

Rolf Schmucker

## Arzneimittelzulassung als Standortfaktor

Die Europäische Regulierung im internationalen Wettbewerb der Pharmaindustrie

### 1 Einleitung

Das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) hat den Zweck, »für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel (...) zu sorgen« (§ 1 AMG). Neben Anforderungen an die Herstellung, die Abgabe, die Risikoüberwachung u.a.m. umfassen die gesetzlichen Bestimmungen auch die Voraussetzungen für die Zulassung von Medikamenten. Demnach dürfen Fertigarzneimittel nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie vorher eine Genehmigung durch eine staatliche Regulierungsinstanz – auf nationaler oder europäischer Ebene – erhalten haben. Die Zulassung wird vom Hersteller beantragt und soll auf der Grundlage von analytischen, pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Studienergebnissen eine Bewertung des Arzneimittels ermöglichen. Die Zulassung kann verweigert werden, wenn das Arzneimittel nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft keine angemessene Qualität aufweist, keine therapeutische Wirksamkeit besitzt oder nicht vertretbare schädliche Wirkungen hat. Der Tenor des Gesetzestextes ist eindeutig: Die Patientensicherheit ist das handlungsleitende Ziel der staatlichen Verfahren der Arzneimittelzulassung.

In der Praxis ist die Lage komplizierter. Die geforderte Orientierung am »jeweiligen Stand der Wissenschaft« suggeriert, dass es quasi objektive Fakten sind, die die Entscheidung im Zulassungsverfahren bestimmen. Tatsächlich ist die Frage, ob die Qualität eines Arzneimittels angemessen, die Wirksamkeit ausreichend oder die schädlichen Wirkungen vertretbar sind, nicht nach absoluten Maßstäben zu beantworten. Die Entscheidung über eine Zulassung ist immer auch von Unsicherheiten und der Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses geprägt. Dies wird nicht zuletzt daran deutlich, dass nationale Zulassungsbehörden bei der Bewertung von Arzneimitteln häufig voneinander abweichende Urteile fällen. Hinzu kommt, dass bei der Entscheidung über die Zulassung eines neuen Medikaments eben nicht allein das Wohl der Patienten im Raum steht, sondern auch massive ökonomische Interessen der

pharmazeutischen Unternehmen. Der globale Umsatz an Arzneimitteln betrug im Jahr 2004 550 Mrd. US\$ (VFA 2005: 41). Die erfolgreiche Zulassung eines neuen Wirkstoffes, der die verbesserte Behandlung einer »Volkskrankheit« verspricht, kann den Börsenwert des Herstellerunternehmens beträchtlich steigern. Ebenso kann ein Misserfolg im Zulassungsverfahren zu drastischen Kurzstürzen führen. Mit sogenannten »Blockbuster«-Medikamenten erzielen Pharmaunternehmen jährliche Umsätze von 1 Mrd. Dollar und mehr. Es ist daher wenig überraschend, dass die Gestaltung der staatlichen Arzneimittelzulassung seit ihren Anfängen von einem enormen lobbyistischen Aufwand der pharmazeutischen Hersteller begleitet wird.

Der vorliegende Beitrag fragt nach den Triebkräften der Europäisierung und ihren Konsequenzen für die Arzneimittelsicherheit. Die Verschärfung des Wettbewerbs auf dem internationalisierten Pharmamarkt hat weit reichende Auswirkungen auf die rechtliche und institutionelle Gestaltung der Zulassungsverfahren. Im Wechselspiel nationaler, europäischer und globaler Regulierungsinstanzen werden die Standards der Arzneimittelzulassung harmonisiert. Die Europäische Union (EU) spielt in diesem Prozess eine Schlüsselrolle. Die pharmazeutische Industrie gilt als einer der zukunftssträchtigen innovativen Wirtschaftsbereiche, mit deren Hilfe die EU im Rahmen der Lissabon-Strategie »zum wettbewerbsfähigsten und dynamischsten wissensbasierten Wirtschaftsraum der Welt« werden möchte. Dabei rücken die mit dem Zulassungsverfahren verknüpften ökonomischen Interessen gegenüber dem Leitbild der Patientensicherheit in den Vordergrund.

## 2 *Entwicklung der Arzneimittelzulassung in Deutschland*

Bis zum Jahr 1978 gab es in Deutschland kein staatliches Verfahren der Arzneimittelzulassung. Versuche, eine gesetzliche Regulierung durchzusetzen, mit der die Herstellung von Arzneimitteln in Unternehmen durch den Staat kontrolliert werden konnte, scheiterten seit dem Kaiserreich regelmäßig. Die industrielle Herstellung und Verbreitung von Arzneimitteln war »frei«. Erst mit dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln von 1961 (Arzneimittelgesetz – AMG 1961) wurde eine bundeseinheitliche Regulierung des Pharmasektors eingeführt. Das AMG führt »erstmalig eine Begriffsbestimmung für Arzneimittel ein, die Arzneimittel nach dem Verwendungszweck klassifiziert; ferner macht es die Produktion von einer amtlichen Herstellungserlaubnis abhängig, verlangt Mindestangaben auf den Arzneimittelpackungen, schafft eine allgemeine Registrierungspflicht für die in den Verkehr gebrachten

Arzneimittel, grenzt apothekenpflichtige und frei verkäufliche Arzneimittel voneinander ab und sieht die behördliche Überwachung der Arzneimittelproduktion vor« (Westphal 1982: 194).

Medikamente, die neu auf den Markt gebracht wurden, wurden nun vom Bundesgesundheitsamt (BGA) registriert. Das BGA hatte allerdings auch dann keine Befugnis, die Eintragung abzulehnen, wenn eine gesundheitsschädigende Wirkung des Präparats zu befürchten war. Erst mit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechtes (AMG 1976) im Jahr 1978 wurde ein Zulassungsverfahren eingeführt, in dem Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit – die sogenannten »drei Hürden« – als Prüfkriterien für Arzneimittel bestimmt wurden. Das 1975 innerhalb des BGA gegründete Institut für Arzneimittel führte die Prüfverfahren durch. Arzneimittel, die bereits vor 1978 auf den Markt kamen, wurden in einem Nachzulassungs- bzw. Nachregistrierungsverfahren geprüft (Murswieck 1983: 284ff.). Mit dem Gesetz über die Neuordnung zentraler Einrichtungen des Gesundheitswesens (GNG 1994) gingen die Aufgabenbereiche des BGA auf verschiedene neu gegründete Institute über. Für die Zulassung von Fertigarzneimitteln sowie die Risikoerfassung und -bewertung ist seitdem das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zuständig.

### 3 *Etablierung und Ausbau der europäischen Zulassungsverfahren*

Nach der Thalidomid-Katastrophe (in Deutschland wurde das Medikament unter dem Markennamen Contergan auf den Markt gebracht) zu Beginn der 60er Jahre wurde weltweit über staatliche Verfahren der Arzneimittelzulassung diskutiert. In den meisten europäischen Staaten – mit Ausnahme einiger skandinavischer Länder – existierte zu diesem Zeitpunkt keine wirksame Regulierung der Arzneimittelzulassung. Die freiwilligen Kontrollverfahren der Industrie hatten offensichtlich versagt und damit den politischen Handlungsdruck auf die Regierungen erhöht. Aber nicht nur in den einzelnen Staaten, sondern auch auf der EG-Ebene kam es zu intensiven Diskussionen über eine Verbesserung und Vereinheitlichung der Verfahren in den verschiedenen Mitgliedsländern. Die EG war nicht allein an einem besseren Verbraucherschutz interessiert, sondern verfolgte zudem das Ziel, bestehende nichttarifäre Handelschranken auf dem Binnenmarkt für Arzneimittel zu beseitigen. Diese beiden Aspekte der Arzneimittelzulassung haben seitdem – mit unterschiedlicher Gewichtung – die europäische Arzneimittelpolitik geprägt. Über nahezu dreißig Jahre sollte es der EG jedoch nicht gelingen, mittels verschiedener Regulierungsversuche ein System der gegenseitigen

Anerkennung oder ein zentralisiertes Zulassungsverfahren erfolgreich zu implementieren (Lenhardt 1990: 78ff.).

Mitte der sechziger Jahre wurden auf europäischer Ebene erstmals Regeln für die Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln, Leitlinien für die Beobachtung der Arzneimittelsicherheit nach der Marktzulassung (Pharmakovigilanz) sowie die Zulassungskriterien Sicherheit, Qualität und therapeutische Wirksamkeit verankert (Richtlinie 65/1965). Während hier der Public-Health-Aspekt im Vordergrund stand, zeichnete sich in den europäischen Rechtssetzungsakten zur Arzneimittelregulierung der folgenden Jahre eine Verschiebung der politischen Prioritäten ab. »Although all of the Directives stressed that health matters were of primary concern, they were mainly aimed at progress towards a unified medicines market« (Permanand/Mossialos 2004: 7). Das Projekt des europäischen Binnenmarktes, der entsprechend der Einheitlichen Europäischen Akte bis zum Jahr 1992 realisiert werden sollte, zeigte auch in der Arzneimittelpolitik Wirkung. 1993 kam es zu einem Durchbruch in der Europäisierung der Arzneimittelzulassung (Verordnung 2309/1993). Mit der Einrichtung der EMEA (European Medicinal Evaluation Agency) im Jahr 1995 wurde eine europäische Agentur für die Zulassung und damit eine wichtige Voraussetzung für eine einheitliche europäische Regulierung geschaffen. In dieser Phase hatten sich die zentralen Motive der Kommission eindeutig in Richtung einer Verbesserung der Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Pharmaindustrie verschoben. »The point to be made, therefore, is that the premise of a public health benefit is not really the EMEA's prime function. Nor was it the basis on which the Commission launched its case for the agency. In initially discussing the need for a European medicines agency the main rationale cited by the Commission, the industry and even the Member States, was the need to speed market access (...)« (ebd.: 25).

Auf europäischer Ebene existieren seit der Errichtung der EMEA im Jahr 1995 zwei unterschiedliche Zulassungswege. Das zentralisierte Verfahren ist für besonders innovative biotechnologische Arzneimittel zwingend vorgeschrieben, für andere innovative Präparate als Zulassungsverfahren wählbar. Die grundlegende Neuerung bestand darin, dass Zulassungsentscheidungen durch eine europäische Institution und für den gesamten EU-Raum getroffen werden. Das Verfahren bedient v.a. die Interessen forschungsintensiver, international orientierter Unternehmen. Mit dem zentralisierten Verfahren wurde der bislang größte Schritt in Richtung einer Europäisierung der Arzneimittelzulassung realisiert. Es zeichnet sich einerseits durch die Letztentscheidung auf europäischer Ebene, andererseits durch die Einbindung der nationalen Zulassungs-

behörden und Regierungsinstitutionen in den Evaluations- und Entscheidungsprozess aus. In der EMEA ist der Ausschuss Humanarzneimittel, der sich aus je zwei Vertretern der nationalen Regulierungsbehörden zusammensetzt, für die Erarbeitung evaluativer Empfehlungen zuständig. Dabei werden zwei Berichte (Rapports) durch zwei Mitglieder des Ausschusses (Rapporteur und Co-Rapporteur) auf Grundlage von Gutachten externer Experten und mit Unterstützung ihrer nationalen Behörden erstellt. Die daraufhin formulierte Empfehlung leitet die EMEA der Kommission zu, die ihrerseits einen Entscheidungsentwurf ausarbeitet. Dieser wird im Ständigen Ausschuss, der mit nationalen Regierungsvertretern besetzt ist, mit qualifizierter Mehrheit entschieden. Die Zulassungsentscheidung wird von der Kommission ausgesprochen. Im Falle einer Ablehnung durch den Ständigen Ausschuss (bisher noch nicht vorgekommen) wird der Ministerrat eingeschaltet (Feick 2002: 15ff.). Das dezentralisierte oder Anerkennungsverfahren steht für Medikamente offen, die in mehr als einem EU-Mitgliedstaat vermarktet werden sollen. Die nationalen Behörden bleiben die für die Antragsteller maßgeblichen Instanzen. Das dezentralisierte Verfahren ähnelt formell dem älteren Mehrstaatenverfahren (vgl. Abraham/Lewis 2000: 86f.), enthält jedoch einen »strukturellen Europäisierungsschritt«, indem es bindende Schlichtungsverfahren auf europäischer Ebene vorsieht. Die Flexibilität des Verfahrens wird von den Unternehmen geschätzt, die Effizienz allerdings häufig kritisiert. Anträge werden in einem Referenzmitgliedstaat (RMS) und einem oder mehreren betroffenen Mitgliedstaaten (CMS) gestellt. Die Behörde des RMS erstellt die Evaluierungs- und Entscheidungsvorlage, die Behörde des CMS kann diese akzeptieren oder ablehnen. Zwei transnationale Phasen können bei Unstimmigkeiten genutzt werden, eine Vermittlungssitzung zwischen den beteiligten Akteuren und ein Schiedsverfahren unter Beteiligung der EMEA, der Kommission und des Ministerrats. Die gegenseitige Anerkennung wird relativ häufig verweigert. Dennoch wird der Weg des europäischen Schiedsverfahrens von den Unternehmen kaum beschritten, da sie während des Verfahrens nicht mit der Vermarktung des Medikaments beginnen dürfen und eher den Antrag aus dem abweichenden Mitgliedstaat zurückziehen (Feick 2002: 19ff.).

#### 4 *Zulassungsverfahren und Patentschutz – Die ökonomische Bedeutung der Arzneimittelzulassung*

Mit der Stärkung der europäischen Zulassungsverfahren ging nicht nur eine Standardisierung von Anforderungen und Abläufen einher.

Gleichzeitig traten die verschiedenen nationalen Behörden nun in einen Wettbewerb um Aufträge. Die Auswahl zum Referenzmitgliedstaat, der die maßgebliche Evaluierung im dezentralisierten Verfahren durchführt, oder die Bestimmung zum (Co-)Rapporteur im zentralisierten Verfahren werden für die Auftragslage der staatlichen Zulassungsagenturen immer wichtiger. Dagegen verlieren rein nationale Zulassungsanträge an Bedeutung. Da die Bearbeitung des Zulassungsantrags in den meisten Agenturen durch Gebühren des Antragstellers finanziert wird, besitzt die Zahl der Anträge für die Behörde einen enormen Stellenwert. Aus diesem Grund gab die schwedische Zulassungsbehörde Medical Products Agency (MPA) 1994 – ein Jahr vor dem Inkrafttreten der neuen Verfahren und dem Beitritt Schwedens zur EU – eine Studie in Auftrag, die die Präferenzen der pharmazeutischen Hersteller gegenüber den Zulassungsbehörden erfragte. Danach machen die Unternehmen die Auswahl der Referenz-Behörde im dezentralisierten Verfahren von den folgenden Kriterien (in abnehmender Bedeutung) abhängig:

- Geschwindigkeit des Verfahrens;
- Erfahrung und Fähigkeit zu Verhandlungen innerhalb der EU;
- Kompetenz und der Qualität der regulativen Expertise;
- Offenheit und Bereitschaft, mit der Industrie zu kooperieren;
- Klarheit der Kommunikation;
- positive Zulassungs-Geschichte der Behörde (vgl. Abraham/Lewis 2000: 103).

Die Pharmaunternehmen und ihre Verbände haben seit Beginn der politischen Regulierung der Arzneimittelzulassung ein großes Interesse an der konkreten Gestaltung der Verfahren. Dabei stehen kurze Zulassungszeiten seit jeher im Mittelpunkt der Forderungen der Industrie. Lange und aufwändige Verfahren erhöhen die Kosten für das Unternehmen und verzögern den möglichen Marktzugang des Produkts. Letzteres ist insbesondere für die forschenden Arzneimittelhersteller von zentraler Bedeutung. Wird ein neuer Wirkstoff entwickelt, der die Grundlage für ein neues Medikament sein kann, meldet das Unternehmen ein Patent auf diesen Wirkstoff an. Damit sichert es sich ein zwanzigjähriges Alleinvermarktungsrecht für diesen Stoff, d.h. kein anderes Unternehmen darf ein Produkt mit diesem Wirkstoff auf den Markt bringen. Im Laufe der zwanzig Jahre muss das Produkt bis zur Zulassungsreife entwickelt werden. Dies kann zwischen acht und zwölf Jahre dauern und ist u.a. von den rechtlichen Anforderungen an die Zulassung des Medikaments abhängig. Anschließend folgt das Zulassungsverfahren selbst, das mehrere Monate bis zu einigen Jahren dauern kann. Letztlich bleiben dem Unternehmen von der Zeit des Patentschutzes zwischen acht und zwölf

Jahren, in denen es das neue Produkt vermarkten kann. Durch ein ergänzendes Schutzzertifikat, das in der EU 1992 auf Drängen der Industrie eingeführt wurde, ist diese »effektive« Patentschutzzeit auf maximal 15 Jahre verlängerbar (Europäischer Rat 1992). In dieser Zeit ist Konkurrenz prinzipiell ausgeschaltet, weil Generika erst nach Ablauf des Patentschutzes auf den Markt kommen dürfen. Dieses Monopol ermöglicht den Unternehmen einen großen Spielraum bei der Preisfestsetzung und – je nach Indikation – kräftige Umsätze. Breit anwendbare patentgeschützte Arzneimittel können einen weltweiten täglichen Umsatz in zweistelliger Millionenhöhe (in US\$) erzielen, der drastisch zurück geht sobald ein preisgünstigeres Generikum erhältlich ist. Hier wird verständlich, warum die Hersteller so viel Wert auf schnelle Zulassungsverfahren legen. Jede Verkürzung des Zulassungsverfahrens, und sei es nur um wenige Wochen, erhöht die Gewinnerwartung eines neuen Arzneimittels beträchtlich.

### 5 *Die Arzneimittel-Regulierung im Fokus der Lissabon-Strategie*

Die Europäische Kommission bemüht sich seit mehr als vier Jahrzehnten um die Realisierung eines einheitlichen europäischen Arzneimittelmarkts. Nach einer Reihe von erfolglosen Versuchen ist mit der Errichtung der EMEA und den beiden europäischen Zulassungsverfahren 1995 ein Durchbruch gelungen, ohne dass eine vollständige Harmonisierung erreicht wurde. Die Schwierigkeiten bei der Integration des europäischen Arzneimittelmarktes liegen in der Besonderheit der Produkte begründet. Die Arzneimittelsicherheit ist ein Anliegen der öffentlichen Gesundheit und damit nach dem EG-Vertrag ausdrücklich Angelegenheit der Mitgliedstaaten. Die Preisgestaltung berührt ebenfalls die nationalen Gesundheitssysteme und dies in der besonders sensiblen Frage der Finanzierung. Dennoch betreibt die Kommission weiterhin mit Nachdruck die Europäisierung dieses Wirtschaftssektors. Die Beharrlichkeit hängt mit der ökonomischen Bedeutung zusammen, die dem Arzneimittelsektor zukommt, sowie mit den Zukunftserwartungen, die an die Entwicklung der pharmazeutischen Industrie geknüpft werden.

Der Europäische Rat hat auf seinem Gipfel in Lissabon im Jahr 2000 die strategische Zielrichtung ausgegeben, »die Union zum wettbewerbsfähigsten und dynamischsten wissensbasierten Wirtschaftsraum der Welt zu machen«. Innerhalb von 10 Jahren sollte die Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Wirtschaft die Konkurrenz aus Nordamerika und Asien übertreffen, verbunden mit einem dauerhaften »Wirtschaftswachstum mit mehr und besseren Arbeitsplätzen und einem größeren so-

zialen Zusammenhalt« (Europäischer Rat 2000). Anhand verschiedener quantitativer und qualitativer Zielsetzungen sollen die Fortschritte der Strategie jährlich gemessen werden. Unter anderem wird die Schaffung eines »europäischen Raumes der Forschung und Innovation« eingefordert (Jörger 2003), in dem die pharmazeutische Industrie, insbesondere in Verbindung mit Biotechnologie und Biowissenschaften, einen wichtigen Baustein darstellt. »Die pharmazeutische Industrie ist der fünftgrößte Wirtschaftszweig der EU, sie leistet den größten Einzelbeitrag zur europäischen Handelsbilanz in Bezug auf Hochtechnologie und FuE-intensive Sektoren und sie ist einer der Hauptanbieter hoch qualifizierter Arbeitsplätze; deshalb kann sie auch in erheblichem Maße zur Verwirklichung der Ziele beitragen, die auf der Tagung des Europäischen Rates von Lissabon im März 2000 gesteckt wurden.« (Kommission 2003: 14).

Der von der Kommission in Auftrag gegebene Pammolli-Bericht aus dem Jahr 2000 konstatierte den Rückgang der Wettbewerbsfähigkeit der europäischen pharmazeutischen Industrie gegenüber ihren US-amerikanischen Konkurrenten und nannte die Fragmentierung der europäischen Märkte als eine der wesentlichen Ursachen für diese Entwicklung (Gambardella/Orsenigo/Pammolli 2000). Als Reaktion berief die EU-Kommission im selben Jahr die »High Level Group on Innovation and Provision of Medicines«, kurz G10 Medicines Group, in der über die Verbesserung der Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Pharmaindustrie beraten werden sollte. Mitglieder der Gruppe waren neben den EU-Kommissaren Liikanen (GD Unternehmen) und Byrne (GD Gesundheit und Verbraucherschutz) fünf Vertreter nationaler Gesundheitsministerien (Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Schweden, Portugal), vier Vertreter unterschiedlicher Sektoren der Pharmaindustrie, ein Vertreter des internationalen Sozialversicherungsverbandes sowie eine Vertreterin des Picker Instituts, die die Interessen von Patienten einbringen sollte. Der im Konsens verabschiedete Bericht der Gruppe enthält 14 Empfehlungen, die eine Balance zwischen den Zielen einer besseren Gesundheitsversorgung und der verstärkten Wettbewerbsfähigkeit der Industrie herstellen sollen. Neben einem europäischen Benchmarking, der Forschungsförderung und -koordinierung, der größeren Transparenz und Geschwindigkeit bei den Preisfestsetzungsverfahren und der stärkeren Einbeziehung der Patienteninteressen spielt im G10-Bericht auch die Arzneimittelzulassung eine wichtige Rolle. Die Empfehlung zu diesem Bereich fordert die Beschleunigung der Marktzulassung insbesondere für innovative Medikamente. »In recent years significant progress has been made in speeding up the assessment of all applications, particularly



with the introduction of European Centralised and Mutual Recognition licensing procedures in 1995 which contain statutory time limits. Nevertheless, the regulatory procedures must continue to give priority to ensuring that medicines reach the market as quickly as possible. The review of the pharmaceutical legislation (the »Review 2001«) must have this as a priority.« (G10 Medicines Group 2002: 12) Die Forderungen wurden in einer Kommissions-Mitteilung aufgegriffen und präzisiert. Durch eine weitere Reform soll die Arzneimittelzulassung in der EU künftig zu den weltweit schnellsten gehören (Kommission 2003).

## 6 *Arzneimittel und Biowissenschaften*

Die Bedeutung der Pharmaindustrie wird in engem Zusammenhang mit der Entwicklung von Biotechnologie und Biowissenschaften gesehen. »Immer mehr Arzneimittel werden inzwischen entweder teilweise oder vollständig mit Hilfe biotechnologiebasierter Verfahren entwickelt. In vielerlei Hinsicht liegt die Zukunft der pharmazeutischen Industrie zu einem großen Teil in der Biotechnologie.« (Kommission 2003: 4f.). Die Kommission sieht hier die wissenschaftlichen Bereiche »mit den weitreichendsten Perspektiven für die nächsten Jahrzehnte.(...) Dank wissenschaftlicher Erfolge in den letzten Jahren wird das explosionsartige Wachstum unseres Wissens über lebende Systeme zwangsläufig einen kontinuierlichen Strom neuer Anwendungen hervorbringen.« (Kommission 2002: 6). Der Bedarf in der Gesundheitsfürsorge gilt für biowissenschaftliche Anwendungen als einer der größten Zukunftsmärkte, unterstützt durch den »Paradigmenwechsel im Umgang mit Krankheit hin zu einer auf die Person ausgerichteten und präventiven Medizin, die sich auf die Feststellung genetischer Veranlagung, gezielte Untersuchungen und Diagnosen sowie Behandlung mit innovativen Medikamenten stützt« (ebd.). Selbstverständlich gilt auch hier, dass sich Forschung und Entwicklung im globalen Wettbewerb befinden, »(...) der Gewinner ist derjenige, der Neuerungen als Erster auf den Markt bringt« (ebd.: 19). Der von der Kommission im Jahr 2002 erstellte Aktionsplan für Biowissenschaften und Biotechnologie sah deshalb u.a. auch Änderungen in der Arzneimittelzulassung vor, die eine beschleunigte Zulassung von bestimmten Produkten zum Ziel hat. Neben einem beschleunigten Verfahren »für Produkte von besonderem Interesse für den Gesundheitsschutz« befürwortete die Kommission die Einführung eines »Verfahrens für eine bedingte Zulassung«. Diese soll für Produkte von besonderem Interesse erteilt werden können, bei denen die Testphase noch nicht vollständig abgeschlossen ist (ebd.: 34).

## 7 Die Revision der europäischen Zulassung im Jahr 2004

Bei der Revision der europäischen Zulassung im Jahr 2004 wurden die Schlüsselforderungen des G10-Berichts und der Kommissions-Mitteilungen weitgehend umgesetzt. Die Verordnung 726/2004 umfasst wesentliche Neuerungen (Europäisches Parlament/Europäischer Rat 2004):

- Die Gruppe der Arzneimittel, die obligatorisch im zentralisierten Verfahren zugelassen werden müssen, wurde ausgeweitet. Neben biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen müssen auch Humanarzneimittel mit einem neuen Wirkstoff für die folgenden Erkrankungen zentral zugelassen werden: AIDS, Krebs, neurodegenerative Erkrankungen, Diabetes. Ab dem Jahr 2008 gilt dies auch für Autoimmunerkrankungen und andere Immunschwächen sowie Viruserkrankungen. Das zentralisierte Verfahren erfährt damit eine deutliche Aufwertung.
- Es wurde ein beschleunigtes Beurteilungsverfahren für Arzneimittel eingeführt, »die für die öffentliche Gesundheit und insbesondere unter dem Gesichtspunkt der therapeutischen Innovationen von hohem Interesse sind« (Art. 14 Abs. 9). Für Präparate, die diesen Anforderungen genügen, kann die Verfahrensfrist von 210 auf 150 Tage verkürzt werden.
- Die Verordnung legt die Grundlage für eine »Genehmigung vorbehaltlich besonderer Bedingungen« (Conditional Authorisation), mit der unter bestimmten Voraussetzungen eine einjährige, verlängerbare Zulassung für Arzneimittel erteilt werden kann, für die die Studien noch nicht vollständig abgeschlossen sind, die jedoch einen bedeutenden Nutzen für die öffentliche Gesundheit versprechen (Art. 15, Abs. 7). Die genaueren Durchführungsbestimmungen müssen von der Kommission erlassen werden.
- Eine Klausel zum Daten- bzw. Vermarktungsschutz garantiert Originalpräparaten ein alleiniges Vermarktungsrecht von zehn bzw. elf Jahren. Erst dann dürfen Generika auf den Markt gebracht werden (Art. 14, Abs. 11).
- Die Zulassung eines Medikaments, die bislang alle fünf Jahre erneuert werden musste, erfolgt nun nach einer einmaligen erneuten Überprüfung nach fünf Jahren unbefristet (Art. 14, Abs. 1ff.).
- Die Bedeutung der EMEA für die Pharmakovigilanz wird gestärkt. Die Beurteilung von Humanarzneimitteln nach der Zulassung wird insgesamt gestrafft. Die zeitlichen Vorgaben für die Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei den zuständigen Behörden und der Agentur werden präzisiert. Die Transparenz der Nachmarktkontrolle soll verbessert werden (Kapitel 3).

8 *Europäisierung der Arzneimittelzulassung*

Die Einführung und Weiterentwicklung der europäischen Verfahren hat die Bedingungen der Arzneimittelzulassung in der EU grundsätzlich verändert. Manche Beobachter sprechen von einem »revolutionary step« im europäischen Arzneimittelsystem (Li Bassi/Bertele/Garattini 2003: 246). Es gibt nun für die Pharmahersteller ein Angebot verschiedener Zulassungsverfahren, aus dem sie – entsprechend ihrer spezifischen Produktpalette und Marktstrategie – wählen können. Dabei bedient sich die europäische Arzneimittelzulassung sowohl supranationaler (zentralisiertes Verfahren) als auch intergouvernementaler (dezentrales Verfahren) Mechanismen. Dem Ziel eines einheitlichen europäischen Arzneimittelmarktes ist die EU auf der Ebene der Zulassung ein gutes Stück näher gekommen. Transnational operierenden Pharmakonzernen steht nun für innovative Arzneimittel ein vergleichsweise schnelles Zulassungsverfahren zur Verfügung, mit dem ihre Produkte europaweit zugelassen werden können. Mit der Revision aus dem Jahr 2004 wurden die europäischen Verfahren ausgeweitet und die Stellung der EMEA weiter gestärkt. Die Geschichte der europäischen Arzneimittelzulassung hat zu einer strukturellen Europäisierung geführt, in deren Rahmen ehemals nationale Kompetenzen auf die europäische Ebene übertragen wurden. Letzteres war möglich, weil unter den beteiligten Akteuren ein Konsens hinsichtlich der angestrebten Ziele herrschte. »In this case, this meant the guarantee of specific market-correcting product standards, the creation of a larger, more easily accessible transnational market (...), and the improvement of the international standing of the EC-based pharmaceutical industry« (Feick 2002: 8).

Für die nationalen Behörden hat die Etablierung europäischer Zulassungsverfahren weit reichende Konsequenzen. Das dezentralisierte Verfahren setzt die verschiedenen nationalen Agenturen unmittelbar in ein Konkurrenzverhältnis, da die Wahl des Referenzmitgliedstaats dem Hersteller freigestellt ist. Im zentralisierten Verfahren wird die Bedeutung einzelner nationaler Agenturen durch ihre Auswahl zum Berichterstatter unterstrichen. Davon hängt nicht nur die Reputation einer Behörde ab. Da sich die meisten europäischen Zulassungsagenturen komplett oder zu einem wesentlichen Teil über die Antragsgebühren der Pharmaunternehmen finanzieren, bestimmt die Auftragslage über die finanzielle Situation und damit letztlich über den Bestand der jeweiligen Agentur. Die Entscheidung der Hersteller für ein bestimmtes Verfahren bzw. eine bestimmte Agentur wird maßgeblich von der Einschätzung bestimmt, wie effizient die jeweilige Institution arbeitet. Dies setzt die nationalen

Behörden unter Anpassungsdruck, möglichst schnelle und erfolgreiche Verfahren anzubieten.

Die bevorstehende Reform des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist nicht zuletzt auf den verschärften europäischen Wettbewerb der Zulassungsbehörden zurückzuführen. Bereits im April 2005 hatte die Bundesregierung einen Gesetzentwurf verabschiedet, mit dem das BfArM zur Deutschen Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur (DAMA) umstrukturiert werden sollte (Schmucker 2005). Erklärtes Ziel war die Effizienzsteigerung und Beschleunigung der Arzneimittelzulassung, u.a. um im europäischen Wettbewerb der Agenturen konkurrenzfähig zu bleiben. Aufgrund der vorgezogenen Bundestagswahl im September 2005 wurde das Vorhaben vorübergehend gestoppt. Die neue Bundesregierung hat es jedoch erneut in den Koalitionsvertrag aufgenommen: »Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte soll in eine moderne Deutsche Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur umgebaut und damit eine international konkurrenzfähige Zulassungsagentur werden. Hierfür werden wir zügig den Gesetzentwurf einbringen.« (Koalitionsvertrag 2005: Ziff. 4185)

## 9 *Ökonomisierung der politischen Prioritäten*

Die Diskussionen um Reformen der Arzneimittelzulassung, die nach der Thalidomid-Katastrophe in den 60er Jahren geführt wurden, rückten den Aspekt des Verbraucher- bzw. Patientenschutzes in den Vordergrund. Die Kompetenzen staatlicher Regulierungsbehörden wurden in den Folgejahren mit der Absicht gestärkt, solche schwerwiegenden unerwarteten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu verhindern. Die Ausrichtung der Debatte hat sich seitdem verändert. Die Wettbewerbsfähigkeit der Pharmaindustrie zu stärken ist zu einem elementaren Bestandteil der Zielbestimmungen der europäischen Zulassungsverfahren geworden. Dabei wird die Arzneimittelindustrie von der EU nicht isoliert betrachtet, sondern gilt im Verbund mit den Biowissenschaften als eine Schlüsseltechnologie, mit deren Hilfe die wettbewerbsorientierten Ziele der Lissabon-Strategie erreicht werden sollen. Als forschungsintensiver und innovativer Branche kommt der Pharmaindustrie ein Stellenwert zu, der weit über die gesundheitliche Versorgung hinausgeht. Ihr ökonomisches Potenzial, ihre Bedeutung für Wachstum und Arbeitsmarkt, beeinflusst zunehmend auch die regulativen Strategien. Daher ist es auch kein Zufall, dass die Zuständigkeit für die EMEA bei der Generaldirektion Unternehmen und Industrie angesiedelt wurde und nicht bei der Generaldirektion Gesundheit und Verbraucherschutz. Politische Strategien werden in enger

Zusammenarbeit mit Vertretern der Industrie entwickelt. Zwischen Zulassungsbehörden und Industrie bestehen enge finanzielle und persönliche Verbindungen. Die Zulassungsbehörden werden – auch in ihrem Selbstverständnis – zunehmend zum Dienstleister für die Pharmaindustrie. Diese Tendenz in der Regulierung der Arzneimittelzulassung haben Abraham und Lewis als »Bias« zu Gunsten der Interessen der Pharmaindustrie bezeichnet. Damit beschreiben sie, dass die Beschleunigung der Zulassung und die Steigerung des Umsatzes andere Ziele überlagert, die stärker im Interesse der öffentlichen Gesundheit liegen. Zu letzteren gehört die demokratische Teilhabe und die Transparenz der Verfahren, die Unabhängigkeit der Regulierer und Experten von kommerziellen Interessen, die Sicherheit und Überwachung der Arzneimittel und die Definition und Entwicklung von Medikamenten, die realen therapeutischen Bedarfen entsprechen (Abraham/Lewis 2000: 1f.).

### 10 Risiken für die Arzneimittelsicherheit

Eine Kernforderung der Industrie war und ist die Effizienzsteigerung der Behörden und die Beschleunigung der Zulassungsverfahren. Neben dem Interesse an einer schnelleren Vermarktung neuer Produkte und einer längeren Nutzung des Patentschutzes ist die schnelle Verfügbarkeit neuer Medikamente für betroffene Patientengruppen ein wesentliches Argument für diese Forderung. Fraglich ist, wie sich die Beschleunigung der Verfahren auf die Qualität der Prüfung und die Sicherheit des Arzneimittels auswirken. Die Hersteller argumentieren, dass es im Wesentlichen um eine Steigerung der Effizienz der zu bürokratisch agierenden Zulassungsbehörden gehe. Dagegen betonen Kritiker, dass eine Verkürzung der Prüfverfahren potenziell die Arzneimittelsicherheit reduziere. »Eine zuverlässige Analyse der verfügbaren Daten benötigt aber Zeit. Wird die Zeitspanne für die Bearbeitung zu sehr verkürzt, ist eine Zunahme des Risikos absehbar, dass unerwartete UAW erst nach der Markteinführung erkannt werden.« (ISDB 2005: 8f.).

Ein Beispiel für das Auftreten derartiger Probleme ist die Tätigkeit der britischen Zulassungsbehörde Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Sie gilt innerhalb der EU als eine der schnellsten und bei der Industrie beliebtesten Regulierungsbehörden und wird in der deutschen Diskussion um die Reform des BfArM häufig als Vorbild herangezogen. Ihre Tätigkeit wird in Großbritannien selbst jedoch zunehmend kritisch diskutiert. Ein Bericht des Health Committee an das englische Unterhaus aus dem Jahr 2005 äußert deutliche Kritik am übermächtigen Einfluss der Pharmaindustrie. Die enge, auch

personelle Verflechtung von Industrie und Behörde und die finanzielle Abhängigkeit der MHRA (die sich komplett aus Gebühren der Industrie finanziert) habe zur Herausbildung einer »closed community« zwischen Regulierern und Regulierten geführt. »Our inquiry revealed major failings in the regulatory system. The organisation, process and techniques of the MHRA are focussed on bringing drugs to market fast. The stated rationale, that patients benefit from new drugs, is insufficiently qualified by considerations of relative merit or value, or therapeutic need« (House of Commons/Health Committee 2005: 103). Die Berichterstatter sehen diese Negativentwicklungen im Zusammenhang mit der Europäisierung der Arzneimittelregulierung und der wachsenden Konkurrenz der nationalen Behörden. »The MHRA, like many regulatory organisations, is entirely funded by fees from those it regulates. However, unlike many regulators, it competes with other European agencies for fee income. This situation has led to concerns that it may lose sight of the need to protect and promote public health above all else as it seeks to win fee income from the companies« (ebd.: 106).

Das Beispiel Großbritanniens steht stellvertretend für das Spannungsfeld, in dem sich die europäischen Zulassungsbehörden befinden. In den vergangenen drei Jahrzehnten ist die EU dabei zu einem entscheidenden Akteur geworden. Trotz fehlender rechtlicher Zuständigkeit für die Gestaltung der nationalen Gesundheitssysteme wurden wesentliche Kompetenzen der einstmaligen nationalen Arzneimittelzulassungsverfahren auf die europäische Ebene verlagert. Das treibende Motiv dieses Prozesses ist die Verbesserung der Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Pharmaindustrie gegenüber ihren internationalen Konkurrenten. Die Risiken für die Patientensicherheit werden dadurch nicht geringer.

Korrespondenzadresse:

Dr. Rolf Schmucker

Institut für Medizinische Soziologie

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Theodor-Stern-Kai 7

60590 Frankfurt am Main

r.schmucker@em.uni-frankfurt.de

### *Literatur*

Abraham, J.; Lewis, G. (2000): *Regulating Medicines In Europe. Competition, expertise and public Health.* London: Routledge.

AMG (Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln) in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I S. 3586); zuletzt geändert durch Art. 2 des Gesetzes vom 10. Februar 2005 (BGBl. I S. 234).

- Europäischer Rat (1992): Verordnung (EWG) 1768/92 des Rates vom 18. Juni 1992 über die Schaffung eines ergänzenden Schutzzertifikates für Arzneimittel. Amtsblatt Nr. L 182 vom 02.07.1992, S. 0001-0005.
- Europäischer Rat (1993): Verordnung (EWG) 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln. Amtsblatt Nr. L 214 vom 24.08.1993, S. 0001-0021.
- Europäischer Rat (2000): Schlussfolgerungen des Vorsitzes. Europäischer Rat vom 23. und 24. März 2000. Lissabon.
- Europäisches Parlament und Europäischer Rat (2004): Verordnung (EG) 726/2004 vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln. Amtsblatt Nr. L 136 vom 30.04.2004, S. 0001-0033.
- Feick, J. (2002): Regulatory Europeanization, National Autonomy and Regulatory Effectiveness: Marketing Authorization for Pharmaceuticals. Max-Planck-Institut für Gesellschaftsforschung Discussion Paper 02/6. Köln.
- G10 Medicines Group (High Level Group on Innovation and Provision of Medicines)(2002): Recommendations for Action. Brussels, 07 May 2002; <http://pharmacos.eudra.org/g10/docs/G10-Medicines.pdf> am 15.06.05.
- Gambardella, A.; Orsenigo, L.; Pammolli, F. (2000): Global Competitiveness in Pharmaceuticals. A European Perspective. Report prepared for the Directorate General Enterprise of the European Commission. Brussels, November 2000. [http://pharmacos.eudra.org/g10/docs/compreg\\_nov2000.pdf](http://pharmacos.eudra.org/g10/docs/compreg_nov2000.pdf) am 15.06.2005.
- GNG (1994): Gesetz über die Neuordnung zentraler Einrichtungen des Gesundheitswesens. BGBl. I S. 1416.
- House of Commons/Health Committee (2005): The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004-05. Ordered by The House of Commons to be printed 22 March 2005. London. <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf> am 15.03.2006.
- ISDB (International Society of Drug Bulletins)(2005): Berliner Deklaration zur Pharmakovigilanz. Wie sich die Sicherheit von Arzneimitteln verbessern lässt. Berlin.
- Jörger, N. (2003): Strukturindikatoren – Messung der Fortschritte im Rahmen der Lissabonner Strategie. *Wirtschaft und Statistik*, 12: 1083-1090.
- Kiewel, A. (2003): Europäische Arzneimittelzulassung im Spagat zwischen Verbrauchersicherheit und Pharmainteressen. *Die Krankenversicherung* 55: 13-17.
- Koalitionsvertrag (2005): Gemeinsam für Deutschland – mit Mut und Menschlichkeit. Koalitionsvereinbarung zwischen CDU, CSU und SPD vom 11.11.2005. Berlin.
- Kommission der Europäischen Gemeinschaften (2002): Biowissenschaften und Biotechnologie: Eine Strategie für Europa. Mitteilung der Kommission an den Rat, das europäische Parlament, den Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen. KOM (2002) 27. Brüssel.
- Kommission der Europäischen Gemeinschaften (2003): Die pharmazeutische Industrie Europas zum Wohl der Patienten stärken: was zu tun ist. Mitteilung der Kommission an den Rat, das Europäische Parlament, den Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen. KOM (2003) 383. Brüssel.
- Lenhardt, U. (1990): EG-Binnenmarkt und Arzneimittelzulassung. In: H.U. Deppe; U. Lenhardt: Westeuropäische Integration und Gesundheitspolitik. Marburg: VAG, 63-105.

- Li Bassi, L.; Bertele, V.; Garattini, S. (2003): European regulatory policies on medicines and public health needs. *European Journal of Public Health* 13: 246-251.
- Murswieck, A. (1983): Die staatliche Kontrolle der Arzneimittelsicherheit in der Bundesrepublik und den USA. Opladen: Leske und Budrich.
- Permanand, G.; Mossialos, E. (2004): Theorising the Development of the European Union Framework for Pharmaceutical Regulation. LSE Health and Social Care Discussion Paper Number 13. London.
- Schmucker, R. (2005): Die deutsche Arzneimittelzulassung im europäischen Wettbewerb. Diskussionspapier 2005-1 aus dem Institut für Medizinische Soziologie. Frankfurt a.M.
- VFA (Verband forschender Arzneimittelhersteller) (2005): Die Arzneimittelindustrie in Deutschland. Statistics 2005. <http://www.vfa.de/de/presse/publikationen> am 15.03.2006.
- Westphal, E. (1982): Arzneimittelmarkt und Verbraucherinteresse. Zur Strategie des Verbraucherschutzes im Gesundheitsbereich. Köln: Pahl-Rugenstein.