

# **Die Nachzulassung**

Gesetzliche Bestimmungen und Anforderungen  
an die pharmazeutische Qualität von Arzneimitteln  
von der „78'er-Anmeldung“ bis heute

Wissenschaftliche Prüfungsarbeit

zur Erlangung des Titels

**„Master of Drug Regulatory Affairs“**

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Bettina Geng

aus Flensburg

Bonn 2008

Betreuer und erster Referent:

Frau Dr. Rose Schraitle

Zweiter Referent:

Herr Dr. Usfeya Muazzam

---

## Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	II
EINLEITUNG	1
DAS SPEZIALITÄTENREGISTER VON 1961	3
DIE NACHZULASSUNG	4
„78'er-Anmeldung“	4
Aufbereitungskommissionen und Aufbereitungsmonographien	7
Erstes AMG-Änderungsgesetz	10
Gesetz zur Änderung des AMNG („Vorschaltgesetz“)	11
Viertes AMG-Änderungsgesetz	12
Fünftes AMG-Änderungsgesetz	16
Sechstes AMG-Änderungsgesetz	19
Zehntes AMG-Änderungsgesetz	20
Zwölftes AMG-Änderungsgesetz	29
Vierzehntes AMG-Änderungsgesetz	30
Traditionelle Arzneimittel	32
Anforderungen an die pharmazeutische Qualität	35
ZUSAMMENFASSUNG	42
LITERATURVERZEICHNIS	48
ANLAGEN	55
Abbildungsverzeichnis	55
Abb. 1: Eintrag in das Spezialitätenregister nach dem AMG von 1961	56
Abb. 2: „78'er-Anmeldung“	60
Abb. 3: Aufbereitungsmonographie Pyridoxinhydrochlorid	64

## Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts
Az.	Aktenzeichen
BAnz	Bundesanzeiger
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA	Bundesgesundheitsamt
BVerwG	Bundesverwaltungsgericht
CPMP	<i>Committee for Proprietary Medicinal Products</i>
CTD	<i>Common Technical Document</i>
DAB	Deutsches Arzneibuch
EG	Europäische Gemeinschaft
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
HMPC	<i>Herbal Medicinal Products Committee</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
NTA	<i>Notice to Applicants</i>
OVG	Oberverwaltungsgericht
Ph. Eur.	<i>Pharmacopeia Europea</i>
PIC	<i>Pharmaceutical Inspection Convention</i>
rF	Relative Feuchte

## Einleitung

Am 01. Januar 1978 trat das „*Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts*“ (AMNG) vom 24. August 1976 in Kraft [1]. Es diente der Umsetzung der europäischen pharmazeutischen Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG in das deutsche Arzneimittelrecht und ersetzte das „*Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln*“ vom 16. Mai 1961 [2-4].

Davor regelte das Arzneimittelgesetz (AMG) von 1961 lediglich Rahmenbedingungen für eine Registrierung von Arzneimitteln. Ein Wirksamkeitsnachweis und der Beleg der pharmazeutischen Qualität der Arzneimittel wurden nicht gefordert. Die Arzneimittel mussten dem Bundesgesundheitsamt (BGA) zur Registrierung und Eintragung in das sogenannte Spezialitätenregister gemeldet werden. Die Angaben wurden vom BGA nur formal geprüft (formelles Registrierungsverfahren).

Die Contergan – Katastrophe der sechziger Jahre hat gezeigt, dass die Erfüllung dieser rein formellen Anforderungen zur Registrierung nicht ausreichte, um Arzneimittelrisiken wirkungsvoll kontrollieren zu können [5]. Mit § 21 AMNG von 1976 wurde daher erstmals die Zulassung eines Arzneimittels als Voraussetzung für dessen Vertrieb eingeführt. Das Gesetz forderte nun die vorbeugende Prüfung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Es legte fest, welche Anforderungen diesbezüglich für die Erteilung einer Zulassung zu erfüllen waren (materielles Zulassungsverfahren).

Für Arzneimittel, die sich bei Inkrafttreten des AMG von 1976 bereits auf dem Markt befanden und daher keine Zulassung gemäß den neuen gesetzlichen Bestimmungen hatten, wurden Übergangsregelungen geschaffen. Diese erlaubten das weitere Inverkehrbringen der Alt-Arzneimittel als „fiktiv“ zugelassene Arzneimittel, sahen aber dennoch deren nachträgliche Überprüfung im Rahmen der Zulassungsverlängerung, der sogenannten Nachzulassung, vor. Der Umfang der für die Nachzulassung einzureichenden Dokumentation wurde in Übergangsvorschriften geregelt [1]. Dabei wurden zunächst nicht alle dem AMG zugrundeliegenden EU-rechtlichen Bestimmungen umgesetzt. Da diese Vorgehensweise dem EU-Recht widersprach, wurde mit der 10. AMG-Novelle die Nachlieferung der Unterlagen zur

pharmakologisch-toxikologischen sowie zur klinischen Prüfung und der entsprechenden Sachverständigengutachten („Ex-ante-Unterlagen“) auch für die Nachzulassung verpflichtend eingeführt [6].

Das vorhandene wissenschaftliche Erkenntnismaterial zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Alt-Arzneimittel wurde in Aufbereitungsmonographien systematisch erfasst und bewertet. Die Aufbereitungsmonographien erleichterten der zuständigen Bundesoberbehörde im Nachzulassungsverfahren die Beurteilung der bislang in Anspruch genommenen Indikationen. Gegebenenfalls begründeten Sie auch den Widerruf oder die Versagung der Verlängerung einer Zulassung [7].

Gemäß Artikel 39 Abs. 2 der EG-Richtlinie 75/319/EWG mussten die „*Vorschriften zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften im europäischen Wirtschaftsraum*“ schrittweise auch auf Arzneispezialitäten, die aufgrund früherer Vorschriften in den Verkehr gebracht worden waren, angewendet werden [4]. Für die „fiktiven“ Zulassungen in Deutschland bedeutete dies, dass sie zwölf Jahre nach Inkrafttreten des Gesetzes erloschen, wenn bis dahin kein Antrag auf Verlängerung der Zulassung (Nachzulassungsantrag) eingereicht worden war (Artikel 3 § 7 AMNG) [1]. Die Dokumentation zum Nachzulassungsantrag musste belegen, dass das Arzneimittel hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ausreichend geprüft wurde und dass es die nach anerkannten pharmazeutischen Regeln notwendige Qualität aufweise. Bei der Erstellung des Dossiers waren sowohl deutsche Rechtsvorschriften als auch die EG-Richtlinien zur pharmazeutischen Qualität und zur Guten Herstellungspraxis zu beachten.

### ***Zielsetzung***

Das Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die Entwicklung der deutschen Nachzulassung zu geben. Dabei wird auf die wichtigsten gesetzlichen Bestimmungen der verschiedenen AMG-Novellen sowie auf die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität von Arzneimitteln mit chemisch definierten Wirkstoffen und von traditionellen Arzneimitteln eingegangen. Spezielle Bestimmungen und Anforderungen für Phytopharmaka, Tierarzneimittel und homöopathische Arzneimittel sollen nicht Gegenstand dieser Arbeit sein.

## Das Spezialitätenregister von 1961

Nach dem AMG von 1961 durften Arzneimittel nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie in das beim Bundesgesundheitsamt geführte Spezialitätenregister eingetragen wurden (§ 20 Abs. 1 AMG 1961). Für die Eintragung mussten die folgenden Informationen vom Antragsteller vorgelegt werden (§ 21 Abs. 1 AMG 1961) [8]:

1. Name und Anschrift des Anmelders,
2. Bezeichnung des Arzneimittels,
3. Zusammensetzung nach Art und Menge aller Bestandteile,
4. Bei Stoffen mit nicht allgemein bekannter Wirksamkeit: Bericht über Art und Umfang der pharmakologischen und ärztlichen Prüfung sowie deren Ergebnisse und Beschreibung der Art und des Ausmaßes der Nebenwirkungen,
5. Anwendungsgebiete unter Angabe der Gegenanzeigen,
6. Darreichungsform,
7. Gebrauchsanweisung,
8. Packungsgrößen,
9. Herstellerlaubnis,
10. Vorgesehener Wortlaut der Angaben auf Behältnis und äußerer Umhüllung sowie in der Packungsbeilage.

Es handelte sich um ein rein formelles Registrierungsverfahren, bei dem weder Unterlagen zum Nachweis der pharmazeutischen Qualität noch der Beleg der Wirksamkeit eines Arzneimittels gefordert wurden. Angaben zu den Nebenwirkungen waren nur für Stoffe mit bisher nicht allgemein bekannter Wirksamkeit erforderlich.

Abbildung 1 in der Anlage zeigt exemplarisch einen Eintrag in das Spezialitätenregister nach dem AMG von 1961.

## Die Nachzulassung

### **„78'er-Anmeldung“**

Am 01. Januar 1978 trat das „Gesetz zu Neuordnung des Arzneimittelrechts“ (AMNG) in Kraft [1]. Es diente der Umsetzung der europäischen pharmazeutischen Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG in das deutsche Arzneimittelrecht [2-4]. Mit dem AMG von 1976 wurde erstmals ein materielles Zulassungsverfahren für Arzneimittel eingeführt. Das neue Gesetz legte fest, welche Anforderungen zum Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für die Zulassung eines Arzneimittels verpflichtend zu erfüllen seien. Für Arzneimittel, die sich bei Inkrafttreten des AMNG von 1976 bereits auf dem Markt befanden und daher keine Zulassung gemäß den neuen gesetzlichen Bestimmungen hatten, wurden im Artikel 3 AMNG Übergangsregelungen geschaffen [1]. Diese erlaubten das weitere Inverkehrbringen der Arzneimittel, sahen aber dennoch deren Überprüfung im Rahmen der Nachzulassung vor. Zulassungspflichtige Fertigarzneimittel, die sich am 01. Januar 1978 legal auf dem Markt befanden, galten automatisch bis auf zwölf Jahre als „fiktiv“ zugelassen, wenn Sie sich am Tag der Verkündung des Gesetzes (01. September 1976) im Verkehr befanden oder aufgrund eines Antrags, der bis zu diesem Zeitpunkt gestellt werden musste, in das Spezialitätenregister nach dem AMG von 1961 eingetragen wurden (Artikel 3 § 7 AMNG) [1].

Um weiterhin verkehrsfähig zu bleiben, mussten die „fiktiv“ zugelassenen Fertigarzneimittel der zuständigen Bundesoberbehörde innerhalb einer Frist von 6 Monaten (bis zum 30. Juni 1978) unter Angabe der Zusammensetzung der wirksamen Bestandteile nach Art und Menge sowie der Anwendungsgebiete im Rahmen der sogenannten „78'er-Anmeldung“ angezeigt werden (Artikel 3 § 7 Abs. 2 AMNG) [1]. Da man sich mit dieser Meldung für das jeweilige Arzneimittel für die Zukunft festlegte, war die sorgfältige Benennung des Anwendungsgebietes von größter Bedeutung. Spätere Abweichungen oder Konkretisierungen konnten zu Diskussionen und Problemen mit der zuständigen Bundesoberbehörde führen. Durch die „78'er-



Anmeldungen“ erhielt die zuständige Bundesoberbehörde einen Überblick über die Arzneimittel, die weiterhin in Verkehr gebracht werden sollten und die somit an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst werden mussten. Es wurden Markt-, Stoff- und Präparatelisten erstellt, die als Grundlage für die Aufbereitungsmonographien dienten [9].

Ein Beispiel für eine „78'er-Anmeldung“ zeigt Abbildung 2 in der Anlage.

Gemäß Artikel 39 Abs. 2 der Richtlinie 75/319/EWG vom 20. Mai 1975 musste der Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, entsprechend den Vorschriften für Neuzulassungsanträge, innerhalb von 15 Jahren schrittweise auch für bereits im Verkehr befindliche Arzneimittel erbracht werden [4]. Für die deutsche Nachzulassung bedeutete dies, dass eine „fiktive“ Zulassung am 31. Dezember 1989, später auf den 30. April 1990 verlängert, erlosch, wenn bis dahin kein Nachzulassungsantrag („Kurzantrag“) eingereicht worden war (Artikel 3 § 7 Absatz 3 AMNG) [1]. Die „fiktive“ Zulassung behielt Ihre Gültigkeit auch über diesen Zeitpunkt hinaus, wenn der Verlängerungsantrag (Nachzulassungsantrag) fristgerecht eingereicht, über diesen jedoch noch nicht entschieden worden war [9].

Im Zuge der deutschen Einigung vom 03. Oktober 1990 wurde das Arzneimittelsortiment der ehemaligen DDR von rund 4000 Arzneimitteln für das Gebiet der neuen Bundesländer „fiktiv“ zugelassen. Gleichzeitig wurden auch diese Alt-Arzneimittel den Verfahren und Bedingungen der Aufbereitung und Nachzulassung nach dem AMG unterworfen [10, 11]. Die Anträge auf Nachzulassung mussten für die Alt-Arzneimittel der ehemaligen DDR bis zum 30. Juni 1991 gestellt werden [10].

Mit der „78'er-Anmeldung“ mussten der zuständigen Bundesoberbehörde nur sehr wenige Informationen über das jeweilige Arzneimittel zur Verfügung gestellt werden (Art und Menge der wirksamen Bestandteile und Anwendungsgebiete). Daher wurde in den Überleitungsvorschriften geregelt, dass die folgenden Unterlagen gemäß § 22 Abs. 1 und Abs. 2 Nr. 1 AMG mit dem Nachzulassungsantrag einzureichen waren (Artikel 3 § 7 AMG) [1]:

- Angaben zum Antragsteller, Bezeichnung des Arzneimittels,
- Bestandteile nach Art und Menge, Darreichungsform, Packungsgrößen,
- Angaben zu Wirkungen, Anwendungsgebieten, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen,

- Dosierung, Art und Dauer der Anwendung,
- Angaben über die Herstellung, Methoden zur Kontrolle der Qualität (Kontrollmethoden),
- Art der Haltbarmachung, Dauer der Haltbarkeit, Art der Aufbewahrung, Ergebnisse von Haltbarkeitsversuchen,
- Ergebnisse physikalischer, chemischer und mikrobiologischer Versuche inklusive der angewandten Methoden (analytische Prüfung).

Auf die Vorlage von Unterlagen sowohl zur pharmakologisch-toxikologischen als auch zur klinischen Prüfung konnte zunächst verzichtet werden, da man davon ausging, dass durch den therapeutischen Gebrauch bereits ausreichende Erkenntnisse über die Alt-Arzneimittel vorhanden waren [5].

## ***Aufbereitungskommissionen und Aufbereitungsmonographien***

Die medizinische Bewertung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der nachzuzulassenden Arzneimittel im Rahmen der Nachzulassung erfolgte gemäß § 25 Abs. 7 Satz 4 AMG auf Grundlage der von den Aufbereitungskommissionen erstellten Aufbereitungsmonographien [1, 9]. Die Aufbereitungsmonographien wurden erstellt, um das vorhandene Erkenntnismaterial über die Alt-Arzneimittel systematisch zu sammeln und zu bewerten. Das Ziel war eine allgemeingültige, umfassende Aufarbeitung und Bewertung innerhalb von Anwendungsgebieten, Stoffgruppen und Therapierichtungen anstelle einer Vielzahl von Einzelbegründungen durch die pharmazeutischen Unternehmer. Das Erkenntnismaterial wurde nicht für einzelne Fertigarzneimittel, sondern wirkstoffbezogen ausgewertet. Die Aufbereitungsmonographien hatten den Umfang von Fachinformationen und wurden als vorgefertigte Gutachten für die Nachzulassungsentscheidung der zuständigen Bundesoberbehörde angesehen. Die Aufbereitungsmonographien erleichterten der zuständigen Bundesoberbehörde die Beurteilung der bislang in Anspruch genommenen Indikationen. Gegebenenfalls begründeten Sie auch den Widerruf oder die Versagung der Verlängerung einer Zulassung [7].

Die Aufbereitungskommissionen setzten sich aus Sachverständigen zusammen, die auf dem jeweiligen Gebiet sowohl über wissenschaftliche Kenntnisse als auch über praktische Erfahrungen und Kontakte zu Patienten verfügten. Die Sachverständigen wurden durch den Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit berufen. Vorschlagsrecht hatten die Kammern der Heilberufe, die Fachgesellschaften der Apotheker, Heilpraktiker und Ärzte sowie die pharmazeutischen Unternehmer. Für die folgenden Anwendungsgebiete wurden Aufbereitungskommissionen berufen:

- B1      Angiologie, Kardiologie, Nephrologie
- B2      Rheumatologie
- B3      Neurologie, Psychiatrie
- B4      Endokrinologie, Gynäkologie
- B5      Gastroenterologie, Stoffwechsel

- B6 Infektionskrankheiten, Onkologie, Immunologie, Pulmologie
- B7 Dermatologie, Hämatologie
- B8 Balneologie
- B9 Zahnheilkunde
- B10 Infusion und Transfusion

Nach dem Willen des Gesetzgebers sollte jedes Arzneimittel entsprechend seiner Eigenart sachgerecht beurteilt werden. Die Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis sollten sich an der jeweiligen Indikation orientieren [9]. Daher wurden für die Bewertung der Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen zusätzlich weitere Kommissionen eingerichtet:

- Kommission C anthroposophische Arzneimittel
- Kommission D homöopathische Arzneimittel
- Kommission E Phytotherapeutika
- Kommission F Arzneimittel der Veterinärmedizin

Die pharmazeutischen Unternehmer und weitere Interessierte waren aufgefordert, eigenes wissenschaftliches Erkenntnismaterial zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Aufbereitungsarbeit einzubringen. Hierzu veröffentlichte das BGA Aufrufe im Bundesanzeiger. Das eingereichte Erkenntnismaterial wurde vom BGA mit ihm vorliegenden Material ergänzt und an die entsprechende Kommission weitergeleitet [10]. Die Monographieentwürfe wurden zur Stellungnahme durch die Bundesverbände der pharmazeutischen Industrie, die wissenschaftlichen Fachgesellschaften sowie die Kammern der Heilberufe veröffentlicht. Die Endfassungen wurden im Bundesanzeiger bekannt gegeben [9].

Abbildung 3 in der Anlage zeigt exemplarisch die Aufbereitungsmonographie von Pyridoxinhydrochlorid.

Mit dem Bereich der traditionellen Arzneimittel, für die die Nachzulassung nach § 105 AMG in Verbindung mit § 109a AMG angestrebt wurde, befasste sich die Kommission nach § 109a Abs. 3 AMG. Sie war bei der Erstellung der Listen von Anwendungsgebieten für Stoffe oder Stoffkombinationen traditioneller Arzneimittel

anzuhören. Diese Listen bildeten die Grundlage für die Bewertung der Wirksamkeit im Nachzulassungsverfahren der traditionellen Arzneimittel [12].

Bei der Aufbereitung des Erkenntnismaterials für die Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen konnte der Wirksamkeitsnachweis nicht mit der strengen Beweiskraft eines naturwissenschaftlichen Experiments verlangt werden. Probleme bestanden meist bei solchen Arzneimitteln, die eine große therapeutische Breite hatten und häufig über längere Zeit eingenommen werden mussten, bevor sie ihre Wirksamkeit entfalteten. Häufig waren die beanspruchten Indikationen zu umfassend und undifferenziert. In vielen Fällen konnte jedoch eine Versagung der Nachzulassung verhindert werden, indem die beanspruchte Indikation auf ärztlich vertretbare Anwendungsgebiete reduziert wurde. Auf diese Weise wurde gewährleistet, dass ein Arzneimittel erhalten blieb, die Indikationsansprüche jedoch auf das zum Schutz des Verbrauchers notwendige Maß reduziert wurden [9].

Das Ziel aller Kommissionen war es Arzneimittel, die sich in der Therapie bewährt hatten, im Rahmen der Aufbereitungsarbeit nicht durch überzogene Anforderungen an das wissenschaftliche Erkenntnismaterial in ihrem Bestand zu gefährden [9].

Das System der Aufbereitungsmonographien hat zu einer sachgerechten Bewertung der Wirksamkeit der Alt-Arzneimittel geführt. Das Aufbereitungsverfahren gestaltete sich als Zusammenwirken von Antragstellern, die eigene Dokumentation zur Verfügung stellten, dem BGA und den Kommissionsmitgliedern. Die derart gewonnen Erkenntnisse repräsentierten weitgehend den Stand aller verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse [10].

Auch pharmazeutischen Unternehmer, die keine eigenen Unterlagen zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ihrer Arzneimittel beisteuern konnten, war es auf Basis der Aufbereitungsmonographien und unter Vorlage eigener Qualitätsunterlagen möglich die Nachzulassung ihrer Arzneimittel zu erreichen.

### ***Erstes AMG-Änderungsgesetz***

Die 1. AMG-Novelle trat am 02. März 1983 in Kraft. Für die Nachzulassung war die Änderung von Artikel 3 § 7 AMG von Bedeutung. Danach wurde für „fiktiv“ zugelassene Arzneimittel die Möglichkeit geschaffen, wirksame Bestandteile nach Art und Menge herauszunehmen [13]. Hierfür war nicht weiter, wie in § 29 Abs. 3 AMG gefordert, eine Neuzulassung erforderlich, sondern lediglich eine Anzeige über die Änderung an die zuständige Bundesoberbehörde. Diese Änderung eröffnete den pharmazeutischen Unternehmen die Möglichkeit gesundheitlich bedenkliche Stoffe aus Arzneimitteln, die den Übergangsvorschriften unterlagen, herauszunehmen. Damit wurde den pharmazeutischen Unternehmen gesundheitlich verantwortliches Handeln und der Vollzug von Risikomaßnahmen erleichtert [14].

Die Bezeichnung des Arzneimittels musste in diesen Fällen entweder mit einem unterscheidenden Zusatz versehen oder das Arzneimittel durfte in der bisherigen Zusammensetzung nicht weiter in den Verkehr gebracht werden [13].

### ***Gesetz zur Änderung des AMNG („Vorschaltgesetz“)***

Mit dem „*Gesetz zur Änderung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts*“ vom 22. Dezember 1989 wurde die Frist für die Einreichung der „Kurzanträge“ vom 31. Dezember 1989 auf den 30. April 1990 verschoben [15]. Diese Maßnahme war notwendig geworden, da die Beratungen zur 4. AMG-Novelle im Jahr 1989 nicht abgeschlossen werden konnten. Des weiteren bestand die Befürchtung, dass die im Gesetzentwurf zur 4. AMG-Novelle vorgesehenen Vereinfachungen für die Nachzulassung zu einer weiteren Arbeitsbelastung von pharmazeutischen Unternehmern und BGA führen würden, so dass der im AMNG von 1976 festgelegte Termin für die Einreichung der Nachzulassungsanträge (31. Dezember 1989) nicht aufrecht erhalten werden konnte [16, 17].

### ***Viertes AMG-Änderungsgesetz***

Ein Ziel der 4. AMG-Novelle vom 11. April 1990 war es, Verfahrenserleichterungen für die Nachzulassung zu schaffen [18]. Mit dem Inkrafttreten der 4. AMG-Novelle am 20. April 1990 wurde es möglich „fiktiv“ zugelassene Arzneimittel innerhalb des Anwendungsbereichs und der Therapierichtung durch eine Änderung in der Zusammensetzung der arzneilich wirksamen Bestandteile nach Art und Menge an die Aufbereitungsmonographien anzupassen [10, 19]. Nach bis dahin geltender Rechtslage erforderte ein solches Vorgehen einen Antrag auf Neuzulassung gemäß § 29 Abs. 3 AMG. In Artikel 3 § 7 AMG der 4. AMG-Novelle wurde der Absatz 3a eingefügt [18]: Auf in der Nachzulassung befindliche Fertigarzneimittel findet § 29 Abs. 2a Satz 1 AMG (Zustimmungspflicht bei Änderungen der Dosierung, der Art oder Dauer der Anwendung sowie bei Einschränkungen der Gegenanzeigen, Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen) bis zur ersten Verlängerung keine Anwendung. Für nachzuzulassende Fertigarzneimittel waren von nun an bis zur erstmaligen Verlängerung der Zulassung abweichend von § 29 Abs. 3 AMG (Antrag auf Neuzulassung) die folgenden Änderungen möglich:

- Zusammensetzung der arzneilich wirksamen Bestandteile nach Art und Menge, sofern sich die Änderung darauf beschränkte, dass mindestens ein arzneilich wirksamer Bestandteil nach der Änderung nicht mehr oder nur noch in geringerer Menge enthalten war,
- Menge des arzneilich wirksamen Bestandteils und innerhalb des bisherigen Anwendungsbereichs auch der Indikation, wenn das Arzneimittel insgesamt an eine Aufbereitungsmonographie angepasst wurde,
- Menge der arzneilich wirksamen Bestandteile, wenn das Arzneimittel Stoffe in Sinne des § 3 Nr. 2 AMG (Pflanzen, Pflanzenteile, Pflanzenbestandteile) oder deren Zubereitungen und mindestens einen arzneilich wirksamen Bestandteil enthielt, wenn das Arzneimittel an eine Aufbereitungsmonographie angepasst wurde und die Änderung notwendig war, um die Wirksamkeit im bisherigen Anwendungsbereich zu erhalten,



- Menge der arzneilich wirksamen Bestandteile ohne Erhöhung ihrer Anzahl innerhalb des gleichen Anwendungsbereichs und der gleichen Therapierichtung, wenn das Arzneimittel insgesamt an eine Aufbereitungsmonographie oder an ein vom BGA vorgelegtes Muster angepasst und das Arzneimittel durch die Anpassung nicht verschreibungspflichtig wurde.

Nach den neuen Regelungen der 4. AMG-Novelle war eine solche Änderung der zuständigen Bundesoberbehörde lediglich durch eine „einfache“ Änderungsanzeige anzuzeigen. Die bisherige Bezeichnung des Arzneimittels musste für die Dauer von mindestens 5 Jahren mit einem unterscheidenden Zusatz versehen werden [18, 20]. Die Alt-Arzneimittel sollten durch diese Anpassung an den wissenschaftlichen Erkenntnisstand bereits in der Nachzulassungsphase sicherer gemacht werden [10]. Weitere Ziele waren die verbesserte Nutzung der bestehenden Aufbereitungsmonographien sowie insgesamt auch eine Arbeitsentlastung der zuständigen Bundesoberbehörde [7, 21]. Pflanzliche Arzneimittel konnten an die Einzelstoffmonographien angepasst und damit die Anzahl der Kombinationsbestandteile verringert werden. Der Gehalt der verbleibenden Bestandteile konnte erhöht werden, so dass die Wirksamkeit eines Präparates insgesamt erhalten blieb.

Mit der Anpassung der Zusammensetzung an eine Aufbereitungsmonographie musste die Gesamtaussage der Monographie inklusive möglicher Indikationseinschränkungen und Erweiterungen der Risikoangaben übernommen werden [7]. Die pharmazeutischen Unternehmer passten die Arzneimittel zum Teil an Aufbereitungsmonographien an, die das angepasste Arzneimittel nicht vollständig abdeckten. Die Nachzulassungsvorschriften ließen jedoch eine Anpassung nur zu, wenn das angepasste Arzneimittel insgesamt und damit vollständig der Aufbereitungsmonographie entsprach [10]. Auf diesen Umstand hat das BGA in der *„6. Bekanntmachung über die Verlängerung von Zulassungen nach Artikel 3 § 7 des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts“* vom 23. Oktober 1990 hingewiesen [22]. Darin wurde verdeutlicht, dass es unzulässig war eine Anpassung nach Artikel 3 § 7 Abs. 3a Nr. 5 AMG auf Grundlage von Einzelmonographien, der im angepassten Arzneimittel enthaltenen arzneilich wirksamen Bestandteile, vorzunehmen [10, 22].

Zusätzliche Verfahrensvereinfachungen für die Nachzulassung wurden dadurch eröffnet, dass die Vorlagefrist für die mit dem „Langantrag“ einzureichenden

Unterlagen von zwei auf vier Monate verlängert wurde. Diese Unterlagen umfassten gemäß Artikel 3 § 7 Abs. 4 AMG [18, 20]:

- Angaben zu Gegenanzeigen, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Dosierung sowie zu Art und Dauer der Anwendung,
- Angaben über die Herstellung und Kontrollmethoden,
- Angaben zur Art der Haltbarmachung, der Dauer der Haltbarkeit, zu Lagerhinweisen, Ergebnissen sowohl von Haltbarkeits- als auch von physikalischen, chemischen, biologischen und mikrobiologischen Versuchen sowie zu den analytischen Methoden,
- Angaben zu den Packungsgrößen,
- analytisches Gutachten zur Qualität,
- ggf. Gutachten zur Bioverfügbarkeit,
- ggf. Kombinationsbegründung.

Die Unterlagen zu den „Langanträgen“ wurden durch die zuständige Bundesoberbehörde in „Taktaufrufen“ nach Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen durch Bekanntmachung im Bundesanzeiger abgerufen [10].

Ein weiteres Ziel der 4. AMG-Novelle war es, der besonderen Situation freiverkäuflicher Vorbeugemittel Rechnung zu tragen. Der bei diesen Arzneimitteln vorgeschriebene Hinweis *„als Hausmittel traditionell angewendet“* sollte den Verbrauchern die Besonderheiten dieser Arzneimittel und die ihrer Anwendung zugrundeliegenden Erfahrungen sowie ihre Einsatzgrenzen verdeutlichen [7]. Fertigarzneimittel, die von der Apothekenpflicht ausgenommen waren, durften seit 01. Januar 1992 nur noch in den Verkehr gebracht werden, wenn Sie auf der äußeren Umhüllung beziehungsweise auf dem Behältnis und der Packungsbeilage einen oder mehrere der folgenden Hinweise trugen (Artikel 3 § 11 Abs. 3 AMG):

*„Als Hausmittel traditionell angewendet:*

- (a) *zur Stärkung oder Kräftigung*
- (b) *zur Besserung des Befindens*
- (c) *zur Unterstützung der Organfunktion*

*(d) zur Vorbeugung*

*als mild wirkendes Arzneimittel“.*

Alt-Arzneimittel, für die keine Nachzulassungsanträge, eingereicht worden waren und deren Zulassung somit am 30. April 1990 erlosch, durften noch bis zum 31. Dezember 1992 in Verkehr gebracht werden (Artikel 3 § 7 Abs. 3 Satz 3 AMG) [18].

## ***Fünftes AMG-Änderungsgesetz***

Die Erfahrungen der Nachzulassung haben gezeigt, dass die Möglichkeit, Art und Menge der wirksamen Bestandteile von Alt-Arzneimitteln per Änderungsanzeige an die Aufbereitungsmonographien anpassen zu können, nicht zu der erhofften Arbeitsentlastung der zuständigen Bundesoberbehörde geführt hat. Im Gegenteil, durch diese Möglichkeit war es sogar zu einem erheblichen Mehraufwand bei der Bearbeitung der Nachzulassungsanträge gekommen. Die pharmazeutischen Unternehmer passten ihre Arzneimittel in vielen Fällen nicht aus Sicherheits- sondern aus Marketing-Gründen an die Aufbereitungsmonographien an. Bereits begonnene bzw. erfolgte Beurteilungen von Nachzulassungsanträgen wurden durch wiederholte Änderungen gegenstandslos, sodass die Anträge erneut bearbeitet werden mussten [10]. Um die Nachzulassung zu beschleunigen, wurden die Änderungsmöglichkeiten daher mit der 5. AMG-Novelle vom 09. August 1994 wieder stark eingeschränkt. Gemäß § 105 Abs. 3a AMG (bisher Artikel 3 § 7 AMG) waren Änderungen nun nach Einreichung der Nachzulassungsunterlagen nur noch einmal zulässig, wenn sie der Behebung der im Mängelbescheid aufgezeigten Mängel zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dienten.

Die Frist für die Mängelbeseitigung wurde von 3 Jahren auf 18 Monate verkürzt (§ 105 Abs. 5 AMG) [12].

Eine weitere Maßnahme zur Beschleunigung der Nachzulassung sollte durch die Umkehr der Beweislast für den Wirksamkeitsnachweis erreicht werden. Bisher galt für die Nachzulassung die folgende Sonderregelung: Da es sich bei den Alt-Arzneimitteln um bereits lang angewandte und grundsätzlich bewährte Arzneimittel handelte, wurde zunächst automatisch vom Beleg der therapeutischen Wirksamkeit ausgegangen. Bisher musste die Zulassungsbehörde eine fehlende therapeutische Wirksamkeit (im Nachzulassungsverfahren) nachweisen [10]. Seit Inkrafttreten der 5. AMG-Novelle am 17. August 1994 mussten die Antragsteller, entsprechend den Regelungen für Neuzulassungsanträge, die Wirksamkeit nach dem jeweils gesicherten Stand der Wissenschaft auch im Nachzulassungsverfahren belegen (§ 105 Abs. 4c AMG). Die pharmazeutischen Unternehmer konnten sich dabei auf die Aufbereitungsmonographien beziehen [12, 23].

Um die große Anzahl der zur Bearbeitung anstehenden Nachzulassungsanträge zu verringern, wurde den pharmazeutischen Unternehmern bis zum 31. Dezember 1995 die Möglichkeit gegeben (§ 105 Abs. 5c AMG) ihre Anträge auf Nachzulassung zurückzuziehen. Die Arzneimittel blieben dann weitere zehn Jahre, bis zum 31. Dezember 2004, verkehrsfähig („2004er-Regelung“). Auf diese Weise sollte den pharmazeutischen Unternehmern die Entscheidung erleichtert werden Nachzulassungsanträge für Alt-Arzneimittel, deren Nachzulassung unwahrscheinlich war, zurückzuziehen. Den pharmazeutischen Unternehmern wurde so die betriebliche Umstrukturierung und die Umstellung auf moderne Produkte im Laufe von zehn Jahren ermöglicht. Zugleich wurde die zuständige Bundesoberbehörde von überflüssiger Arbeit entlastet [12].

Weitere Maßnahmen der 5. AMG-Novelle, die der Beschleunigung der Nachzulassung dienten, waren [12]:

- Für Arzneimittel, deren Nachzulassungsanträge nur geringe Mängel aufwiesen, konnte die Nachzulassung gemäß § 105 Absatz 5a AMG mit Auflagen erteilt werden. Die Auflagen mussten sofort oder innerhalb einer festgelegten Frist erfüllt werden. Die Überprüfung der Aufлагenerfüllung sollte durch unabhängige Sachverständige erfolgen und eidesstattlich bestätigt werden.
- Gemäß § 105 Absatz 5b AMG wurde der Widerspruch gegen die Nachzulassungsentscheidung gesetzlich ausgeschlossen. Nun war unmittelbar die Klageerhebung möglich. Außerdem wurde im öffentlichen Interesse die Anordnung der sofortigen Vollziehung erleichtert.

Für traditionelle Arzneimittel nach § 109 AMG (bisher Artikel 3 § 11 AMG) wurde mit § 109a AMG ein pauschaliertes Prüfverfahren eingeführt [12]. Dieses berücksichtigte die Besonderheiten dieser Arzneimittel und sollte zu einer erheblichen Beschleunigung der Nachzulassungsverfahren beitragen. Danach galten die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität als erfüllt, wenn die Unterlagen nach § 22 Abs. 2 Nr. 1 AMG sowie das analytische Gutachten nach § 24 Abs. 1 AMG vorgelegt wurden, und der pharmazeutische Unternehmer durch eidesstattliche Erklärung versicherte, dass das Arzneimittel entsprechend den Vorschriften nach § 26 AMG geprüft wurde und dass es die erforderliche pharmazeutische Qualität aufweise [12]. Diese Regelung stärkte die

Eigenverantwortung der pharmazeutischen Unternehmer und ermöglichte der zuständigen Bundesoberbehörde zugleich die Prüfung auf Stichproben zu beschränken [23]. Die Wirksamkeit eines traditionellen Arzneimittels galt gemäß § 109a Abs. 3 AMG als belegt, wenn mit dem Arzneimittel ein, in der Liste von Anwendungsgebieten für Stoffe oder Stoffkombinationen traditioneller Arzneimittel, anerkanntes Anwendungsgebiet beansprucht wurde [12].

### ***Sechstes AMG-Änderungsgesetz***

Mit der 6. AMG-Novelle vom 20. Dezember 1996 wurde den pharmazeutischen Unternehmen noch bis zum 31. Dezember 1999 die Möglichkeit gegeben, Nachzulassungsanträge für „fiktive“ Zulassungen gemäß der „2004er-Regelung“ zurückzunehmen. § 105 Abs. 5c AMG wurde dahingehend geändert, dass die Frist für die Rücknahmeerklärung vom 31. Dezember 1995 auf den 31. Dezember 1999 verlängert wurde [24]. Diese Maßnahme war notwendig, da zu dem bisher vorgesehenen Termin für die Rücknahmeerklärungen, dem 31. Dezember 1995, keine Klarheit über die anerkannten Anwendungsgebiete für traditionelle Arzneimittel nach § 109a AMG bestand. Der zur Klärung dieser Problematik erforderliche Aufwand führte dazu, dass sich die Nachzulassungsressourcen der zuständigen Bundesoberbehörde zu stark auf das Verfahren nach § 109a AMG konzentrierten. Dieses hatte Verzögerungen in der Bearbeitung der übrigen Nachzulassungsanträge nach § 105 AMG zur Folge. Den pharmazeutischen Unternehmen fehlte so zum Teil eine wichtige Grundlage für die Entscheidung über den Verzicht ihrer Nachzulassungsanträge. Die Arbeiten im Sektor der traditionellen Arzneimittel nach §109a AMG sollten parallel zu den Nachzulassungsverfahren nach § 105 AMG durchgeführt werden, ohne dass einem Verfahren eine unberechtigte Priorität zukommen sollte. Die 6. AMG-Novelle trug zu einem verbesserten Verfahrensablauf bei, sodass auch die Nachzulassungsverfahren nach § 105 AMG zügig weiterbearbeitet werden konnten [25].

## ***Zehntes AMG-Änderungsgesetz***

Die bisherigen gesetzlichen Bestimmungen der Nachzulassung widersprachen zum Teil dem EU-Recht. Die Abwendung eines Vertragsverletzungsverfahrens und des damit verbundenen Zwangsgelds durch die Europäische Kommission konnte nur durch eine Änderung des Arzneimittelgesetzes erreicht werden [14, 26, 27]. Daher ist am 12. Juli 2000 die 10. AMG-Novelle in Kraft getreten [6]. Die Änderungen der 10. AMG-Novelle hatten große Bedeutung und weitreichende Folgen für die deutsche Nachzulassung. Ziel der 10. AMG-Novelle war es, die Vorschriften der Nachzulassung jenen der Neuzulassung stärker anzugleichen und die Nachzulassung noch weiter zu straffen. Die wichtigsten Änderungen der 10. AMG-Novelle waren:

- Nachlieferung bestimmter Unterlagen („Ex-ante“-Unterlagen) bis zum 01. Februar 2001 sowie deren Überprüfung durch die zuständige Zulassungsbehörde,
- Wiederaufgreifen der Nachzulassungsverfahren für die Rücknahmen nach § 105 Abs. 5c AMG („2004er-Regelung“),
- Möglichkeit eines Verzichts auf „fiktive“ Zulassungen mit Abverkauf unter bestimmten Voraussetzungen,
- Einschränkung der Änderungsmöglichkeiten,
- Einführung sämtlicher Versagungsgründe nach § 25 Abs. 2 AMG auch für die Nachzulassung,
- Einführung einer Präklusion für die Nachreichung von Unterlagen nach erfolgter Entscheidung über den Nachzulassungsantrag,
- Berücksichtigung im EU-Ausland erteilter Zulassung unter bestimmten Voraussetzungen.

Mit der 10. AMG-Novelle sollte den Bedenken der Europäischen Kommission Rechnung getragen werden [27]. Diese hatte ihre Bedenken in bezug auf mangelnde Übereinstimmung einiger Vorschriften der Nachzulassung mit dem EU-Recht in einer



Stellungnahme am 21. Oktober 1998 dargelegt [14]. Darin kritisierte sie zwei Regelungen als Verletzung der gemeinschaftlichen Vorschriften:

1. Keine „Ex-ante“-Verpflichtung im Nachzulassungsverfahren
2. „2004er-Regelung“

Für Nachzulassungsverfahren bestand bis dahin, im Unterschied zur Neuzulassung, keine „Ex-ante“-Verpflichtung. Das bedeutete, dass mit dem Antrag auf Nachzulassung keine Unterlagen zur pharmakologisch-toxikologischen sowie zur klinischen Prüfung vorgelegt werden mussten. Es wurde davon ausgegangen, dass durch den therapeutischen Einsatz der Alt-Arzneimittel genügend Erkenntnismaterial vorhanden war. Die bereits bestehende und praktizierte Möglichkeit gegebenenfalls im Mängelbescheid, zur Vermeidung einer Versagung, die Vorlage dieser Unterlagen zu fordern, wurde als nicht gemeinschaftskonform gewertet.

§ 105 Abs. 4a AMG der 10. AMG-Novelle sah deshalb von nun an auch für die Nachzulassung die von der Kommission geforderte Verpflichtung zur Vorlage der „Ex-ante“-Unterlagen zur pharmakologisch-toxikologischen und zur klinischen Prüfung (d.h. die Unterlagen nach § 22 Abs. 2 Nr. 2 und 3 AMG) sowie der entsprechenden Sachverständigengutachten (§ 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 AMG) bis zum 01. Februar 2001 vor [6]. Aus dem pharmakologisch-toxikologischen Gutachten sollten die toxikologischen Wirkungen und die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels hervorgehen. Das klinische Gutachten sollte bewerten, ob das Arzneimittel bei den angegebenen Anwendungsgebieten wirksam und verträglich, ob die vorgegebene Dosierung zweckmäßig sei und welche Gegenanzeigen und Nebenwirkungen zu erwarten seien. Da es sich bei den Alt-Arzneimitteln um bekannte Stoffe handelte, war § 22 Abs. 3 AMG entsprechend anwendbar. Somit konnte anstelle der Ergebnisse nach § 22 Abs. 2 Nr. 2 und 3 AMG auch auf anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial (bibliographische Angaben) und auf bereits bestehende Zulassungen Bezug genommen werden [28].

Ausgenommen von der „Ex-ante“-Verpflichtung waren die traditionellen Arzneimittel.

Bei der inhaltlichen Gestaltung der „Ex-ante“-Unterlagen war die *„43. Bekanntmachung des BfArM über die Verlängerung von Zulassungen nach § 105 AMG“* vom 18. April 2000 zu beachten. Danach mussten die Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfung („Ex-ante“-Unterlagen) entsprechend den

Arzneimittelprüfrichtlinien nach § 26 AMG in der zum Zeitpunkt der Einreichung gültigen Fassung vorgelegt werden. Dies galt auch dann, wenn anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial nach § 22 Abs. 3 AMG vorgelegt wurde [29, 30]. Die formalen Voraussetzungen für die Frage, wann bibliographische Unterlagen eingereicht werden konnten, hat über die Richtlinie 65/65/EWG Eingang in die Arzneimittelprüfrichtlinien von 1995 gefunden [2]. Die Richtlinie 1999/83/EWG definierte erstmals genauer unter welchen Voraussetzungen ein Stoff als „allgemein medizinisch“ verwendbar klassifiziert werden könne [31]. Eingangsvoraussetzungen für bibliographische Anträge waren sowohl die Dauer der Anwendung als auch die Existenz relevanter wissenschaftlich ausgewerteter und dokumentierter Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Gemäß § 22 Abs. 3 AMG konnten die folgenden Unterlagen als wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorgelegt werden:

- kontrollierte Studien,
- nicht kontrollierte Studien,
- Anwendungsbeobachtungen,
- Sammlung von Einzelfallberichten,
- wissenschaftliches Erfahrungsmaterial,
- wissenschaftliche Fachliteratur,
- Gutachten von Fachgesellschaften.

Zusätzlich zu den Unterlagen gemäß der Richtlinie 1999/83/EWG konnten auch epidemiologische Studien zu Toxikologie und klinischer Wirksamkeit relevant sein [32]. Unter Erkenntnismaterial wurden im Rahmen der Nachzulassung auch die Aufbereitungsmonographien verstanden. Dieses bedeutete jedoch nicht, dass die Monographien die „Ex-ante“-Unterlagen ersetzen konnten. Bei den Monographien handelte es sich lediglich um wissenschaftliches Erkenntnismaterial. Sie konnten somit als Teil der „Ex-ante“-Unterlagen eingereicht werden [32]. Seit 1995 gab es ein Papier der *Safety-Working-Party* beim CPMP (*Committee for Proprietary Medicinal Products*), das definierte welcher Art die präklinischen Unterlagen für bibliographische Anträge sein sollten [33]. Präklinische Untersuchungen waren nach dieser Richtlinie nicht erforderlich, sofern genügend dokumentierte klinische Erfahrungen vorhanden waren, um sämtliche Aspekte der klinischen Sicherheit und Effektivität bewerten zu

können. Nicht-klinische Untersuchungen konnten erforderlich sein, wenn Sicherheitsbedenken bestanden oder aufgrund der pharmakologischen Klasse oder der klinischen Erfahrung mit dem Arzneimittel anzunehmen waren. Das Fehlen von präklinischen Studien insbesondere zur Reproduktions- und Genotoxizität sowie zur Kanzerogenität konnte ebenfalls ein Grund für Sicherheitsbedenken sein, der nicht-klinische Studien erforderlich machte [33]. Mit den „Ex-ante“-Unterlagen musste auch Erkenntnismaterial vorgelegt werden, welches es erlaubte das mutagene Potential einer Substanz abzuschätzen. Wenn solche Daten grundsätzlich nicht verfügbar waren, wurde der Antragsteller im Mängelbescheid aufgefordert, innerhalb einer bestimmten Frist eine Genotoxizitätsstudie durchzuführen und diese der zuständigen Bundesoberbehörde vorzulegen. Als Mindestanforderung mussten mindestens ein AMES-Test und ein Chromosomenaberrationstest vorgelegt werden. Ausnahmen waren bestimmte unverdächtige Stoffe wie Proteine, Polypeptide, Vitamine, endogene Hormone, Elektrolytlösungen und Mineralstoffpräparate. Weitere Ausnahmen galten für Stoffe von Substanzklassen, für die aus bis dato vorliegenden Untersuchungen keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential bekannt waren und für die nur eine einmalige bzw. kurzfristige Anwendung vorgesehen war oder eine negative Langzeitkanzerogenitätsstudie vorlag [32].

Die fristgerechte Einreichung der „Ex-ante“-Unterlagen zur Pharmakologie / Toxikologie und Klinik inklusive der Sachverständigengutachten musste bis zum 01. Februar 2001 erfolgen [6]. Die relativ kurze Frist wurde gewählt, um einen Abschluss der Nachzulassung in einem überschaubaren zeitlichen Rahmen gewährleisten zu können [26]. Wurde diese Frist vom pharmazeutischen Unternehmer versäumt, erlosch die „fiktive“ Zulassung automatisch per Gesetz mit der Folge, dass das Arzneimittel ab dem 02. Februar 2001 nicht mehr verkehrsfähig war. In diesem Fall existierte keine Abverkaufsfrist [6]. Parallel zu dieser Regelung wurde eine neue Verzichtsmöglichkeit nach § 105 Abs. 3 Satz 3 AMG geschaffen. Bis zum 31. Januar 2001 bestand für den pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eine Verzichtserklärung abzugeben und damit aktiv auf die „fiktive“ Zulassung und die Fortführung des Nachzulassungsverfahrens zu verzichten. Auf diese Weise konnten sich die pharmazeutischen Unternehmer für die betroffenen Arzneimittel gemäß § 31 Abs. 4 Satz 1 eine Abverkaufsfrist von 2 Jahren sichern [6]. Das Arzneimittel konnte bis zum

Ende dieser 2-Jahresfrist in den Verkehr gebracht werden. Danach erlosch die Verkehrsfähigkeit [30].

Arzneimittel, deren Verlängerung (Nachzulassung) bereits vor dem 12. Juli 2000 erteilt worden war, wurden weiter nach bisherigem Recht behandelt. Lag für diese Arzneimittel ein bestandskräftiger Bescheid vor, entfiel damit zunächst die „Ex-ante“-Verpflichtung. Es galten die Übergangsvorschriften des § 136 Abs. 1 AMG [6]. Danach mussten die „Ex-ante“-Unterlagen für Arzneimittel, für die die Nachzulassung vor dem 12. Juli 2000 erteilt worden war, erst mit dem nächsten Antrag auf Verlängerung nach § 31 AMG eingereicht werden. Für die Verlängerung dieser Arzneimittel gilt § 31 AMG. Die Zulassung ist damit zu verlängern, wenn kein Versagungsgrund nach § 25 Abs. 2 AMG vorliegt.

Über die Auslegung des Begriffes „erteilte Nachzulassung“ existierten zum Teil unterschiedliche Auffassungen. Das BfArM war der Ansicht, dass unter „bereits erteilter Verlängerung“ im Sinne des § 136 Abs. 1 AMG nur eine bestandskräftige Nachzulassung zu verstehen sei. Mit der Konsequenz, dass die Übergangsvorschriften des § 136 Abs. 1 AMG für angegriffene Nachzulassungsentscheidungen, die sich in anhängigen Klageverfahren befanden und somit nicht bestandskräftig waren, nicht gültig waren. Für diese Präparate empfahl es sich die „Ex-ante“-Unterlagen vorsorglich fristgerecht bis zum 01. Februar 2001 einzureichen [30].

Des Weiteren hatte die Europäische Kommission die „2004er-Regelung“ beanstandet, wonach Nachzulassungsanträge bis zum 31. Dezember 1999 zurückgenommen werden konnten und auf diese Weise der Fortbestand der „fiktiven“ Zulassung bis 31. Dezember 2004 gewährt wurde [14, 24]. Die Aufhebung dieser Regelung mit der 10. AMG-Novelle machte eine Anschlussregelung erforderlich (§ 105 Abs. 5c AMG) [6]. Auf Antrag durch den pharmazeutischen Unternehmer waren die Verfahren der „2004er-Arzneimittel“ wiederaufzugreifen, was für einen Großteil der betroffenen Arzneimittel zur Folge hatte, dass die Nachzulassungsverfahren weitergeführt werden mussten [26]. Voraussetzung für das Wiederaufgreifen eines Verfahrens war, dass bis zum 31. Januar 2001 ein entsprechender Antrag unter Beifügung der „Ex-ante“-Unterlagen gestellt wurde. Keine Möglichkeit zur Weiterverfolgung bestand für Arzneimittel, für die der „Langantrag“ zum „Taktaufruf“ der zuständigen Bundesoberbehörde nicht eingereicht worden war. Die betroffenen Unternehmen mussten bereits zum Zeitpunkt des In-Kraft-Tretens der 5. AMG-Novelle (17. August

1994) sicher mit einer Versagung der Nachzulassung für die jeweiligen Arzneimittel rechnen, da sie die gesetzliche Forderung zur Einreichung des „Langantrags“, vor Schaffung der „2004er-Regelung“ durch die 5. AMG-Novelle, nicht erfüllt hatten [26, 28]. Wurde die Antragsfrist versäumt, erlosch die „fiktive“ Zulassung automatisch per Gesetz am 01. Februar 2001 (§ 105 Abs. 5c Satz 1 AMG). Das Arzneimittel verlor damit seine Verkehrsfähigkeit. Ein Abverkauf war im Gegensatz zum Verzicht nicht vorgesehen [6].

Zur Beschleunigung der Nachzulassungsverfahren waren weitere Änderungen insbesondere hinsichtlich der Änderungsmöglichkeiten von Arzneimitteln während laufender Nachzulassungsverfahren und der Mängelbeseitigung notwendig. Die bis dahin geltenden relativ moderaten Änderungsmöglichkeiten konnten den Abschluss der Nachzulassung generell verzögern. Einschränkungen waren somit erforderlich, um die Präparate bis zum Abschluss der Nachzulassung eindeutig festzulegen. Diese Änderung war im Hinblick auf die gebotene Beschleunigung der Nachzulassung unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Interessen vertretbar, zumal in der Vergangenheit für einen Großteil der Arzneimittel ausreichend Möglichkeit bestanden hat, die Arzneimittel an den neuen Erkenntnisstand anzupassen [26]. Die bisherigen Änderungsmöglichkeiten nach § 105 Abs. 3a Satz 2 AMG (Ausnahmen von der Neuzulassungspflicht nach § 29 Abs. 3 AMG) galten nun nur noch für homöopathische Arzneimittel. Für in der Nachzulassung befindliche Arzneimittel waren bis zur erstmaligen Verlängerung eine Änderung der Anwendungsgebiete oder eine Änderung in eine vergleichbare Darreichungsform (§ 29 Abs. 2a Satz 1 Nr. 1 und 3 AMG) nur noch zulässig, wenn sie zur Behebung der von der zuständigen Bundesoberbehörde mitgeteilten Mängel zu Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit erforderlich waren. Im übrigen fand bis zur erstmaligen Verlängerung der Zulassung dieser Arzneimittel § 29 Abs. 2a Satz 1 Nr. 1, 2 und Nr. 5 AMG keine Anwendung (§ 105 Abs. 3a Satz 1 AMG). Änderungen nach § 29 Abs. 2a Nr. 3a und Nr. 4 AMG wurden zustimmungspflichtig [6]. Übergangsvorschriften wurden in § 136 AMG geregelt. Danach fand für Arzneimittel, bei denen dem Antragsteller die Mängel zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor dem 12. Juli 2000 mitgeteilt worden waren, § 105 Abs. 3a AMG in der vorherigen Fassung Anwendung. § 105 Abs. 3a Satz 2 AMG fand in der vorherigen Fassung bis zum 31. Januar 2001 unter der Voraussetzung Anwendung, dass ein Mängelbescheid nicht notwendig war und sich die Änderung darauf beschränkte,

dass mindestens ein bislang enthaltener arzneilich wirksamer Bestandteil nach der Änderung nicht mehr enthalten war (§ 136 Abs. 2a AMG) [6].

Die Bezugnahme auf bereits in anderen EU-Mitgliedstaaten zugelassene Arzneimittel wurde mit der Änderung von § 105 Abs. 4c AMG, im Interesse der Verfahrensbeschleunigung, auch für die Nachzulassung eingeführt [6].

Mit der Änderung des bisherigen §105 Abs. 4c AMG in §105 Abs. 4f AMG galt der vollständige Katalog an Versagungsgründen in § 25 Abs. 2 AMG nun auch für die Nachzulassung. Sie wurde der Neuzulassung in soweit gleichgestellt. Für alle weiteren Verlängerungen der Zulassung findet § 31 AMG Anwendung [6].

Eine weitere wichtige Änderung der 10. AMG-Novelle war die Verkürzung der Mängelbeseitigungsfrist von 18 auf 12 Monate (§ 105 Abs. 5 AMG). Die pharmazeutischen Unternehmer hatten seit 1994 ausreichend Zeit, die für die Nachzulassung erforderlichen Unterlagen zu erstellen. Sie wussten seit diesem Zeitpunkt, dass entsprechende Unterlagen vorzulegen waren bzw. dass das Fehlen solcher Unterlagen zu einer Versagung führen könnte. Unter Berücksichtigung dieser Umstände war eine Reduzierung der Mängelbeseitigungsfrist von 18 auf 12 Monate im öffentlichen Interesse angemessen. Als Ultima Ratio konnten Antragsteller, deren Unterlagen schwere Mängel aufwiesen, auf die Nachzulassung verzichten und während der zwei Jahre dauernden Abverkaufsfrist eine Neuzulassung ihres Arzneimittels beantragen [27]. Bei nicht fristgerechter Einreichung der Unterlagen zur Mängelbeseitigung wurde die Zulassung versagt.

Mit der 10. AMG-Novelle wurden ferner zwei Präklusionsvorschriften eingeführt. In § 105 Abs. 5 Satz 3 AMG wurde festgelegt, dass vom Antragsteller nach einer Versagung der Nachzulassung im Rechtsbehelfs- oder Rechtsmittelverfahren keine Unterlagen mehr zur Mängelbeseitigung eingereicht werden konnten. Auch § 25 Abs. 4 Satz 3 AMG verwehrte dem Antragsteller die ihm nach alter Rechtslage eröffnete Möglichkeit, seinen Antrag erst im Widerspruchs- oder Klageverfahren zulassungsreif zu stellen [6].

Der Zulassungsbehörde standen zwei Wege offen auf Mängel der Nachzulassungsunterlagen zu reagieren. Die beiden Alternativen unterschieden sich darin, dass der Mangel vor oder nach der Nachzulassung behoben wurde. Wenn der Mangel vor der Nachzulassung beseitigt werden sollte, erließ die Behörde einen Mängelbescheid („Beanstandungsverfahren“ gemäß § 105 Abs. 5 Satz 1 und 2 AMG).

Sollte der Mangel hingegen erst nach der Nachzulassung behoben werden, wurde die Nachzulassung mit Auflagen erteilt („Auflagenverfahren“ nach § 105 Abs. 5a Satz 1 bis 3 AMG) [6]. Beim Beanstandungsverfahren erhielt der pharmazeutische Unternehmer die Nachzulassung nur, wenn er den Mangel innerhalb der gesetzlich festgelegten Frist behoben hatte. Beim Auflagenverfahren hingegen wurde die Nachzulassung sogleich erteilt. Ihr Bestand hing aber von der fristgerechten Erfüllung der Auflagen ab. Nachzulassungen wurden auf diese Weise wesentlich früher erteilt als bei der Alternative mit einem Mängelbescheid [27].

Die in § 105 Abs. 5 Satz 1 1. Halbsatz vorgesehene Mängelbeseitigungsfrist (gesetzliche Frist) galt allein für das Beanstandungsverfahren. Im Auflagenverfahren konnte die zuständige Bundesoberbehörde weitaus flexibler agieren. Da es sich bei der Frist im Auflagenverfahren um eine behördliche Frist handelte, konnte sie die Frist für die Mängelbehebung nach pflichtgemäßem Ermessen auf die Erfordernisse des konkreten Einzelfalls abstimmen. Die Behörde konnte diese von ihr selbst vorgegebene Frist (Behördenfrist) im Unterschied zur Mängelbeseitigungsfrist (gesetzliche Frist) bei Bedarf verlängern. Sie konnte so Fristen für die Erfüllung von Mängelbeseitigungsaufgaben festsetzen, die die Zwölfmonatsfrist des Beanstandungsverfahrens überschritten. § 105 Abs. 5 Satz 3 AMG verpflichtet die Zulassungsbehörde in Zukunft bevorzugt Nachzulassungen mit Auflagen zu erteilen. Mit Auflagen verbundene Verlängerungen der Zulassung sollten das Nachzulassungsverfahren beschleunigen und flexibilisieren. Damit wurde den Erwartungen der Europäischen Kommission, die Nachzulassung zügig abzuschließen, in hohem Maße Rechnung getragen [27]. Das Beanstandungsverfahren sollte zukünftig nur noch dann zum Zuge kommen, wenn es um Mängel ging, deren Gewicht und Tragweite die Anwendung des Auflagenverfahrens ausschlossen. Die Mängel mussten so schwerwiegend sein, dass es ausgeschlossen war, die Nachzulassung zu erteilen, bevor sie beseitigt wurden.

Für traditionelle Arzneimittel enthielten die §§ 105 Abs. 4a Satz 4 und 109a Abs. 4 AMG Sonderregelungen. Danach durften für die Nachzulassung traditioneller Arzneimittel keine „Ex-ante“-Unterlagen eingereicht werden. Die pharmazeutischen Unternehmer mussten erklären, ob sie die Nachzulassung nach § 105 AMG oder nach § 105 AMG in Verbindung mit § 109a AMG für traditionelle Arzneimittel anstrebten [27].

In § 109 AMG wurden Änderungen vorgenommen, die der Angleichung der Vorschriften zur Nachzulassung an die der Neuzulassung dienten. Der in die Packungsbeilage bzw. die Fachinformation aufzunehmende Hinweis *„Dieses Arzneimittel ist nach den gesetzlichen Übergangsvorschriften im Verkehr. Die behördliche Prüfung auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist noch nicht abgeschlossen.“* diente der Information des Patienten über den gegenwärtigen Zulassungsstatus des Arzneimittels. Ferner mussten nun auch Kennzeichnung und Packungsbeilage „fiktiver“ Arzneimittel den Vorschriften des § 10 und 11 AMG gerecht werden. Für die Umsetzung wurde eine Frist bis zum 31. Juli 2001 gewährt [6].



## ***Zwölftes AMG-Änderungsgesetz***

Eine Reihe von traditionellen Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen entsprach zu dem Zeitpunkt, zu dem sich die Zulassungsinhaber über die Inanspruchnahme eines Verfahrens nach § 109a AMG entscheiden mussten, einer Aufbereitungsmonographie, also einem nach § 25 Abs. 7 Satz 1 AMG in der vor dem 17. August 1994 geltenden Fassung bekannt gemachten Ergebnis. Solche monographiekonformen Präparate durften das Nachzulassungsverfahren für traditionelle Arzneimittel nach § 105 Abs. 3 AMG in Verbindung mit § 109a AMG nicht in Anspruch nehmen, auch wenn sie die Voraussetzungen nach § 109a Abs. 1 AMG erfüllten. Wurde die Aufbereitungsmonographie im Nachzulassungsverfahren als Wirksamkeitsnachweis nicht anerkannt, war aus Gründen des Vertrauensschutzes und der Gleichbehandlung der Zugang zum Verfahren nach § 105 AMG in Verbindung mit § 109a AMG zu eröffnen [34]. Mit der 12. AMG-Novelle vom 30. Juli 2004 wurde deshalb in § 109a AMG Absatz 4a eingefügt: „Abweichend von Absatz 4 finden die Absätze 2 und 3 auf Arzneimittel nach Absatz 1 Anwendung, wenn die Verlängerung der Zulassung zu versagen wäre, weil ein nach § 25 Abs. 7 Satz 1 in der vor dem 17. August 1994 geltenden Fassung bekannt gemachtes Ergebnis zum Nachweis der Wirksamkeit nicht mehr anerkannt werden kann.“ [35].

Die 12. AMG-Novelle ist am 06. August 2004 in Kraft getreten [35].

## ***Vierzehntes AMG-Änderungsgesetz***

Die Änderungen in der europäischen pharmazeutischen Gesetzgebung durch die Richtlinie 2004/27/EG und die Richtlinie 2004/24/EG für traditionelle pflanzliche Arzneimittel vom 31. März 2004 erforderten eine Umsetzung in das deutsche Arzneimittelrecht [36, 37]. Die Richtlinie 2004/24/EG machte die Einführung eines neuen besonderen Registrierungsverfahrens für traditionelle pflanzliche Arzneimittel auch im deutschen Arzneimittelrecht erforderlich. Gemäß den §§ 39a bis 39d AMG der 14. AMG-Novelle vom 29. August 2005 besteht nun die Möglichkeit traditionelle pflanzliche Arzneimittel auf Grund langjähriger Anwendung (mindestens 30 Jahre, davon grundsätzlich mindestens 15 Jahre in der Europäischen Union) für bestimmte Anwendungsgebiete registrieren zu lassen [38]. Unberührt davon bleibt die Möglichkeit der Zulassung pflanzlicher Arzneimittel nach den §§ 21 ff., soweit die Voraussetzungen dafür vorliegen.

Nachzulassungen nach § 105 Abs. 1 AMG sind rechtlich als Zulassungsverlängerungen ausgelegt (vgl. § 141 Abs. 6 AMG). Eine weitere Verlängerung, auch von Nachzulassungen, ist somit gemäß § 31 Abs. 1a AMG nicht mehr notwendig, wenn die Nachzulassung nach dem 01. Januar 2001 erteilt wurde, es sei denn die zuständige Bundesoberbehörde ordnet eine weitere Verlängerung an [38]. Die Übergangsvorschriften der 10. AMG-Novelle nach § 136 Abs. 1 AMG bleiben davon unberührt. Der § 136 Abs. 1 AMG wurde zum 01. August 2005 ins AMG aufgenommen. Damit wird gegebenenfalls die Nachlieferung der „Ex-ante“-Unterlagen gemäß § 105 Abs. 4a Satz 1 AMG zum nächsten „fiktiven“ Verlängerungsdatum notwendig [38]. Dieser Fall tritt ein, wenn vor dem 01. Januar 2001 eine Nachzulassung und zwischen dem 01. Januar 2001 und dem 06. September 2005 eine Verlängerung ohne „Ex-ante“-Unterlagen erteilt wurden. Dann muss ein weiterer Verlängerungsantrag gemäß § 31 Abs. 1 Nr. 3 AMG eingereicht werden. Mit diesem sind die „Ex-ante“-Unterlagen einzureichen. Sie werden bei der Bearbeitung des noch zu stellenden Verlängerungsantrags berücksichtigt. Die Beurteilung kann nur im Rahmen der Verlängerung erfolgen [38, 39]. Die Zulassung ist zu verlängern, wenn kein

Versagungsgrund nach § 25 Abs. 2 AMG vorliegt. Für weitere Verlängerungen findet § 31 AMG Anwendung [38].

Ein Sonderfall liegt vor, wenn zwischen dem 01. Januar 2001 und dem 06. September 2005 eine Verlängerung gemäß § 105 AMG erteilt wurde, deren Bescheid aber nicht rechtskräftig ist, da der Inhaber der Zulassung gegen den Bescheid geklagt hat. Da die Vorschriften nach § 141 Abs. 6 AMG eine bestandskräftige Verlängerung voraussetzen, ist in diesem Fall ein weiterer Verlängerungsantrag gemäß § 31 Abs. 1 Nr. 3 AMG bei der zuständigen Bundesoberbehörde einzureichen [39]. Dabei muss zwischen Klagen gegen den gesamten Bescheid und Klagen gegen einzelne Auflagen des Bescheids unterschieden werden. Wenn nur einzelne Auflagen beklagt werden, gilt der Bescheid als bestandskräftig. Es muss kein weiterer Verlängerungsantrag eingereicht werden. Spezialfälle stellen Klagen gegen Auflagen zum Anwendungsgebiet dar, da das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) dieses als Kernbereich des Bescheids ansieht. In diesen Fällen ist eine weitere Verlängerung notwendig [39].

Für die Zulassungsverlängerung von traditionellen Arzneimitteln gelten besondere Bestimmungen. § 31 AMG gilt grundsätzlich auf für traditionelle Arzneimittel. Allerdings gelten nach § 109a Abs. 1 AMG die gesetzlich festgelegten Kriterien des § 109a Abs. 2 und 3, die eine Zulassung als traditionelles Arzneimittel ermöglichen, auch für die Zulassungsverlängerung. Somit entfallen Versagungsgründe aufgrund der Wirksamkeit [38]. Weitere Besonderheiten, die bei traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln beachtet werden müssen, regeln die Übergangsvorschriften des § 141 Abs. 14 AMG. Danach erlischt die Nachzulassung eines traditionellen pflanzlichen Arzneimittels, die nach § 105 AMG in Verbindung mit § 109a AMG erteilt wurde, am 30. April 2011, wenn vor dem 01. Januar 2009 kein Antrag auf Zulassung oder Registrierung nach § 39a AMG gestellt wird. Diese Regelung gilt unabhängig von der Verlängerung nach § 31 AMG [38].

### ***Traditionelle Arzneimittel nach § 109a AMG***

Bei den traditionellen Arzneimitteln nach § 109a AMG handelt es sich um eine nationale deutsche Besonderheit. Sie berücksichtigt den deutschen Arzneimittelmarkt mit langer Historie und großer Heterogenität, speziell im Bereich der tradierten Arzneimittel ohne Wirksamkeitsbeleg aber mit einer Wirksamkeitsplausibilität aufgrund der langen Tradition [40]. Traditionelle Arzneimittel nach §109a AMG umfassen sowohl pflanzliche und homöopathische Zubereitungen als auch Gemische aus Pflanzen und chemisch definierten Substanzen z.B. mit Vitaminen.

Mit § 109a AMG wurde ein vereinfachtes Nachzulassungsverfahren für die traditionellen Arzneimittel eingeführt. Es wurden z.B. eine verringerte Prüftiefe und das Fehlen von zu bewertenden präklinischen und klinischen Studien vorgesehen. Für die traditionellen Arzneimittel konnte die Nachzulassung nach § 105 Abs. 3 AMG in Verbindung mit § 109a AMG erteilt werden (vereinfachtes Nachzulassungsverfahren eingeführt mit der 5 AMG-Novelle) [12].

Die Anforderungen an die Wirksamkeit eines Stoffes oder einer Stoffgruppe galten als erfüllt, wenn für das Arzneimittel Anwendungsgebiete beansprucht wurden, die von der Kommission nach § 109a AMG positiv bewertet worden waren (§ 109a Abs. 3 AMG). Die Anwendungsgebiete wurden unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Arzneimittel und der tradierten und dokumentierten Erfahrung festgelegt und erhielten den Zusatz: „Traditionell angewendet“. Solche Anwendungsgebiete sind: „Zur Stärkung oder Kräftigung des...“, „Zur Besserung des Befindens...“, „Zur Unterstützung der Organfunktion des ...“, „Zur Vorbeugung gegen...“, „Als mild wirkendes Arzneimittel bei ...“ [12]. Ziel war es, den Verbraucher über die Besonderheiten dieser Arzneimittel und die ihrer Anwendung zugrundeliegenden Erfahrungen zu informieren sowie die Einsatzgrenzen der traditionellen Arzneimittel zu verdeutlichen [23]. Die von der Kommission nach § 109a AMG positiv bewerteten Stoffe oder Stoffgruppen wurden in eine „Indikationsliste für Stoffe und Stoffkombinationen“ aufgenommen und im Bundesanzeiger veröffentlicht. Die Hersteller von traditionellen Arzneimitteln konnten im Nachzulassungsantrag auf eine solche Listenposition Bezug nehmen. Ein eigener Wirksamkeitsnachweis war in diesem Fall nicht notwendig [12]. Auch traditionelle Arzneimittel unterlagen einer Nutzen/Risiko-Bewertung. Präparate, bei denen

mittelbare oder unmittelbare Risiken nicht weitgehend ausschlossen werden konnten, kamen für die Liste nach § 109a AMG nicht in Frage. Die Listenposition des Wirkstoffes oder der Wirkstoffkombination war eine Grundvoraussetzung für die Bearbeitung des Nachzulassungsantrags im vereinfachten Verfahren nach § 109a AMG. Insgesamt wurden mehr als 1040 Stoffe und Stoffkombinationen positiv bewertet [40, 41]. Mit der 10. AMG-Novelle bzw. mit der „46. Bekanntmachung über die Verlängerung von Zulassungen nach § 105 in Verbindung mit § 109a AMG“ wurden die pharmazeutischen Unternehmer aufgefordert sich zwischen der regulären Nachzulassung und der Nachzulassung nach § 109a AMG zu entscheiden [42]. Da manche Antragsteller das Verfahren nicht genutzt oder auf ihre Zulassung verzichtet haben, wurden einige Listenpositionen wieder gestrichen. Andere Positionen wurden gestrichen oder ruhen, da sich durch neuere wissenschaftliche Erkenntnisse Anhaltspunkte für ein Risikopotential ergeben haben. Damit ergaben sich mehr als 960 gültige Listenpositionen [40]. Der Aufwand für das Nachzulassungsverfahren und die Anforderungen zum Beleg der Wirksamkeit wurden bewusst gering gehalten, um auch kleinen und mittelständischen Traditionsunternehmen eine Nachzulassung ihrer Produkte zu ermöglichen .

Eine weitere Verfahrenserleichterung war, dass keine Prüfung der pharmazeutischen Qualität durch die zuständige Bundesoberbehörde vorgesehen war. Die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität galten als erfüllt, wenn die Unterlagen nach § 22 Abs. 2 Nr. 1 AMG sowie das analytische Gutachten nach § 24 Abs. 1 AMG vorlagen und von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers eidesstattlich versichert wurde, dass das Arzneimittel nach Maßgabe der allgemeinen Verwaltungsvorschriften nach § 26 AMG geprüft wurde und die erforderliche pharmazeutische Qualität aufweise (§ 109a Abs. 2 AMG) [12].

Mit Inkrafttreten der 14. AMG-Novelle am 06. September 2005 wurde mit den §§ 39a - d AMG, in Umsetzung der EG-Richtlinie 2004/24/EG (Artikel 16a - 16i), die Möglichkeit einer Registrierung traditioneller pflanzlicher Arzneimittel eröffnet. Der Anwendungsbereich dieser Regelung bezieht sich auf traditionelle pflanzliche Arzneimittel einschließlich solcher, die Vitamine oder Mineralstoffe enthalten, sofern diese die Wirkung der traditionellen pflanzlichen Arzneimittel im Hinblick auf das Anwendungsgebiet ergänzen [36, 38]. Die Anforderungen an die Registrierungsunterlagen für traditionelle pflanzliche Arzneimittel werden in § 39b

AMG beschrieben. Neben den für die Antragstellung üblichen formalen Angaben und dem Qualitätsdossier ist ein Beleg der medizinischen Anwendung von mindestens 30 Jahren (davon mindestens 15 Jahre in der EU) zusammen mit einem Nachweis der Unbedenklichkeit und der Plausibilität der Wirksamkeit vorzulegen. Zusätzlich müssen ein bibliographischer Überblick zur Unbedenklichkeit inklusive eines Sachverständigengutachtens sowie Informationen über Registrierungen oder Zulassungen in anderen Ländern eingereicht werden. Der Nachweis der 30-jährigen medizinischen Anwendung gilt auch dann als erfüllt, wenn keine Genehmigung für ein Arzneimittel erteilt wurde, wenn Anzahl oder Menge der Inhaltsstoffe herabgesetzt wurden oder wenn Bezug auf ein „entsprechendes“ Arzneimittel genommen wird. Anstelle des Traditions- und Unbedenklichkeitsbelegs und dem Sachverständigengutachten kann auch auf eine gemeinschaftliche Pflanzenmonographie oder eine Listenposition (Artikel 16f bzw. 16h der EG-Richtlinie 2001/83/EG), welche vom *Herbal Medicinal Products Committee* (HMPC) erstellt werden, Bezug genommen werden [43]. Bei Kombinationspräparaten sind die Unterlagen für die Kombination vorzulegen. Sind die Wirkstoffe nicht hinreichend bekannt, so sind Angaben zu den einzelnen Wirkstoffen zu machen [38].

Entsprechend den Übergangsvorschriften zur 14. AMG-Novelle nach § 141 Abs. 14 AMG erlischt die Zulassung eines traditionellen pflanzlichen Arzneimittels, die nach § 105 AMG in Verbindung mit § 109a verlängert wurde, am 30. April 2011, es sei denn, es wird vor dem 1. Januar 2009 ein Antrag auf Zulassung oder Registrierung nach § 39a AMG gestellt [38].

## ***Anforderungen an die pharmazeutische Qualität***

Für eine Eintragung in das Spezialitätenregister nach dem AMG von 1961 wurden keine Unterlagen zum Nachweis der pharmazeutischen Qualität gefordert. Es war lediglich eine Herstellerlaubnis erforderlich (§ 21 Abs. 1 AMG 1961) [8].

Mit dem AMNG von 1976 wurde der Nachweis der pharmazeutischen Qualität als eine der zu erfüllenden Voraussetzungen für die Erteilung einer Zulassung eingeführt. Für die Alt-Arzneimittel musste der Nachweis über die erforderliche pharmazeutische Qualität im Rahmen der Nachzulassungsverfahren erbracht werden. Dabei mussten grundsätzlich die gleichen Anforderungen wie bei Neuzulassungsanträgen erfüllt werden [4]. Gemäß Artikel 3 § 7 Abs. 4 AMNG mussten die folgenden Unterlagen zur pharmazeutischen Qualität mit dem „Langantrag“ eingereicht werden [18]:

- Kurzgefasste Angaben über die Herstellung des Arzneimittels (§ 22 Abs. 1 AMG),
- Art der Haltbarmachung, Dauer der Haltbarkeit, Art der Aufbewahrung, Ergebnisse von Haltbarkeitsuntersuchungen (§ 22 Abs. 1 AMG),
- Methoden zur Kontrolle der Qualität (Kontrollmethoden) (§ 22 Abs. 1 AMG),
- Ergebnisse physikalischer, chemischer, biologischer oder mikrobiologischer Versuche und die zu Ihrer Ermittlung angewandten Methoden (analytische Prüfung) (§ 22 Abs. 2 AMG).

Die Unterlagen wurden in den „Taktaufrufen“ zu bestimmten Terminen nach Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen durch die zuständige Bundesoberbehörde abgerufen.

Die chemisch-pharmazeutische Dokumentation sollte gemäß den „*Erläuterungen zum Antrag auf Zulassung vom 31. Oktober 1996*“ im Teil II (NTA-Format) des Dossiers vorgelegt werden [44]. Es musste belegt werden, dass das Arzneimittel hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität nach dem gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ausreichend geprüft wurde und dass es die nach anerkannten pharmazeutischen Regeln notwendige Qualität aufweise .

Das Dossier sollte entsprechend der NTA-Struktur aufgebaut werden [44]:

- A. ZUSAMMENSETZUNG
  - A.1 Zusammensetzung des Arzneimittels
  - A.2 Beschreibung des Behältnisses
  - A.3 Zusammensetzung der für die klinische Prüfung verwendeten Chargen
  - A.4 Pharmazeutische Entwicklung des Arzneimittels
- B. HERSTELLUNG
  - B.1 Herstellungsformel
  - B.2 Herstellungsverfahren und Inprozesskontrollen
  - B.3 Untersuchung zur Validierung des Herstellungsverfahrens
- C. KONTROLLE DER AUSGANGSSTOFFE
  - C.1 Arzneilich wirksame Bestandteile
  - C.2 Sonstige Ausgangsstoffe
- D. KONTROLLE DER ZWISCHENPRODUKTE
- E. KONTROLLE DES FERTIGPRODUKTES
  - E.1 Spezifikationen und Routineuntersuchungen
  - E.2 Wissenschaftliche Daten
- F. HALTBARKEIT
  - F.1 Haltbarkeitsprüfung der arzneilich wirksamen Bestandteile
  - F.2 Haltbarkeitsprüfungen des Fertigproduktes; Spezifikation für die Dauer der Haltbarkeit

Bei der Erstellung des Dossiers waren Rechtsvorschriften, wie z.B. die Arzneimittelfarbstoffverordnung, zu beachten [45]. Aber auch aus dem Bereich der Chemikalien- und der Lebensmittelgesetzgebung konnten, wenn keine arzneimittelspezifischen Regelungen bestanden, Verordnungen zur Beurteilung der Qualität von Arzneimitteln als Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis herangezogen werden, so z.B. die Lösungsmittel-Höchstmengenverordnung [46]. Die Anwendung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis der EG, die der Anpassung an den technischen Fortschritt dienen, bildete eine generelle Voraussetzung dafür, dass Arzneimittel die erforderliche Qualität aufwiesen. In diesem Zusammenhang waren die



EG-Richtlinien 75/319/EWG, 89/341/EWG und 91/356 EWG und der Leitfaden der EG „*Guide to good manufacturing practice for medicinal products*“ sowie die verschiedenen Empfehlungen der PIC (*Pharmaceutical Inspection Convention*) von Bedeutung [4, 47-50]. Weitere Bekanntmachungen, die im Zusammenhang mit der Qualität zu beachten waren, waren z.B. die Bekanntmachungen zur „*Möglichkeit des Ersatzes der Prüfung auf Pyrogene durch die Prüfung auf Bakterien-Endotoxine*“ und zum „*Europäischen Drug Master-File-Verfahren*“ [51, 52]. Insbesondere waren bei der Erstellung des Dossiers auch die EG-Leitlinien zur Qualität (*Quality Guidelines*) und allgemeine EG-Leitlinien (*General Guidelines*), die den jeweiligen Erkenntnisstand widerspiegeln, zu berücksichtigen. Von Bedeutung waren hier unter anderen die folgenden Leitlinien:

- *Chemistry of active substances* [53],
- *Investigation of chiral active substances* [54],
- *Excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product* [55],
- *Manufacture of the finished dosage form* [56],
- *The use of ionizing radiation in the manufacture of medicinal products* [57],
- *Quality of prolonged release oral solid dosage forms* [58],
- *Specifications and control tests on the finished product* [59]
- *Plastic primary packaging materials* [60],
- *Validation of analytical procedures: Definitions and terminology* [61].

Teilweise entsprach die mit den „Langanträgen“ eingereichte chemisch-pharmazeutische Dokumentation nicht dem jeweiligen Stand der Wissenschaft bzw. entsprach diesem zu dem Zeitpunkt der Bewertung durch die zuständige Bundesoberbehörde nicht mehr, da zwischen Einreichung und Bewertung der Unterlagen zum Teil eine große Zeitspanne lag. Die Nachzulassungen wurden daher häufig gemäß § 105 Abs. 5a AMG mit Auflagen zur pharmazeutischen Qualität erteilt. In den Qualitätsauflagen wurde zum Beispiel beanstandet, dass die Angaben der chemisch-pharmazeutischen Dokumentation zum Qualitätsnachweis nicht ausreichend

sein und um die entsprechenden validierten Identitäts- und Reinheitsprüfungen sowie die Bestimmung des Gehaltes ergänzt werden müssten. In vielen Fällen wurde auch das Fehlen und die Unvollständigkeit von Stabilitätsprüfungen am Fertigprodukt beanstandet [62].

Bei der Verwendung von Methoden oder Stoffen, zu denen im Europäischen Arzneibuch eine Monographie existiert, waren diese Monographien anzuwenden. In der Dokumentation, die mit den Nachzulassungsunterlagen eingereicht worden war, wurde vielfach noch auf das Deutsche Arzneibuch (DAB) Bezug genommen. Zur Beurteilung, ob die in der DAB-Monographie genannten Methoden zur Qualitätsprüfung des verwendeten Wirkstoffes geeignet seien, wurden Unterlagen zur Beschreibung des arzneilich wirksamen Bestandteils entsprechend den Anforderungen der „*Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier*“ gefordert [63]. Die Herstellung des arzneilich wirksamen Bestandteils und die Qualität der Syntheseausgangs- und Hilfsstoffe sollte verbindlich beschrieben werden. Analysenzertifikate des Wirkstoffes waren vorzulegen.

Grundsätzlich waren auch für alle sonstigen Bestandteile die entsprechenden Monographien vorzulegen. Sofern der jeweilige Bestandteil in einem Arzneibuch beschrieben wurde, war die Vorlage der auf der jeweiligen Arzneibuchmonographie beruhenden Spezifikation ausreichend. Die jeweiligen Monographien bzw. Spezifikationen waren einzufügen.

Die Verpackungsmaterialien mussten ausführlich beschrieben werden. Die Unbedenklichkeit der z.B. für die Primärpackmittel verwendeten Kunststoffe war in Anlehnung an die Ph. Eur. Monographie Kunststoffbehältnisse und -verschlüsse für pharmazeutische Zwecke sowie der *Guideline „Plastic primary packaging materials“* zu belegen [60]. Die Identitätsprüfungen für die Kunststoffe, die zur Herstellung der Behältnisse verwendet wurden (z.B. IR-Spektren), waren zu nennen. Gegebenenfalls mussten Referenzsubstanzen vorgelegt werden. Eine einheitliche Packmittelspezifikation wurde gefordert.

Für die in der Freigabespezifikation genannten Methoden sollten für das Fertigarzneimittel präparatespezifische Validierungsunterlagen gemäß den EU-Leitlinien „*Note for guidance on validation of analytical methods: Text and methodology*“ und „*Note for guidance on validation of analytical procedures:*

*Methodology*“ vorgelegt werden [64, 65]. Die Eignung der Prüfung zur spezifischen Bestimmung von Abbauprodukten der Wirkstoffe und von Restlösemitteln, wie z.B. von Ethanol, war zu belegen. Individuelle Obergrenzen für bekannte und unbekannt chemische Verunreinigungen (Abbau-/Zersetzungsprodukte) sollten jeweils einzeln und als Summe festgelegt werden. Die spezifische Prüfung auf chemische Verunreinigungen war in die Freigabespezifikation mit aufzunehmen. Bei der mikrobiologischen Reinheit waren die entsprechenden Grenzen gemäß der Ph. Eur. Monographie zu spezifizieren. Analysenzertifikate des Fertigproduktes mussten vorgelegt werden.

Je nach Darreichungsform sollte die *In-vitro*-Wirkstofffreisetzung auch im Rahmen der Stabilitätsprüfung untersucht werden. Ein plausibles Akzeptanzkriterium war in die Laufzeitspezifikation aufzunehmen. Individuelle Obergrenzen für bekannte und unbekannt Verunreinigungen (jeweils einzeln und als Summer) waren festzulegen. Der Gehalt des arzneilich wirksamen Bestandteils sollte in der Laufzeitspezifikation auf die üblichen 95-105 % eingegrenzt werden.

Alle Referenzsubstanzen, die für die Identitäts-, Gehalts- und Reinheitsprüfung der Wirkstoffe und des Fertigproduktes verwendet werden, mussten charakterisiert werden. Die Standards mussten den Anforderungen unter Anhang 6 der „*Erläuterungen zum Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels vom 31. Oktober 1996*“ entsprechen [44].

Daten zum Beleg der Haltbarkeit des arzneilich wirksamen Bestandteils mussten entsprechend den Anforderungen der „*Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products*“ vorgelegt werden [66]. Die Stabilitätsdaten des Fertigarzneimittels, die mit dem „Langantrag“ eingereicht wurden, entsprachen oft nicht den heutigen Anforderungen nach ICH. Sie wurden z.B. bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach ICH müssen für Arzneimittel in Klimazone I und II Stabilitätsuntersuchungen bei  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ rF} \pm 5\% \text{ rF}$  (*long term stability testing*),  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ rF} \pm 5\% \text{ rF}$  (*intermediate stability testing*) sowie bei  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ rF} \pm 5\% \text{ rF}$  (*accelerated stability testing*) durchgeführt werden [67]. Im Rahmen der Auflagenerfüllung wurden Haltbarkeitsuntersuchungen des Fertigarzneimittels an mindestens 3 Produktionschargen in der aktuellen Zusammensetzung und dem aktuellen Primärbehältnis unter Berücksichtigung der aktuellen Laufzeitspezifikation entsprechend der „*Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products*“ gefordert [66]. Je nach Art des Fertigarzneimittels konnten auch Haltbarkeitsuntersuchungen zur

Haltbarkeit nach Anbruch gemäß der „*Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products*“ oder zur Photostabilität gemäß den standardisierten Bedingungen der „*Note for guidance on the photostability testing of new active substances and medicinal products*“ gefordert werden [68, 69]. Gegebenenfalls mussten eine Haltbarkeitsdauer nach Anbruch oder ein Lagerhinweis deklariert werden.

So war im Rahmen der Auflagenerfüllung in vielen Fällen eine umfangreiche Überarbeitung der pharmazeutisch-chemischen Dokumentation in Übereinstimmung mit dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft und den aktuellen europäischen pharmazeutischen Leitlinien erforderlich. Die dabei relevanten Leitlinien waren unter anderem:

- *Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier* [63],
- *Note for guidance on inclusion of antioxidants and antimicrobial preservatives in the medicinal product* [70],
- *Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use* [71],
- *Note for guidance on manufacture of the finished dosage form* [72],
- *Note for guidance on process validation* [73],
- *Guideline on plastic immediate packaging materials* [74],
- *Note for guidance on validation of analytical procedures: Text and methodology* [64],
- *Note for guidance on impurities: Residual solvents* [75],
- *Guideline on control of impurities of pharmacopoeial substances: Compliance with the european pharmacopoeia general monograph “Substances for pharmaceutical use” and General chapter “Control of impurities in substances for pharmaceutical use”* [76],
- *Note for guidance on start of shelf-life of the finished dosage form* [77],
- *Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products* [66],
- *Note for guidance on stability testing: Stability testing of new drug substances and products* [67],

- *Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products* [68],
- *Note for guidance on the photostability testing of new active substances and medicinal products* [69],
- *Note for guidance on evaluation of stability data* [78].

Im Zusammenhang mit der Überarbeitung des chemisch-pharmazeutischen Teils des Dossiers im Rahmen der Auflagenerfüllung bot sich auch die Einreichung im CTD-Format an:

### 3.2.S DRUG SUBSTANCE

- 3.2.S.1 General Information
- 3.2.S.2 Manufacture
- 3.2.S.3 Characterisation
- 3.2.S.4 Control of Drug Substance
- 3.2.S.5 Reference standards or materials
- 3.2.S.6 Container Closure System
- 3.2.S.7 Stability

### 3.2.P DRUG PRODUCT

- 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product
- 3.2.P.2 Pharmaceutical Development
- 3.2.P.3 Manufacture
- 3.2.P.4 Specifications
- 3.2.P.5 Control of Drug Product
- 3.2.P.6 Reference Standards or Materials
- 3.2.P.7 Container Closure System
- 3.2.P.8 Stability

## Zusammenfassung

Durch das AMNG von 1976 erfolgte eine tiefgreifende und umfassende inhaltliche Umgestaltung des AMG von 1961. Ziele waren die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit, der Anschluss an internationale Standards und die Umsetzung der pharmazeutischen Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG in das deutsche Arzneimittelrecht [2-4]. Mit dem AMNG von 1976 wurde erstmals ein materielles Zulassungsverfahren für Arzneimittel eingeführt. Für die bestehenden Alt-Arzneimittel wurden in Artikel 3 § 7 AMNG Übergangsregelungen geschaffen [1]. Danach konnten Alt-Arzneimittel zunächst unter bestimmten Voraussetzungen als „fiktiv“ zugelassene Arzneimittel im Verkehr bleiben. Die Übergangsregelungen des Artikel 3 § 7 AMNG sollten die Verkehrsfähigkeit der Alt-Arzneimittel erhalten, sie aber grundsätzlich auch, nach einer angemessenen Übergangszeit, den neuen Zulassungsvoraussetzungen zu Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unterwerfen. Die dafür vorgesehene Frist von zwölf Jahren beruhte auf dem Artikel 39 Abs. 2 der pharmazeutischen Richtlinie 75/319/EWG [4]. In der Phase der „fiktiven“ Zulassung waren die Alt-Arzneimittel im Prinzip ohne systematische behördliche Prüfung auf Unbedenklichkeit, Wirksamkeit und Qualität weiter im Verkehr [10]. Das Risiko für die öffentliche Gesundheit wurde jedoch als gering eingestuft, da es sich um bereits lange angewandte und grundsätzlich bewährte Arzneimittel handelte. Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wurden daher vom Gesetz vorausgesetzt [79]. Die „fiktiven“ Zulassungen hatten zunächst bis zum 30. April 1990 Bestand [15]. Bis dahin sollte das Erkenntnismaterial zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für die im Verkehr befindlichen Alt-Arzneimittel in Aufbereitungsmonographien aufbereitet werden (§ 25 Abs. 7 AMG Satz 4 AMG). Die Aufbereitungsmonographien stellten die Grundlage für die medizinische Bewertung der Alt-Arzneimittel im Rahmen der Nachzulassung dar [1, 9].

Bis zum 30. April 1990 mussten für alle nachzuzulassenden Arzneimittel die Verlängerungsanträge (Nachzulassungsanträge) eingereicht werden. Diese sollten die Identifikation des jeweiligen Arzneimittels mit der „78'er-Anmeldung“ ermöglichen und Angaben über deren vollständige Zusammensetzung sowie die beanspruchten

Anwendungsgebiete enthalten [1, 15]. Die übrigen Angaben und Unterlagen, die nach Artikel 3 § 7 Abs. 4 AMNG mit dem Nachzulassungsantrag einzureichen waren, wurden in „Taktaufrufen“ nach Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen durch die zuständige Bundesoberbehörde abgerufen [18]. So wurde eine konzentrierte und damit zügige Bearbeitung jeweils gleichartiger Arzneimittel erreicht.

Für eine Eintragung in das Spezialitätenregister nach dem AMG von 1961 wurden keine Unterlagen zum Nachweis der pharmazeutischen Qualität gefordert [8]. Mit dem AMNG von 1976 wurde der Nachweis der pharmazeutischen Qualität als eine der zu erfüllenden Voraussetzungen für die Erteilung einer Zulassung eingeführt. Für die Alt-Arzneimittel musste der Nachweis der erforderlichen pharmazeutischen Qualität im Rahmen der Nachzulassungsverfahren erbracht werden. Dabei waren grundsätzlich die gleichen Anforderungen zu erfüllen wie bei Neuzulassungsanträgen [4]. Es musste belegt werden, dass das Arzneimittel hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ausreichend geprüft wurde und dass es die nach anerkannten pharmazeutischen Regeln notwendige Qualität aufweise. Bei der Erstellung des Dossiers waren sowohl deutsche Rechtsvorschriften als auch die aktuellen EG-Richtlinien zur pharmazeutischen Qualität und zur Guten Herstellungspraxis zu beachten.

Im Rahmen der Nachzulassung war die Einreichung der Unterlagen zur pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfung zunächst nicht erforderlich, da davon ausgegangen wurde, dass der therapeutische Gebrauch der Alt-Arzneimittel bereits ausreichende Erkenntnisse erbracht hätte [1, 18, 79]. Diese Vorgehensweise wurde von der europäischen Kommission später als Verstoß gegen das EU-Recht beanstandet. Daher wurde die Vorlage von Unterlagen zur pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfung sowie der entsprechenden Gutachten mit der 10. AMG-Novelle auch für die Nachzulassung verpflichtend eingeführt („Ex-ante“-Verpflichtung) [6].

Verzögerungen bei der Nachzulassung ergaben sich vor allem dadurch, dass die im Nachzulassungsverfahren zur Verfügung stehenden Änderungsmöglichkeiten zur Anpassung an die Aufbereitungsmonographien, von den pharmazeutischen Unternehmen in einem nicht vorhersehbaren Ausmaß ausgeschöpft wurden. Dabei war es keine Seltenheit, dass Präparate aus einem bereits fortgeschrittenen Nachzulassungsstadium wieder „herausgeändert“ wurden, was bereits erfolgte

Bearbeitungen und Bewertungen im Rahmen der Nachzulassung gegenstandslos machte. Hinzu kam, dass den pharmazeutischen Unternehmen im Nachzulassungsverfahren zunächst eine gesetzliche Mängelbeseitigungsfrist von drei Jahren zustand [10]. Diese wurde, um den Abschluss der Nachzulassung zu beschleunigen, im Rahmen der 5. AMG-Novelle zunächst auf 18 und dann im Rahmen der 10. AMG-Novelle auf 12 Monate verkürzt. Die Änderungsmöglichkeiten wurden ebenfalls mit der 5. bzw. 10. AMG-Novelle stark eingeschränkt [6, 12].

Eine weitere Maßnahme zur Beschleunigung der Nachzulassung sollte durch die Umkehr der Beweislast für den Wirksamkeitsnachweis erreicht werden. Für die Nachzulassung galt eine Sonderregelung: Da es sich bei den Alt-Arzneimitteln um bereits lang angewandte und grundsätzlich bewährte Arzneimittel handelte, wurde zunächst automatisch vom Beleg der therapeutischen Wirksamkeit ausgegangen. Die Zulassungsbehörde musste eine fehlende therapeutische Wirksamkeit im Nachzulassungsverfahren nachweisen [10]. Seit der 5. AMG-Novelle hatte der Antragsteller, entsprechend den Regelungen für Neuzulassungsanträge, die Wirksamkeit nach dem jeweils gesicherten Stand der Wissenschaft auch im Nachzulassungsverfahren zu belegen (§ 105 Abs. 4c AMG). Hierzu konnten sich die pharmazeutischen Unternehmer auf die Aufbereitungsmonographien beziehen [12].

Für die traditionellen Arzneimittel wurde mit § 109a AMG ein vereinfachtes Nachzulassungsverfahren eingeführt. Es wurde z.B. eine verringerte Prüftiefe vorgesehen und es mussten keine präklinischen und klinischen Studien vorgelegt werden. Für die traditionellen Arzneimittel konnte die Nachzulassung nach § 105 Abs. 3 AMG in Verbindung mit § 109a AMG erteilt werden (erleichtertes Nachzulassungsverfahren eingeführt mit der 5. AMG-Novelle) [12]. Die Anforderungen an die Wirksamkeit galten als erfüllt, wenn das Arzneimittel Anwendungsgebiete beanspruchte, die von der Kommission nach § 109a AMG positiv bewertet wurden (§ 109a Abs. 3 AMG) [12]. Die Hersteller von traditionellen Arzneimitteln konnten im Nachzulassungsantrag auf eine solche Listenposition Bezug nehmen. Ein zusätzlicher Wirksamkeitsnachweis war in diesem Fall nicht notwendig. Der Aufwand für das Verfahren und die Anforderungen zum Wirksamkeitsnachweis wurden bewusst gering gehalten, um auch kleinen und mittelständischen Traditionsunternehmen eine Nachzulassung ihrer Produkte zu ermöglichen. Eine weitere Verfahrenserleichterung war, dass die Prüfung der pharmazeutischen Qualität durch die zuständige



Bundesoberbehörde nicht vorgesehen war. Die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität galten als erfüllt, wenn die Unterlagen nach § 22 Abs. 2 Nr. 1 AMG sowie das analytische Gutachten nach § 24 Abs. 1 AMG vorgelegt wurden und von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers eidesstattlich versichert wurde, dass das Arzneimittel nach Maßgabe der allgemeinen Verwaltungsvorschriften nach § 26 AMG geprüft wurde und die erforderliche pharmazeutische Qualität aufweise (§ 109a Abs. 2 AMG) [12]. Mit dem Inkrafttreten der 14. AMG-Novelle am 06. September 2005 wurde in Umsetzung der EG-Richtlinie für traditionelle pflanzliche Arzneimittel in den §§ 39a - d AMG die Möglichkeit einer Registrierung traditioneller pflanzlicher Arzneimittel geschaffen. Entsprechend den Übergangsvorschriften zur 14. AMG-Novelle nach § 141 Abs. 14 AMG erlischt die Zulassung eines traditionellen pflanzlichen Arzneimittels, die nach § 105 AMG in Verbindung mit § 109a AMG verlängert wurde, am 30. April 2011, wenn bis zum 1. Januar 2009 kein Antrag auf Zulassung oder Registrierung nach § 39a AMG gestellt wird [38].

Ursprünglich war man davon ausgegangen, dass die Nachzulassung bis 1995 abgeschlossen werden würde [10]. Aufgrund der großen Anzahl der Anträge und der Komplexität der Sachlage wurden die letzten Nachzulassungen jedoch erst zehn Jahre später, im Jahr 2005, erteilt. Die Thematik der Nachzulassung ist dennoch aufgrund laufender Auflagenbearbeitungen und Klageverfahren noch nicht gänzlich abgeschlossen.

Ein Beispiel eines noch laufenden Klageverfahrens ist die aktuelle Entscheidung des Bundesverwaltungsgericht (BVerwG) zum Totalaustausch. Das BVerwG hat bezüglich der Frage der Zulässigkeit des Wirkstofftotalaustausches im Nachzulassungsverfahren am 21. Mai 2008 ein Urteil des Oberverwaltungsgerichts (OVG) Münster vom 22. August 2006 (Az. 13 A 4404/04) aufgehoben [80]. Strittig war die Frage, ob der Totalaustausch aller arzneilich wirksamen Bestandteile im Nachzulassungsverfahren von den Überleitungsbestimmungen des AMG nach § 105 Abs. 3a Satz 2 Nr. 5 AMG gedeckt sei. Das BfArM und die Vorinstanzen waren der Meinung, dass der Wirkstofftotalaustausch unzulässig war und die Zulassung somit zu versagen sei. Das BVerwG ist den Vorinstanzen in seinem Urteil nicht gefolgt und stützt sich auf die entsprechende Anpassungsregelung des Artikel 3 § 7 Abs. 3a Satz 2 Nr. 5 AMG (§105 Abs. 3a Satz 2 Nr. 5 AMG). Diese ermöglichte nach Auffassung des Gerichts den Totalaustausch der arzneilich wirksamen Bestandteile. Eine restriktive Auslegung der Regelung sei weder mit deren Wortlaut noch mit deren Sinn und Zweck vereinbar. Der

Gesetzgeber habe hier bewusst erleichterte Änderungsmöglichkeiten vorgesehen und explizit Änderungen der Art der arzneilich wirksamen Bestandteile von Alt-Arzneimitteln zugelassen. Die Sache wurde zur weiteren Verhandlung an das OVG Münster zurückverwiesen.

Das Urteil wird dazu führen, dass einige Nachzulassungsverfahren wieder aufgenommen werden müssen, sofern die pharmazeutischen Unternehmer nicht von sich aus auf die Zulassungen verzichtet haben.

Der Prozess der Nachzulassung hat dazu geführt, dass der Markt der Alt-Arzneimittel in seinem Umfang erheblich abgenommen hat. Die Tabelle verdeutlicht das Volumen der Nachzulassung [81]:

1978	140.000 angezeigte Arzneimittel
1990	32.000 gestellte Nachzulassungsanträge
August 2000	12.500 fachlich zu bearbeitende Anträge + 8.200 bei Aufhebung der „2004er-Regelung“ durch die 10. AMG-Novelle
Februar 2001	7.300 fachlich zu bearbeitende Anträge 5.200 Verzichte nach § 31 Abs. 4 Satz 1 AMG 3.500 homöopathische und anthroposophische Arzneimittel mit Indikationen 4.700 homöopathische und anthroposophische Arzneimittel ohne Indikationen (Nachregistrierung)

Das Ziel der Nachzulassung war es den Markt an Alt-Arzneimitteln zu bereinigen. Es sollte jedoch gleichzeitig vermieden werden, dass lange erfolgreich eingesetzte Arzneimittel vom Markt verschwinden, weil sie die Anforderungen der Nachzulassung nicht erfüllen konnten. Die Anforderungen, die an die Alt-Arzneimittel im Hinblick auf den Beleg der Wirksamkeit gestellt wurden, sollten der jeweiligen Therapierichtung angemessen sein. Einige Arzneimittel wurden in Ermangelung entsprechenden Erkenntnismaterials zur Wirksamkeit oder wegen unvertretbarer Risiken negativ beurteilt. Die vielfach befürchtete vollständige Verdrängung des Marktes der Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen hat jedoch nicht stattgefunden. Für einen Großteil der Alt-Arzneimittel konnten die „fiktiven“ Zulassungen erfolgreich

verlängert werden. Im Rahmen der Nachzulassungsverfahren wurde belegt, dass die Arzneimittel dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand in Bezug auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit entsprechen und damit den hohen Anforderungen an Arzneimittel gerecht werden. Es ist mit großem Geschick gelungen altbewährte und bereits lange angewendete Präparate den aktuellen EU-rechtlichen Anforderungen an Arzneimittel anzupassen und sie für die Patienten zu erhalten.

Das Ziel der Nachzulassung, den Markt der Alt-Arzneimittel zu bereinigen, ohne dabei die altbewährten Produkte vollständig zu verdrängen, ist damit erfüllt worden.

## Literaturverzeichnis

1. *Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24.08.1976. BGBl. I S. 2445.*
2. *Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products OJ L No 22 of 09.02.1965, p. 369.*
3. *Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of medicinal products. OJ No L 147 of 09.06.1975, p. 1.*
4. *Council Directive 75/319/EEC of 20 May 1975 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. OJ No L 147 of 09.06.1975, p. 13.*
5. *Bericht des Ausschusses für Jugend, Familie und Gesundheit (13. Ausschuß). Drucksache 7/5091. 28.04.1976.*
6. *Zehntes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 04.07.2000. BGBl. I S. 1002.*
7. *Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Drucksache 11/5373. 11.10.1989.*
8. *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 16.05.1961. BGBl. I S. 553.*
9. *Unterrichtung durch die Bundesregierung. Bericht der Bundesregierung zu Auswirkungen des Prozesses von Aufbereitung und Nachzulassung für Arzneimittel mit vorbeugender Wirkung und Phytotherapeutika. Drucksache 11/4250. 23.03.1989.*
10. *Unterrichtung durch die Bundesregierung. Bericht der Bundesregierung an den Deutschen Bundestag über die Auswirkungen des Zweiten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes unter Einbeziehung der Erfahrungen mit dem Dritten und Vierten Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes und den arzneimittelrechtlichen Vorschriften des Einigungsvertrages zwischen der Bundesrepublik Deutschland und der Deutschen Demokratischen Republik und der EG-Recht-*

- 
- Überleitungsverordnung (AMG-Erfahrungsbericht 1993). Drucksache 12/5226. 22.06.1993.*
11. *Verordnung zur Überleitung des Rechts der Europäischen Gemeinschaften auf das in Artikel 3 des Einigungsvertrages genannte Gebiet (EG-Recht-Überleitungsverordnung) vom 28. September 1990 (BGBl. I S. 2117) und vom 18. Dezember 1990 (BGBl. I S. 2915).*
  12. *Fünftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 09.08.1994. BGBl. I S. 2071.*
  13. *Erstes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 24.02.1983. BGBl. I S. 169.*
  14. *Kommission der Europäischen Gemeinschaften. Mit Gründen versehene Stellungnahme gerichtet an die Bundesrepublik Deutschland gemäß Artikel 169 des EG-Vertrages betreffend die Richtlinie 65/65/EWG des Rates. K(1998) 2863 endg. Brüssel 21.10.1998.*
  15. *Gesetz zur Änderung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 22.12.1989. BGBl. I S. 2462.*
  16. *Bericht des Ausschusses für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit (13. Ausschuß) zu dem Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Drucksache 11/6575. 06.03.1990.*
  17. *Beschlußempfehlung und Bericht des Ausschusses für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit (13. Ausschuß) zu dem Gesetzentwurf der Fraktionen der CDU/CSU, SPD und FDP. Entwurf eines Gesetzes zur Änderung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts. Drucksache 11/5979. 06.12.1989.*
  18. *Viertes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 11.04.1990. BGBl. I S. 717.*
  19. *Beschlußempfehlung des Ausschusses für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit (13. Ausschuß) zu dem Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Drucksache 11/6283. 23.01.1990.*
  20. *Empfehlungen der Ausschüsse zum Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Drucksache 375/1/89. 11.09.1989.*
  21. *Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Drucksache 375/89. 11.08.1989.*

22. *6. Bekanntmachung über die Verlängerung der Zulassungen nach Artikel 3 § 7 des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 23. Oktober 1990. Banz. Nr. 243, S. 16617.*
23. *Bericht des Ausschusses für Gesundheit (15. Ausschuß). Drucksache 12/7572. 17.05.1994.*
24. *Sechstes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 20.12.1996. BGBl. I S. 2084.*
25. *Beschlußempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuß) zu dem Gesetzentwurf der Fraktionen der CDU/CSU und FDP. Entwurf eines Sechsten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Drucksache 13/6102. 13.11.1996.*
26. *Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Zehnten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Drucksache 14/2292. 02.12.1999.*
27. *Beschlußempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss). Entwurf eines Zehnten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Drucksache 14/3320. 10.05.2000.*
28. *Willeke, A. Rechtlicher Überblick über die Änderungen der 10. Novelle zum AMG. Vortrag. DGRA-Workshop: 10. AMG-Novelle, Verwaltungsverfahren, Umsetzung der Nachzulassung. 26.01.2000.*
29. *43. Bekanntmachung über die Verlängerung der Zulassung nach § 105 Arzneimittelgesetz (Verzicht, Wiederaufgreifen, Einreichung der Unterlagen gemäss 10. Änderungsgesetz zum Arzneimittelgesetz) vom 18.04.2000.*
30. *Schmitz, M.-S. Die neue Rechtslage nach dem 10. AMG-Änderungsgesetz. Vortrag. Das BfArM im Dialog. 14.11.2000.*
31. *Commission Directive 1999/83/EC of 8 September 1999 amending the Annex to Council Directive 75/318/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of medicinal products. OJ L No. 243 of 15.09.1999, p. 9.*
32. *Ott, T. Inhaltliche Aspekte der Nachzulassung. Vortrag. Das BfArM im Dialog. 14.11.2000.*
33. *CPMP/SWP/799/95. Guideline on the non-clinical documentation for mixed marketing authorisation applications.*

- 
34. *Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit und Soziale Sicherung (13. Ausschuss) zu dem Gesetzentwurf der Bundesregierung - Drucksachen 15/2109, 15/2360 - Entwurf eines Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Drucksache 15/2849. 31.03.2004.*
  35. *Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30.07.2004. BGBl. I S. 2031.*
  36. *Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. OJ No L 136 of 30.04.2004, p. 85.*
  37. *Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use OJ L 136 of 30.4.2004, p. 34.*
  38. *Vierzehntes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 29.08.2005. BGBl. I S. 2570.*
  39. *Horn, M. Verlängerungen von Altzulassungen - Renewals. Vortrag. Forum Seminar: Altzulassungen - wie effizient aufrecht erhalten? 26.02.2008.*
  40. *Blumentritt, H. Nachzulassung traditioneller Arzneimittel § 109a AMG. Entwicklung und aktuelle Zahlen. Vortrag. Das BfArM im Dialog: Besondere Therapierichtungen und traditionelle Arzneimittel. 10.04.2002.*
  41. *Keller, K. Bewertung von Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen. Vortrag. Das BfArM im Dialog. 14.11.2000.*
  42. *46. Bekanntmachung über die Verlängerung der Zulassung von Humanarzneimitteln nach § 105 in Verbindung mit § 109a des Arzneimittelgesetzes (AMG). Bundesanzeiger: Nr. 130 vom 14.07.2000, S. 13705 ff., Jg. 52.*
  43. *Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. OJ L 311 of 28.11.2001, p. 67.*
  44. *Erläuterungen zum Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - 3. Auflage - 31. Oktober 1996.*

- 
45. *Arzneimittelfarbstoffverordnung / AMFarbV vom 25. August 1982. BGBl. I S. 1237. Geändert durch Verordnung zur Änderung der Arzneimittelfarbstoffverordnung vom 21. Februar 1983 (BGBl. I S. 219) und Gesetz zur Ausführung des Abkommens vom 02. Mai 1992 über den Europäischen Wirtschaftsraum / EWR -Ausführungsgesetz vom 27. April 1993 (BGBl. I S. 512).*
  46. *Verordnung über Höchstmengen an bestimmten Lösungsmitteln in Lebensmitteln / Lösungsmittel-Höchstmengenverordnung / LHmV vom 25. Juli 1989 (BGBl. I S. 1568).*
  47. *Council Directive 89/341/EEC of 3 May 1989 amending Directives 65/65/EEC, 75/318/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products. OJ L No.142 of 25.05.1989, p. 11.*
  48. *Commission Directive 91/356/EEC of 13 June 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use. OJ L No. 193 of 17.07.1991, p. 30.*
  49. *Volume IV - Good Manufacturing practice for medicinal products.*
  50. *Bekanntmachung des Leitfadens einer Guten Herstellungspraxis für pharmazeutische Produkte der Pharmazeutischen Inspections-Convention -PIC- vom 10. August 1990. BAnz. Nr. 214a vom 16. November 1990.*
  51. *BGA und Paul-Ehrlich-Institut/Bundesamt für Sera und Impfstoffe: Bekanntmachung zur Möglichkeit des Ersatzes der Prüfung auf Pyrogene durch die Prüfung auf Bakterien-Endotoxine nach DAB 10 (Parenteralia; Prüfung auf Reinheit) vom 25./30.November 1992. BAnz. 1993 S.67.*
  52. *BfArM und Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV): 2. Bekanntmachung zum Europäischen Drug Master File-Verfahren vom 09.Juni 1995. BAnz. S. 7389.*
  53. *Chemistry of active substances - 3AQ5a.*
  54. *Investigation of chiral active substances. 3CC29A.*
  55. *Excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product . 3AQ9a.*
  56. *CPMP/QWP/486/95. Manufacture of the finished dosage form.*



- 
57. *The use of ionizing radiation in the manufacture of medicinal products. 3AQ4A.*
  58. *Quality of prolonged release oral solid dosage forms. 3AQ19a.*
  59. *Specifications and control tests on the finished product. 3AQ11A.*
  60. *Plastic primary packaging materials. 3AQ10a.*
  61. *Validation of analytical procedures: Definitions and terminology. 3AQ14a.*
  62. *Tofern-Reblin, B. Situation § 109a AMG (Stand der Nachzulassung und Maßnahmen zur Beschleunigung, traditionelle Arzneimittel). Vortrag. Das BfArM im Dialog: Stand der Nachzulassung. 19.06.2001.*
  63. *CHMP/QWP/297 rev 1 corr. Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier.*
  64. *CPMP/ICH/381/95. Note for guidance on validation of analytical procedures: Text and methodology.*
  65. *CPMP/ICH/281/95. Note for guidance on validation of analytical procedures. Methodology.*
  66. *CPMP/QWP/122/02 rev 1 corr. Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products.*
  67. *CPMP/ICH/2736/99. Note for guidance on stability testing: Stability testing of new drug substances and products.*
  68. *CPMP/QWP/2934/99. Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products.*
  69. *CPMP/ICH/279/95. Note for guidance on the photostability testing of new active substances and medicinal products.*
  70. *CPMP/CVMP/QWP/115/95. Note for guidance on inclusion of antioxidants and antimicrobial preservatives in the medicinal product.*
  71. *CPMP/QWP/158/01 rev. Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use.*
  72. *CPMP/QWP/486/95. Note for guidance on manufacture of the finished dosage form.*

73. *CPMP/QWP/848/96. Note for guidance on process validation.*
74. *CPMP/QWP/4359/03. Guideline on plastic immediate packaging materials.*
75. *CPMP/ICH/283/95. Note for guidance on impurities: Residual solvents.*
76. *CPMP/QWP/1529/04. Guideline on control of impurities of pharmacopoeial substances: Compliance with the european pharmacopoeia general monograph "Substances for pharmaceutical use" and general chapter "Control of impurities in substances for pharmaceutical use".*
77. *CPMP/QWP/072/96. Note for guidance on start of shelf-life of the finished dosage form.*
78. *CPMP/ICH/420/02. Note for guidance on evaluation of stability data.*
79. *Unterrichtung durch die Bundesregierung. Bericht über Erfahrungen mit dem Arzneimittelgesetz. Drucksache 9/1355. 12.02.1982.*
80. *OVG Münster. Az. 13 A 4404/04 vom 22.08.2006.*
81. *Bernt, K.-J. Antragssteuerung, Kriterien für die Prioritäten. Vortrag. Das BfArM im Dialog: Stand der Nachzulassung. 19.06.2001.*

## **Anlagen**

### *Abbildungsverzeichnis*

**Abbildung 1:** Eintrag in das Spezialitätenregister nach dem AMG von 1961

**Abbildung 2:** „78'er-Anmeldung“

**Abbildung 3:** Aufbereitungsmonographie Pyridoxinhydrochlorid

Abbildung 1: Eintrag in das Spezialitätenregister nach dem AMG von 1961

BUNDESGESUNDHEITSAMT Gesch.Z: Op/SR-7143	Vordruck B																		
<b>Anmeldevordruck</b> <b>zur Eintragung einer Arzneispezialität in das</b> <b>Spezialitätenregister</b>																			
(Die umrandeten Teile sind nicht auszufüllen.)																			
Bearb. Nr. _____																			
1. Firma oder Name <u>Musterpharma</u> sowie Anschrift des Anmeldenden _____ <small>(Ort) (Straße) (Hausnummer)</small> Bundesland _____ und Angabe, ob a) Hersteller b) <del>Einnehmer</del> <del>Vertriebsunternehmer</del> <small>(Nichtzutreffendes streichen)</small>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center;">           Eingetragen in das            Spezialitätenregister            unter Nr. _____         </div>																		
2. Bezeichnung der Arzneispezialität: <u>Vitamin B Komplex Muster</u> oder, falls zutreffend, anstelle der Bezeichnung Mitteilung gem. § 20 Abs. 4 Satz 2 AMG.																			
3. Darreichungsform <u>Weichkapsel zum Einnehmen</u>																			
4. Zusammensetzung der unter 3. genannten Darreichungsform nach Art und Menge aller Bestandteile. <small>(Liegt die Darreichung unter gleicher Bezeichnung in mehreren Zusammensetzungen          vor, die im Gehalt an den gleichen arzneilich wirksamen Bestandteilen von-          einander abweichen, so ist hier jede Zusammensetzung nach Art und Menge aller          Bestandteile anzugeben.)</small>																			
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">Pyridoxinhydrochlorid</td> <td style="padding: 2px; text-align: right;">50 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Nicotinamid</td> <td style="padding: 2px; text-align: right;">10 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Cyanocobalamin</td> <td style="padding: 2px; text-align: right;">0,002 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Hartfett</td> <td style="padding: 2px; text-align: right;">150 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Sojalecithin</td> <td style="padding: 2px; text-align: right;">6 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Gelatine</td> <td style="padding: 2px; text-align: right;">120 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Sorbitol</td> <td style="padding: 2px; text-align: right;">3 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Glycerol 85%</td> <td style="padding: 2px; text-align: right;">10 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">E 171</td> <td style="padding: 2px; text-align: right;">1 mg</td> </tr> </table>	Pyridoxinhydrochlorid	50 mg	Nicotinamid	10 mg	Cyanocobalamin	0,002 mg	Hartfett	150 mg	Sojalecithin	6 mg	Gelatine	120 mg	Sorbitol	3 mg	Glycerol 85%	10 mg	E 171	1 mg	
Pyridoxinhydrochlorid	50 mg																		
Nicotinamid	10 mg																		
Cyanocobalamin	0,002 mg																		
Hartfett	150 mg																		
Sojalecithin	6 mg																		
Gelatine	120 mg																		
Sorbitol	3 mg																		
Glycerol 85%	10 mg																		
E 171	1 mg																		

Abbildung 1: Eintrag in das Spezialitätenregister nach dem AMG von 1961

5. Die Arzneyspezialität enthält folgende Stoffe bisher nicht allgemein bekannter Wirksamkeit:

entfällt

Chemisch-wissenschaftliche Bezeichnung: \_\_\_\_\_

Strukturformel: entfällt

Der Bericht über Art und Umfang der pharmakologischen und ärztlichen Prüfung und ihre Ergebnisse, der auch die Namen der Prüfer und Art und Ausmaß festgestellter Nebenwirkungen enthält, ist als Anlage Nr. \_\_\_\_\_ beigelegt.

entfällt

6. Anwendungsgebiete unter Angabe der Gegenanzeigen.

Vitamin B Mangel

Die für Vitamin B Mangel bekannten Gegenindikationen sind gegebenenfalls zu beachten.

7. Gebrauchsanweisung für jede der unter 4. angegebenen Zusammensetzungen.

Soweit nicht anders verordnet 3x täglich eine Weichkapsel.

Abbildung 1: Eintrag in das Spezialitätenregister nach dem AMG von 1961

8. Packungsgrößen für jede der unter 4. genannten Zusammensetzungen.

OP 50 Weichkapseln  
OP 100 Weichkapseln

9. Für die im Geltungsbereich des Gesetzes hergestellte Arzneispezialität ist der Nachweis, daß der Hersteller im Besitz der Erlaubnis nach § 12 oder § 19 oder der Bestätigung der zuständigen Behörde gemäß § 53 Abs. 3 AMG ist, als Anlage Nr. 1 beigelegt (siehe § 21 Abs. 2 AMG).

Liegt dem BGA vor.

10. Für die eingeführte Arzneispezialität ist der Nachweis, daß der ausländische Hersteller nach den gesetzlichen Bestimmungen des Herstellerlandes berechtigt ist, Arzneimittel herzustellen, als Anlage Nr.        beigelegt (siehe § 21 Abs. 3 AMG).

entfällt

11. Es sind beigelegt:

- a) Muster des Behältnisses und der äußeren Umhüllung oder der hierfür vorgesehene Wortlaut als Anlage Nr. 2, 3, 4 und
- b) Wortlaut der vorgesehenen Packungsbeilagen als Anlage Nr. 1

12. Die gewünschte Zahlungsart für die Gebühr ist

~~a) Einzahlung gegen die Mahobchek- $\times$ 12 $\times$~~

b) Erhebung durch Nachnahme

(Nichttreffendes streichen)

13. Die genannte(n) Arzneispezialität(en)

~~a)  $\times$  wird (werden) am 30. September 1961 bereits in den Verkehr  $\times$~~

b) wird (werden) nach dem 30. September 1961 erstmalig in den Verkehr gebracht.

(Nichttreffendes streichen)

Ich versichere die Richtigkeit der von mir gemachten Angaben.

Ort: Musterstadt Datum: 23. März 1968

(Pflichtstempel und Unterschrift)

bitte wenden!

Abbildung 1: Eintrag in das Spezialitätenregister nach dem AMG von 1961

14. Festsetzung der Gebühren auf Grund der Arztspezialitäten-Gebührenverordnung:  
Die Gebühr für die Eintragung der oben genannten Arztspezialität(en) in das Spezialitätenregister beträgt:

**350,-DM**

Gebührenrechnung liegt  
hier besonders bei

15. Auflage: Gem. § 22 Abs. 2 in Verbindung mit § 8 AMG wird folgende Auflage erteilt:

**KEINE**

16. Bescheid des Bundesgesundheitsamtes:

Die oben genannte(n) Arztspezialität(en) ist (sind) heute unter der (den) nebenstehenden Registernummer(en) in das Spezialitätenregister beim Bundesgesundheitsamt eingetragen worden. Dieser Bescheid gilt als Mitteilung im Sinne des § 22 Abs. 1 AMG.


Ihnen wird gemäß § 22 Abs. 2 in Verbindung mit § 8 AMG die unter Nr. 15 des Vordrucks bezeichnete Auflage erteilt.

Für die Eintragung in das Spezialitätenregister wird die unter Nr. 14 des Vordrucks bezeichnete Gebühr erhoben.

Gegen diesen Bescheid sowie gegen die Ihnen erteilte Auflage und gegen die Gebührensatzung kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesgesundheitsamt Berlin-Dahlem, Postanschrift Berlin-Grünwald 1 — Postfach, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen. Für die Rechtmäßigkeit des schriftlich erhobenen Widerspruchs ist nicht der Tag der Absendung, sondern der Tag maßgebend, an dem die Widerspruchschrift beim Bundesgesundheitsamt eingegangen ist.

Wird über den Widerspruch ohne zureichenden Grund in angemessener Frist sachlich nicht entschieden, so kann Klage beim Verwaltungsgericht in Berlin-Charlottenburg 2, Hardenbergstraße 21—24, erhoben werden, jedoch nicht vor Ablauf von 3 Monaten und nur bis zum Ablauf eines Jahres seit der Einlegung des Widerspruchs. Die Klage ist früher zulässig, wenn wegen der besonderen Umstände des Falles eine kürzere Frist geboten ist. Die Klage muß den Kläger, den Beklagten und den Streitgegenstand bezeichnen.

Wenn ein Bevollmächtigter bestellt wird, gilt sein Verschulden an dem Versäumnis einer Frist als eigenes Verschulden des Auftraggebers.



Bundesgesundheitsamt  
Im Auftrage

Berlin-Dahlem, den \_\_\_\_\_

(Eintragung ohne Dienststempel und Unterschrift ist unzulässig.)

Abbildung 2: „78'er-Anmeldung“

(bisherige Bescheinigung über die Zulassung als Arzt, Zahnarzt, Apotheker, etc.)

**Bundesgesundheitsamt (BGA)**  
 Anträge eines in Verkehr befindlichen Fertigarzneimittels  
 nach Artikel 3 § 7 Abs. 2 Satz 1 des Gesetzes zur Neuordnung  
 des Arzneimittelrechts vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445)

---

**Bundesgesundheitsamt**  
**Postfach**  
**1000 Berlin 33**

0 1 2 3 4  
5 6 7 8 9

Name, Firma: Musterpharma

Straße, Nr.: \_\_\_\_\_

PLZ, Ort: \_\_\_\_\_

Bundesland: \_\_\_\_\_

---

40 Vitamin B Komplex Muster

Bezeichnung des Fertigarzneimittels: \_\_\_\_\_

---

Weichkapsel zum Einnehmen

Darreichungsform: \_\_\_\_\_

---

Registriert beim BGA:	1 = Ja 2 = Nein	80. _____ 1
Registernummer	registriert bis 30. 6. 1977: registriert ab 1. 7. 1977:	_____ 70 _____
Homöopathisches Arzneimittel:	1 = Ja 2 = Nein	80. _____ 2
Zeigeppe:	1 = Mensch 2 = Tier 3 = Pflanze	90. _____ 2









Abbildung 3: Aufbereitungsmonographie Pyridoxinhydrochlorid

**Vitamin B 6****Pyridoxin****Pyridoxinhydrochlorid**

Datum der Bekanntmachung	26.2.1988
--------------------------	-----------

Veröffentlicht im Bundesanzeiger	5.5.1988
----------------------------------	----------

**Bestandteile**

Vitamin B<sub>6</sub> ist nach einem Vorschlag der IUPAC-IUB-Kommission von 1973 der offizielle Name für alle 3-Hydroxy-2-methylpyridinderivate mit Vitamin-B<sub>6</sub>-Wirkung. Zu den drei natürlich vorkommenden Formen gehören Pyridoxol, Pyridoxal, Pyridoxamin, Pyridoxalphosphat und Pyridoxaminphosphat und werden unter dem Synonym Pyridoxin zusammengefaßt. Die Salze sind wasserlöslich mit einem leicht bitteren Geschmack.

**Pharmakologische Eigenschaften, Pharmakokinetik**

Vitamin B<sub>6</sub>, ein essentieller Wirkstoff, ist in seiner phosphorylierten Form (Pyridoxal-5'-phosphat, PALP) das Coenzym einer Vielzahl von Enzymen, die in den gesamten nicht-oxidativen Stoffwechsel der Aminosäuren eingreifen. Sie sind durch Decarboxylierung an der Bildung physiologisch aktiver Amine (z.B. Adrenalin, Histamin, Serotonin, Dopamin, Tyramin), durch Transaminierung an anabolen und katabolen Stoffwechselvorgängen (z.B. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase,  $\gamma$ -Aminobuttersäure-,  $\alpha$ -Ketoglutarat-Transaminase) sowie an verschiedenen Spaltungen und Synthesen der Aminosäuren beteiligt. Vitamin B<sub>6</sub> greift an 4 verschiedenen Stellen in den Tryptophanstoffwechsel ein. Im Rahmen der Synthese des roten Blutfarbstoffes katalysiert B<sub>6</sub> die  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -ketoacidbildung. Ferner bestehen direkte biochemische Verknüpfungen mit anderen Vitaminen der B-Gruppe. Eine analgetische Wirkung wurde in tierexperimentellen Modellen nachgewiesen.

**Pharmakokinetik**

Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin werden hauptsächlich im oberen Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert und mit einem Maximum zwischen 2 und 5 Stunden ausgeschieden. Das Hauptausscheidungsprodukt ist die 4-Pyridoxinsäure. Voraussetzung für die Funktion als Coenzym ist die Phosphorylierung der CH<sub>2</sub>OH-Gruppe in 5-Stellung (PALP). PALP ist im Blut zu nahezu 80 % an Proteinen gebunden.

Der Körperbestand an Vitaminen B<sub>6</sub> beträgt 40 – 150 mg, die tägliche renale Ausscheidung 1,7 – 3,6 mg und die tägliche Turnover-Rate 2,2 – 2,4 %.

**Vorkommen und Bedarfsdeckung**

Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin sind im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Größere Mengen an Vitamin B<sub>6</sub> sind u.a. in Hefen, Getreide (besonders Getreidekeimlingen), Sojabohnen, Leber, Nieren, Gehirn, Muskelfleisch, Milch, Milchprodukten, grünem Gemüse, aber auch in Kartoffeln, Karotten, Bananen enthalten.

Pyridoxin wird überwiegend im Muskel als Pyridoxal-5'-phosphat gespeichert. Der Bedarf an Vitamin B<sub>6</sub> hängt im wesentlichen vom Protein-Umsatz ab und steigt mit der Eiweiß-Zufuhr. Es wird eine Vitamin-B<sub>6</sub>-Aufnahme von 0,02 mg pro Gramm Nahrungsprotein empfohlen. Zur Vermeidung eines Defizits ist eine tägliche Vitamin-B<sub>6</sub>-Zufuhr für Männer von 2,3 mg/Tag und für Frauen von 2,0 mg/Tag erforderlich. In der Schwangerschaft sind Zulagen von 1,0 mg/Tag und in der Stillzeit von 0,6 mg/Tag notwendig. Ein Mehrbedarf kann u.a. bei länger andauernder Anwendung von Arzneimitteln, Erkrankungen oder Stoffwechselstörungen bestehen.

Abbildung 3: Aufbereitungsmonographie Pyridoxinhydrochlorid

## Monographien

### Mangelercheinungen

Ein reiner Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel ist beim Menschen selten. Die Vitamin-B<sub>6</sub>-Bedarfsdeckung ist bei verschiedenen Risikogruppen wie z.B. Jugendlichen, Schwangeren, Senioren nicht immer gesichert. Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel ist häufig verbunden mit einer Unterversorgung weiterer Vitamine des B-Komplexes. Die klinischen Symptome sind recht unterschiedlich. Folgende Erkrankungen können durch B<sub>6</sub>-Mangel mitbedingt sein:

- seborrhoische, dermatitisartige Veränderungen, Blepharokonjunktivitis
- hypochrome Anämie
- periphere Neuritiden
- Hyperoxalurie mit Steinbildung im Bereich der ableitenden Harnwege
- zerebrale Krämpfe

Anhaltspunkte für einen Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel sind u.a.:

- erhöhte Xanthurensäure-Ausscheidung nach Tryptophanbelastung,
- verminderte Ausscheidung von 4-Pyridoxinsäure
- erniedrigte Serumwerte für Pyridoxal-5'-phosphat
- erhöhter erythrozytärer Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Aktivierungskoeffizient.

### Klinische Angaben

#### Anwendungsgebiete

Gesichertes Anwendungsgebiet ist ausschließlich die Therapie oder Prävention von klinischen Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangelzuständen verschiedener Ursachen, sofern diese ernährungsmäßig nicht behoben werden können.

Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel kann sich in folgenden Krankheitsbildern äußern:

- Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel-bedingter hypochromer, mikrozytärer Anämie.
- Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel-bedingten Krämpfen bei Neugeborenen und Säuglingen.
- Neuropathien unter der Therapie mit Hydrazid-haltigen Arzneimitteln (z.B. INH), D-Penicillamin, Cycloserin.

Der klinisch-chemisch gesicherte Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel kann auftreten bei:

längerer Fehlernährung, schweren fieberhaften Erkrankungen, chronischem Alkoholismus, diabetischer Polyneuropathie, Carpal-Tunnel-Syndrom, Hyperoxalurie, Urämie, Dauerhämodialyse, sowie bei genetisch bedingter Störung im Tryptophanstoffwechsel, gesteigertem Bedarf z. B. während Schwangerschaft und Laktation, langfristigen Gebrauch hormonaler Kontrazeptiva.

Es liegen zahlreiche positive und negative Studien über Vitamin B<sub>6</sub> zum Komplex des prämenstruellen Syndroms (PMS) vor. Bestimmte Symptome konnten günstig beeinflusst werden. Zur abschließenden Urteilsfindung sind jedoch noch weitere Untersuchungen notwendig.

#### Gegenanzeigen

Nicht bekannt.

#### Nebenwirkungen

In den empfohlenen Dosierungsbereich sind keine Nebenwirkungen bekannt.

#### Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch

Vitamin B<sub>6</sub> vor Licht, Hitze und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

#### Verwendung bei Schwangerschaft und Laktation

In der angegebenen Tagesbedarfsdosis bis zu 25 mg/die bestehen keine Bedenken während Schwangerschaft und Stillzeit.

Abbildung 3: Aufbereitungsmonographie Pyridoxinhydrochlorid

**Monographien****Vitamin B 6 (Fortsetzung)****Medikamentöse und sonstige Wechselwirkungen**

Therapeutische Dosen von Vitamin B<sub>6</sub> können die Wirkung von L-Dopa abschwächen. Weitere Wechselwirkungen bestehen mit INH, D-Penicillamin, Cycloserin.

**Dosierung und Art der Anwendung**

Zur Vorbeugung und Behandlung eines nachgewiesenen Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangels bezogen auf Pyridoxinhydrochlorid

- orale Anwendung zur Prophylaxe: 1,5 - 25 mg täglich
- orale Anwendung zur Behandlung schwerer Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangelzustände sowie nach Anwendung Hydrazid-haltiger Arzneimittel: 20 - 300 mg täglich, in Einzelfällen auch höher.
- orale Anwendung bei Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel-bedingten Krämpfen im Neugeborenen- und Säuglingsalter: 0,5 - 4 mg/kg KG
- parenterale Dosis bis 300 mg/Tag.

**Überdosierung**

Bei längerer täglicher Einnahme (> 2 Monate) von Vitamin B<sub>6</sub> in Dosen über 1 g können neurotoxische Nebenwirkungen auftreten.

**Besondere Warnungen**

Keine bekannt

**Auswirkungen auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen**

Entfällt.

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.

Leinfelden, den \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

Bettina Geng