

**Mitteilung der Kommission über die gemeinschaftlichen Zulassungsverfahren für Arzneimittel**

(98/C 229/03)

**EINLEITUNG**

Im Rahmen der Gesamtstrategie zur Schaffung eines europäischen Binnenmarkts für Arzneimittel wurden eine Reihe von neuen Verfahren für die Erteilung von Arzneimittelzulassungen eingeführt. Am 1. Januar 1995 traten zwei neue Verfahren für die Zulassung von Human- und Tierarzneimitteln in Kraft. Die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates legte Gemeinschaftsverfahren für die Zulassung von Human- und Tierarzneimitteln (das sogenannte „zentralisierte“ Verfahren) fest und schuf eine Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA) <sup>(1)</sup>. Außerdem änderten drei Richtlinien <sup>(2)</sup> das bestehende Gemeinschaftsrecht für Arzneimittel durch die Einführung eines neuen Verfahrens der „gegenseitigen Anerkennung“ für die Zulassung von Human- und Tierarzneimitteln <sup>(3)</sup> auf der Basis des Grundsatzes der gegenseitigen Anerkennung einzelstaatlicher Zulassungen mit bindendem Schiedsverfahren der Gemeinschaft im Fall von Unstimmigkeiten zwischen Mitgliedstaaten.

Die dreijährige Übergangszeit für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, die 1995 festgesetzt wurde, endete am 1. Januar 1998. Seither erfolgt der Zugang zum Gemeinschaftsmarkt entweder nach dem zentralisierten Verfahren oder dem Weg der gegenseitigen Anerkennung.

Unabhängige einzelstaatliche Verfahren wird es zwar weiterhin geben, doch sind diese ab 1. Januar 1998 streng beschränkt auf die Anfangsphase der gegenseitigen Anerkennung (Erteilung der Zulassung durch den „Referenzmitgliedstaat“) und auf Arzneimittel, die nicht in mehr als einem Mitgliedstaat in Verkehr gebracht werden.

Da nun die Übergangszeit für die gegenseitige Anerkennung abgelaufen ist, und um die weitere erfolgreiche Durchführung der gemeinschaftlichen Zulassungssysteme zu gewährleisten, müssen eine Reihe weiterer Fragen untersucht werden. Deshalb möchte die Kommission ihren Standpunkt zu bestimmten Aspekten der praktischen Umsetzung des zentralisierten Verfahrens und des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung klar darstellen.

<sup>(1)</sup> ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 1.

<sup>(2)</sup> Richtlinien 93/39/EWG, 93/40/EWG und 93/41/EWG des Rates, ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 22, 31 und 40.

<sup>(3)</sup> Zur besseren Lesbarkeit und Klarheit der Mitteilung werden nur die Quellenangaben der Richtlinien, die Humanarzneimittel betreffen, im Text genannt. Die Quellenangaben der Richtlinien, die Tierarzneimittel betreffen, werden in Fußnoten genannt.

**A. ANWENDUNGSBEREICH DER VERORDNUNG (EWG) Nr. 2309/93 DES RATES**

Gemäß Artikel 3 Absatz 1 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 darf keines der in Teil A des Anhangs aufgeführten Arzneimittel innerhalb der Gemeinschaft auf den Markt gebracht werden, ohne daß von der Gemeinschaft eine Zulassung gemäß den Bestimmungen dieser Verordnung erteilt wurde (obligatorische Anwendung des zentralisierten Verfahrens).

Artikel 3 Absatz 2 dieser Verordnung sieht die Möglichkeit vor, daß die für das Inverkehrbringen eines in Teil B des Anhangs aufgeführten Arzneimittels verantwortliche Person beantragen kann, daß die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels durch die Gemeinschaft gemäß den Bestimmungen dieser Verordnung erteilt wird (freiwillige Anwendung des zentralisierten Verfahrens).

Um den Anwendungsbereich des zentralisierten Verfahrens bestimmen zu können, sind klare Kriterien erforderlich, anhand derer festgestellt werden kann, ob ein Arzneimittel unter die Kategorie der Produkte fällt, für die eine Gemeinschaftszulassung obligatorisch ist („Produkte der Liste A“), oder unter die Kategorie, für die das zentralisierte Verfahren fakultativ ist („Produkte der Liste B“).

**1. Teil A des Anhangs — biotechnologisch hergestellte Produkte**

Das zentralisierte Verfahren ist obligatorisch für Arzneimittel, die mit den in Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 beschriebenen biotechnologischen Verfahren hergestellt werden. Ursprünglich wurde die Biotechnologie als eine Möglichkeit angesehen, neue Arzneimittel zu entwickeln, die ansonsten nicht machbar wären. Inzwischen jedoch können biotechnologische Methoden auch in die Herstellung herkömmlicher Arzneimittel einbezogen werden, um die Ausbeute zu erhöhen, die Qualität zu verbessern und Auswirkungen auf die Umwelt zu reduzieren.

Teil A des Anhangs der oben erwähnten Verordnung umfaßt Arzneimittel, die mit Hilfe der folgenden biotechnologischen Verfahren entwickelt werden:

- Technik der rekombinierten DNA;
- kontrollierte Expression von Genen, die für biologisch aktive Proteine in Prokaryonten und Eukaryonten kodieren, einschließlich transformierter Säugetierzellen;

- Methoden auf der Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern.

In der Mitteilung 94/C 82/04 (\*) der Kommission waren bereits einige praktische Beispiele für Arzneimittel genannt worden, die unter Teil A fallen:

- für die Gentherapie bestimmte Präparate;
- Impfstoffe aus Stammkulturen, die mit Hilfe der Technik der rekombinierten DNA hergestellt wurden, einschließlich der Deletion von Genen;
- jedes Arzneimittel, für das in irgendeiner Herstellungsstufe ein monoklonaler Antikörper verwendet wurde.

a) *Arzneimittel, die mit Hilfe der Technik der rekombinierten DNA entwickelt wurden*

Da weiterhin Fragen bezüglich der Bedeutung des Wortlauts „Arzneimittel, die mit Hilfe der Technik der rekombinierten DNA entwickelt wurden“ aufkommen, möchte die Kommission ihre Auslegung dieser Begriffe klarstellen und damit den Anwendungsbereich von Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 präzisieren.

Zunächst einmal darf man nicht vergessen, daß die Hauptziele der Schaffung des zentralisierten Verfahrens darin bestanden, das Funktionieren des Binnenmarktes auf dem Arzneimittelsektor zu verbessern, doppelte wissenschaftliche Beurteilungen zu vermeiden, die Verwaltungslast zu verringern und somit die europäische pharmazeutische Industrie zu fördern. Mit Hilfe biotechnologischer Verfahren entwickelte Arzneimittel wurden als ein geeigneter und vielversprechender Ausgangspunkt für das zentralisierte Verfahren betrachtet. Außerdem muß betont werden, daß die Qualität, die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit jedes Arzneimittels — gemäß den gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften für Arzneimittel — durch das zentralisierte und das dezentralisierte Verfahren gleichermaßen sichergestellt werden müssen, weil der Schutz der öffentlichen Gesundheit das oberste Ziel der Rechtsvorschriften der Gemeinschaft in dieser Angelegenheit ist.

Um einen effizienten und reibungslosen Ablauf dieser Verfahren sicherzustellen, ist es besonders wichtig, festzulegen, welche Kategorien der mit Hilfe der Technik der rekombinierten DNA hergestellten Substanzen, wenn sie als Bestandteile von Arzneimitteln verwendet werden, ein wesentliches Element eines Arzneimittels, das bei der Wahl des einzuschlagenden Verfahrens zu berücksichtigen ist, darstellen.

Die Kommission ist der Auffassung, daß die Definition in der Monographie des Europäischen Arzneibuchs über Produkte der Technik der rekombinierten DNA (Monographie Nr. 1997/784), die aufgrund der Bezugnahme in Richtlinie 75/318/EWG (†) bereits Bestandteil der Rechtsvorschriften der Gemeinschaft über Arzneimittel ist, in diesem Zusammenhang anzuwenden ist.

Somit fällt jedes Arzneimittel, in dessen Zusammensetzung ein proteinartiger Bestandteil vorkommt, der mit Hilfe der Technik der rekombinierten DNA hergestellt wurde, unter den Anwendungsbereich von Teil A der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93, unabhängig davon, ob dieser Bestandteil ein Wirkstoff des Arzneimittels ist.

b) *Produkte, die für die Gentherapie bestimmt sind*

Die Gentherapie steht für eine Reihe von Verfahren, die auf den Transfer eines Gens, im Grunde genommen eines Stücks DNA, in menschliche Gewebe und dessen anschließende Expression in vivo abzielen. Die Systeme für den therapeutischen Gentransfer und die Expression bestehen aus einem therapeutisch verwendeten Gen und einem Expressionssystem, das in einem Darreichungssystem, einem sogenannten Vektor, enthalten ist. Das Darreichungssystem kann virale Vektoren (zum Beispiel retrovirale oder adenovirale Vektoren) oder auch nichtvirale Vektoren (wie zum Beispiel kationische Liposomen oder molekulare Konjugate) nutzen. Die Vektoren selbst müssen, ungeachtet ihrer Art, als Bestandteil des „für die Gentherapie bestimmten Produkts“ betrachtet werden, das ein Arzneimittel im Sinne der gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften für Arzneimittel ist. In der Tat stellen die Vektoren einen wesentlichen Bestandteil dieses Produkts dar, das über eine therapeutische Wirkung verfügt.

c) *Zelltherapie*

Die Zelltherapie besteht aus der Verabreichung von autologen lebenden Zellen (d. h. vom Patienten selbst stammenden Zellen), allogenen Zellen (d. h. von einem anderen Menschen stammenden Zellen) oder aber xenogenen Zellen (die von einem Tier stammen) an Menschen. Diese ausgewählten Zellen können auf irgendeine Weise manipuliert oder verarbeitet worden sein, um ihre biologischen Eigenschaften zu verändern, bevor sie verabreicht werden. Diese Defi-

(\*) ABl. C 82 vom 19.3.1994, S. 4.

(†) ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 1, Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG. Bei Tierarzneimitteln: Richtlinie 81/852/EWG (ABl. L 317 vom 6.11.1981, S. 16), zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/40/EWG.

nition schließt auch die Anreicherung und Aktivierung von autologen Zellpopulationen ex vivo (z. B. adoptive Immuntherapie) und die Anwendung von allogenen oder xenogenen Zellen in Mikrokapseln für den Protein-Arzneimittlersatz ein.

Produkte für die Zelltherapie müssen als Arzneimittel betrachtet werden, für die eine Zulassung erforderlich ist, wenn sie industriell hergestellt werden. Wenn Produkte für die Zelltherapie das Ergebnis eines in Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 aufgeführten biotechnologischen Verfahrens sind, müssen sie von der Gemeinschaft zugelassen werden.

## 2. Teil B des Anhangs — technologisch hochwertige Präparate und Präparate, die neue Wirkstoffe enthalten

Für die in Teil B des Anhangs genannten Arzneimittel ist das zentralisierte Verfahren nicht zwingend vorgeschrieben. Trotz dieser Wahlfreiheit des Verfahrens werden seine Rechtswirkungen und insbesondere die Rechtsmerkmale der erteilten gemeinschaftlichen Zulassung voll wirksam. Deshalb muß betont werden, daß ein Arzneimittel, für das eine Gemeinschaftszulassung auf der Grundlage von Teil B des Anhangs erteilt wurde, nicht mehr Gegenstand einer späteren (oder früheren) einzelstaatlichen Zulassung sein kann.

### a) Bedingungen der Umsetzung von Artikel 4 Absatz 3 Ziffer 8a) der Richtlinie 65/65/EWG<sup>(6)</sup>

Dieser Artikel räumt dem Antragsteller in bestimmten Fällen die Möglichkeit ein, die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche oder die Ergebnisse der klinischen Prüfungen nicht vorlegen zu müssen. Ein Antragsteller kann diese Ausnahmeregelung im zentralisierten Verfahren nur dann geltend machen, wenn die in den betreffenden Bestimmungen dargelegten Bedingungen vollständig erfüllt sind.

#### 1. Verkürzte Zulassungsanträge

Gemäß Artikel 4 Absatz 3 Ziffer 8a) i) und iii) kann der verkürzte Antrag nur bei der Behörde eingereicht werden, die das Originalpräparat beurteilt und zugelassen hat, da diese Behörde über das Dossier des Arzneimittels verfügt, das im wesent-

lichen dem des zweiten Antragstellers gleicht. Dies bedeutet im Zusammenhang mit dem zentralisierten Verfahren, daß verkürzte Anträge nur bei der EMEA eingereicht werden können.

— Im Fall von Artikel 4 Absatz 3 Ziffer 8a) i) („Zustimmung“) muß das Produkt, für das eine wesentliche Ähnlichkeit<sup>(7)</sup> geltend gemacht wird, zentral zugelassen sein, und die wesentliche Ähnlichkeit muß vom Antragsteller nachgewiesen werden. Darüber hinaus muß sich die Zustimmung des Inhabers der Zulassung für das Originalpräparat auch auf die Anwendung der Unterlagen beziehen, die für die Prüfung des betreffenden Antrags herangezogen werden.

— Im Fall von Artikel 4 Absatz 3 Ziffer 8a) iii) („Generikum-Antrag“) muß das Arzneimittel, für das eine wesentliche Ähnlichkeit geltend gemacht wird, von der Gemeinschaft zugelassen sein, und die wesentliche Ähnlichkeit muß vom Antragsteller nachgewiesen werden. Darüber hinaus muß das Arzneimittel, für das eine wesentliche Ähnlichkeit beansprucht wird, seit mindestens zehn Jahren in der Gemeinschaft im Verkehr sein.

Wie bereits festgestellt, muß für einen verkürzten Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels, das im wesentlichen einem bereits von einer Gemeinschaftszulassung abgedeckten Arzneimittel gleicht, in jedem Fall das zentralisierte Verfahren angewandt werden. Deshalb müssen Generika-Zulassungsanträge, die sich auf Dossiers von Gemeinschaftszulassungen für Arzneimittel beziehen, welche im wesentlichen gemeinschaftlich zugelassenen Arzneimitteln gleichen, die unter den Anwendungsbereich von Teil B des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 fallen, nach dem zentralisierten Verfahren eingereicht werden.

#### 2. Bibliographische Zulassungsanträge

Im Fall von Artikel 4 Absatz 3 Ziffer 8a) ii) („bibliographischer Zulassungsantrag“) muß die etablierte Anwendung des Bestandteils oder der Bestandteile des Arzneimittels nachgewiesen werden, und der Antragsteller muß der EMEA vollständige und detaillierte Quellenhinweise auf publizierte

<sup>(6)</sup> ABl. 22 vom 9.2.1965, S. 369/5, Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG. Bei Tierarzneimitteln wird entsprechend verwiesen auf Artikel 5 Absatz 3 Nummern 10a) i), ii) und iii) der Richtlinie 81/851/EWG (ABl. L 317 vom 6.11.1981, S. 1), Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/40/EWG.

<sup>(7)</sup> Die genaue Bedeutung des Begriffs „wesentliche Ähnlichkeit“ gemäß der „Mitteilung an die Antragsteller“ (Band 2A und Band 6A der „Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union“) lautet: „dieselbe Zusammensetzung der Wirkstoffe nach Art und Menge, und dieselbe Darreichungsform; und, soweit erforderlich, sind entsprechende Bioverfügbarkeitsstudien durchgeführt worden; im weiteren Sinne gilt das Konzept ‚im wesentlichen gleich‘ auch für eine andere orale Darreichungsform (z. B. Tabletten und Kapseln) mit demselben Wirkstoff zur sofortigen Freigabe“.

wissenschaftliche Literatur in Übereinstimmung mit der Richtlinie 75/318/EWG<sup>(8)</sup> vorlegen. Im Antrag muß auf alle Anforderungen, die in dieser Richtlinie niedergelegt sind, eingegangen werden.

b) *Arzneimittel, die dieselben Wirkstoffe wie ein gemeinschaftlich zugelassenes Arzneimittel enthalten*

Im Sinne der Einheitlichkeit und Transparenz, und um die Einheit des Binnenmarktes der Gemeinschaft zu bewahren, vertritt die Kommission die Auffassung, daß das zentralisierte Verfahren verwendet werden sollte, wenn ein Zulassungsinhaber ein weiteres Arzneimittel mit dem Wirkstoff, der bereits Gegenstand einer Gemeinschaftszulassung ist, in den Verkehr bringen will, insbesondere wenn die Heilanzeigen innerhalb der dritten Stufe des ATC-Codes liegt. Wenn der Antragsteller keine Gemeinschaftszulassung wie oben beschrieben beantragt, sollten die von der Gemeinschaft zugelassenen Heilanzeigen nicht Bestandteil der einzelstaatlichen Zulassung sein. In einem solchen Fall zieht die Kommission die Verweisung des Falles an die EMEA im Rahmen eines Schiedsverfahrens gemäß Artikel 11 oder 12 der Richtlinie 75/319/EWG<sup>(9)</sup> in Betracht, um die oben erwähnte Einheitlichkeit und Transparenz zu wahren.

B. EINFÜHRUNG EINES BIOTECHNOLOGISCHEN HERSTELLUNGSSCHRITTES NACH ERTEILUNG EINER ZULASSUNG

Das neue gemeinschaftliche Zulassungssystem sieht vor, daß das zentralisierte Verfahren für Anträge auf Zulassung von Arzneimitteln, die mit Hilfe der Biotechnologie entwickelt wurden, verwendet werden muß. Fälle, in denen bei Arzneimitteln, die bereits im Verkehr und von Mitgliedstaaten zugelassen sind, ein oder mehrere biotechnologische Schritte in den Herstellungsprozeß eingeführt werden, nachdem die Zulassung erteilt worden ist, bedürfen jedoch noch weiterer Klärung. Hunderte von Arzneimitteln sind von derartigen Änderungen betroffen.

Bei diesen Arzneimitteln wurden bei der Erteilung der Zulassung die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit belegt, und sie werden von Patienten angewendet, in vielen Fällen bereits seit langer Zeit.

<sup>(8)</sup> Bei Tierarzneimitteln: Richtlinie 81/852/EWG.

<sup>(9)</sup> ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 13, Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG. Bei Tierarzneimitteln wird entsprechend auf Artikel 19 bzw. 20 der Richtlinie 81/851/EWG verwiesen.

Gemäß den Rechtsvorschriften der Gemeinschaft für Arzneimittel informiert der Inhaber der Zulassung die zuständigen Behörden über jede Änderung im Herstellungsprozeß. Dies gilt auch für die Einführung eines biotechnologischen Herstellungsschrittes. Wenn ein Wirkstoff desselben Herstellers Gegenstand mehrerer Zulassungen ist, kann durch eine gemeinsame Bearbeitung dieser Fälle unnötige Doppelarbeit vermieden werden.

Die Kommission ist der Auffassung, daß diese Fälle durch die folgenden Rechtsvorschriften geregelt werden:

1. **Der von der Einführung der Technik der rekombinierten DNA betroffene Bestandteil ist proteinartig**

Gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 und der bereits erwähnten Auslegung (siehe Punkt A.1) des Wortlauts „Arzneimittel, die mit Hilfe der Technik der rekombinierten DNA entwickelt wurden“ fällt ein Arzneimittel unter Teil A des Anhangs dieser Verordnung, wenn der von der Einführung dieses Schrittes der Technik der rekombinierten DNA betroffene Bestandteil proteinartig ist. Deshalb muß dieses Arzneimittel durch das zentralisierte Verfahren zugelassen werden.

2. **Sonstige Fälle**

— Die Arzneimittel fallen nicht unter die Verordnungen (EG) Nr. 541/95 oder (EG) Nr. 542/95 der Kommission<sup>(10)</sup> (d. h. die Arzneimittel waren noch nicht Gegenstand eines Gemeinschaftsverfahrens).

Bei Arzneimitteln, die nicht unter die Verordnungen (EG) Nr. 541/95 oder (EG) Nr. 542/95 der Kommission fallen, müssen die Zulassungsinhaber die Änderung einfach nur den zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten mitteilen, wenn sie diesen Behörden eine Bescheinigung des Europäischen Arzneibuchs vorlegen können, nach welcher der von der Einführung des biotechnologischen Schrittes betroffene Bestandteil weiterhin den Monographien des Europäischen Arzneibuchs entspricht. Wenn dieser Bestandteil nicht den Monographien entspricht und infolgedessen keine Konformitätsbescheinigung vorliegt, sollte der Zulassungsinhaber einen Antrag auf Änderung der ursprünglichen Zulassung gemäß den geltenden einzelstaatlichen Bestimmungen einreichen.

Wenn jedoch die Einführung eines biotechnologischen Herstellungsschrittes bei einem Bestandteil, der im Europäischen Arzneibuch beschrieben ist, Verun-

<sup>(10)</sup> ABl. L 55 vom 11.3.1995, S. 7 und 15.

reinigungen hinterlassen kann, die in keiner Monographie des Europäischen Arzneibuchs berücksichtigt sind, müssen diese Verunreinigungen angegeben und ein geeignetes Prüfverfahren beschrieben werden. Wenn eine Konformitätsbescheinigung des Europäischen Arzneibuchs vorliegt, in der die Zusatzprüfung(en) angegeben ist bzw. sind, sollte das Notifizierungsverfahren angewendet werden.

- Die Arzneimittel fallen unter die Verordnung (EG) Nr. 541/95 (d. h. die Arzneimittel sind Gegenstand von Zulassungen nach dem Gemeinschaftsverfahren) oder die Verordnung (EG) Nr. 542/95 (d. h. die Arzneimittel sind Gegenstand einer Gemeinschaftszulassung).

Bei Arzneimitteln, die unter die Verordnungen (EG) Nr. 541/95 oder (EG) Nr. 542/95 und in den Anwendungsbereich der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 fallen, muß der Zulassungsinhaber einen Antrag bei der zuständigen Behörde (Behörden des betroffenen Mitgliedstaates oder die EMEA) einreichen. Wenn der Zulassungsinhaber nachweisen kann, daß die Bedingungen einer Änderung vom Typ I erfüllt sind, und insbesondere, wenn er eine Konformitätsbescheinigung des Europäischen Arzneibuchs vorlegen kann, die bestätigt, daß der von der Einführung des biotechnologischen Schrittes betroffene Bestandteil weiterhin einer Monographie des Europäischen Arzneibuchs entspricht, wird ein Änderungsverfahren vom Typ I im Sinne der oben genannten Verordnung der Kommission akzeptiert. Wenn diese Bedingungen nicht erfüllt sind, muß der Zulassungsinhaber einen Antrag auf eine Änderung vom Typ II im Sinne der oben genannten Verordnungen der Kommission einreichen.

#### C. BEZEICHNUNG EINES ARZNEIMITTELS

Mitgliedstaaten erteilen eine Zulassung an einzelne Zulassungsinhaber, die für das Inverkehrbringen des Arzneimittels verantwortlich sind. Die Zulassung beinhaltet, soweit vorhanden, den internationalen Freinamen (INN) und gegebenenfalls einen Phantasienamen (Markennamen). Im Normalfall sollte bei jeder Erteilung einer Zulassung nur ein Markenname genehmigt werden.

Dies gilt auch im Falle einer Gemeinschaftszulassung, für die eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC), eine Packungsbeilage und eine Etikettierung genehmigt wurden<sup>(11)</sup>. Für Antragsteller, die das zentra-

lisierte Verfahren anwenden, empfiehlt es sich, bereits frühzeitig und vor der Einreichung des Antrags einen Markennamen zu bestimmen, der in der gesamten Gemeinschaft verwendet werden kann, gleichzeitig aber einen oder mehrere alternative Markennamen, auf die gegebenenfalls zurückgegriffen werden kann, in Reserve zu halten.

Um zu vermeiden, daß Patienten benachteiligt werden und nur eingeschränkter Zugang zu einem bestimmten Arzneimittel erhalten, nimmt sich die Kommission der Frage in Ausnahmefällen an — insbesondere wenn der vorgeschlagene Markenname gemäß dem Warenzeichenrecht in einem Mitgliedstaat annulliert oder dagegen Einspruch erhoben worden ist. Wenn der Zulassungsinhaber hinreichend belegt, daß trotz aller Bemühungen das gewählte oder vorgesehene Warenzeichen in einem Mitgliedstaat nicht verwendet werden kann, genehmigt die Kommission — ausnahmsweise — die Verwendung eines anderen Warenzeichens in dem betreffenden Mitgliedstaat. Wird eine solche Abweichung genehmigt, so berührt dies weder die rechtlichen Verpflichtungen des Zulassungsinhabers noch die Gültigkeit der Zulassung in der gesamten Gemeinschaft. Die Abweichung kann nicht dazu dienen, den europäischen Markt aufzuteilen, d. h. den freien Verkehr des betreffenden Arzneimittels einzuschränken oder zu verhindern.

#### D. PARALLELVERTRIEB VON GEMEINSCHAFTLICH ZUGELASSENEN ARZNEIMITTELEN

Eine Gemeinschaftszulassung ist per definitionem in allen Mitgliedstaaten gültig. Deshalb können Arzneimittel, die in einem Mitgliedstaat in den Verkehr gebracht werden, in jedem anderen Teil der Gemeinschaft von einem Großhändler, unabhängig vom Zulassungsinhaber, in den Verkehr gebracht werden („Parallelgroßhändler“). In solchen Fällen bleibt der Zulassungsinhaber unverändert und behält selbstverständlich weiterhin die ihm gemäß Gemeinschaftsrecht obliegende Verantwortung.

In dieser Situation, die sich aufgrund möglicher Unterschiede zwischen der vom Herkunftsmitgliedstaat erteilten und der vom Bestimmungsmitgliedstaat erteilten Zulassung stark vom Parallelimport einzelstaatlich zugelassener Arzneimittel unterscheidet, können im Hinblick auf die Zulassung eines Parallelvertriebs ausschließlich sprachliche Änderungen der Etikettierung und der Packungsbeilage gemäß Artikel 4 Absatz 2 und Artikel 8 der Richtlinie 92/27/EWG<sup>(12)</sup> und/oder, in selteneren Fällen, Änderungen der Packungsgröße (Neuverpackung) gefordert werden.

<sup>(11)</sup> Bei Humanarzneimitteln: siehe Antwort von Herrn Bagemann im Namen der Kommission auf eine schriftliche Parlamentsanfrage von Herrn K. Collins (schriftliche Anfrage Nr. E-2553/96, ABl. C 83 vom 14.3.1997, S. 26).

<sup>(12)</sup> Bei Tierarzneimitteln: Artikel 47 und 48 Absatz 1 der Richtlinie 81/851/EWG.

Im Zusammenhang mit Arzneimitteln, die von der Gemeinschaft zugelassen wurden, sei daran erinnert, daß die gemeinschaftliche Zulassung definitionsgemäß alle Sprachfassungen der Etikettierung und der Packungsbeilage sowie alle verfügbaren, zugelassenen Packungsgrößen umfaßt.

In jedem Fall darf der ursprüngliche Zustand des Arzneimittels in der Verpackung weder direkt noch indirekt beeinflusst werden, und jede Änderung der Packungsgröße muß hinreichend begründet sein, d. h. es muß nachgewiesen werden, daß sie absolut notwendig ist, um das parallel im Bestimmungsmitgliedstaat vertriebene Arzneimittel in demselben Zustand wie das vom Zulassungsinhaber vertriebene Produkt in den Verkehr zu bringen.

Obwohl keine weitere Zulassung notwendig ist, sind die Gemeinschaft (in der Praxis die EMEA) und die nationalen Behörden (Behörden des Mitgliedstaates, in dem das Arzneimittel parallel vertrieben wird) davon zu unterrichten, daß ein solcher Parallelvertrieb erfolgt, um die EMEA in die Lage zu versetzen, die Einhaltung der Bestimmungen der Gemeinschaftszulassung zu überprüfen, und um die nationalen Behörden in die Lage zu versetzen, den Markt zu überwachen (Chargenidentifikation, Pharmakovigilanz usw.) und die Einhaltung der Bestimmungen nach der Zulassung zu kontrollieren.

### 1. Vom Parallelgroßhändler vorzulegende Angaben

Der Parallelgroßhändler muß den zuständigen Behörden die folgenden Angaben vorlegen:

- a) die Bezeichnung(en) (Markenname(n) und Freiname(n)) des bzw. der betroffenen Arzneimittel(s) und die Zulassungsnummer(n) im Arzneimittelregister der Gemeinschaft;
- b) Name oder Firmenname des Parallelgroßhändlers;
- c) ein oder mehrere Muster der Arzneimittel, wie sie im Bestimmungsmitgliedstaat in den Verkehr gebracht werden, einschließlich der Packungsbeilagen;
- d) eine Kopie der Großhandelsvertriebsgenehmigung im Sinne des Artikels 3 der Richtlinie 92/25/EWG<sup>(13)</sup> (falls nicht bereits den Behörden vorgelegt) und/oder eine Herstellungsgenehmigung im Sinne von Artikel

16 der Richtlinie 75/319/EWG<sup>(14)</sup> (falls nicht bereits den Behörden vorgelegt), wenn eine Änderung der Packungsgröße in Übereinstimmung mit den bereits zugelassenen Packungsgrößen vorgenommen wird;

- e) gegebenenfalls eine umfassende Begründung, wenn eine Änderung der Packungsgröße in Übereinstimmung mit den bereits zugelassenen Packungsgrößen vorgenommen wird.

### 2. Verfahren

Nach Ansicht der Kommission müssen Einwände der zuständigen Behörde innerhalb von 30 Tagen unter detaillierter Angabe der Gründe mitgeteilt werden. Ein Parallelgroßhändler hat die ihm gemäß den Bestimmungen der Artikel 5 und 8 der Richtlinie 92/25/EWG<sup>(15)</sup> obliegenden Verpflichtungen selbstverständlich zu erfüllen.

Gemäß der herrschenden Rechtsprechung des Gerichtshofs der Europäischen Gemeinschaften muß der Inhaber des Warenzeichens vom Parallelgroßhändler im voraus darüber unterrichtet werden, daß das neuverpackte Arzneimittel in den Handel gebracht werden soll. Der Inhaber des Warenzeichens kann außerdem vom Parallelgroßhändler verlangen, daß dieser ihm ein Muster des neuverpackten Arzneimittels vorlegt, bevor dieses in den Handel kommt, damit er überprüfen kann, ob die Aufmachung nach der Neuverpackung nicht dem Ansehen des Warenzeichens schadet.

### E. VERFAHREN DER GEGENSEITIGEN ANERKENNUNG

Neben dem Schutz der öffentlichen Gesundheit ist eines der Hauptziele des Gemeinschaftsverfahrens der gegenseitigen Anerkennung im neuen Zulassungssystem die Harmonisierung von einzelstaatlichen Zulassungen und die Vermeidung von Doppelbeurteilungen. Darüber hinaus schafft es bei Unstimmigkeiten zwischen den Mitgliedstaaten die Möglichkeit der Verweisung an die Gemeinschaft (Schiedsverfahren). Ungeachtet der Grundlage für die Harmonisierung (z. B. gegenseitige Anerkennung auf Antrag des Unternehmens oder durch den Mitgliedstaat oder nach voneinander abweichenden Entscheidungen von Mitgliedstaaten oder in Fällen von Gemeinschaftsinteresse) bleibt diese durch weitere Verfahren für Änderungen und Pharmakovigilanz aufrechterhalten.

<sup>(14)</sup> Bei Tierarzneimitteln: Artikel 24 der Richtlinie 81/851/EWG.

<sup>(15)</sup> Bei Tierarzneimitteln: Artikel 50 a) und Artikel 50 b) der Richtlinie 81/851/EWG.

<sup>(13)</sup> ABl. L 113 vom 30.4.1992, S. 1; bei Tierarzneimitteln: Artikel 50 a) der Richtlinie 81/851/EWG.

## 1. Rechtsbestimmungen

Die Richtlinie (EWG) Nr. 93/39<sup>(16)</sup> des Rates führte Bestimmungen in die gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften für Arzneimittel ein, die den Anwendungsbereich und die Anwendungsmodalitäten des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung festlegen. Die Bestimmungen für die Festlegung des Anwendungsbereichs und der Durchführung des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung sind:

- Artikel 4 Absatz 11 der Richtlinie 65/65/EWG<sup>(17)</sup> des Rates, dem zufolge der Antragsteller der zuständigen Behörde Informationen vorlegen muß (auch wenn diese Bestimmung nicht unmittelbar mit der gegenseitigen Anerkennung im Zusammenhang steht, spielt sie eine besonders wichtige Rolle beim Verfahren der gegenseitigen Anerkennung);
- Anträge auf Zulassung für Präparate, die bereits in einem anderen Mitgliedstaat zugelassen sind, d. h. die gegenseitige Anerkennung auf Ersuchen eines Antragstellers (Artikel 9 der Richtlinie 75/319/EWG<sup>(18)</sup> und die obligatorische gegenseitige Anerkennung, die die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten (Artikel 7a der Richtlinie 65/65/EWG)<sup>(19)</sup> respektieren müssen;
- die gleichzeitigen Anträge für noch nicht in den Mitgliedstaaten zugelassene Präparate (Artikel 7 Absatz 2 der Richtlinie 65/65/EWG)<sup>(20)</sup>.

## 2. Ende der Übergangszeit

Bei der Verabschiedung dieser Bestimmungen wurde eine Übergangszeit von drei Jahren (1995 bis 1998) festgelegt, damit sowohl die Mitgliedstaaten als auch die Industrie sich allmählich mit der Praxis dieses neuen Systems vertraut machen konnten, bevor es obligatorisch würde. Somit hatten Antragsteller, die den Zugang zum Markt in mehr als einem Mitgliedstaat wünschten, die Wahl zwischen dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und unabhängigen einzelstaatlichen Zulassungsanträgen.

Diese Übergangszeit endete am 31. Dezember 1997. Deshalb erfolgt der Zugang zum Gemeinschaftsmarkt (abgesehen vom zentralisierten Verfahren) nun über die gegenseitige Anerkennung. Das heißt, daß von nun an jedes Arzneimittel, das in mehr als einem Mitgliedstaat auf den Markt gebracht werden soll, nur im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung bearbeitet werden kann.

Infolgedessen muß ab dem 1. Januar 1998 jeder Antrag<sup>(21)</sup> auf Zulassung eines Arzneimittels, das bereits Gegenstand einer bestehenden Zulassung in einem anderen Mitgliedstaat ist, nach dem gemeinschaftlichen Verfahren der gegenseitigen Anerkennung erfolgen, so daß einheitliche Zulassungsentscheidungen auf dem gesamten europäischen Binnenmarkt garantiert sind.

In diesem Zusammenhang ist der besondere Fall erwähnenswert, in dem ein Antragsteller einen Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels in einem Mitgliedstaat während des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung zurückzieht, um ein durch diesen Mitgliedstaat eingeleitetes Schiedsverfahren (gemäß Artikel 10 der Richtlinie 75/319/EWG<sup>(22)</sup>) zu vermeiden. Da die Übergangszeit abgelaufen ist, hat dieser Antragsteller keine Möglichkeit mehr, Zugang zum Markt des Mitgliedstaats zu erhalten, in dem der Antrag für das betreffende Arzneimittel zurückgezogen wurde, weil eine unabhängige einzelstaatliche Zulassung für ein Arzneimittel, das bereits in einem anderen Mitgliedstaat zugelassen ist, rechtswidrig ist.

## 3. Anwendung von Artikel 4 Absatz 3 Unterabsatz 11 der Richtlinie 65/65/EWG im Zusammenhang mit dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (vom Antragsteller vorzulegende Unterlagen)

Um ein Arzneimittel auf den Markt zu bringen, muß der Antragsteller einen Zulassungsantrag bei den zuständigen Behörden jedes Mitgliedstaates, in dem das Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden soll, einreichen. Die Bestimmungen der Richtlinie 65/65/EWG gelten in bezug auf die Daten, die zum Nachweis der Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels vorzulegen sind, sowie die administrativen Daten. Um die Verfügbarkeit der notwendigen Daten sicherzustellen, auf deren Grundlage die gegenseitige Anerkennung erfolgt, sind die Antragsteller aufgefordert, bei der Einreichung des Antrags und den regelmäßigen Aktualisierungen die Bestimmungen von Artikel 3 Absatz 3 Unterabsatz 11 der Richtlinie 65/65/EWG einzuhalten.

<sup>(16)</sup> Bei Tierarzneimitteln: Richtlinie 93/40/EWG.

<sup>(17)</sup> Bei Tierarzneimitteln wird entsprechend auf Artikel 5 Absatz 13 der Richtlinie 81/851/EWG verwiesen.

<sup>(18)</sup> Bei Tierarzneimitteln wird entsprechend auf Artikel 17 der Richtlinie 81/851/EWG verwiesen.

<sup>(19)</sup> Bei Tierarzneimitteln wird entsprechend auf Artikel 8a) der Richtlinie 81/851/EWG verwiesen.

<sup>(20)</sup> Bei Tierarzneimitteln wird entsprechend auf Artikel 8 Absatz 2 der Richtlinie 81/851/EWG verwiesen.

<sup>(21)</sup> Genauer gesagt, jeder ab dem 1. Januar 1998 für gültig befundene Zulassungsantrag.

<sup>(22)</sup> Bei Tierarzneimitteln wird entsprechend auf Artikel 18 Absatz 13 der Richtlinie 81/851/EWG verwiesen.

In diesem Artikel sind die Angaben und Unterlagen aufgelistet, die jedem Zulassungsantrag (sei es ein Antrag auf eine zentrale Zulassung, auf eine einzelstaatliche Zulassung oder auf gegenseitige Anerkennung einer einzelstaatlichen Zulassung) beizufügen sind. Eine besonders wichtige Rolle spielt diese Bestimmung aber beim Verfahren der gegenseitigen Anerkennung. Gemäß Unterabsatz 11 dieser Bestimmung muß der Antragsteller folgende Informationen vorlegen:

- Kopien jeder Zulassung des betreffenden Arzneimittels in einem anderen Mitgliedstaat oder in einem Drittland, zusammen mit einer Liste der Mitgliedstaaten, in denen ein Zulassungsantrag gemäß der Richtlinie 65/65/EWG geprüft wird;
- Kopien der vom Antragsteller vorgeschlagenen oder durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels;
- Kopien der gemäß Artikel 6 der Richtlinie 92/27/EWG vorgeschlagenen bzw. durch die zuständigen Behörden eines Mitgliedstaates gemäß Artikel 10 derselben Richtlinie<sup>(23)</sup> genehmigten Packungsbeilage;
- Einzelheiten aller Entscheidungen über die Ablehnung einer Zulassung, sei es in der Gemeinschaft oder in einem Drittland, und die Gründe für diese Entscheidungen.

Gemäß Artikel 4 Absatz 3 Unterabsatz 11 soll der Antragsteller „Kopien jeder erhaltenen Zulassung“ vorlegen. Die Rechtsvorschriften verlangen vom Antragsteller nicht, Angaben über Zulassungen vorzulegen, die anderen Personen erteilt wurden. Um aber zu vermeiden, daß diese Bestimmung umgangen wird, müssen Antragsteller, die zu derselben Muttergesellschaft oder Unternehmensgruppe gehören, als eine Einheit betrachtet werden. Antragsteller, die nicht zu derselben Muttergesellschaft oder Unternehmensgruppe gehören und Vereinbarungen abgeschlossen haben (z. B. „Lizenznehmer“) oder die beim Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels in verschiedenen Mitgliedstaaten nach Absprachen vorgehen, müssen ebenso als Einheit im Hinblick auf Artikel 4 Absatz 3 Unterabsatz 11 betrachtet werden.

Unter solchen besonderen Umständen sind Kriterien zur Festlegung der Bedeutung des Begriffs „das betreffende

Arzneimittel“ notwendig. Nach Auffassung der Kommission bezeichnet dieser Wortlaut jedes Arzneimittel, das dieselbe qualitative und quantitative Zusammensetzung an Wirkstoffen (d. h. dieselbe Wirkstärke) und dieselbe Darreichungsform wie das Arzneimittel aufweist, für das eine Zulassung beantragt wird.

Allerdings wird Antragstellern dringend geraten, der zuständigen Behörde — gemäß Artikel 4 Absatz 3 Unterabsatz 11 der Richtlinie 65/65/EWG — alle sonstigen verfügbaren Angaben über ähnliche oder zusammenhängende Zulassungen, die ihnen erteilt wurden, oder Zulassungsanträge, die sie in anderen Mitgliedstaaten oder Drittländern eingereicht haben, vorzulegen. Die Übermittlung solcher Informationen erleichtert es der zuständigen Behörde festzustellen, ob Rechtsvorschriften umgangen werden. Die Übermittlung solcher Informationen an die zuständige Behörde liegt deshalb auch im eigenen Interesse des Antragstellers und trägt zur reibungslosen und raschen Abwicklung des Verfahrens bei.

#### 4. Vom Antragsteller eingeleitetes Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (Artikel 9 der Richtlinie 75/319/EWG)

##### a) *Normales Verfahren*

Artikel 9 der Richtlinie 75/319/EWG bezieht sich auf die gegenseitige Anerkennung einer von einem ersten Mitgliedstaat („Referenzmitgliedstaat“) erteilten einzelstaatlichen Zulassung durch andere Mitgliedstaaten („betroffene Mitgliedstaaten“), wobei der Antragsteller dieses Verfahren mit seinen Anträgen in den betroffenen Mitgliedstaaten eingeleitet hat. Es betrifft ausdrücklich nur Fälle, in denen bereits eine Zulassung in einem anderen Mitgliedstaat erteilt worden ist. Fälle, in denen identische Zulassungsanträge in verschiedenen Mitgliedstaaten anhängig sind und in denen noch keine Zulassung in einem anderen Mitgliedstaat erteilt wurde, fallen nicht unter diesen Artikel.

Gemäß den Bestimmungen von Artikel 9 muß der Antragsteller folgende Bedingungen erfüllen:

- der Zulassungsantrag muß den Anforderungen der Rechtsvorschriften für Arzneimittel entsprechen, d. h. ein gültiger Antrag sein, dem gegebenenfalls die in den Artikeln 4, 4a) und 4b) der Richtlinie 65/65/EWG aufgeführten Unterlagen und Angaben beigelegt sind;
- der Antragsteller muß bescheinigen, daß das vorgelegte Dossier mit dem vom ersten Mitgliedstaat angenommenen Dossier identisch ist, und er muß

<sup>(23)</sup> Bei Tierarzneimitteln: Artikel 48 der Richtlinie 81/851/EWG.



bescheinigen, daß die von ihm vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) mit der vom ersten Mitgliedstaat akzeptierten SPC identisch ist. Darüber hinaus muß er bescheinigen, daß alle im Rahmen des Verfahrens eingereichten Dossiers identisch sind.

Wenn ein Antragsteller diese Bedingungen erfüllt, muß die erste Zulassung anerkannt werden, insbesondere die vom ersten Mitgliedstaat genehmigte SPC. In Fällen, in denen ein Mitgliedstaat die Zulassung des ersten Mitgliedstaats nicht anerkennen kann, wird die Angelegenheit zum Schiedsverfahren verwiesen (Artikel 10 der Richtlinie 75/319/EWG<sup>(24)</sup>).

#### b) *Identische SPC und identische Dossiers*

Artikel 9 verlangt ausdrücklich, daß „die vom Antragsteller gemäß Artikel 4a der Richtlinie 65/65/EWG vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels identisch mit der vom ersten Mitgliedstaat akzeptierten ist“. Diese Bestimmung legt eindeutig fest, daß die SPC der Arzneimittel, die dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung unterworfen werden, identisch sein müssen. Die einzigen Bestandteile der SPC, die nicht identisch sein müssen, sind:

- die „Bezeichnung des Arzneimittels“<sup>(25)</sup> (weil die Bezeichnung ein formales und kein wesentliches Element der Identität eines Arzneimittels darstellt) und
- der „Name des Zulassungsinhabers“ (weil Antragsteller, die zu derselben Muttergesellschaft oder Unternehmensgruppe gehören, und Antragsteller, die Vereinbarungen getroffen haben oder nach Absprachen über das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels vorgehen, als eine Einheit zu verstehen sind).

Die Antragsteller sollten sich aber bewußt sein, daß normalerweise eine identische Bezeichnung für ein identisches Arzneimittel gewählt werden sollte, es sei denn, zwingende Gründe sprächen dagegen.

Gemäß Artikel 9 muß der Antragsteller einer gegenseitigen Anerkennung „bestätigen, daß das Dossier

mit dem vom ersten Mitgliedstaat angenommenen Dossier identisch ist, bzw. er muß etwaige Ergänzungen oder Änderungen daran kenntlich machen“. Identische Arzneimittel mit einer identischen SPC sollen auf identischen Dossiers basieren, weil jede Änderung, die zwischen der Erteilung der ersten Zulassung und einem Antrag auf gegenseitige Anerkennung eingeführt wird, der zuständigen Behörde zumindest mitgeteilt und bereits in das Dossier für das Arzneimittel aufgenommen worden sein sollte. Um im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung eine vollständige Harmonisierung sicherzustellen, wird in den Rechtsvorschriften ausdrücklich auf diese Frage eingegangen und der Antragsteller aufgefordert, bei einer geplanten gegenseitigen Anerkennung mitzuteilen, ob das Dossier eventuell aktualisiert werden muß.

#### c) *Inhalt des Dossiers*

Die Tatsache, daß der Antragsteller einer gegenseitigen Anerkennung in den Rechtsvorschriften ausdrücklich aufgefordert wird, einen Antrag zusammen mit allen einschlägigen Unterlagen und Angaben einzureichen, verdeutlicht einen allgemeinen Grundsatz des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung für Arzneimittel: „jedem betroffenen Mitgliedstaat muß ein vollständiges Dossier zur Verfügung stehen“. Eine Situation, in der nur ein Mitgliedstaat über das vollständige Dossier verfügt, während sich andere betroffene Mitgliedstaaten nur auf das Dossier in einem anderen Mitgliedstaat stützen, ist deshalb nicht die in den Rechtsvorschriften vorgesehene Situation. Diese Tatsache hat — wie im folgenden zu sehen sein wird — erhebliche Folgen insbesondere für die gegenseitige Anerkennung von Generika.

Wie bereits betont, muß der Zulassungsinhaber mit dem Antrag auf gegenseitige Anerkennung alle Unterlagen und Angaben, die in den Artikeln 4 und 4a) der Richtlinie 65/65/EWG aufgeführt sind, vorlegen.

Artikel 4 Absatz 3 Unterabsatz 8a) räumt dem Antragsteller in bestimmten Fällen die Möglichkeit ein, die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Tests oder die Ergebnisse von klinischen Prüfungen nicht vorlegen zu müssen. Gemäß dem oben festgelegten Grundsatz, daß „jedem betroffenen Mitgliedstaat ein vollständiges Dossier zur Verfügung stehen sollte“, kann ein Antragsteller im Rahmen der gegenseitigen Anerkennung nur dann von dieser Ausnahmeregelung Gebrauch machen, wenn die in Artikel 4 Absatz 3 Unterabsatz 8a)<sup>(26)</sup> beschriebenen besonderen Bedingungen auch in dem Mitgliedstaat

<sup>(24)</sup> Bei Tierarzneimitteln wird entsprechend auf Artikel 18 der Richtlinie 81/851/EWG verwiesen.

<sup>(25)</sup> Am Ende des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung wird nur ein Markenname für jede erteilte Zulassung (einzelstaatliche Zulassung) genehmigt, was den aktuellen Bestimmungen des Gemeinschaftsrechts entspricht, wie unter Punkt C betont.

<sup>(26)</sup> Es muß darauf hingewiesen werden, daß diese besonderen Bedingungen auch nach Ausarbeitung des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (sowie des zentralisierten Verfahrens) unverändert geblieben sind.

oder den Mitgliedstaaten erfüllt sind, in denen die gegenseitige Anerkennung beantragt wird (betroffene(r) Mitgliedstaat(en)). Dies bedeutet im einzelnen:

— Im Fall von Artikel 4 Absatz 3 Unterabsatz 8a) i) („Zustimmung“) muß das Arzneimittel, für das eine wesentliche Ähnlichkeit geltend gemacht wird, sowohl im Referenzmitgliedstaat als auch im bzw. in den betroffenen Mitgliedstaat(en) zugelassen sein, und die wesentliche Ähnlichkeit muß vom Antragsteller in allen diesen Mitgliedstaaten nachgewiesen werden (mit Ausnahme von Fällen, in denen das „Originalpräparat“ bereits einer gegenseitigen Anerkennung in den betroffenen Mitgliedstaaten unterzogen wurde. In solchen Fällen sind die Kriterien der wesentlichen Ähnlichkeit automatisch erfüllt). Außerdem muß der Inhaber der Zulassung des Originalpräparates der Verwendung der pharmakologischen, toxikologischen oder klinischen Unterlagen in der Datei des Originalarzneimittels in jedem von dem Verfahren betroffenen Mitgliedstaat zugestimmt haben.

— Im Fall von Artikel 4 Absatz 3 Unterabsatz 8a) ii) („bibliographischer Zulassungsantrag“) muß der Antragsteller der am Verfahren der gegenseitigen Anerkennung beteiligten Mitgliedstaaten ein vollständiges Dossier vorlegen, einschließlich des Nachweises der etablierten Anwendung des Bestandteils bzw. der Bestandteile des Arzneimittels durch ausführliche Verweise auf publizierte wissenschaftliche Literatur gemäß der Richtlinie 75/318/EWG. Es muß außerdem betont werden, daß alle in dieser Richtlinie niedergelegten Anforderungen im Antrag berücksichtigt werden müssen. Der Antragsteller hatte selbstverständlich die Wahl, auf welche bibliographischen Daten er den Antrag im Referenzmitgliedstaat stützte. Die Annahme dieser bibliographischen Daten durch den Referenzmitgliedstaat gibt den Rahmen für die Erteilung der Zulassung bei der späteren gegenseitigen Anerkennung vor. Gemäß dem oben genannten Artikel müssen die vorgelegten Daten die anerkannte Wirksamkeit sowie ein annehmbares Maß an Unbedenklichkeit nachweisen, was den Bestandteil bzw. die Bestandteile des zu prüfenden Arzneimittels betrifft. Unter diesen Umständen eingereichte Zulassungsanträge sind vollständig und unabhängig („eigenständige Anträge“) und müssen dies definitionsgemäß auch bleiben.

— Im Fall von Artikel 4 Absatz 3 Unterabsatz 8a) iii) („Generika-Antrag“) muß das Arzneimittel, für das eine wesentliche Ähnlichkeit geltend gemacht wird, sowohl im Referenzmitgliedstaat als auch in dem bzw. den betroffenen Mitgliedstaat(en) zugelassen sein, und die wesentliche Ähnlichkeit muß vom Antragsteller in allen betroffenen Mitgliedstaaten nachgewiesen werden, abgesehen von den

Fällen, in denen das „Originalpräparat“ bereits einem Gemeinschaftsverfahren unterzogen worden ist. In solchen Fällen sind die Kriterien der wesentlichen Ähnlichkeit in den betroffenen Mitgliedstaaten automatisch erfüllt, wenn sie im Referenzmitgliedstaat nachgewiesen sind.

Darüber hinaus muß das Arzneimittel, für das eine wesentliche Ähnlichkeit geltend gemacht wird, innerhalb der Gemeinschaft zugelassen sein, und zwar in Übereinstimmung mit Gemeinschaftsbestimmungen, die seit mindestens sechs (bzw. zehn) Jahren in Kraft sind. Wenn die Schutzdauer in allen betroffenen Mitgliedstaaten gleich ist, tritt kein Problem auf. Wenn jedoch die Schutzdauer im betroffenen Mitgliedstaat länger ist als im Referenzmitgliedstaat, ist die gegenseitige Anerkennung im betroffenen Mitgliedstaat nicht vor Ablauf des Zeitraums von zehn Jahren möglich.

#### d) *Besondere Fälle betreffend Generika*

Die Rechtsvorschriften der Gemeinschaft sehen keinerlei Ausnahmen im Hinblick auf die Eignung von Generika für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und die entsprechende Umsetzung dieses Verfahrens vor.

Aufgrund der Besonderheiten dieser Arzneimittel möchte die Kommission folgende Punkte hervorheben.

Bei Anträgen auf gegenseitige Anerkennung der Zulassung von Generika in Mitgliedstaaten, in denen die Zusammenfassung der Merkmale des Originalarzneimittels, zu dem eine wesentliche Ähnlichkeit geltend gemacht wird, nicht harmonisiert ist, muß die wesentliche Ähnlichkeit vom Antragsteller in allen betroffenen Mitgliedstaaten nachgewiesen werden. Insbesondere müssen alle Heilanzeigen in der mit dem Generikum-Antrag vorgeschlagenen (und vom Referenzmitgliedstaat genehmigten) SPC auch in der SPC des Originalpräparats enthalten sein, wobei letztere aber, zumindest in einigen der betroffenen Mitgliedstaaten, weitere Heilanzeigen enthalten kann.

Beim Nachweis der wesentlichen Ähnlichkeit müssen eventuell auch geeignete Bioverfügbarkeitsstudien vorgelegt werden. Aber auch in Fällen, in denen die Originalpräparate (oder genauer: die SPC der Originalpräparate) (noch) nicht harmonisiert sind, müssen die Mitgliedstaaten — soweit möglich und relevant — die Ergebnisse der Bioverfügbarkeitsstudien, die im Referenzmitgliedstaat verwendet wurden, berücksichtigen.

Schwierigkeiten könnten sich aus der gegenseitigen Anerkennung der Zulassung eines „Generikums“ ergeben, weil in einigen Fällen die gegenseitige Anerkennung zu einer (horizontalen) Harmonisierung der SPC eines Generikums von Mitgliedstaat zu Mitgliedstaat, aber zu einer (vertikalen) Disharmonie innerhalb einzelner Mitgliedstaaten zwischen der harmonisierten SPC des Generikums und der SPC des Originalpräparates in ein und demselben Mitgliedstaat führen könnte. Dies ist darauf zurückzuführen, daß das „Originalpräparat“, d. h. die dem entwickelnden Unternehmen erteilte erste Zulassung, mit der eine „wesentliche Ähnlichkeit“ geltend gemacht wird, nicht immer dieselbe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in allen Mitgliedstaaten hat. Diese Situation ist tolerierbar, soweit sie nicht zu einem Problem der öffentlichen Gesundheit führt. In Fällen, in denen diese Situation eine schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellt (vor allem was Gegenanzeigen, Nebenwirkungen, Vorsichtsmaßnahmen usw. betrifft), muß die Angelegenheit, was das Generikum betrifft, an das Schiedsverfahren gemäß Artikel 10 der Richtlinie 75/319/EWG verwiesen werden. Durch ein Verfahren auf der Grundlage von Artikel 11 derselben Richtlinie wird eine parallele Harmonisierung der einzelstaatlichen SPC des Originalpräparates sichergestellt.

##### **5. Von einem Mitgliedstaat eingeleitetes Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (Artikel 7a) der Richtlinie 65/65/EWG)**

Gemäß Artikel 7a) der Richtlinie 65/65/EWG (der ab dem 1. Januar 1998 bindend wurde) müssen die Mitgliedstaaten ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung unabhängig von dem vom Antragsteller gewählten Verfahren einleiten, sobald dieses anwendbar ist. Diese bindende Bestimmung bezieht sich auf alle Zulassungsanträge, die ab dem 1. Januar 1998 für gültig befunden werden. Deshalb muß ab dem 1. Januar 1998 jeder Antrag für ein Arzneimittel, das bereits Gegenstand einer bestehenden Zulassung in einem anderen Mitgliedstaat ist, im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung abgewickelt werden.

Dieses Verfahren muß somit als eine Rahmenbestimmung betrachtet werden, die den Mitgliedstaaten an die Hand gegeben wird, um eine effiziente Umsetzung der Bestimmungen des Gemeinschaftsrechts über die gegenseitige Anerkennung von einzelstaatlichen Zulassungen zu gewährleisten.

In diesem Zusammenhang vertritt die Kommission die Auffassung, daß Unterschiede zwischen der in einem Mitgliedstaat bereits genehmigten SPC und der im Rah-

men des in einem anderen Mitgliedstaat geprüften Antrags vorgeschlagenen SPC nicht automatisch verhindern, daß dieser andere Mitgliedstaat ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung einleitet<sup>(27)</sup>. Wenn diese Unterschiede keine therapeutische Auswirkungen haben<sup>(28)</sup>, d. h. beide Arzneimittel haben dieselbe qualitative und quantitative Zusammensetzung an Wirkstoffen (d. h. dieselbe Wirkstärke), dieselbe Darreichungsform und dieselbe Heilanzüge, dann müssen sie als gleich angesehen und ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung eingeleitet werden.

Für ein Arzneimittel mit einer anerkannten Verwendung, die gemäß den Bestimmungen von Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 ii) der Richtlinie 65/65/EWG („bibliographischer Zulassungsantrag“) nachgewiesen wurde und auf Angaben basiert, die auf eine bestehende Gruppe von Erzeugnissen mit unterschiedlicher SPC in den Mitgliedstaaten Bezug nehmen, könnten innerstaatliche unabhängige Verfahren jedoch weiterhin angewendet werden, sofern auf Gemeinschaftsebene keine Harmonisierung der Verwendung der bzw. des Bestandteils des betreffenden Erzeugnisses besteht; Ziel des Artikels 7a der Richtlinie 75/319/EWG ist nicht die Harmonisierung einer gesamten therapeutischen Klasse oder einer vollständigen Erzeugnisgruppe. Auf jeden Fall behält Artikel 11 derselben Richtlinie selbstverständlich weiterhin seine Gültigkeit.

##### **6. Gleichzeitige Zulassungsanträge (Artikel 7 Absatz 2 der Richtlinie 65/65/EWG)**

Artikel 7 Absatz 2 der Richtlinie 65/65/EWG bietet den Mitgliedstaaten die Möglichkeit, ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung einzuleiten, wenn ein in einem

<sup>(27)</sup> Dies gilt natürlich nur, wenn der Antragsteller in den betroffenen Mitgliedstaaten derselbe ist. Antragsteller, die zu derselben Muttergesellschaft oder Unternehmensgruppe gehören, müssen als eine Einheit gesehen werden. Antragsteller, die nicht zu derselben Muttergesellschaft oder Unternehmensgruppe gehören und Vereinbarungen abgeschlossen haben (z. B. „Lizenznehmer“) oder die beim Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels in verschiedenen Mitgliedstaaten nach Absprache vorgehen, müssen ebenso als Einheit betrachtet werden (siehe auch Punkt E.3).

<sup>(28)</sup> Dieselbe Betrachtungsweise machte sich der EuGH im Zusammenhang mit Parallelimporten zu eigen, um zu bestimmen, ob das importierte Arzneimittel dasselbe ist wie das bereits im Importland im Verkehr befindliche Arzneimittel und somit Gegenstand derselben Zulassung sein kann (siehe Fall C-201/94 The Queen gegen die Medicines Control Agency ex parte Smith & Nephew Pharmaceuticals Ltd (1996) ECR I-5846).

Mitgliedstaat eingereichter Zulassungsantrag in einem anderen Mitgliedstaat bereits geprüft wird.

Diese Bestimmung deckt ausdrücklich nur Fälle ab, in denen identische Anträge in verschiedenen Mitgliedstaaten anhängig sind und in denen noch keine frühere Zulassung in einem anderen Mitgliedstaat erteilt wurde. Fälle, in denen bereits in einem anderen Mitgliedstaat eine Zulassung erteilt worden ist, fallen nicht unter diesen Artikel. In solchen Fällen gilt Artikel 7a) der Richtlinie 65/65/EWG.

Das Wort „kann“ in Artikel 7 Absatz 2 bedeutet, daß der betroffene Mitgliedstaat die Wahl hat, ob er das Zulassungsverfahren aussetzt und den Beurteilungsbericht abwartet, der vom anderen Mitgliedstaat erstellt wird, oder ob er mit der Prüfung des Antrags fortfährt. Diese Bestimmung ist und bleibt anwendbar für alle nach dem 1. Januar 1995 eingereichten Anträge. Das Inkrafttreten von Artikel 7a) am 1. Januar 1998 hat keine unmittelbare Auswirkung auf die Anwendbarkeit dieser Bestimmung. Verschiedene Mitgliedstaaten „können“ deshalb auch nach dem 1. Januar 1998 noch parallel mit der Prüfung gleichzeitiger und identischer Anträge gemäß Artikel 7 Absatz 2 fortfahren. Allerdings ist diese Möglichkeit nur theoretisch gegeben, denn sobald einer der beiden Mitgliedstaaten eine Zulassung erteilt, wird Artikel 7a) der Richtlinie 65/65/EWG anwendbar, und der Mitgliedstaat, der noch keine Zulassung erteilt hat, muß ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung gemäß diesem Artikel einleiten.

Da der Antrag im anderen Mitgliedstaat aktiv geprüft werden muß, verlangt dieser Mechanismus eine tatkräftige Kooperation zwischen den Mitgliedstaaten. Wenn festgestellt wird, daß der Antrag in einem anderen Mitgliedstaat geprüft wird, unterrichtet der Mitgliedstaat, der seine Prüfung ausgesetzt hat, den anderen Mitgliedstaat (Referenzmitgliedstaat) und den Antragsteller über seine Entscheidung zur Aussetzung der ausführlichen Prüfung des betreffenden Antrags.

Innerhalb von 90 Tagen nach Erhalt des Beurteilungsberichts, der bei der Prüfung des Antrags erstellt worden ist, erkennt der Mitgliedstaat, der die Prüfung ausgesetzt hat, entweder die Entscheidung des anderen Mitgliedstaats (Referenzmitgliedstaats) und die von diesem genehmigte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels an, oder er wendet — sofern er der Auffassung ist, daß Anlaß zu der Annahme besteht, daß die Zulassung des betreffenden Arzneimittels eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen kann — die in den Ar-

tikeln 10, 11 und 12 der Richtlinie 75/319/EWG festgelegten Verfahren („Schiedsverfahren“) an.

## 7. Aufrechterhaltung der Harmonisierung

Wie weiter oben bereits betont, basiert die gegenseitige Anerkennung von Arzneimittelzulassungen auf dem Grundsatz, daß die SPC für Präparate, die dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung unterworfen waren, in allen betroffenen Mitgliedstaaten identisch sein und bleiben sollen. Dieser Grundsatz, der in Artikel 15 der Richtlinie 75/319/EWG festgeschrieben ist, deckt eindeutig alle Zulassungen ab, die nach den in Artikel 9 der Richtlinie 75/319/EWG und den Artikeln 7 und 7a) der Richtlinie 65/65/EWG vorgesehenen Verfahren erteilt worden sind.

Der Grundsatz der Aufrechterhaltung einer Harmonisierung ist jedoch nicht auf Präparate beschränkt, die dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung unterzogen wurden. Wie oben bereits erwähnt, bezieht er sich auch auf alle anderen Fälle, in denen eine SPC vollständig oder teilweise durch irgendein Gemeinschaftsverfahren harmonisiert wurde.

Im folgenden sind die Fälle aufgelistet, in denen Zulassungen in jedem Fall als in allen betroffenen Mitgliedstaaten harmonisiert betrachtet werden müssen:

- Arzneimittel, die im Rahmen der Richtlinie 87/22/EWG<sup>(29)</sup> behandelt wurden (Anträge nach dem früheren konzertierten Verfahren),
- Arzneimittel, die von den in den Artikeln 7 und 7a) der Richtlinie 65/65/EWG vorgesehenen Verfahren der gegenseitigen Anerkennung profitiert haben,
- Arzneimittel, die gemäß Artikel 9 Absatz 4 der Richtlinie 75/319/EWG zugelassen wurden,
- Arzneimittel, die Gegenstand einer Verweisung an die in den Artikeln 11 und 12 der Richtlinie 75/319/EWG<sup>(30)</sup> vorgesehenen Verfahren waren.

<sup>(29)</sup> ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 38, aufgehoben durch die Richtlinie 93/41/EWG.

<sup>(30)</sup> Bei Tierarzneimitteln wird entsprechend auf Artikel 19 bzw. 20 der Richtlinie 81/851/EWG verwiesen.

## 8. Feste Kombinationen von Arzneimitteln

Welches Verfahren ist bei der Zulassung von „Kombinationspräparaten“ (d. h. Präparaten, die zwei oder mehr Arzneimittel in einer festen Kombination enthalten, wie zum Beispiel Impfstoffe) anzuwenden, wenn die SPC von einem oder mehreren Arzneimitteln, die im Kombinationspräparat enthalten sind, bereits harmonisiert sind? Streng genommen ist jedes Kombinationspräparat ein eigenes und einzigartiges Produkt, das eine eigene Zulassung und eine eigene SPC erfordert. Das Kombinationspräparat kann deshalb nicht als „gleich“ oder als mit einem Bestandteil der Kombination „identisches Präparat“ angesehen werden. Dennoch ist eine zuständige Behörde in der oben beschriebenen Situation verpflichtet, die bereits erreichte Harmonisierung zu berücksichtigen und zu respektieren, soweit die Beurteilung eines oder mehrerer Bestandteile des Kombinationspräparats betroffen ist. Ansonsten spräche alles dafür, von der Bestimmung in Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG Gebrauch zu machen, um die Harmonisierung aufrechtzuerhalten.

## 9. Anwendung der Bestimmungen der gegenseitigen Anerkennung auf „Erweiterungen der Präparateserie“ von nicht harmonisierten einzelstaatlichen Zulassungen

Einige wesentliche Änderungen (z. B. Änderungen der Heilanzeigen, der Wirkstärke, der Darreichungsform oder des Verabreichungswegs) einer Zulassung erfordern, daß ein Antrag auf eine neue Zulassung gestellt wird.

Die Tatsache, daß Anträge auf solche Änderungen über das wissenschaftliche Prüfungsverfahren, das normalerweise für neue Anträge erforderlich ist, und nicht über ein einfacheres Verfahren („Änderungsverfahren“) gestellt werden müssen, darf nicht verschleiern, daß nach Auffassung der Kommission der Antragsteller in solchen Fällen eine Änderung einer bestehenden Zulassung und nicht eine völlig neue beantragt. Wenn solche Änderungen neue Dosierungen, neue Darreichungsformen oder neue Heilanzeigen betreffen, werden sie bewußt als Erweiterung der Präparateserie einer bestehenden Arzneimittelzulassung bezeichnet.

Wenn einem Antragsteller für dasselbe Arzneimittel zwei verschiedene einzelstaatliche Zulassungen in verschiedenen Mitgliedstaaten erteilt wurden, und dieser später durch die Einreichung von Anträgen auf Änderungen der einzelstaatlichen Zulassungen harmonisierte einzelstaatliche Zulassungen in verschiedenen Mitgliedstaaten anstrebt, ist es nicht möglich, diesen Fall aus dem Anwendungsbereich des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung auszuschließen.

In einem solchen Fall muß der Antrag auf Änderung der Zulassung als ein Antrag auf eine Zulassung für dasselbe Arzneimittel im Sinne des Artikels 9 der Richtlinie 75/319/EWG mit den sich daraus ergebenden rechtlichen Folgen betrachtet werden.

Es versteht sich von selbst, daß — wie in jedem anderen Fall einer gegenseitigen Anerkennung — die Kriterien bezüglich der Identität des Arzneimittels sowie der Identität und Vollständigkeit des Dossiers erfüllt sein müssen. Das heißt, vor jedem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung für „Erweiterungen der Präparateserie“ muß der Antragsteller die bereits genehmigte einzelstaatliche SPC harmonisieren, um seine Anträge in allen betroffenen Mitgliedstaaten mit demselben Dossier zu stellen. Diese Vorabharmonisierung kann entweder durch eine Reihe koordinierter einzelstaatlicher Änderungsverfahren<sup>(31)</sup> oder durch das in Artikel 11 der Richtlinie 75/319/EWG vorgesehene Gemeinschaftsverfahren erreicht werden. Wenn es der Antragsteller vorzieht, ein völlig neues Dossier ohne Verweise auf die Dossiers der bestehenden einzelstaatlichen Zulassungen einzureichen, ist eine solche Vorabharmonisierung selbstverständlich nicht notwendig.

## SCHLUSSFOLGERUNG

Das neue Gemeinschaftssystem für Arzneimittelzulassungen wurde im Jahr 1993 mit dem Ziel der Harmonisierung und Vereinheitlichung eines ganz spezifischen Marktes geschaffen, der — obwohl seit fast 30 Jahren gemeinsame technische Normen und Kriterien ausgearbeitet wurden — noch ausgesprochen heterogen und geteilt war. Seit 1995 und insbesondere seit dem Ende der Übergangsregelungen für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung am 1. Januar 1998 gibt es einen neuen rechtlichen Rahmen, der eine allmähliche, kontinuierliche und nachhaltige Harmonisierung aller Arzneimittel, die in der Gemeinschaft vertrieben werden, sicherstellen soll.

Neben dieser Harmonisierung dient das neue Gemeinschaftssystem der Arzneimittelzulassung drei weiteren Zielen: Den Bürgern Europas garantiert es, daß neue Arzneimittel, die in der Gemeinschaft in den Verkehr gebracht werden, von unabhängigen Stellen nach hohen wissenschaftlichen Standards auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit geprüft werden und daß in der gesamten Europäischen Union die gleichen Arzneimittel unter den gleichen Bedingungen angewendet werden.

<sup>(31)</sup> Die Verordnung (EG) Nr. 541/95 der Kommission ist nicht anwendbar auf unabhängige einzelstaatliche Zulassungen, die kein Gemeinschaftsverfahren durchlaufen haben.

Der pharmazeutischen Industrie ermöglicht es — entweder durch eine einzige Gemeinschaftszulassung oder über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung — einen raschen Zugang zum europäischen Binnenmarkt. Und nicht zuletzt sorgt es für einen rationelleren Einsatz der für die Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln notwendigen Ressourcen, indem Doppelbeurteilungen, die für das frühere System typisch waren, vermieden werden.

Die Rolle der nationalen und gemeinschaftlichen Behörden ist allerdings darauf beschränkt, geeignete wirtschaftliche und verfahrensrechtliche Bedingungen zu schaffen, und es liegt deshalb an den Marktteilnehmern, das Beste aus dem Binnenmarkt zu machen. In einem solchen Rahmen ist es äußerst wichtig, daß die pharmazeutischen Unternehmen voll in das neue rechtliche und ordnungspolitische Umfeld integriert werden und in ihren Projekten und Geschäftsstrategien die neuen „Spielregeln“ angemessen berücksichtigen.

Die Mitgliedstaaten haben fleißig daran gearbeitet, Rechtsvorschriften für den Binnenmarkt einzuführen und

die Gemeinschaftsleitlinien für die Entwicklung von Arzneimitteln anzuwenden. Abweichende Auslegungen durch die nationalen Behörden, die bisweilen fehlende Bereitschaft, den wissenschaftlichen Beurteilungen anderer Mitgliedstaaten zu vertrauen, und zusätzliche langwierige einzelstaatliche Verwaltungsverfahren (Erlassen von Verwaltungsentscheidungen) verhindern bislang aber, daß die Vorteile der neuen Verfahren voll ausgeschöpft werden. Diese Verzögerungen auf nationaler Ebene führen immer noch dazu, daß der positive Beitrag des Binnenmarktes zum uneingeschränkten Zugang von Öffentlichkeit und Patienten zu Arzneimitteln nicht ganz zur Geltung kommt.

Um hier Abhilfe zu schaffen und das Funktionieren der Verfahren zu verbessern, sind eventuell Änderungen der aktuellen Rechtstexte nötig, mit denen man sich im Verlauf der umfassenden Prüfung des neuen Systems, die im Jahr 2000 erfolgen soll, beschäftigen werden muß. Zur Vorbereitung dieser Maßnahme nimmt die Kommission gerne Anregungen der nationalen Behörden, der EMEA und aller anderen betroffenen Parteien (Verbraucher- und Patientenorganisationen, Pharmaunternehmen, Industrieverbände usw.) entgegen.

---

**Keine Einwände gegen einen angemeldeten Zusammenschluß**  
(Sache Nr. IV/M.1218 — Packaging International BV/NV Koninklijke KNP BT)

(98/C 229/04)

(Text von Bedeutung für den EWR)

Am 3. Juli 1998 hat die Kommission entschieden, keine Einwände gegen den obengenannten angemeldeten Zusammenschluß zu erheben und ihn insofern für mit dem Gemeinsamen Markt vereinbar zu erklären. Diese Entscheidung stützt sich auf Artikel 6 Absatz 1 Buchstabe b) der Verordnung (EWG) Nr. 4064/89 des Rates. Der vollständige Text der Entscheidung ist nur auf Englisch erhältlich und wird nach Herausnahme eventuell darin enthaltener Geschäftsgeheimnisse veröffentlicht. Er ist erhältlich

- auf Papier, bei den Verkaufsstellen des Amtes für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften (siehe letzte Umschlagseite);
- in Elektronik-Format, über die „CEN“-Version der CELEX-Datenbank, unter der Dokumentennummer 398M1218. CELEX ist das EDV-gestützte Dokumentationssystem für Gemeinschaftsrecht. Für mehr Informationen über CELEX-Abonnements wenden Sie sich bitte an folgende Stelle:

EUR-OP,  
Information, Marketing and Public Relations (OP/4B),  
2, rue Mercier,  
L-2985 Luxemburg,  
Tel. (352) 29 29-42455, Fax (352) 29 29-42763.

---