

# Rechtssystem der EU zur Zulassung und zum Vertrieb von Arzneimitteln

Rechtsanwalt  
Prof. Burkhard Sträter

Sträter Rechtsanwälte  
Kronprinzenstraße 20  
D-53173 Bonn



Fon: +49 (0) 228-934 54-0  
Fax: +49 (0) 228-934 54-54



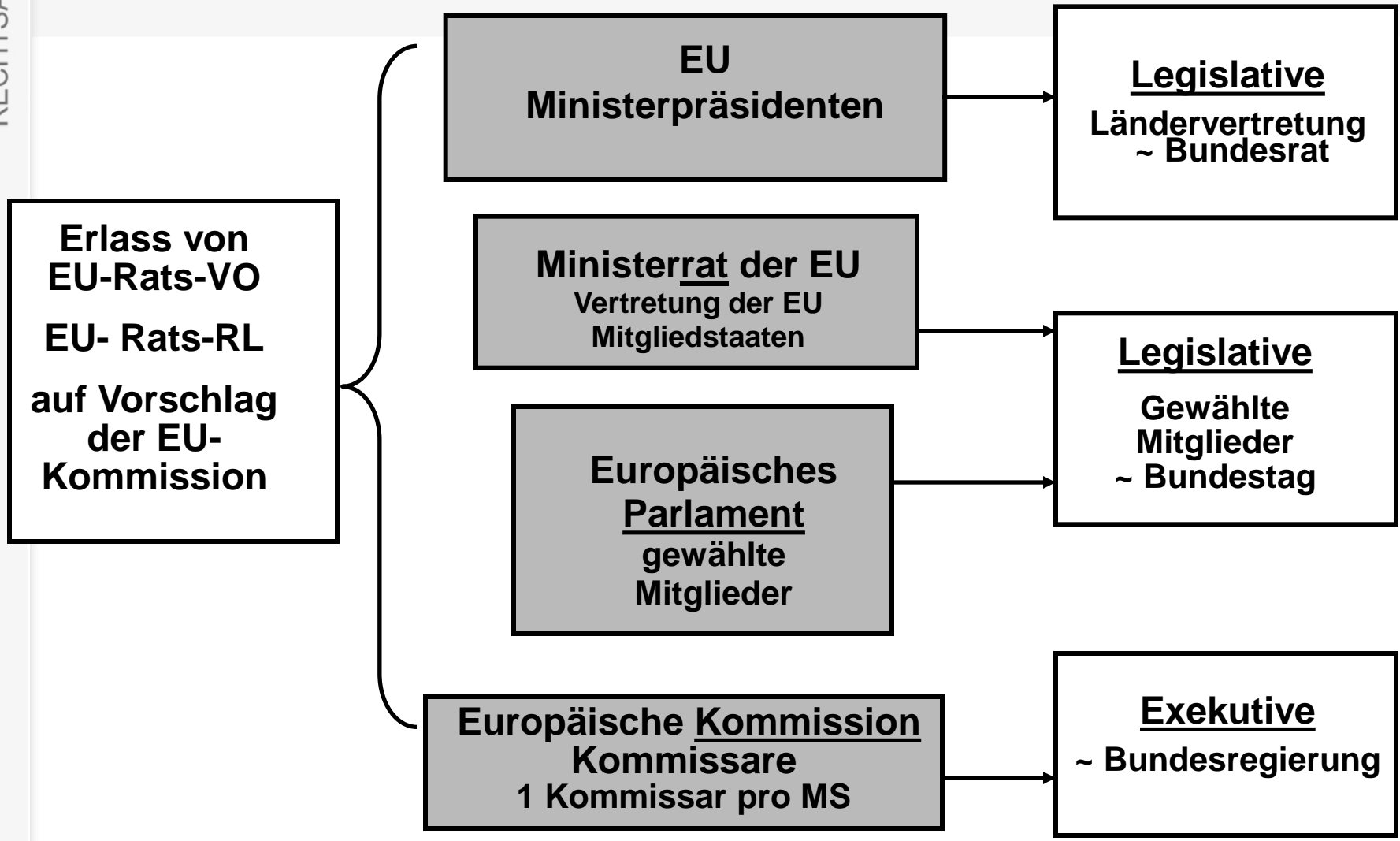
mail@straeterlawyers.de  
www.straeterlawyers.de

# Die Europäische Union

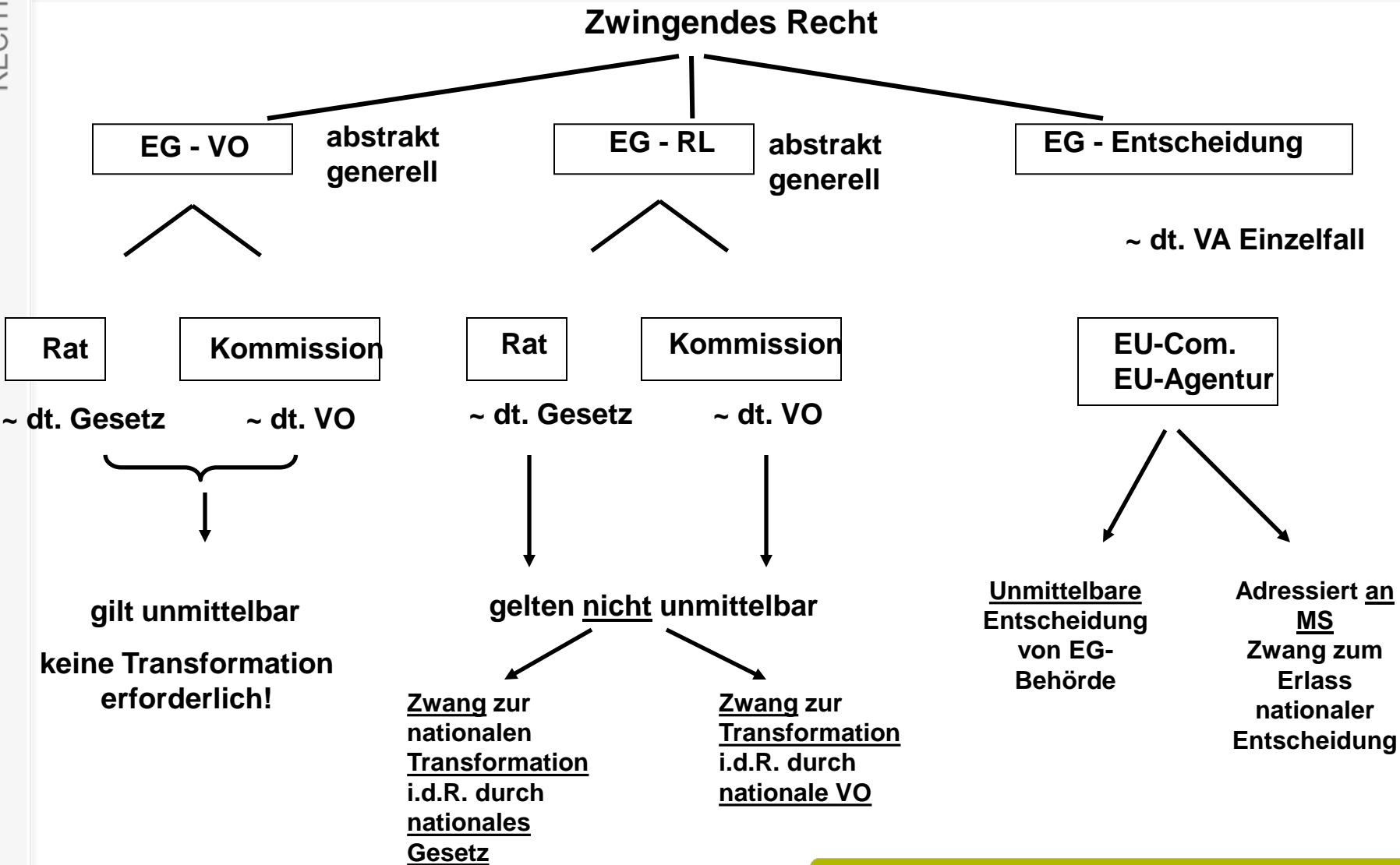


# “Verfassung” der EU ~ EG-Vertrag

Legislative Kompetenzen der EU-Organe



# Rechtssystem der EU



# Regulatory Systems of the EU

## Art. 288 AEUV<sup>1)</sup>

### Artikel 288 (ex-Artikel 249 EGV)

**Für die Ausübung der Zuständigkeiten der Union nehmen die Organe Verordnungen, Richtlinien, Beschlüsse, Empfehlungen und Stellungnahmen an.**

**Die Verordnung hat allgemeine Geltung. Sie ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.**

**Die Richtlinie ist für jeden Mitgliedstaat, an den sie gerichtet wird, hinsichtlich des zu erreichenden Ziels verbindlich, überlässt jedoch den innerstaatlichen Stellen die Wahl der Form und der Mittel.**

**Beschlüsse sind in allen ihren Teilen verbindlich. Sind sie an bestimmte Adressaten gerichtet, so sind sie nur für diese verbindlich.**

**Die Empfehlungen und Stellungnahmen sind nicht verbindlich.**

1) Vertrag über die Arbeitsweise der EU

# Regelungssysteme der EU

## Zwingendes Recht

### Delegierte Rechtsakte – Delegated acts

#### **EU/VO + EU RL**

- **Ermächtigung in definiertem Umfang**
- **zum Erlass von delegierten Rechtsakten**
- **die verbindliche Rechte setzen aber ohne Gesetz zu sein**

# Regelungssysteme der EU

## Zwingendes Recht Delegierte Rechtsakte – Delegated acts

### *Artikel 290*

(1) In **Gesetzgebungsakten** kann der Kommission die Befugnis übertragen werden, Rechtsakte **ohne Gesetzescharakter mit allgemeiner Geltung** zur Ergänzung oder Änderung bestimmter nicht wesentlicher Vorschriften des betreffenden Gesetzgebungsaktes zu erlassen.

In den betreffenden Gesetzgebungsakten werden **Ziele, Inhalt, Geltungsbereich** und **Dauer der Befugnisübertragung** ausdrücklich festgelegt. Die wesentlichen Aspekte eines Bereichs sind dem Gesetzgebungsakt vorbehalten und eine Befugnisübertragung ist für sie deshalb ausgeschlossen.

# EG-Empfehlungen Guidelines

**“Soft law” nicht bindend**

**Norm Interpretation**

**(i.d.R. von EU-VO oder EU-RL)**

**z. B.**

**Kommissionsmitteilungen zur  
Umsetzung von EG – VO oder  
anderen EG-RL**

**Ermessensausübung**

**und Verfahrensregel**

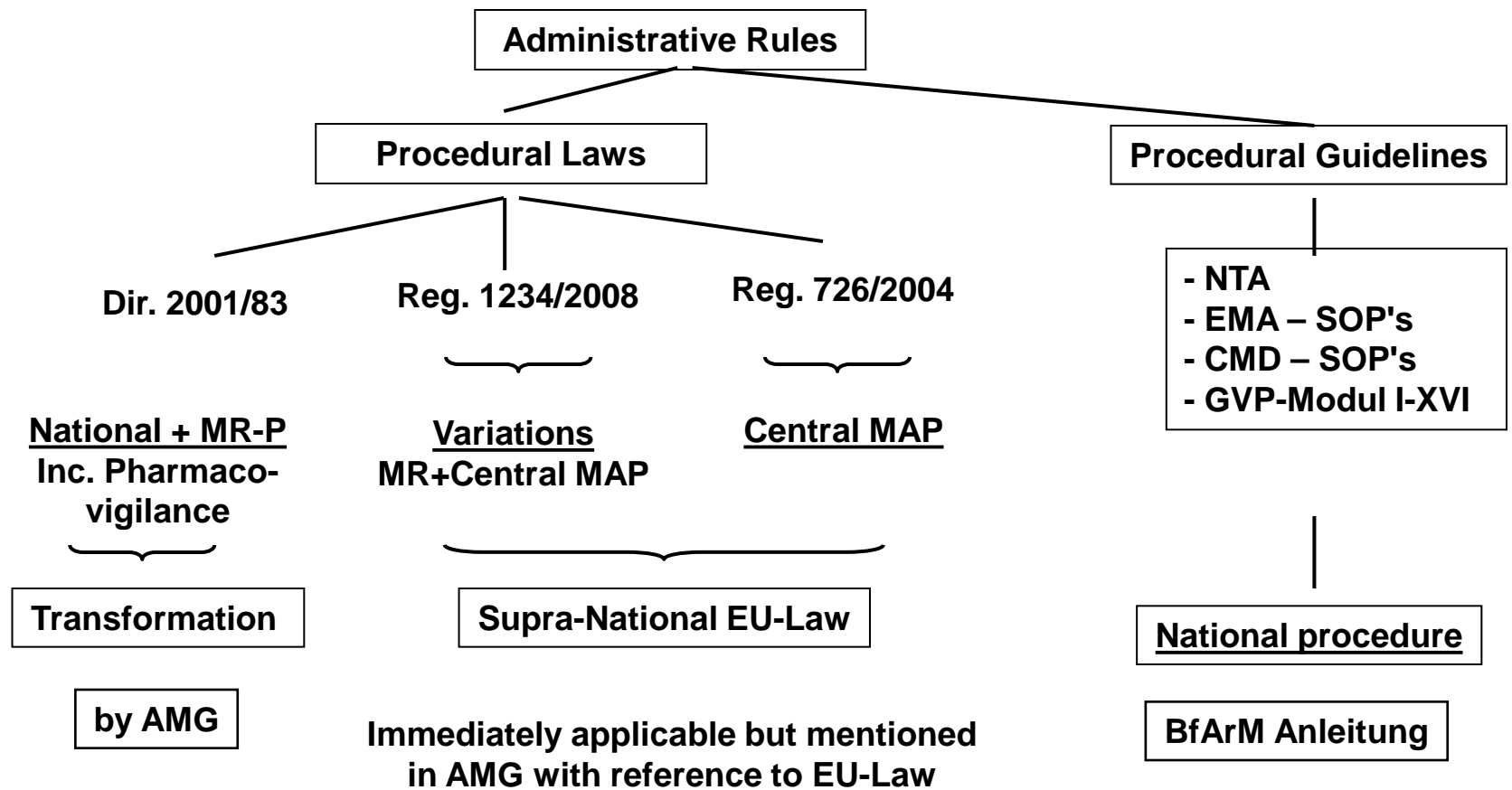
**z. B.**

**Mitteilung an Antragsteller  
in Genehmigungsverfahren**

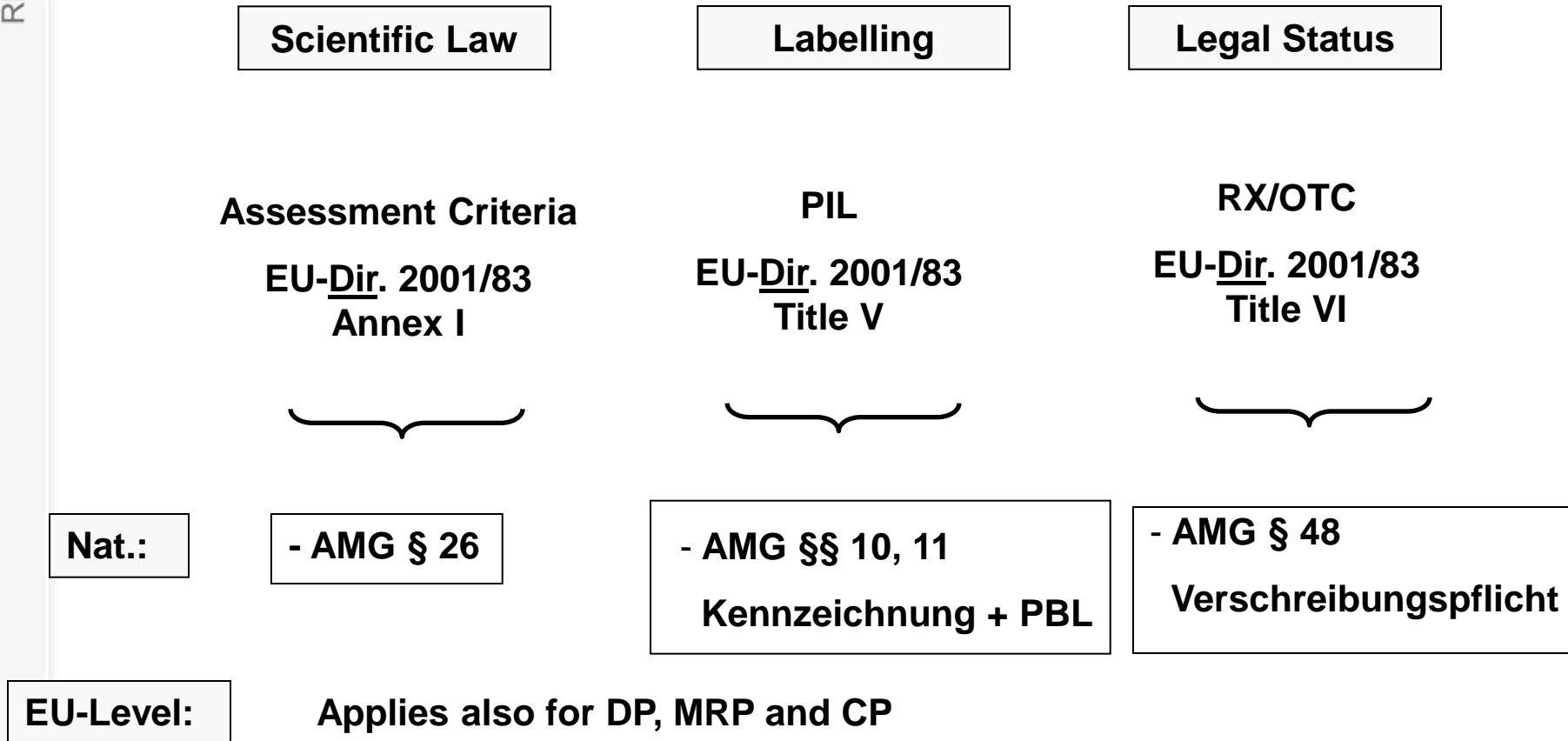
- \* Formblätter**
- \* Verfahrensabläufe etc.**



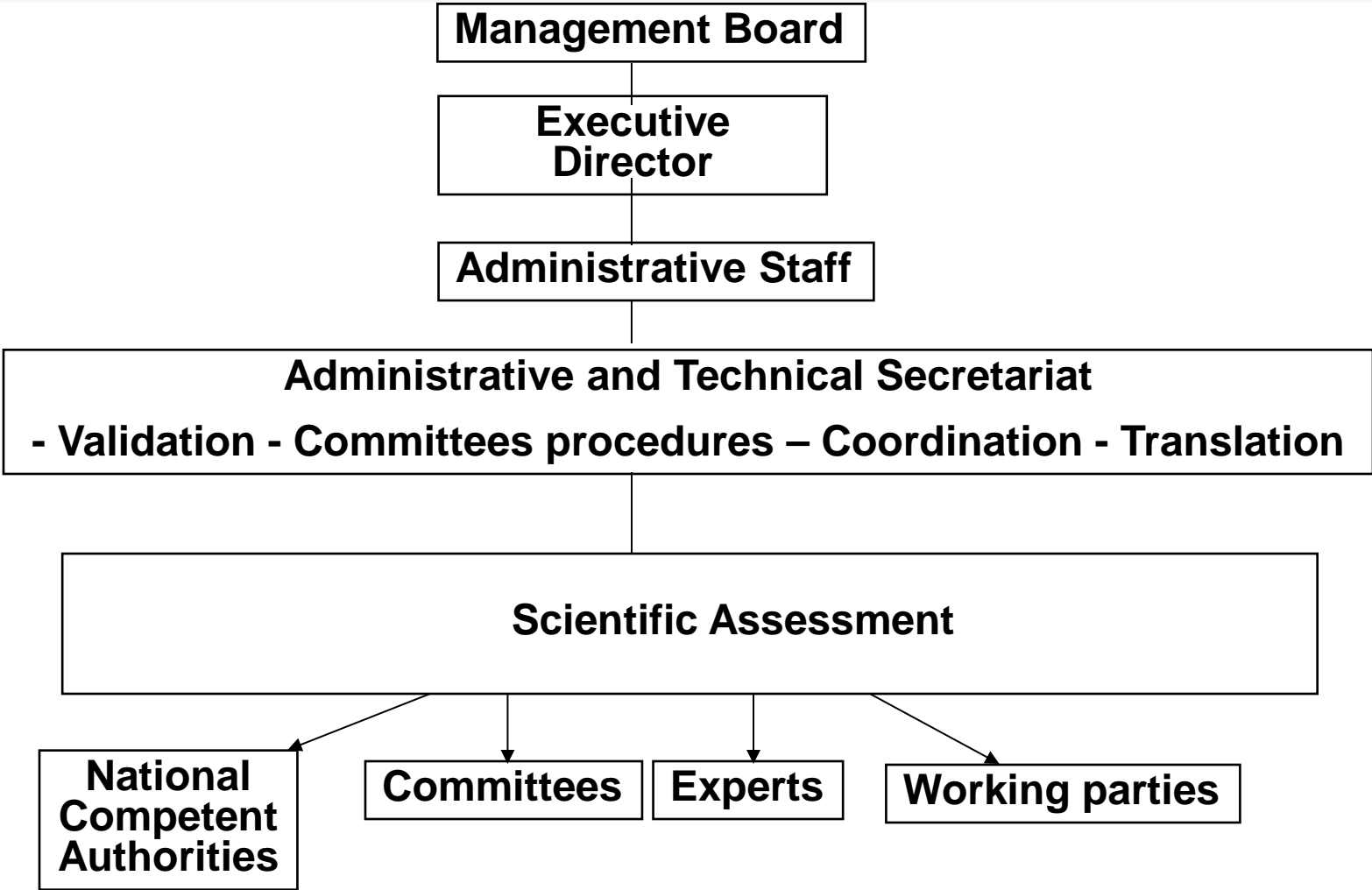
# EU-Authorisation-System for Medicinal Products Transformation into National Law



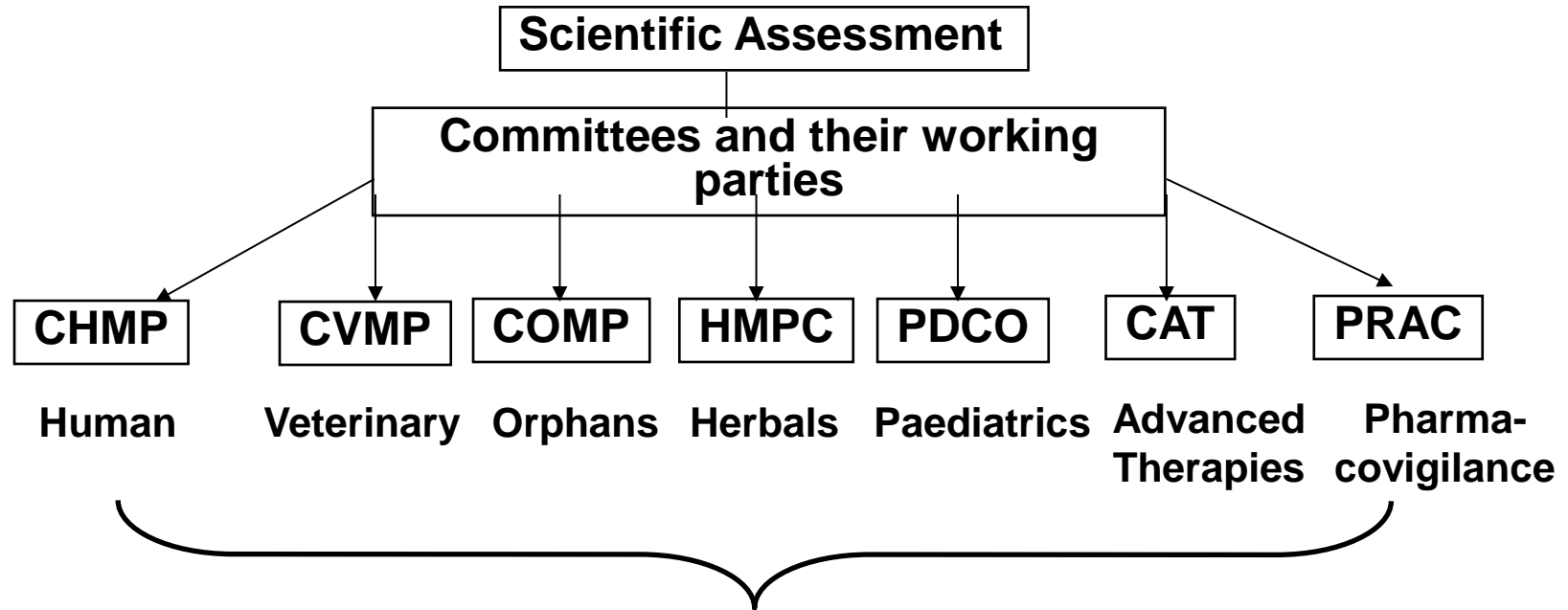
# EU-Authorisation-System for Medicinal Products Transformation into National Law



# European Medicines Agency - EMA -



# European Medicines Agency - EMA -



Experts especially from NCAs and other scientific institutions

- scientific societies
- Consumer organisations
- EU Parliament

# EC-Procedures

## Centralized Procedure - CP -

## Decentralised Procedure - DCP -

**Aim:**

First approval should be an EC-Approval

Concertation between MS before 1<sup>st</sup> MA is granted

**Authority:**

EMA and Commission as licensing-authority binding opinion

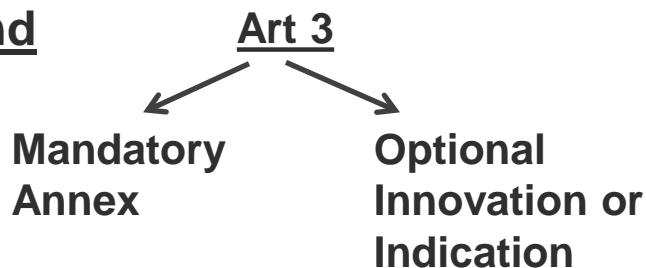
National Competent Authority - NCA

**Procedures:**

EC-level non-national

national start,  
in case of an appeal:  
EC-level – EMA + Commission

**For what kind of product:**



All others, when a new MA is intended

# EC-Procedures

## Mutual Recognition - MRP

**Aim:** Mutual recognition of national approvals

**Authority:** MS → EMA and Commission  
national as appeal-authority

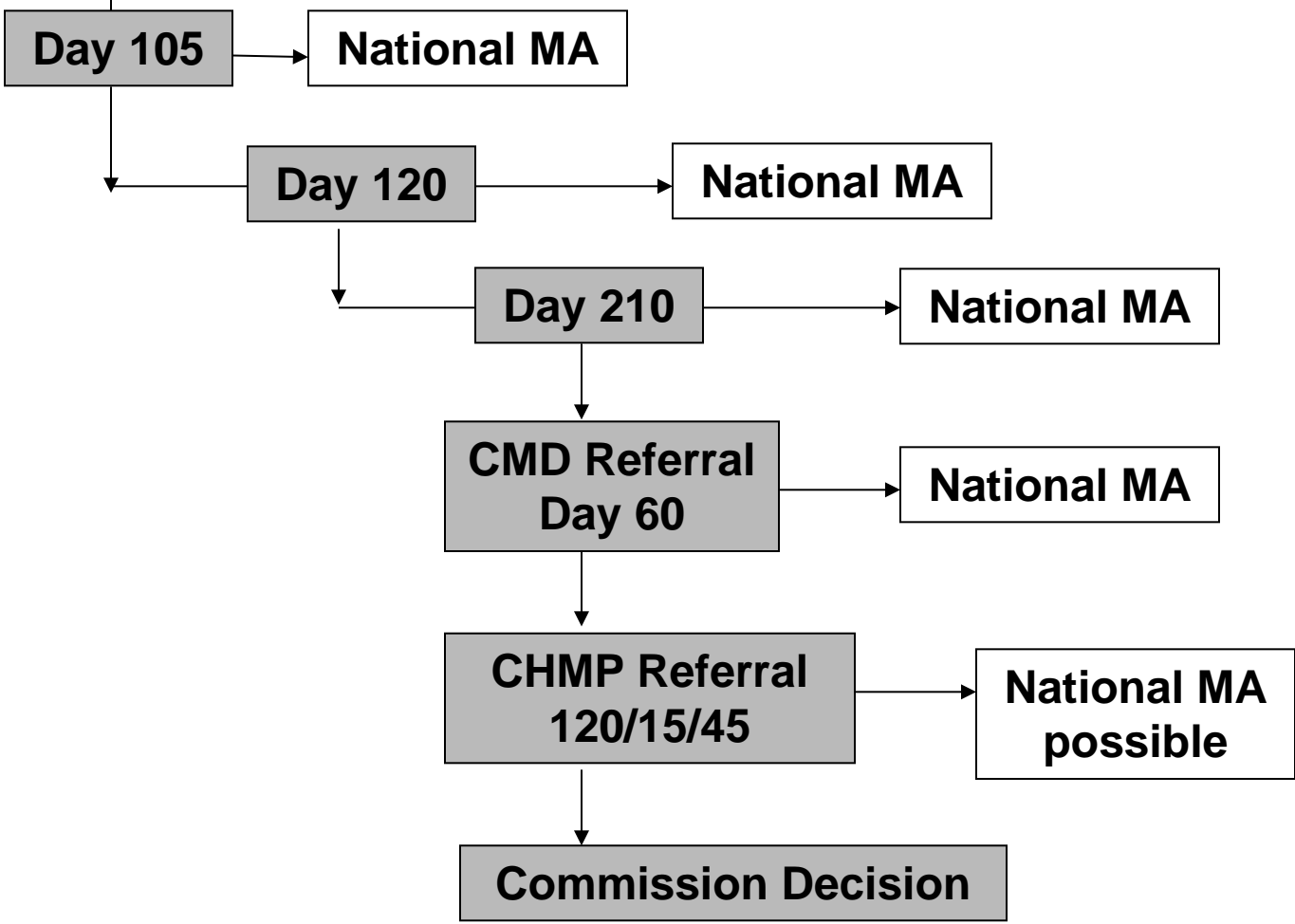
**Procedures:** start national  
in case of appeal → Coordination Group – CMDH -

**Kind of products:**

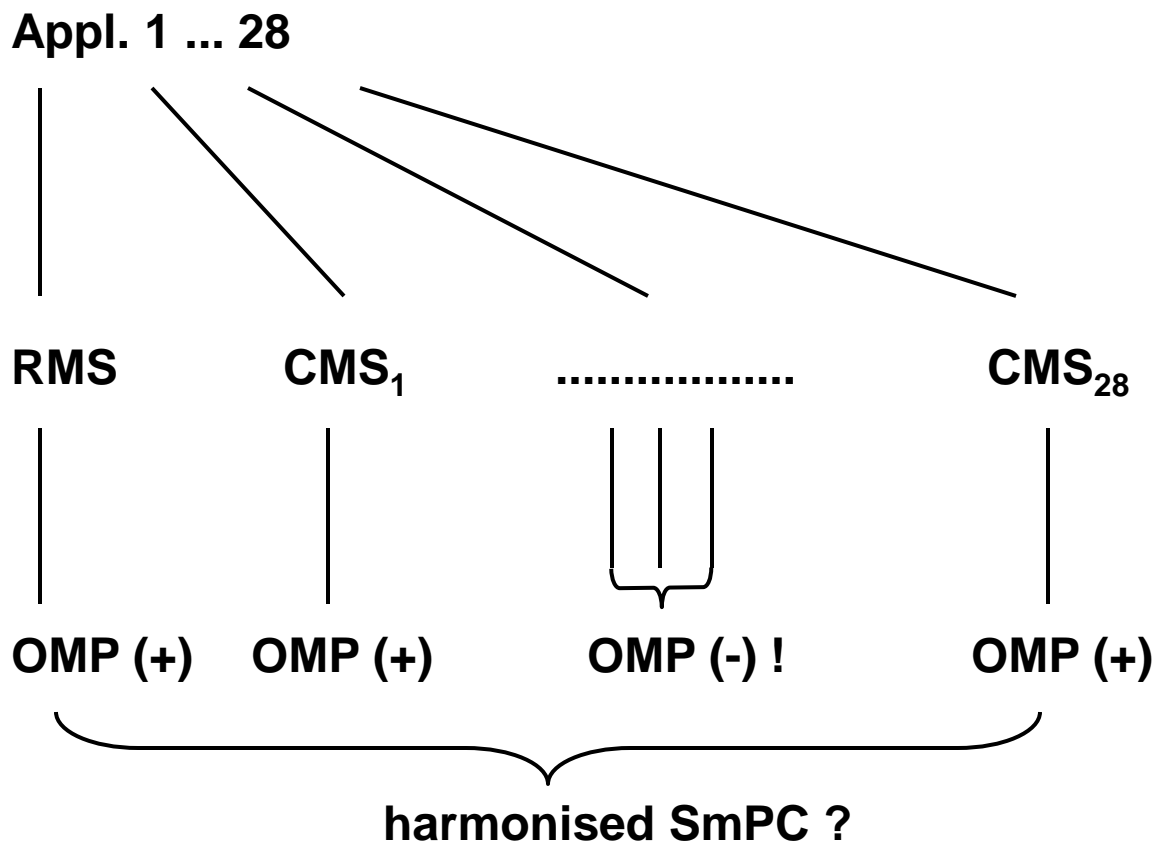
- others than Annex and Art. 3 Sec. 1+2 Reg. 726/2004/EC
- when a MA is already granted in EU
- choice between MRP and DCP ?

# DCP → Steps to National MA

## Application



# EURO-Generic



→ Authorisation in RMS (only ?)  
acceptance by CMS ?



## DP – Consequences for distribution in the EU

**28** national authorisations for 28 Member States possible

- ➔ SmPC and PL (Package leaflet are harmonised and identical
- ➔ 1 up to 28 marketing authorisation holders possible
- ➔ Comarketing and Copromotion and Parallel import is possible as established within the member states

Attention: Variations are only possible in line with the Variation Regulations - harmonised

- ➔ No major impact on licensing

# Centralized Marketing Authorisation Consequences for the Marketing in the EU

1

marketing authorisation holder for 28 Member States (MS)

- Copromotion difficult
  - Risks in Branding ⚡
  - Problems with licensing
- Cave: DGIII accepts local contact point in blue box!!

## Solution?:

- "Cloning" of marketing authorisations with further, different names
  - Approval of EU Commission
  - DG-Competition refused
- No portioning of Common market

## National Application possible:

**Commission Communication 98/C229/03, 22 July 1998**

- 1.) Authorisation in one member state only**
  - 2.) Line extensions  
Art. 6 Dir. 2001/83/EC**
  - 3.) Bibliographic applications**
  - 4.) Homeopathic applications**
  - 5.) Traditional Herbal**
- **All other applications have to follow the European procedures including generic applications**

# Marketing Authorisation – MA – Impact on Early Benefit Assessment – EBA –

MA

Q

S

E

= benefit

need or add on

not required

**3 Hurdles**

EBA



can be checked

binding

additional benefit

**4th Hurdle**

# Marketing Authorisation – MA – Impact on Early Benefit Assessment – EBA –

Outcome EMA: Benefit Assessment is effective

*Eichler und Abadie* in „Nature Reviews/Drug Discovery“ im Mai 2010,  
MA Statistics

## Between 1. January and 31. December 2009

- Applications for 48 substances in the centralised procedure
- 19 negative opinions or withdrawals

- **40 % of the substances failed**

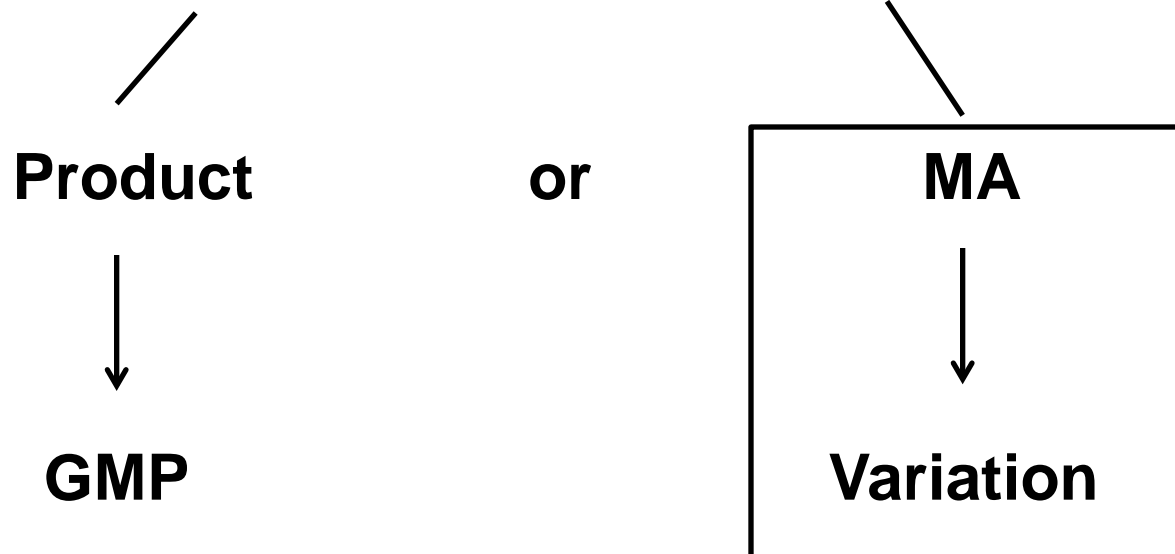
- **not applications!**

# Variation System

**MA = Legally binding act product**

→ batch release only if MP ~ MA (as the model)

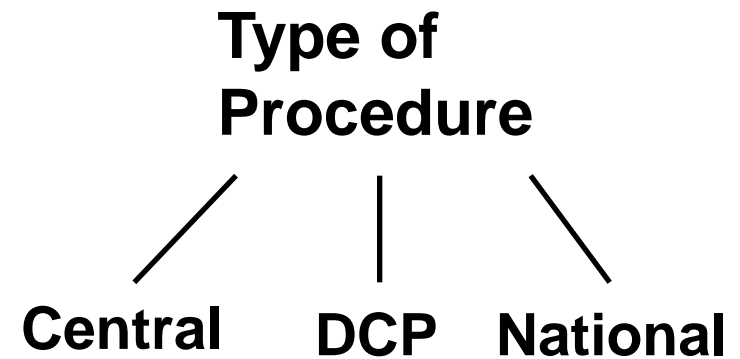
→ if not congruent → need for modification



# Variation System

## Modification of MA in two steps

Type of  
Variation



Categorisation  
IA → NA

# Types of Variation

## Variation Regulation 1234/2008/EC

### New System

Extension	Type II Mayor	Type I b Minor	Type I a Minor						
<p>Annex I</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>Tell + wait ... DCP</p> </div>	<p>Annex IV</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>Tell + wait</p> </div> <table border="1" style="margin: 10px auto; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>30</th> <th>60</th> <th>90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Urgent</td> <td>Regular</td> <td>New indication</td> </tr> </tbody> </table> <p>CMS - after 30 days → implicit approval</p>	30	60	90	Urgent	Regular	New indication	<p>By Default</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>30 days</p> </div> <p>→ implicit approval</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>Tell + wait + do</p> </div>	<p>Annex II</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>Do +tell</p> </div> <p>- Annual Report - Immediate Notification - IN</p>
30	60	90							
Urgent	Regular	New indication							



# Verlängerung von Zulassungen

# Rechtliche Grundlagen – Verlängerung von Arzneimittelzulassungen

## Grundsatz: § 31 Abs. 1 Nr. 3

- Erlöschen der Zulassung nach fünf Jahren
- es sei denn
  - Antrag auf Verlängerung vor Ablauf der Fünf-Jahres-Frist, und zwar

9 Monate vor Ablauf der Frist

# Rechtliche Grundlagen – Bedeutung der Verlängerungsfristen

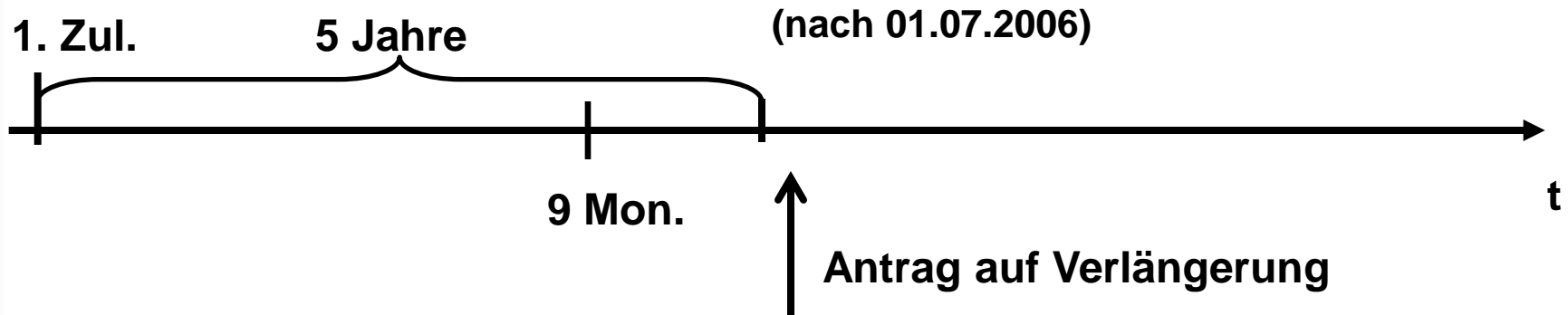
## Fünf-Jahres-Frist

- **sog. materielle Ausschlussfrist**
  - Erlöschen – keine Wiedereinsetzung
  - Aber Abverkauf nach § 31 Abs. 4

## Neunmonatsfrist

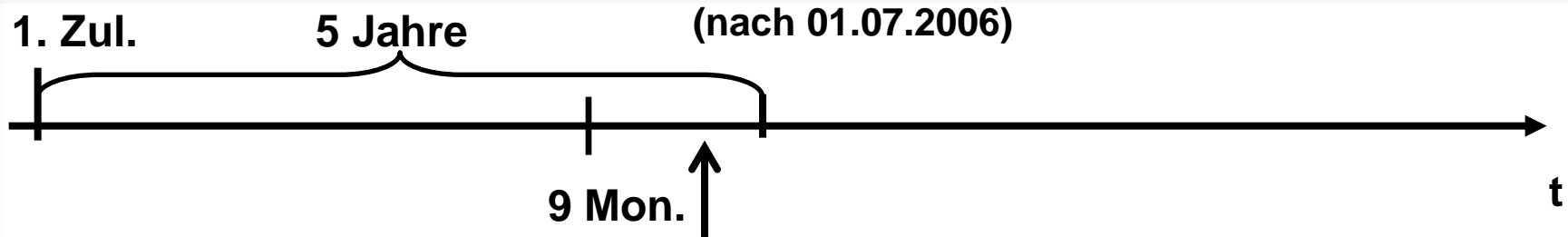
- **ist Antragsfrist**
- **Wiedereinsetzung möglich, aber nur wenn Antrag vor Ablauf der Fünf-Jahres-Frist gestellt wird**

# Fristen – Verlängerung Arzneimittelzulassung



- Exitus § 31 Abs. 1 Nr. 1 Nr. 3
- keine Wiedereinsetzung!
- aber Abverkauf § 31 Abs. 4  
ggf. Neuzulassung beantragen

# Fristen – Verlängerung Arzneimittelzulassung



1. Antrag auf Verlängerung
2. Antrag auf Wiedereinsetzung in den vorigen Stand § 32 VwVfG
  - zwei Wochen nach Wegfall des Hindernisses
  - Glaubhaftmachung "ohne Verschulden gehindert", die Frist einzuhalten – sehr strenge Anforderungen!
  - versäumte Handlung nachholen!!  
d. h. Verlängerungsantrag stellen (wenn noch nicht geschehen)
3. Bei Ablehnung - Widerspruch zulässig
4. Beachte Abverkauf nach § 31 Abs. 4

# 14. AMG-Novelle

## Unbefristete Geltung des Verlängerungsbescheides

**Verlängerungsentscheidung gilt ohne zeitliche Begrenzung**

**§ 31 Abs. 1 a**

**Ausnahme:**

**Ausdrückliche Anordnung der Behörde im  
Verlängerungsbescheid!?**

**Kriterien „um die erforderliche Sicherheit zu gewährleisten“**

# Verlängerung von Arzneimittelzulassungen - Bewertungskriterien -

**Versagungsgründe: | § 31 Abs. 3**

**Zwingend**

→ **§ 25 Abs. 2**

**Cave: Nr. 2 nicht !**

**Nr. 3 → Q**

**Nr. 5 → Bedenklichkeit**

**Nr. 5a → Kombination**

**Nr. 6 → Wartezeit (TAM)**

**Nr. 6a → MRL (TAM)**

**Nr. 6b → Vormischung (TAM)**

**Nr. 6c → EG VO 2377/90 (TAM)**

**Nr. 7 → Verstoß gegen ges. Verbote**

**Nr. 8 → wenn Standard zugelassen**

**Zwingend: → § 30 Abs. 1 Satz 2 Wirksamkeit fehlt**

**Ermessen: → § 30 Abs. 2 Nr. 1 falsche oder unvollständige Angaben**

**Nr. 2 → § 25 Abs. 2 Nr. 2 nachträglich**

# Pharmakovigilanz-Verfahren der EU

## Nutzen-Risiko-Bewertung

Verfahren

nach EG-Recht



# Pharmakovigilanz-Verfahren der EU

## Umsetzung in Deutschland

**§ 63 e verweist auf das Verfahren nach den Art. 107 i –  
k der RL 2001/83/EG**

- ohne eigene Ergänzungen**
- BOB erfüllt Aufgaben in diesen Verfahren, z. B. Bewertung Rapporteurschaft**

# Pharmakovigilanz-Verfahren der EU

## Vorläufige Eilmaßnahmen:

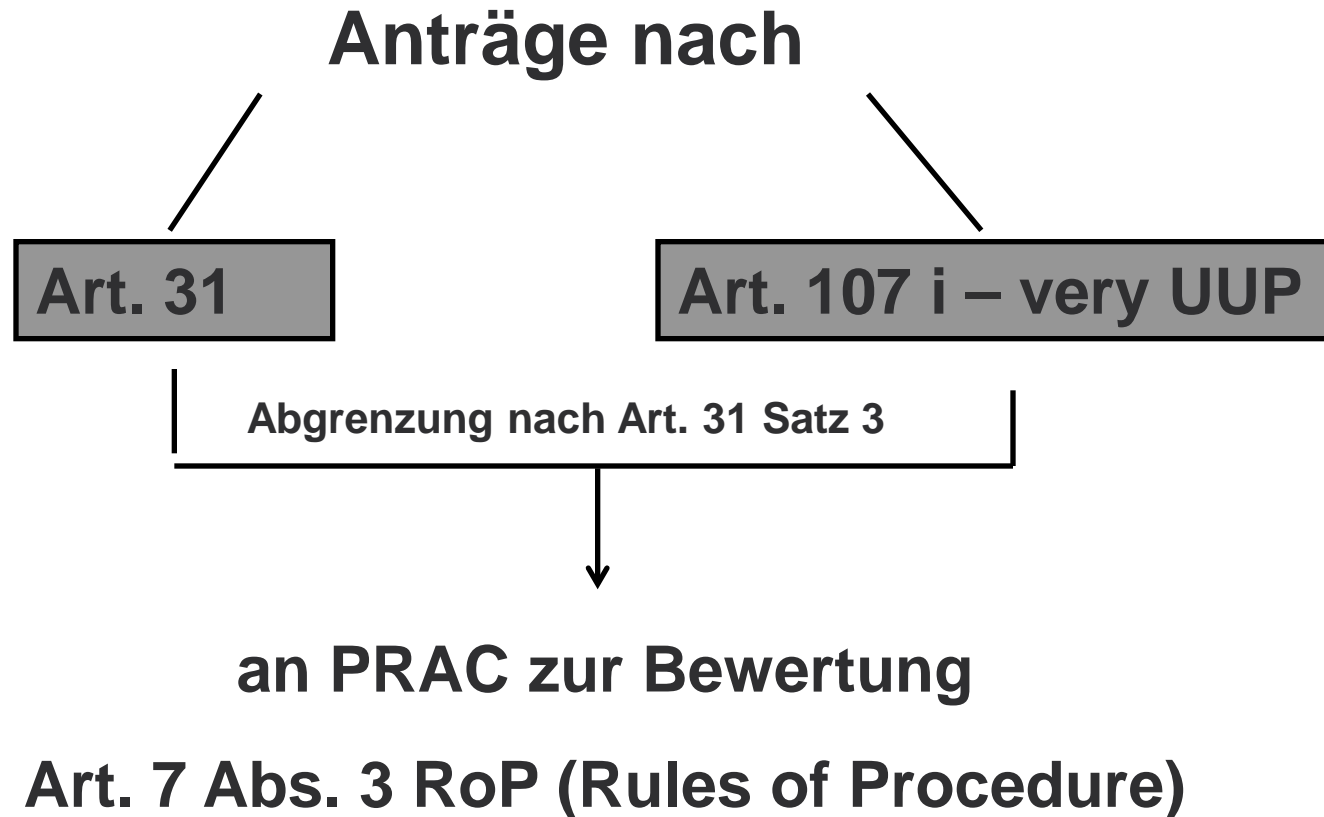
- **Art. 31 Abs. 3 → der Mitgliedstaaten möglich**
- **Art. 31 Abs. 4 → der EU-Kommission bei zentral zugelassenen Arzneimitteln**
- **Danach zwingend Verfahren auf EU-Ebene, um ein Ergebnis für alle Mitgliedstaaten zu schaffen**

# Pharmakovigilanz-Verfahren der EU

## Art. 107 k Verfahren-PRAC

- Abs. 1** – öffentliche Bekanntmachung auf Web-Portal, Anforderungen von Stellungnahmen der Fachöffentlichkeit
- Abs. 2** – öffentliche Anhörung möglich Art. 14 RoP
- Abs. 3** – 60 Tage PRAC-Verfahren  
Oral Explanation – Art. 15 RoP

# Pharmakovigilanz-Verfahren der EU



# Pharmakovigilanz-Verfahren der EU

## Kriterien für den Verfahrenstyp

### Art. 31 Abs. 1 Satz 3

- falls Art. 107i (+) → Art. 31 (-)  
d.h. bei drohendem Widerruf, Aussetzung,  
Versagung des Renewal und Vertriebsverbot
- falls Art. 107i (-) → Art. 31 Änderung der  
Packungsbeilage, Fachinformation,  
Schulungsmaterial

# Verfahrensablauf nach Art. 32

- **innen 60 Tagen Bewertung durch PRAC (auf 90 Tage verlängerbar)**
- **zwei Rapporteurs, einer davon der Antragsteller**
- **Frist zur Stellungnahme zum Gutachtenentwurf (vgl. auch Art. 6 – Rapporteur und Assessment-Team – RoP)**

# Verfahrensablauf nach Art. 32

**Abs. 4 – Reexamination** (vgl. Art. 11 RoP)

**15 Tage – Widerspruch nach Erhalt des Gutachtens**

**45 Tage – Begründung**

**60 Tage**

**Weitere 60 Tage – Neubewertung durch PRAC und Rapporteur**

→ **Wesentlicher Unterschied zu Art. 107i**

→ **Kein Widerspruchsverfahren bei „drohendem Ende“**

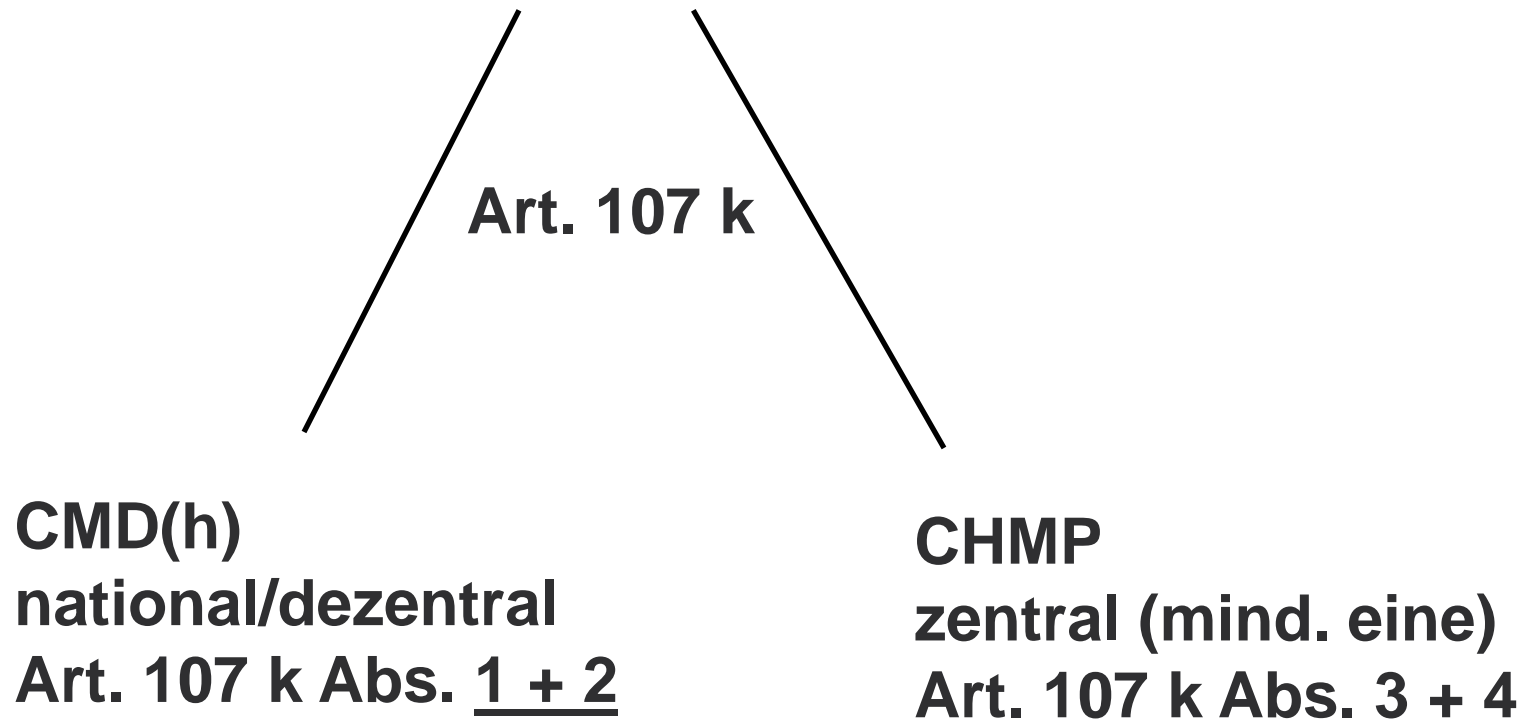
# Verfahrensablauf nach Art. 107i

- **wesentlicher Unterschied zum Verfahrensablauf nach Art. 32**
  - **keine Re-examination wegen der Eilbedürftigkeit im Interesse des Patientenschutzes**
  - **ansonsten Ablauf in der Entscheidungsfindung wie im Verfahren nach Art. 31 wie folgt:**



# Verfahrensablauf nach Art. 31 i.V.m. **Art. 107 k**

Nach endgültigem Gutachten – Art. 31 Abs. 1 Satz 3



# Dringlichkeitsverfahren der EU

- Art. 31 i. V. m. **Art. 107 k** -

national / dezentral

→ Abs. 2  
→ CMD(h)

zentral

→ Abs. 4  
→ CHMP



Konsens: (-)



**Kommissionsentscheidung**  
- nicht CHMP nicht CMDh

(+) ↓

**Nat. Umsetzung** → § 30 Abs. 3 AMG – kein Vorverfahren

EMA publiziert Bewertung Art. 107 m



Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit.

Rechtsanwalt  
Prof. Burkhard Sträter

Sträter Rechtsanwälte  
Kronprinzenstraße 20  
D-53173 Bonn



Fon: +49 (0) 228-934 54-0  
Fax: +49 (0) 228-934 54-54



mail@straeterlawyers.de  
www.straeterlawyers.de