

# Rücknahme einer Arzneimittelzulassung durch die Europäische Kommission nach Richtlinie 75/319/EWG

von Dr. Christian Jäkel

## I. Einleitung

Im März 2000 wies die Europäische Kommission die Mitgliedstaaten an, die nationalen Zulassungen phenterminhaltiger Arzneimittel zurückzunehmen. Diese Arzneimittel waren in einem Anhang konkret aufgelistet<sup>1</sup>. Im Verfahren des einstweiligen Rechtsschutzes, das betroffene Arzneimittelhersteller eingeleitet hatten, setzte das Gericht erster Instanz der Europäischen Gemeinschaften (EuG) die Vollziehung der Kommissionsentscheidung aus<sup>2</sup>. Das dagegen gerichtete Rechtsmittel der Europäischen Kommission war erfolgreich. Der EuGH hob die erstinstanzliche Entscheidung auf und wies den Antrag auf einstweilige Aussetzung der Vollziehung der Kommissionsentscheidung zurück<sup>3</sup>. Im Ergebnis des EuGH-Beschlusses ordnete das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 06.06.2001 die sofortige Vollziehung der Bescheide über den Widerruf der Zulassungen für mehrere Appetitzügler an.<sup>4</sup>

Der Beschluss erging auf Grundlage der Art. 13 und 14 Richtlinie 75/319/EWG. Danach gibt der Ausschuss für Arzneispezialitäten (CPMP)<sup>5</sup>, wenn er mit einer Zulassungssache befasst wurde, ein Gutachten ab, das der Kommission als Entscheidungsgrundlage dient. Die Kommission entscheidet mit Unterstützung des Ständigen Ausschusses<sup>6</sup>.

Vorbehaltlich der im Rahmen der Beurteilung des Verfügungsanspruchs<sup>7</sup> nicht endgültigen Auslegung der für den Rechtsstreit maß-

geblichen Rechtsnormen enthält der Beschluss einige überraschende Passagen, die im Fall der Bestätigung im Klageverfahren auf Nichtigerklärung der Kommissions-Entscheidung in Zukunft zumindest in europäischen Zulassungsverfahren beachtet werden müssen.

1. Nach dem Beschluss gelten Entscheidungen der Kommission gemäß Art. 14 Richtlinie 75/319/EWG auch für nationale Zulassungen, die nicht in Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MR-Verfahren) erteilt wurden. Dies gilt zumindest, wenn durch eine frühere Kommissionsentscheidung, z. B. Anordnung der Änderung von Angaben der Packungsbeilage, eine Harmonisierung erreicht wurde.

2. Auch wenn der CPMP im Rahmen des Verfahrens nach Art. 13 Richtlinie 75/319/EWG nicht mit weiteren Umständen, wie der Nutzen-Risiko-Abwägung, befasst wurde, kann er solche weiteren Umstände bei der Entscheidungsfindung berücksichtigen.

3. Die Fristen nach Art. 13 und 14 Richtlinie 75/319/EWG haben keinen zwingenden Charakter. Ihre Nichtbeachtung führt nicht zur Rechtswidrigkeit der Entscheidung.

4. Bei jeder Entscheidung über den Widerruf einer Arzneimittelzulassung im Verfahren der Art. 13 und 14 Richtlinie 75/319/EWG müssen die Tatbestandsvoraussetzungen des Art. 11 Richtlinie 65/65/EWG<sup>8</sup> bezüglich der Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität des Arzneimittels beachtet werden. Die daraus resultierende komplexe Beurteilung auf me-

dizinisch-pharmakologischem Gebiet ist gerichtlich nur beschränkt überprüfbar.

5. Grundsätzlich ist den Erfordernissen des Schutzes der öffentlichen Gesundheit gegenüber wirtschaftlichen Erwägungen Vorrang einzuräumen.

6. Die zuständige Behörde hat eine Arzneimittelzulassung nicht nur dann zu widerrufen oder aussetzen, wenn sich herausstellt, dass das Arzneimittel schädlich ist oder nicht die angegebene Qualität aufweist, sondern auch dann, wenn es sich als nicht wirksam erweist.

## II. Sachverhalt

Antragstellerin im ersten Rechtszug war die Cambridge Health Care Supplies Ltd. mit Sitz in Norfolk, Vereinigtes Königreich (im Folgenden Antragstellerin). Sie war Inhaberin einer Zulassung eines phenterminhaltigen Arzneimittels. Antragsgegner war die Kommission der Europäischen Gemeinschaften (Rechtsmittelführerin im zweiten Rechtszug). Unterstützt wurde die Kommission durch die Französische Republik als Streithelferin im Rechtsmittelverfahren.

Am 17.05.1995 wandte sich die Bundesrepublik Deutschland nach Art. 12 Richtlinie 75/319/EWG an den CPMP und teilte mit, dass unter anderem Phentermin enthaltende Anorektika (Appetitzügler) schwere pulmonale Hypertonien hervorrufen könnten. Das daraufhin eingeleitete Verfahren führte zum Erlass einer Entscheidung der Kommission, in der den Mitgliedstaaten aufgege-

ben wurde, bestimmte klinische Angaben in den nationalen Arzneimittelzulassungen zu ändern.<sup>9</sup>

Am 07.11.1997 ersuchte das belgische Gesundheitsministerium den CPMP, nach Art. 13 und 15a Richtlinie 75/319/EWG ein begründetes Gutachten abzugeben, da eine Kausalbeziehung zwischen der Einnahme phenterminhaltiger Arzneimittel und Herzklappenerkrankungen zu befürchten war.

Die Stellungnahme des CPMP vom 22.04.1999 beinhaltete die Empfehlung, die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel zu widerrufen. Der dagegen eingelegte Einspruch der Antragstellerin blieb erfolglos.

Auf der Grundlage des CPMP-Gutachtens erließ die Kommission am 09.03.2000 die Entscheidung über die Rücknahme der Zulassung von Humanarzneimitteln, die den Stoff Phentermin enthalten. Die entsprechenden Arzneimittel wurden in einem Anhang benannt. Den Mitgliedstaaten wurden 30 Tage Zeit gegeben, die Zulassungen für alle im Anhang genannten Arzneimittel zurückzunehmen.

Die Antragstellerin erhob gemäß Art. 230 Abs. 4 EGV Klage auf Nichtigerklärung der Kommissionsentscheidung und Aussetzung der Vollziehung der angefochtenen Entscheidung im Eilverfahren gemäß Art. 105 § 2 a.F. der Verfahrensordnung des Gerichts.

Mit Beschluss vom 20.07.2000 ordnete der Präsident des EuG an, dass die Vollziehung der Kommissionsentscheidung bis zum Erlass des Beschlusses, der das Verfahren der einstweiligen Anordnung beendet, ausgesetzt wird. Der erstinstanzliche Beschluss wurde im Wesentlichen darauf gestützt, dass die Kommission bei gleichen vorliegenden Infor-

mationen am 09.12.1996 und 09.03.2000 unterschiedliche Maßnahmen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit getroffen hatte. Die Kommission habe nicht nachweisen können, dass die Schutzmaßnahmen der Entscheidung aus dem Jahr 2000 nicht offensichtlich unverhältnismäßig sind. Außerdem sei die Vollziehung der Kommissionsentscheidung nicht dringend, da die Kommissionsentscheidung aus dem Jahr 1996 bereits zur Änderung der Pflichtangaben bei den streitgegenständlichen Arzneimitteln geführt hätte.

### III. Begründung des Beschlusses des Präsidenten des EuGH

Nach Art. 51 Abs. 1 EG-Satzung des Gerichtshofes ist das beim EuGH eingelegte Rechtsmittel auf Rechtsfragen beschränkt. Es kann nur auf die Unzuständigkeit des EuG, einen Verfahrensfehler, durch den die Interessen des Rechtsmittelführers beeinträchtigt werden, sowie die Verletzung des Gemeinschaftsrechts durch den EuG gestützt werden.

#### 1. Zulässigkeit

Neben der angefochtenen Entscheidung erließ die Kommission am 09.03.2000 noch zwei weitere Entscheidungen über die Rücknahme der Zulassung von Humanarzneimitteln, die den Stoff Amfebramon<sup>10</sup> sowie die Stoffe Chlobenzorex, Fenbutrazat, Fenproporex, Manzindol, Mefenorex, Norpseudophedrin, Phenmetrazin, Phendimetrazin und Propylhexedrin<sup>11</sup> enthalten. Alle diese Entscheidungen betrafen Anorektika und beruhten auf Gutachten des CPMP mit der Empfehlung zur Rücknahme der Arzneimittelzulassung. Aus den insgesamt drei Kommissionsentscheidungen resultierten neun Anträge auf einstweilige Anordnung. Mit Beschlüssen vom 28.06.2000<sup>12</sup>,

19.10.2000<sup>13</sup> und 31.10.2000<sup>14</sup> setzte der Präsident des EuG die Vollziehung der Kommissionsentscheidungen jeweils aus. Gegen den Beschluss vom 28.06.2000 wurde kein Rechtsmittel eingelegt. Gegen die anderen acht Beschlüsse legte die Kommission Rechtsmittel ein. Alle Beschlüsse des Präsidenten des EuG beruhten auf nahezu identischen Gründen.

Die Rechtskraft des Beschlusses vom 28.06.2000 (Artegodan/Kommission) steht der Zulässigkeit des Rechtsmittels gegen die acht weiteren Beschlüsse des Präsidenten des EuG nicht entgegen. Nach Art. 49 EG-Satzung des Gerichtshofes kann ein Rechtsmittel von einer Partei eingelegt werden, die mit ihren Anträgen ganz oder teilweise unterlegen ist. Daraus folgt, dass, auch wenn die Gründe eines unanfechtbar gewordenen Beschlusses mit den Gründen des Beschlusses übereinstimmen, gegen den ein Rechtsmittel eingelegt worden ist, der Rechtsmittelführer nicht präkludiert sein kann.

#### 2. Begründetheit

Die Voraussetzungen für den Erfolg des Rechtsmittels lagen vor. Der Rechtsmittelführerin stand ein Rechtsmittelgrund zur Seite. Die Antragstellerin hingegen hatte keinen Verfügungsanspruch. Außerdem war die Aussetzung der Vollziehung der Kommissionsentscheidung nicht dringlich. Der Schutz der öffentlichen Gesundheit hatte gegenüber wirtschaftlichen Erwägungen Vorrang.

#### a) Rechtsmittelgrund

Tragender Rechtsmittelgrund der Aufhebung des Beschlusses des Präsidenten des EuG war die unrichtige Wiedergabe des Inhalts der angefochtenen Kommissionsentscheidung.

Wesentliche Aspekte der Begründung der angefochtenen Entscheidung wurden nicht berücksichtigt. Damit wurde deren Inhalt unrichtig wiedergegeben. Nach Auffassung des Präsidenten des EuG wären die für den Erlass der Kommissionsentscheidung ausschlaggebenden Gesundheitsrisiken bereits in der Entscheidung der Kommission vom 09.12.1996 berücksichtigt worden. Allerdings verkannte der Präsident des EuG, dass die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des Ausschusses, die im Anhang II der Entscheidung der Kommission niedergelegt wurden, neues Erkenntnismaterial enthielten.

Nach Beendigung der Behandlung mit phenterminhaltigen Arzneimitteln kam es zur erneuten raschen Gewichtszunahme der Patienten. Es konnte nicht belegt werden, dass die begrenzte kurzfristige Wirkung des Arzneimittels langfristig klinisch relevante Auswirkungen auf das Körpergewicht hat. Dafür wäre mindestens eine ein Jahr anhaltende Verringerung des Körpergewichts erforderlich gewesen. Diese Erkenntnisse fanden auch in den neueren Leitlinien der Fachgesellschaften ihren Niederschlag.

Die fehlende therapeutischer Wirksamkeit muss zum Widerruf der Arzneimittelzulassung führen. Nach der Fußnote zu Art. 10 Abs. 1 Richtlinie 75/319/EWG bezieht sich der Ausdruck „Gefahr für die öffentliche Gesundheit“ auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels. Verbraucher sollen nicht nur vor schädlichen Arzneimitteln geschützt werden, sondern auch vor Erzeugnissen, die anstelle geeigneter Heilmittel verwendet werden. Nach dem Wortlaut des Art. 11 Richtlinie 65/65/EWG hat die zuständige Behörde die Zulassung auch zu widerrufen, wenn sich das Arzneimittel als nicht wirk-

sam erweist. Nach der 7. und 8. Begründungserwägung der Richtlinie 75/318/EWG können die Begriffe „Schädlichkeit“ und „therapeutische Wirksamkeit“ nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden. Die zuständigen Behörden haben also immer eine Nutzen-Risiko-Bewertung vorzunehmen und diese nach neuen Angaben oder Informationen zu wiederholen.

Die Ausführungen des angefochtenen Beschlusses betreffen ausschließlich die Schädlichkeit des Arzneimittels, ohne den Bezug zu dessen fehlender therapeutischer Wirksamkeit herzustellen. Weil damit wesentliche Aspekte der Begründung der angefochtenen Entscheidung nicht berücksichtigt wurden, ist der angefochtene Beschluss mit einem Rechtsfehler behaftet.

#### *b) Antrag auf einstweilige Anordnung*

Voraussetzung eines Antrags auf einstweilige Anordnung sind Verfügungsanspruch sowie Dringlichkeit und Abwägung der widerstreitenden Interessen.

##### *aa) Verfügungsanspruch*

Die von der Antragstellerin vorgebrachten Gründe zur Glaubhaftmachung der Notwendigkeit der beantragten Aussetzung der Vollziehung der Kommissionsentscheidung tragen nicht.

Die Kommission war für die Entscheidung nach Art. 14 Abs. 1 Richtlinie 75/319/EWG auch bezüglich nationaler Zulassungen, die nicht im MR-Verfahren erteilt wurden, zuständig. Der Präsident des EuGH geht davon aus, dass sich eine mögliche Kompetenzverletzung bei der Entscheidung 1996 im Rahmen der neuen Entscheidung der Kommission nicht auswirkt. Jedenfalls sei durch die Entscheidung

1996 eine Harmonisierung eingetreten, durch die die Mitgliedstaaten einer gewissen Bindung unterlagen.

Der CPMP durfte Umstände, wie die Nutzen-Risiko-Abwägung, die bei der Befassung des Ausschusses durch die Mitgliedstaaten nicht vorgebracht wurden, eigenständig zusätzlich berücksichtigen.

Die Nichteinhaltung der Fristen nach Art. 13 und 14 Richtlinie 75/319/EWG führt nicht zur Rechtswidrigkeit der Kommissionsentscheidung, da diese Fristen keinen zwingenden Charakter haben.

Da bei jeder Entscheidung über den Widerruf einer Genehmigung gemäß dem Verfahren der Art. 13 und 14 Richtlinie 75/319/EWG die Tatbestandsvoraussetzungen des Art. 11 Richtlinie 65/65/EWG bezüglich der Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität des Arzneimittels betrachtet werden müssen, liegt hier eine komplexe Beurteilung auf medizinisch-pharmakologischem Gebiet vor. Diese komplexe Beurteilung ist nur beschränkt gerichtlich überprüfbar. Das Gericht prüft lediglich die Richtigkeit der Tatsachen, die rechtliche Einordnung sowie offensichtliche Irrtümer, Ermessensmissbrauch oder -überschreitung. Für Ermessensfehler fand der Präsident des EuGH jedoch keine Anhaltspunkte.

##### *bb) Dringlichkeit und Interessenabwägung*

Da das Vorbringen der Antragstellerin nicht völlig unbegründet erschien, mussten in dem Beschluss die Dringlichkeit geprüft und die widerstreitenden Interessen abgewogen werden.

Die Antragstellerin machte das Erleiden schwerer und irreparabler Schäden für den Fall der Vollziehung der angefochtenen Entschei-

dung geltend. Die Wiederetablierung ihres Arzneimittels auf dem Markt nach Obsiegen im Hauptsacheverfahren sei schwierig. Ihr Unternehmen sei klein und sie erziele mit dem phenterminhaltigen Arzneimittel 35 bis 40% ihres Umsatzes. Die Zurückweisung des Antrages würde ihre wirtschaftliche Existenz gefährden.

Nach Ansicht des Präsidenten des EuGH ist bei der Antragstellerin kein schwerer, nicht wieder gutzumachender Schaden zu befürchten. Die bloße Behauptung der Schwierigkeit, verlorene Marktanteile nach dem Obsiegen im Hauptsacheverfahren zurückzuerlangen, ist nicht ausreichend. Die Antragstellerin hätte dartun müssen, dass strukturelle oder rechtliche Hindernisse ausschließen, dass Ärzte diese Arzneimittel erneut verschreiben und die Antragstellerin durch Werbemaßnahmen Marktanteile zurückgewinnt. Auch sei der behauptete Schaden rein finanzieller Art und daher grundsätzlich nicht irreparabel, da ein späterer finanzieller Ausgleich möglich ist.

Auch die Prüfung der Umstände im Einzelfall führte zu keinem anderen Ergebnis. Die Behauptung der Existenzgefährdung konnte die Antragstellerin nicht belegen. Die Vorlage des Entwurfs eines Geschäftsführungsberichts für die Zeit von November 1997 bis März 1999 reichte dafür nicht aus. Weitere Unterlagen legte die Antragstellerin nicht vor. Außerdem müssen sich Unternehmer im streng reglementierten Markt für Humanarzneimittel vor Konsequenzen öffentlicher Eingriffe im Interesse der öffentlichen Gesundheit selbst schützen. Auch nahm die Antragstellerin ihre Geschäftstätigkeit erst 1998 auf, als der Ausschuss bereits mit der Frage der Schädlichkeit und Wirksamkeit von Phentermin befasst

war. Sie hatte also Gelegenheit, auf die vorgebrachten Bedenken zu reagieren.

Im Übrigen ist grundsätzlich dem Schutz der öffentlichen Gesundheit gegenüber wirtschaftlichen Erwägungen der Vorrang einzuräumen. Die Aussetzung der Vollziehung der Kommissionsentscheidung könnte ernste Gefahren für Personen mit sich bringen, die die fraglichen Arzneimittel einnehmen. Die ggf. eintretenden wirtschaftlichen Schäden sind hingegen nicht irreparabel.

#### IV. Begründung in den Parallelverfahren

In den Beschlüssen der Parallelverfahren verneinte der Präsident des EuGH die Dringlichkeit der einstweiligen Anordnung mit folgenden Gründen.

Der Anteil des streitgegenständlichen Medikaments am Gesamtumsatz war klein.

Die Antragstellerin gehörte zu einem bedeutenden multinationalen Konzern. Der Anteil des streitgegenständlichen Medikaments am Gesamtumsatz betrug nur einen geringen Teil des Gesamtumsatzes des Konzerns.

Die Antragstellerin erzielte zwar mit der Vermarktung des Medikaments die Hälfte ihres gesamten Gewinns, doch betrug der Umsatzanteil des Arzneimittels weniger als 10% am Gesamtumsatzes. Unter diesen Umständen erschienen die ihr drohenden finanziellen Schwierigkeiten nicht geeignet, ihre Existenz in Frage zu stellen.

#### V. Fazit

Es darf nicht verkannt werden, dass der Beschluss des Präsidenten des EuGH im Eilverfahren erging. Die Auslegung der entsprechenden Rechtsnormen muss im Haupt-

sacheverfahren nicht identisch ausfallen. Unter diesem Vorbehalt sind in dem Beschluss einige Aspekte besonders hervorzuheben.

Erstens hat bei der Güterabwägung der Schutz der öffentlichen Gesundheit gegenüber wirtschaftlichen Erwägungen Vorrang. Zweitens sind komplexe Beurteilungen auf medizinisch-pharmakologischem Gebiet nur beschränkt gerichtlich überprüfbar. Drittens hat die Kommission der Europäischen Gemeinschaften auch für nationale Zulassungen, die nicht im MR-Verfahren erteilt wurden, die Entscheidungskompetenz nach Art. 14 Richtlinie 75/319/EWG. Die Harmonisierung durch eine zuvor ergangene Entscheidung ist dafür ausreichend. Viertens haben die Fristen nach Art. 13 und 14 Richtlinie 75/319/EWG keinen zwingenden Charakter. Die Beteiligten können die Nichtbeachtung dieser Fristen jedenfalls dann nicht rügen, wenn ihnen keine Schäden entstanden sind, ihre Verteidigungsrechte nicht beeinträchtigt wurden und die Nichtbeachtung keine Auswirkung auf den Inhalt der Entscheidung hatte.

Indem der Präsident des EuGH den Fristen ihren zwingenden Charakter abspricht, eröffnet er die Möglichkeit, die Fristen in Kapitel III der Richtlinie 75/319/EWG insgesamt nicht mehr für zwingend zu halten. Es gibt nämlich keinen Grund, zwischen den Fristen einer Arzneimittelzulassung im MR-Verfahren und denen im Verfahren der Aussetzung oder Rücknahme einer solchen Zulassung zu unterscheiden. Allerdings dürfen durch die Nichtbeachtung der Fristen dem Betroffenen keine Schäden entstehen, die Verteidigung seiner Rechte darf nicht beeinträchtigt werden und die Fristversäumnis darf keine Auswirkung auf den Inhalt der Entscheidung haben.

Für jeden von den hier aufgeworfenen Fragen betroffenen Unternehmer ist das Hauptsacheverfahren von Interesse, um zu beobachten, ob die hier einschlägigen Rechtsnormen dann genauso ausgelegt werden.

<sup>1</sup> Entscheidung K (2000) 452 der Kommission vom 09.03.2000.

<sup>2</sup> Beschluss vom 31.10.2000 – Rs. T-137/00 R, Slg. 2000, II-3653, Cambridge Healthcare Supplies Ltd/Kommission

<sup>3</sup> Beschluss vom 11.04.2001 – Rs. C-471/00 P (R)

<sup>4</sup> Pressemitteilung BfArM 11/2001 vom 07.06.2001

<sup>5</sup> Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) als Ausschuss der European

Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) nach Art. 8 Richtlinie 75/319/EWG

<sup>6</sup> Standing Committee on Medicinal Products for Human Use nach Art. 37a f. Richtlinie 75/319/EWG

<sup>7</sup> im Beschluss als *Fumus Boni Juris* bezeichnet

<sup>8</sup> ein Arzneimittel ist schädlich, seine therapeutische Wirksamkeit fehlt oder es weist nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge auf

<sup>9</sup> Entscheidung K (96) 3608 der Kommission vom 09.12.1996

<sup>10</sup> K (2000) 453

<sup>11</sup> K (2000) 608

<sup>12</sup> Rs. T-74/00 R, Slg. 2000 II-2583, Artegodan/Kommission

<sup>13</sup> Rs. T-141/00 R, Slg. 2000 II-3313, Laboratoires pharmaceutiques Trenker/Kommission

<sup>14</sup> Rs. T-132/00 R, Slg. 2000 II-3635, Gerot Pharmazeutika/Kommission

Rs. T-137/00 R, a. a. O.

Rs. T-76/00 R, Slg. 2000 II-3557, Bruno Pharmaceutici/Kommission

Rs. T-83/00 R, Slg. 2000 II-3563, Hänseler und Schuck/Kommission

Rs. T-83/00 R II, Slg. 2000 II-3585, Hänseler und Schuck/Kommission

Rs. T-84/00 R, Slg. 2000 II-3591, Roussel und Roussel Diamant/Kommission

Rs. T-85/00 R, Slg. 2000 II-3613, Roussel und Roussel Iberica/Kommission

**Anschrift des Verfassers:**

*RA Dr. med. Christian Jäkel*

**GLEISS LUTZ HOOTZ HIRSCH**

*Friedrichstraße 71*

*10117 Berlin*

•