichnis

Bass, R., Prof. Dr., Bundesgesundheitsamt, Institut für Arzneimittel, Seestr. 10, D-1000 Berlin 65

Bulling, E., Dr., Bundesgesundheitsamt, Institut für Veterinärmedizin, Thielallee 88–92, D-1000 Berlin 33

Elbers, R., Dr., Bundesgesundheitsamt, Institut für Arzneimittel, Seestr. 10, D-1000 Berlin 65

Gottmanns, H., Dr., Bundesgesundheitsamt, Institut für Veterinärmedizin, Nordufer 28, D-1000 Berlin 65

Grosdanoff, P., Dr., Bundesgesundheitsamt, Institut für Arzneimittel, Seestr. 10, D-1000 Berlin 65

Grunow, W., Dr., Bundesgesundheitsamt, Max-von-Pettenkofer-Institut, Thielallee 88–92, D-1000 Berlin 33

Hildebrandt, A. G., Prof. Dr., Bundesgesundheitsamt, Institut für Arzneimittel, Seestr. 10, D-1000 Berlin 65

Kayser, D., Dr., Bundesgesundheitsamt, Max-von-Pettenkofer-Institut, Thielallee 88–92, D-1000 Berlin 33

Kroker, R., Priv. Doz., Dr., Bundesgesundheitsamt, Institut für Veterinärmedizin, Nordufer 20, D-1000 Berlin 65

Lehmann, B., Dr., Bundesgesundheitsamt, Institut für Arzneimittel, Seestr. 10, D-1000 Berlin 65

Lehnert, T., Dr., Bundesgesundheitsamt, Institut für Arzneimittel, Seestr. 10, D-1000 Berlin 65

Lingk, W., Dr., Bundesgesundheitsamt, Max-von-Pettenkofer-Institut, Thielallee 88–92, D-1000 Berlin 33

Pittner, H., Dr., Bundesanstalt für experimentell-pharmakologische und balneologische Untersuchungen, Währinger Str. 13 a, A-1090 Wien

Plattner, E., Dr., Dipl. Ing., Bundeskanzleramt, Radetzkystr. 2, A-1031 Wien

VI Autorenverzeichnis

Riedl, K., Dr., Mag., Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft, Stubenring 1, A-1010 Wien

Roll, R., Dr., Bundesgesundheitsamt, Max-von-Pettenkofer-Institut, Thielallee 88–92, D-1000 Berlin 33

Russ, K., Prof. Dr., Bundesanstalt für Pflanzenschutz, Trunnerstr. 5, A-1020 Wien

Schmidt, V., Dr., Bundesgesundheitsamt, Institut für Arzneimittel, Seestr. 10, D-1000 Berlin 65

Schober, W., Dr., Bundesministerium für Umwelt, Jugend und Familie, Radetzkystr. 2, A-1030 Wien

Schuster, J., Dr., Bundesgesundheitsamt, Institut für Arzneimittel, Seestr. 10, D-1000 Berlin 65

Spanninger, G., Mag., Bundeskanzleramt, Radetzkystr. 2, A-1031 Wien

Inhalt

I. Rahmenbedingungen

<i>R. Bass, R. Elbers, A. G. Hildebrandt</i> Rahmenbedingungen inhaltlicher und administrativer Art (Bundesrepublik Deutschland)	3
--	---

<i>G. Spanninger</i> Arzneimittelzulassung in Österreich	11
---	----

II. Vergleichende Darstellungen

17

<i>R. Bass</i> Arzneimittelgesetz (Bundesrepublik Deutschland)	19
--	----

<i>H. Pittner</i> Arzneimittelgesetz (Österreich)	31
---	----

<i>R. Kroker, H. Gottmanns</i> Zur Problematik der Rückstandsbeurteilung von Tierarzneimitteln unter dem spezifischen Aspekt der Prüfung der sekundären Bioverfügbarkeit	33
--	----

<i>D. Kayser</i> Das Chemikaliengesetz als Instrument zum Schutz der menschlichen Gesundheit vor gefährlichen Stoffen (Bundesrepublik Deutschland)	41
---	----

<i>W. Schober</i> Stoffprüfungen nach dem Österreichischen Chemikaliengesetz	51
---	----

<i>W. Lingk</i> Pflanzenschutzmittel (Bundesrepublik Deutschland)	55
---	----

<i>K. Russ</i> Möglichkeiten der Beurteilung von Pflanzenschutzmitteln hinsichtlich der Ökotoxizität (Österreich)	63
--	----

VIII Inhalt

W. Grunow

Strategien der toxikologischen Prüfung im Rahmen des Lebensmittel-
und Bedarfsgegenständegesetzes
(Bundesrepublik Deutschland) 73

E. Plattner

Toxikologische Prüfstrategien für Stoffe nach dem österreichischen
Lebensmittelgesetz 81

R. Roll

Sonstige Gesetzesvorhaben
(Bundesrepublik Deutschland) 85

K. Riedl

Zusatzstoffe und Schadstoffe in Futtermitteln, Schadstoffe in Dünge-
mitteln – eine rechtliche Betrachtung 97

III. Toxikologische Prüfstrategien in der Diskussion 109

Rundtischgespräch 111

IV. Besondere Toxizitätsprüfungen bei Arzneimitteln 129

B. Lehmann, P. Grosdanoff

Vorstellungen über die Prüfung von sogenannten sicherheitspharma-
kologischen Aspekten 131

Diskussion 136

T. Lehnert

Vorstellungen zur Prüfung von Antibiotika 137

Diskussion 148

V. Schmidt

Vorstellung zur Prüfung von Zytostatika 149

Diskussion 153

B. Lehmann, P. Grosdanoff

Vorstellungen zur Prüfung am Auge und von Ophthalmologika 157

Diskussion 161

T. Lehnert

Vorstellungen zur Prüfung von Dermatika 163

Diskussion 173

V. Schutz des Lebens	175
<i>E. Bulling</i>	
Tierschutz und Verbraucherschutz – im Widerspruch?	177
<i>J. Schuster</i>	
Der „Menschen-Versuch“ in der Diskussion	183
Diskussion	191

I Rahmenbedingungen

Rahmenbedingungen inhaltlicher und administrativer Art (Bundesrepublik Deutschland)

R. Bass, R. Elbers, A. G. Hildebrandt

Die vorhandenen, anzupassenden oder noch zu entwickelnden Gesetze zum Vollzug des Gesundheits- und Umweltschutzes zeigen für die Bundesrepublik Deutschland und für die Republik Österreich eine ganze Reihe von Ähnlichkeiten und Gemeinsamkeiten auf, deren Darstellung und Diskussion Anlaß zu diesem Symposium gibt. In diesem Beitrag sollen die – noch junge – Geschichte und die Entwicklung des bundesdeutschen Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts von 1976 (BGBl. I, S. 2445 ff.) dargestellt und einige Beispiele typischer Abläufe beschrieben werden.

Zwei Gründe können zu Recht als ursächlich für diese Neuordnung bezeichnet werden. Zum einen machte die Umsetzung der ersten pharmazeutischen Richtlinie der Europäischen Gemeinschaft (R. L. 65/65/EWG) die Aufgabe der seit 1961 geltenden Registrierpflicht für Arzneyspezialitäten zugunsten einer Genehmigung (Zulassung) erforderlich. Als Kriterien hierfür waren eine präventive Kontrolle anhand vom pharmazeutischen Unternehmer einzureichender und vom Bundesgesundheitsamt (BGA) modellhaft zu überprüfender Unterlagen zu Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität einzuführen. Zum anderen war es notwendig, die Verbotskriterien für auf dem Markt befindliche Arzneimittel an modernes Recht anzupassen. Das führte weg vom Kriterium der Eignung, unter den besonderen Umständen des Einzelfalles schädliche Wirkungen hervorzurufen, und hin zu dem Kriterium des begründeten Verdachts, unverträgliche Nebenwirkungen auszulösen.

Neben diesen Neuerungen traten 1978 eine Reihe weiterer Änderungen in Kraft, von denen die Gefährdungshaftung – neben den bereits beschriebenen Änderungen – eine überfällige Konsequenz aus der Thalidomid-Katastrophe darstellt. Desweiteren sind als bedeutend die Einführung der Risikoüberwachung von zugelassenen Arzneimitteln und der Schutz des Menschen vor Aufnahme und bei der klinischen Prüfung zu nennen.

Die bislang erfolgten drei Novellierungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) 1976 dienten entweder weiteren Anpassungen an geltendes EG-Recht, der

Verdeutlichung ursprünglicher Intentionen durch Abänderung bestehender und Einführung neuer Tatbestände oder Verfahrensvereinfachungen.

Die erste Novellierung (1983 – BGBl. I, S. 169 ff.) betrifft hauptsächlich Maßnahmen zur Reduzierung des Mißbrauchs von Tierarzneimitteln (sog. Grauer Markt). Daneben wird pharmazeutischen Unternehmen die Möglichkeit geschaffen, bei als zugelassen geltenden Arzneimitteln des Altmarktes aus Gründen der Arzneimittelsicherheit ohne vorherige Neuzulassung Wirkstoffe in ihrer Menge zu reduzieren oder herauszunehmen.

Die zweite Novellierung (1986 – BGBl. I, S. 1296 ff.) brachte neben der bereits existierenden Packungsbeilage zur Information für den Patienten zusätzlich die Information für Fachkreise zur speziellen Unterrichtung des Arztes. Zwar wurde es so leichter, Patient und Arzt in der jeweils angemessenen Ausdrucksweise zu informieren, jedoch stellte sich der erforderliche Aufwand zur nachträglichen Erstellung der Fachinformation für bereits bestehende Zulassungen durch die pharmazeutischen Unternehmer und ihre Anerkennung durch das BGA als kaum zu bewältigender Aufwand heraus. Hinzu kommen derzeit Probleme bei dem Wunsch auf, getrennte Informationen für Patient und Arzt auch für die Arzneimittel einzuführen, die ein Zulassungsverfahren bzw. Nachzulassungsverfahren noch nicht durchlaufen haben.

In der 2. Novelle wurde auch die Anzeigepflicht für jeden Verdachtsfall einer aufgetretenen Neben- oder Wechselwirkung eingeführt, um so zu einer effektiveren Risikoüberwachung zu kommen. Bereits 1987 hat Schnieders [1] darauf hingewiesen, daß eine noch so vollständige Mitteilung von Nebenwirkungen keine wirksame Gefahrenabwehr erlaubt, solange die zur Häufigkeitsabschätzung erforderlichen Absatzdaten nicht routinemäßig vorgelegt werden müssen. Um dem Arzt und dem pharmazeutischen Unternehmer deutlicher als bisher kenntlich zu machen, welche der beobachteten Verdachtsfälle sinnvollerweise dem BGA gemeldet werden sollten, wird wohl eine weitere Novellierung erforderlich sein. Das BGA meldet die gesammelten und ausgewerteten Nebenwirkungsberichte periodisch an die WHO.

Die 2. Novelle hat weiter eine ganze Reihe an Veränderungen gebracht, die hier nur aufgelistet werden sollen; ausführlichere Hinweise finden sich in den einschlägigen Standardwerken wie von Schnieders u. Mecklenburg [1] und dem AMG-Kommentar [2]:

- offenes Verfalldatum (EG-Recht);
- Begründungspflicht für den positiven Beitrag jedes arzneilich wirksamen Bestandteiles einer fixen Arzneimittelkombination (EG-Recht);
- Änderung der Kompetenzen bei Änderungen bestehender Zulassungen;
- Einführung des Stufenplanbeauftragten beim pharmazeutischen Unternehmer;

- Regelung der Zweitmelderproblematik (unter Schaffung einer neuen Problematik);
- gewisse Neuregelungen zur klinischen Prüfung (ohne das in anderen Ländern geltende Zulassungsverfahren zur Aufnahme klinischer Prüfungen einzuführen); u. a. m.

Die dritte Novellierung (1988, BGBl. I, S. 1050 ff.) hatte zum Ziel, den zeitlich mit der zweiten Novellierung zusammenfallenden und seitdem kontinuierlich zunehmenden Antragsstau abzubauen. Sofern es sich um Anträge von Arzneimitteln mit solchen bekannten Stoffen handelt, die mit denen in bereits zugelassenen Arzneimitteln hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit identisch sind, verbleibt die Überprüfung der Qualität. Diese Prüfung der Qualität wird auf externe Sachverständige („Gegensachverständige“), die vom BGA berufen werden, übertragen, sofern die Anträge bis zum 29. 2. 1988 eingereicht waren. Die bekannten Stoffe, bei denen durch „Nicht-Identität“ des Fertigarzneimittels (z. B. andere Zusammensetzung oder andersartige Darreichungsform) Bioverfügbarkeitsprobleme zu erwarten sind, werden vom BGA mit Hilfe einer ad hoc-Kommission ermittelt und bekannt gemacht. Wenn das Sachverständigengutachten nach § 24 AMG und das Gutachten des „Gegensachverständigen“ die Qualität (und eine adäquate Bioverfügbarkeit) bestätigen, soll das BGA eine positive Zulassungsentscheidung treffen. Diese Regelung soll eine nicht unbeträchtliche Zahl der inzwischen über 9000 beim BGA zu bearbeitenden Zulassungsverfahren beschleunigt abwickeln helfen. Weiter ist eine Beschleunigung schließlich dadurch zu erwarten, daß das BGA für alle wirkstoffgleichen Arzneimittel einen einheitlichen Wortlaut für Kennzeichnung, Packungsbeilage und Fachinformation als Auflage anordnen kann. Diese Maßnahme dient gleichermaßen dem Verbraucher- (Patienten-) schutz.

Im übrigen wurde mit der 3. Novelle eine Spezifizierung zum Schutz von Daten des Erstantragsstellers bzw. zu ihrer Verwendbarkeit durch weitere Antragsteller angestrebt, jedoch (anhängige Rechtsstreitigkeiten) wohl noch nicht erreicht.

Die *Durchführung des Arzneimittelgesetzes* in der Bundesrepublik Deutschland ist gekennzeichnet durch die jeweiligen Kompetenzen des Bundes und der Länder.

Der *Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit* (BMJFFG) erläßt Rechtsverordnungen (z. B. über Verwendung, Einschränkung oder Verbot bestimmter Stoffe, über die Anwendung ionisierender Strahlen, über Warnhinweise, über Standardzulassungen, über Verschreibungspflicht, u. a. m.), Verwaltungsvorschriften (z. B. Arzneimittelprüfrichtlinie nach § 26 AMG – liegt als Entwurf vor) sowie Stufenplan nach § 63 AMG, allgemeine

Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des AMG nach § 82 AMG u. a. m. und regelt gewisse zwischenstaatliche Beziehungen.

In die Zuständigkeit der *Bundesoberbehörden* (BGA und Paul-Ehrlich-Institut – PEI) fallen die Zulassung, d. h. die Prüfung der eingereichten Unterlagen, bzw. die Versagung einer Zulassung, die Anordnung von Auflagen zur Zulassung (Kennzeichnung, Packungsbeilagen und Fachinformationen, Anordnung zur Durchführung weiterer Untersuchungen nach Erteilung der Zulassung), Entgegennahme von Änderungsanzeigen, Rücknahme, Widerruf oder Ruhen der Zulassung, Verlängerung der Zulassung, u. a. m., die Registrierung homöopathischer Arzneimittel, Aufbewahrung durch den pharmazeutischen Unternehmer vor Aufnahme der klinischen Prüfung hinterlegter vorklinischer Prüfungsunterlagen, Entgegennahme und Auswertung des Erfahrungsberichtes für ein neues Arzneimittel (üblicherweise zwei Jahre nach Zulassung), sowie die Erfassung und Bewertung von Verdachtsfällen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen usw. und die Einleitung und Koordinierung von Maßnahmen im Rahmen des Stufenplanes.

In die Zuständigkeit der *Landesgesundheitsbehörden* (meist den Regierungspräsidien bzw. den Bezirksregierungen übertragen) fallen die pharmazeutischen Unternehmer, die ihren Sitz im Bereich dieser Behörde haben. Die Landesbehörden entscheiden über die Herstellungserlaubnis, überwachen den Arzneimittelverkehr (vom Hersteller bis zum Handeltreibenden), führen Inspektionen im Rahmen des Im- und Exportes von Arzneimitteln (PIC/GMP/GLP) durch und erteilen die entsprechenden Zertifikate. Im Rahmen der Neuregelung sind die Landesbehörden auch für die Überwachung der klinischen Prüfung zuständig.

Aus der Beschreibung der Tätigkeiten und Aufgaben der Bundesoberbehörden und der Landesbehörden wird die teilweise Überschneidung in der Wahrnehmung deutlich. Zum einen soll sichergestellt werden, daß die Spezialkenntnisse der Behörden vor Ort sinnvoll genutzt werden, zum anderen haben die Bundesoberbehörden in landesübergreifenden Fragen der Arzneimittelzulassung und des -verkehrs ihre vornehmlichen Aufgaben, wobei die durchzuführenden Maßnahmen oft in die Kompetenz der Länder fallen. Länder und Bund kooperieren in der Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamten des Bundes und der Länder (AGLMB). Dies sollte dazu führen, daß Inspektionen nach bundeseinheitlichen Kriterien durchgeführt werden.

Bei der Arzneimittelzulassung und der Überwachung des Arzneimittelverkehrs sind die *Bundesoberbehörden* (PEI für Sera, Impfstoffe, Testallergene, Testsera und Testantigene, BGA für alle übrigen Arzneimittel – wobei sich die heute modernen gentechnologisch hergestellten monoklonalen Antikörper fast im „Niemandland“ zwischen den Behörden bewegen) jedoch nicht nur an die

Landesgesundheitsbehörden gekoppelt, sondern durch geltendes EG-Recht gebunden. So sind alle in Kraft tretenden Neuerungen der EG in nationales Recht zu übernehmen – ins AMG, in nationale Richtlinien oder Verwaltungsvorschriften oder auch durch interne oder behördenübergreifende Verfahrensanweisungen in die tägliche Verwaltungspraxis (dabei sind die von der EG gesetzten Fristen zu beachten). Mit der Zielsetzung eines gemeinsamen Arzneimittelmarktes stehen noch Regeln aus, die in den nächsten Jahren zu erwarten sind. Während der Schwerpunkt der EG-Aktivitäten neben Kompetenzregelungen bislang bei der Schaffung und Anwendung von Prüf- und Verfahrensregeln zur Handhabung der eingereichten Unterlagen als Voraussetzung gleicher Zulassungsentscheidungen durch mehrere Mitgliedsstaaten lag, sind in der nahen Zukunft nach Abschluß der Meinungsbildung der Kommission der EG Entscheidungen zu erwarten, die eine gemeinsame Zulassungsentscheidung zum Ziel haben. Dies wird auch dadurch angestrebt, daß die in einem Mitgliedsstaat getroffene Entscheidung in den anderen Mitgliedsstaaten ohne umfangreiche neue Überprüfung der Unterlagen übernommen wird. Als abgeschlossen können diese Aktivitäten wohl erst dann gelten, wenn die Zulassungsbedingungen, bis hin zur vorgeschriebenen Information von Arzt und Patient harmonisiert, d. h. inhalts- und weitgehend textgleich sind. Ein erstes Beispiel liegt mit Roaccutan^R vor.

Nach und in Ergänzung/Erweiterung der Richtlinie 65/65/EWG entstanden eine Reihe weiterer Richtlinien und Empfehlungen des Rates. Sie sollen im folgenden kurz beschrieben werden.

Die Richtlinie 65/65/EWG führte zu einer Harmonisierung auf der Ebene der nationalen Arzneimittelgesetze hinsichtlich der heranzuziehenden Kriterien Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität als Voraussetzung zum öffentlichen Gesundheitsschutz bei der Produktion und Inverkehrbringung von (Fertig-)Arzneimitteln. Mit der Richtlinie 75/319/EWG (Ergänzung durch die Richtlinie 83/570/EWG) wurde das Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) installiert, in dem die Vertreter der Mitgliedsstaaten gemeinsam mit der Kommission der EG Verfahren zur Harmonisierung des Arzneimittelmarktes entwickeln und anwenden. Dafür war zunächst das „*Mehrstaaten*system“ entwickelt worden. Danach kann, sofern die Zulassung für das Fertigarzneimittel (d. h. *nicht* für in der Bundesrepublik Deutschland registrierte oder als zugelassen geltende Arzneimittel, sondern nur für ab 1978 zugelassene Fertigarzneimittel) in einem Mitgliedsstaat vorliegt, ein Zulassungsantrag in mindestens zwei (anfänglich mindestens fünf) weiteren Mitgliedsstaaten gestellt werden, der die bei Erstantragstellung beigefügten Unterlagen ebenso wie die Sachverständigengutachten und den Zulassungsbescheid zu enthalten hat. Inzwischen ist angeregt worden, daß die Behörde des erstzulassenden Landes *in jedem Fall* einen Bewertungsbericht erstellt und

damit die Zulassungsfähigkeit des Arzneimittels zum Zeitpunkt der Antragstellung in den weiteren Staaten in Form einer Bewertung dokumentiert. Sofern die rechtlichen Voraussetzungen geschaffen werden, ohne Bearbeitung der kompletten Unterlagen zu einer Zulassungsentscheidung zu kommen, soll dies den weiteren Staaten die Bearbeitung des Antrages erleichtern. Die bislang erforderliche komplette Neubearbeitung des Antrages in mehreren Staaten hat bislang praktisch ausnahmslos zu „begründeten Einwänden“ geführt, die die Einschaltung des CPMP, ein aufwendiges Verfahren, erforderlich machten. Damit ist auch die Einhaltung der vorgegebenen Fristen (die sich allerdings nicht um die nach Abschluß des Verfahrens zu erteilende Zulassung und die Zulassungsbedingungen „kümmert“) nicht mehr zu garantieren. Trotzdem kam es in den meisten Fällen schließlich ebenfalls zu positiven Zulassungsentscheidungen, allerdings unter veränderten Bedingungen.

Das Mehrstaatenverfahren wurde 1987 (Richtlinie 87/22/EWG) durch das „Konzertierungsverfahren“ ergänzt. Hier sind zwei Neuerungen hervorzuheben. Erstens gilt diese Richtlinie für technologisch hochwertige und für biotechnologisch (gentechnologisch) hergestellte Arzneimittel, um für diese Arzneimittel einen möglichst gleichzeitig einsetzenden Schutz vor Nachahmern zu garantieren (in den meisten Mitgliedsstaaten 10 Jahre). Zweitens wird dieses Verfahren auf solche Anträge der genannten Arzneimittelgruppen angewandt, für die bisher in keinem Mitgliedsstaat eine Zulassung erteilt wurde (in diesen Fällen kann natürlich das Mehrstaatenverfahren benutzt werden). In den wenigen bisherigen Verfahren zeigte sich, daß die Rolle des Rapporteurs zwar zu einer besseren und sachverständigeren Bearbeitung der Anträge, quasi unter Ausschaltung der Kommission, führt, jedoch nach wie vor alle beteiligten Staaten ihre eigene Bearbeitung vornehmen, und die Mängel anschließend im CPMP zu einer Opinion zusammenstellen. Eine deutliche Arbeitserleichterung ist also noch nicht festzustellen.

Mit der Richtlinie 75/318/EWG (ergänzt durch 83/570/EWG und 87/19/EWG) wurde die Grundlage für die Definition und Anforderung der Untersuchungsergebnisse aus den Bereichen Qualität (physikochemische, biologische oder mikrobiologische Eigenschaften), Sicherheit (pharmakologische, pharmakokinetische und toxikologische Prüfung) und Wirksamkeit (klinische Untersuchungen) für im Raum der EG eingereichte Anträge auf Zulassung als (Fertig-) Arzneimittel geschaffen. Über Empfehlungen des Rates kommt es zu „Hinweisen für die Prüfungen von ...“ („Notes for Guidance on ...“ und „Notes to Applicants on ...“). Etliche Entwürfe liegen z. T. fertig vor, weitere werden fertiggestellt oder sind geplant. Zur Zeit wird angestrebt, diese Empfehlungen direkt vom CPMP aussprechen zu lassen, um damit die Anforderungen an die Arzneimittelzulassung flexibler an den Stand von Wissenschaft und Technik anpassen zu können.

Für die Erledigung dieser Aufgaben benutzt das CPMP eine Reihe von nachgeordneten Arbeitsgruppen (Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit und biotechnologische Qualität). Eine aktuelle Bearbeitung von Teilaspekten von Zulassungsanträgen (bisher nur aus dem „Konzertierungsverfahren“) findet bisher allein in der „Working Party on Biotechnological Quality“ statt. Hier existieren also noch gewaltige Harmonisierungsreserven.

Mit der Richtlinie 87/21/EWG wurden die Voraussetzungen für einen harmonisierten Zweitmelderschutz und mit der Richtlinie 87/20/EWG die Voraussetzungen für die EG-weite Einführung der „Guten-Labor-Praxis“ – GLP – geschaffen.

Eine weitere Arbeitsgruppe des CPMP (Working Party on Assessment Reports) überarbeitet z. Z. die 1985 erschienene „Notice to Applicants“, die allen Antragstellern die erforderlichen administrativen und wissenschaftlichen Hinweise gibt, die sich aus dem europäischen Regelwerk ergeben und die vor/bei Antragstellung auf Zulassung als Arzneimittel nach einem EG-Verfahren zu beachten und einzuhalten sind. Von besonderer Bedeutung ist dabei, daß sich alle Mitgliedsstaaten verpflichtet haben, die Inhalte der „Notice to Applicants“ zur Grundlage ihrer nationalen Zulassungsverfahren zu machen. Auf Erleichterungen bei den Sprachregelungen sei hier nur hingewiesen.

Gegenwärtig wertet die Kommission der EG alle eingegangenen nationalen Stellungnahmen zur möglichen Weiterentwicklung der kommunitären Zulassungssysteme in Hinsicht auf den einheitlichen Markt 1992 aus. Dabei standen sich zwei Richtungen gegenüber. Zum einen wird die Fortentwicklung der „Gegenseitigen Anerkennung“ nationaler Zulassungen angestrebt, zum anderen werden Vorteile in der Schaffung einer EG-zentralen Stelle gesehen, die entweder beim „Pharmazeutischen Komitee“, beim CPMP oder einer neu zu bildenden Behörde angesiedelt werden könnte. Die Bundesrepublik Deutschland hat sich eindeutig für eine Fortentwicklung des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung ausgesprochen. Da dabei gleichzeitig eine Stärkung des CPMP mit verbindlichen Regelungskompetenzen in Ausnahmefällen notwendig ist, wird sich eine Lösung, die sinnvollerweise zentrale und periphere Aspekte berücksichtigt, durchsetzen.

Das Arzneimittelinstitut des BGA ist nicht nur durch nationale und EG-europäische Gesetze und Regeln gebunden, sondern auch durch das „Pharmaceutical Evaluation Report“ – PER – System der Länder der Kleinen Freihandelszone (EFTA). Durch den Beitritt inzwischen auch weiterer Zulassungsbehörden anderer EG-Staaten kommt es zu einer zunehmenden Überschneidung und Vereinheitlichung der Arzneimittelzulassungssysteme aller EG- und EFTA-Staaten. Auf Details des PER-Verfahrens wird im Folgebeitrag von Herrn Spaninger eingegangen werden.

Weiterhin ist die Bundesrepublik Deutschland – federführend über das BMJFFG – in die „Pharmaceutical Inspection Convention“ – PIC – eingebunden. Dieses Abkommen, an dem auch COMECON- und nicht-europäische Staaten teilnehmen, nimmt überwiegend Aufgaben der „Guten-Herstellungs-Praxis“ – GMP – wahr. In der Bundesrepublik fällt die Durchführung der erforderlichen Inspektion den Ländern zu (siehe dort).

Nachrangig gegenüber EG, EFTA, WHO und PIC stehen die trotzdem als äußerst wichtig zu bezeichnenden internationalen Beziehungen auf allen Gebieten der Arzneimittelzulassung und des Arzneimittelverkehrs, z. B. mit den USA und Japan und auch über die ICDRA (International Conference of Drug Regulatory Agency). Zum Teil bestehen hier bereits Abkommen über die gegenseitige Anerkennung auf Teilgebieten (z. B. mit Japan: PIC/GMP und GLP, mit USA: GLP), z. T. sind entsprechende Abkommen in Vorbereitung (z. B. GMP mit den USA).

Bei aller internationaler Ausrichtung der Aufgaben und Arbeiten des Arzneimittelinstitutes des BGA ist es uns ein besonderes Anliegen, auf die parallelen Entwicklungen zur Gesetzgebung im präventiven Gesundheits- und Verbraucherschutz (und den teilweise entgegenstehenden Tendenzen, z. B. im Tierschutz) zwischen der Republik Österreich und der Bundesrepublik Deutschland hinzuweisen. Dies hat sich zuletzt besonders deutlich beim Arzneimittelgesetz gezeigt. Wir hoffen, daß der geringe zeitliche Erfahrungsvorsprung der österreichischen Gesetzgebung beim Chemikaliengesetz, ebenso wie beim Arzneimittelgesetz, eine kleine Hilfestellung sein kann. Inzwischen sehen wir fast neidvoll auf in Österreich bereits existierende oder geplante Regelungen, z. B. bei der Vorlagepflicht vorklinischer Unterlagen durch Zweitanmelder und der Schaffung abgekürzter Zulassungsverfahren aufgrund der Teilnahme an Mehrstaatenverfahren. Zum Schluß möchten wir die besonders guten persönlichen Beziehungen zwischen Mitarbeitern der nationalen Behörden/Ministerien hervorheben, der „kleine Dienstweg“ hat sich oft gelohnt. Namentlich möchten wir, statthaltend für andere, Frau wkl. Hofrat Dr. Inge Eichler, die inzwischen in den Ruhestand getreten ist, für ihr bezauberndes Wesen und die hervorragende Zusammenarbeit danken.

Literatur

- [1] Schnieders, B., R. Mecklenburg et al.: Zulassung und Nachzulassung von Arzneimitteln. Verfahren und Entscheidungskriterien nach dem Arzneimittelgesetz. Internationale Vereinbarungen, Aesopus Verlag, Basel. 1987.
- [2] Arzneimittelrecht. Kommentar. Kloesel, A., W. Zyran, fortgeführt von K. Feiden und H. J. Pabel. 3. völlig neu bearbeitete Auflage. März 1988. Deutscher Apotheker Verlag.

Arzneimittelzulassung in Österreich

G. Spanninger

Die Zulassung von Arzneispezialitäten wurde durch das Arzneimittelgesetz (BGBl. Nr. 185/1983) einer umfassenden Neuregelung unterzogen. Die Zulassung von „pharmazeutischen Spezialitäten“ hat in Österreich lange Tradition. Die ältesten Verordnungen zur Regelung des Spezialitätenwesens wurden vor rund 100 Jahren erlassen. Der Zweck dieser Verordnungen war, gesundheitsgefährdende Produkte, deren Zusammensetzung oft unbekannt oder wechselhaft war und ihre damals teilweise „marktschreierische“ Ankündigung (Werbung) unter strenge Kontrolle zu bringen. In einer Verordnung des Ministeriums des Inneren aus dem Jahre 1894 wurde erstmalig der Begriff „pharmazeutische Spezialität“ verwendet. Nach den damals geltenden Bestimmungen, die im wesentlichen denen der durch das Arzneimittelgesetz 1984 außer Kraft gesetzten Spezialitätenordnung glichen, wurde im Jahre 1920 die Registernummer 1 vergeben. Bereits seit diesem frühen Zeitpunkt hat Österreich ein Zulassungs- bzw. Kontrollsystem, das unser Land vor weitreichenden Arzneimittelzwischenfällen bewahren konnte.

Dennoch war es notwendig, die doch schon sehr betagten gesetzlichen Bestimmungen einer Revision zu unterziehen, um mit der raschen Entwicklung der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften Schritt halten zu können und auch das stark expandierende Angebot an Arzneimitteln entsprechend zu berücksichtigen.

Das Zulassungsverfahren war also durchaus keine Neuerung des Arzneimittelgesetzes. Neu allerdings war der Umfang der Produkte, die der Zulassung unterliegen und die weitaus umfangreichere und exaktere Regelung hinsichtlich der Unterlagen, die einem Zulassungsantrag anzuschließen sind.

Vor allem folgende Arzneispezialitäten wurden durch das Arzneimittelgesetz in Österreich erstmalig der Zulassung unterworfen:

- homöopathische Arzneispezialitäten,
- apothekeneigene Arzneispezialitäten,
- Sera, Vakzine, Toxine, Bakterienpräparate etc.,
- Fütterungsarzneimittel,
- radioaktive Arzneispezialitäten.