

Leitlinien zur Definition einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt im Sinne von Artikel 33 Absätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/82/EG — März 2006

(2006/C 132/08)

1. EINFÜHRUNG

In dieser Leitlinie, die auf Artikel 33 Absatz 2 der geänderten Fassung ⁽¹⁾ der Richtlinie 2001/82/EG beruht, soll ausführlicher dargelegt werden, in welchen Ausnahmefällen ein Mitgliedstaat, der von einem gegenseitigen Anerkennungsverfahren nach Artikel 32 Absatz 2 oder einem dezentralisierten Verfahren nach Artikel 32 Absatz 3 betroffen ist, die Anerkennung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen oder eine positive Beurteilung auf der Grundlage einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt ablehnen kann.

Falls mindestens einer der von dem Antrag betroffenen Mitgliedstaaten ⁽²⁾ den Beurteilungsbericht, die Zusammenfassung der Produktmerkmale, die Etikettierung und die Packungsbeilage wegen einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt nach Artikel 33 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG nicht genehmigen kann, wenn er aufgefordert wird, eine von einem anderen Mitgliedstaat erteilte Genehmigung für das Inverkehrbringen anzuerkennen, so übermittelt er dem Referenzmitgliedstaat, den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller eine ausführliche Begründung.

Da das Genehmigungsverfahren in allen Mitgliedstaaten auf den gleichen Arzneimittelgesetzen beruht und da alle Mitgliedstaaten die gleichen Rechtsnormen für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit haben, sollte eine Genehmigung, die von einem Mitgliedstaat erteilt wird, generell von den anderen Mitgliedstaaten anerkannt werden.

Beim **gegenseitigen Anerkennungsverfahren** nach Artikel 32 Absatz 2 der Richtlinie 2001/82/EG beurteilt der Referenzmitgliedstaat die im Dossier enthaltenen Daten und erteilt eine nationale Genehmigung für das Inverkehrbringen, sofern das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produkts als günstig erachtet wird und die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Produkts ausreichend gewährleistet sind und keine anderen oder weiteren Gründe für die Ablehnung der Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Artikel 30 der Richtlinie 2001/82/EG angegeben werden. Für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung muss der Referenzmitgliedstaat einen Beurteilungsbericht vorlegen, der so ausführlich ist, dass der betroffene Mitgliedstaat versteht, warum dieses Nutzen-Risiko-Verhältnis als günstig bewertet wird und die genehmigte Zusammenfassung der Produktmerkmale, Etikettierung und Packungsbeilage beifügen.

Im **dezentralisierten Verfahren** nach Artikel 32 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EG ist kein vorheriges nationales Verfahren vorgesehen, und zum Zeitpunkt der Antragstellung liegt keine Genehmigung für das Inverkehrbringen vor. Nach Erhalt eines gültigen Antrags ist der Referenzmitgliedstaat verpflichtet, innerhalb von 120 Tagen den Entwurf eines Beurteilungsberichts, den Entwurf einer Zusammenfassung der Produktmerkmale und einen Entwurf der Etikettierung und der Packungsbeilage vorzulegen.

In Artikel 33 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG wird beschrieben, welches Verfahren angewandt werden muss, wenn ein betroffener Mitgliedstaat die vom Referenzmitgliedstaat erstellten Unterlagen (Beurteilungsbericht, Zusammenfassung der Produktmerkmale, Packungsbeilage und Etikettierung) nicht genehmigen kann. In Artikel 33 Absatz 1 wird auf Artikel 32 Absatz 4 Bezug genommen, der wiederum auf Artikel 32 Absatz 2 und 3 Bezug nimmt. Diese Artikel betreffen sowohl das Verfahren für die gegenseitige Anerkennung als auch das dezentralisierte Verfahren. Die Ablehnungsgründe sind somit gleich, unabhängig davon, ob der betroffene Mitgliedstaat einen Beurteilungsbericht, eine Zusammenfassung der Produktmerkmale, die Etikettierung und Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaates in einem Verfahren für die gegenseitige Anerkennung evaluiert oder einen Entwurf des Beurteilungsberichts, einen Entwurf der Zusammenfassung der Produktmerkmale und einen Entwurf der Etikettierung und Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaates in einem dezentralisierten Verfahren.

Der **Erfassungsbereich** dieser Leitlinie ist die Festlegung der Ausnahmefälle, in denen ein betroffener Mitgliedstaat die Anerkennung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen in einem Verfahren für die gegenseitige Anerkennung oder eines Entwurfs des Beurteilungsberichts, eines Entwurfs der Zusammenfassung der Produktmerkmale und eines Entwurfs der Etikettierung und Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaates in einem dezentralisierten Verfahren wegen einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier und die Umwelt ablehnen kann. Als Folge davon sollten auch die Vielfalt und Zahl der von den Mitgliedstaaten erhobenen Einwände begrenzt werden, die als eines der wichtigsten Hindernisse für die Attraktivität und die effiziente Funktionsweise des veterinärmedizinischen gegenseitigen Anerkennungsverfahrens gelten.

⁽¹⁾ Geändert durch Richtlinie 2004/28/EG; ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 58.

⁽²⁾ Mitgliedstaaten sind in diesem Zusammenhang alle Länder des Europäischen Wirtschaftsraumes.

Darüber hinaus muss der betroffene Mitgliedstaat unter Berücksichtigung der folgenden Definitionen eine ausführliche und begründete Erklärung abgeben, wenn er Einwände wegen einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt erhebt:

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass ein Mitgliedstaat bei der Genehmigung des Beurteilungsberichts, der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung und der Packungsbeilage für ein Arzneimittel, die vom Referenzmitgliedstaat vorgelegt werden, eine andere Rolle spielt als bei der Erteilung einer nationalen Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels, das noch nicht Gegenstand eines Genehmigungsantrags in einem anderen Mitgliedstaat der Gemeinschaft war oder wenn er selbst der Referenzmitgliedstaat ist.

Im letztgenannten Fall ist der Mitgliedstaat dafür zuständig, den Inhalt der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Tierarzneimittels gemäß der Richtlinie 2001/82/EG festzulegen. Im erstgenannten Fall hingegen sollte die Genehmigung/Beurteilung des Referenzmitgliedstaates in der Regel anerkannt werden, so dass die Rolle des betroffenen Mitgliedstaates nicht darin besteht, zu entscheiden, ob die Genehmigung/Beurteilung verbessert werden kann, sondern er klar und wohl begründet feststellen muss, warum die vorgeschlagene Entscheidung über die Genehmigung/Beurteilung eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellt.

2. DEFINITION DER POTENZIELLEN SCHWERWIEGENDEN GEFAHR

Ein „**Risiko**“ wird normalerweise definiert als das Produkt des Ausmaßes einer Gefahr und der Wahrscheinlichkeit ihres Eintretens. Der Begriff „Risiko“ im Zusammenhang mit der Verwendung eines Tierarzneimittels wird in Artikel 1 Nummer 19 der Richtlinie 2001/82/EG weiter definiert als „jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels für die Gesundheit von Mensch oder Tier, jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt.“ Diese Definition wird ergänzt durch Artikel 1 Nummer 20 dieser Richtlinie, in dem das Nutzen-Risiko-Verhältnis definiert wird als eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Tierarzneimittels im Verhältnis zu dem Risiko gemäß der Definition in Artikel 1 Nummer 19.

Die Richtlinie 2001/82/EG enthält keine Definition einer „potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier und die Umwelt“, ermächtigt jedoch die Kommission, diese Definition zu erstellen. Es gilt daher folgende Definition:

Eine „**potenzielle schwerwiegende Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier und die Umwelt**“ ist eine Situation, in der es sehr wahrscheinlich ist, dass im Zusammenhang mit der Verwendung eines Tierarzneimittels eine schwerwiegende Gefahr entsteht, die sich auf die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt auswirkt.

„**Schwerwiegend**“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass eine Gefahr tödlich oder lebensbedrohend sein, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führen, eine kongenitale Anomalie bzw. eine Geburtsfehler sein oder ständig auftretende bzw. lang anhaltende Symptome bei exponierten Personen hervorrufen könnte.

Die Beurteilung einer „potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt“ kann nicht isoliert erfolgen, sondern muss die positiven therapeutischen Wirkungen des betreffenden Tierarzneimittels berücksichtigen. Der Begriff „potenzielle schwerwiegende Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier und die Umwelt“ im Sinne von Artikel 33 Absatz 2 der Richtlinie 2001/82/EG ist folglich so zu verstehen, dass er sich auf das gesamte Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels bezieht und die Art des/der festgestellten Risikos/en für die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt und die potenziellen Nutzen der vorgeschlagenen Indikation/en für die Zielspezies berücksichtigt.

Zur Begründung einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier und der Umwelt reicht es nicht aus, nur eine der in den nachfolgenden Abschnitten aufgeführten Situationen anzuführen. Für jeden einzelnen Fall muss anhand einer ausführlichen wissenschaftlichen Begründung nachgewiesen werden, dass eine definitionsgemäße potenzielle schwerwiegende Gefahr generell gegeben ist.

2.1. Potenzielle schwerwiegende Gefahr für die menschliche Gesundheit

2.1.1. Potenzielle schwerwiegende Gefahr für die Verbraucher

Die Verbraucher von tierischen Erzeugnissen dürfen keinem ungebührlichen und vermeidbaren Risiko ausgesetzt werden, wenn sie Nahrungsmittel tierischen Ursprungs konsumieren. Um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten ist gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates eine Beurteilung der Rückstände aller pharmakologisch wirksamen Stoffe vorzunehmen, die in Tierarzneimitteln für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tiere verwendet werden. Diese Beurteilung beruht auf der Bestimmung der annehmbaren Tagesdosis ⁽¹⁾ (ADI), auf der wiederum der Rückstandshöchstgehalt ⁽²⁾ (MRL) basiert.

Eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die Verbraucher besteht nur, wenn die Wartezeit ⁽³⁾, die anhand der Ergebnisse von geeigneten Studien über den Abbau der Rückstände eines Tierarzneimittels festgelegt wird, nicht ausreichend gewährleistet, dass die Konzentrationen der Rückstände in Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen (Fleisch, Milch, Eier und Honig) nicht höher sind als die zulässigen Konzentrationen, was zu einer möglichen Überschreitung des Rückstandshöchstgehalts führen würde.

2.1.2. Potenzielle schwerwiegende Gefahr für die Nutzer

Eine potenzielle große Gefahr für die menschliche Gesundheit (nicht-professionelle und professionelle Nutzer) ist als schwerwiegend anzusehen, und die Wahrscheinlichkeit, dass sie im Anschluss an Risikomanagementmaßnahmen in der Praxis auftritt, muss minimal sein. Größere Auswirkungen (Risiken) können nur geduldet werden, wenn die Vorkehrungen und Methoden der Verwaltungen sowie die Anwendungsbedingungen, die in der Zusammenfassung der Produktmerkmale des Tierarzneimittels beschrieben werden, die Gefahr für die menschliche Gesundheit im Verhältnis zu den erwarteten Nutzen für das Tier auf ein annehmbares Maß reduzieren.

Eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für den Nutzer besteht nur dann, wenn das Maß, in dem die Exposition des Nutzers durch eine Vorsichtsmaßnahme — allein oder in Kombination mit anderen Schutzmaßnahmen — reduziert werden kann, nicht ausreicht, um das Risiko auf ein annehmbares Niveau ⁽⁴⁾ zu begrenzen.

2.2. Potenzielle schwerwiegende Gefahr für die Tiergesundheit

Von einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die Tiergesundheit im Zusammenhang mit einem bestimmten Tierarzneimittel kann hauptsächlich unter den folgenden Gegebenheiten ausgegangen werden:

- **Wirksamkeit:** die Daten zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit der vorgeschlagenen Indikation(en), Zielspezies und der vorgeschlagenen Dosierungen (in der Definition der vorgeschlagenen Etikettierung) bieten keine solide wissenschaftliche Begründung für die behaupteten Wirkungen oder es liegen keine ausreichenden Beweise für die Bioäquivalenz von Tiergenerika mit dem Referenzarzneimittel vor.
- **Sicherheit:** die Beurteilung der vorklinischen Pharmakologie zur Toxizität/Unbedenklichkeit, der klinischen Sicherheitsdaten und der Daten, die nach der Zulassung erfasst wurden, bieten keine angemessene Grundlage für die Schlussfolgerung, dass alle potenziellen Fragen im Zusammenhang mit der Sicherheit der Zielspezies auf der vorgeschlagenen Etikettierung angemessen und ausreichend aufgegriffen werden; oder das absolute Risiko durch das Arzneimittel bei seinem vorgeschlagenen Verwendungszweck wird als nicht akzeptabel erachtet.
- **Qualität:** durch die vorgeschlagenen Produktions- und Qualitätskontrollmethoden kann nicht gewährleistet werden, dass keine schwerwiegenden Qualitätsmängel bei dem Produkt auftreten werden.

⁽¹⁾ **Annehmbare Tagesdosis (Acceptable daily intake – ADI):** die geschätzte Rückstandsmenge, ausgedrückt in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht, die täglich über das gesamte Leben aufgenommen werden kann, ohne dass gesundheitliche Schäden zu befürchten sind (Band 8: Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin <http://pharmacos.eudra.org>).

⁽²⁾ **Rückstandshöchstgehalt (Maximum Residue Limits – MRL):** die (in mg/kg oder µg/kg, bezogen auf das Frischgewicht, ausgedrückte) Höchstkonzentration von Tierarzneimittelrückständen, deren Gehalt auf oder in Nahrungsmitteln die Gemeinschaft als rechtlich zulässig akzeptieren kann, gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates (<http://pharmacos.eudra.org>).

⁽³⁾ **Wartezeit** (laut Definition in Artikel 1 Ziffer 9 der Richtlinie 2001/82/EG in der geänderten Fassung): Zeit, die nach der letzten Verabreichung des Tierarzneimittels an das Tier unter normalen Anwendungsbedingungen und gemäß den Vorschriften dieser Richtlinie bis zur Herstellung von Lebensmitteln, die von diesem Tier stammen, zum Schutz der öffentlichen Gesundheit einzuhalten ist und die gewährleistet, dass Rückstände in diesen Lebensmitteln die gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 festgelegten zulässigen Höchstmengen für pharmakologisch wirksame Stoffe nicht überschreiten (<http://pharmacos.eudra.org>).

⁽⁴⁾ CVMP Guideline on User Safety for Pharmaceutical Veterinary Medicinal Products (EMEA/CVMP/543/03-FINAL <http://www.emea.eu.int>)

- **Nutzen-Risiko-Verhältnis insgesamt:** das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produkts unter Berücksichtigung der Art des/der ermittelten Risikos/Risiken und der potenziellen Nutzen bei der/den vorgeschlagenen Indikation/en und Zielspezies gilt nicht als günstig.
- **Produktinformation:** eine potenzielle schwerwiegende Gefahr liegt dann vor, wenn die Informationen für den professionellen und nicht-professionellen Nutzer nicht ausreichen, um eine angemessene und sichere Verwendung des Produkts beim Tier zu gewährleisten

2.3. Potenzielle schwerwiegende Gefahr für die Umwelt

Die Antragsteller müssen einen vollständigen Bericht vorlegen, der mit einer Umweltverträglichkeitsprüfung abschließt und auf den Merkmalen des Produkts, seiner potenziellen Umweltexposition, seinem Verbleib in der Umwelt und seinen Auswirkungen auf die Umwelt sowie angemessenen Risikomanagementstrategien beruht. Der Bericht sollte das Verbrauchsmuster, die Verabreichung des Produkts, die Ausscheidung aktiver Substanzen und wichtige aktive Metaboliten sowie die Entsorgung des Produkts berücksichtigen.

Auf der Grundlage der Risikobeurteilung nach einer international gebilligten Leitlinie ⁽¹⁾ besteht ein schwerwiegendes Risiko für die Umwelt, wenn:

- unter Berücksichtigung unterschiedlicher Umweltbedingungen (z.B. Klima, Geohydrologie) ein großes Risiko für einen oder mehrere Umweltbereiche (z.B. Luft, Wasser, Boden) in den Mitgliedstaaten festgestellt wird
- und es (sie) nicht durch Risikomanagementstrategien verringert werden kann/können, die sicherstellen, dass kein nicht annehmbares Risiko mit der Nutzung und Entsorgung dieses Produkts verbunden ist

Wichtige Beanstandungen müssen unter Berücksichtigung der Art und des Umfangs aller Gefahren, des Ausmaßes der betreffenden Risiken, der Nutzen der Verwendung dieser Tierarzneimittel und der Durchführbarkeit und praktischen Anwendbarkeit der Umsetzung von Maßnahmen zur Minderung der Risiken wissenschaftlich begründet sein. Die Mitgliedstaaten, die beabsichtigen, den Antrag auf Genehmigung des Inverkehrbringens des Tierarzneimittels abzulehnen, sollten bereit sein, ihre Gründe für Ablehnung im Koordinierungsgruppen-Verfahren und, sollte dieses Verfahren erfolglos sein, auch in einem Schlichtungsverfahren zu belegen. Dadurch würde auch vorhandenes Wissen über die Substanz und die spezifischen Risiken in den betroffenen Mitgliedstaaten erfasst, das nicht in den Unterlagen über das Tierarzneimittel oder dem Beurteilungsbericht des Referenzmitgliedstaates und in der Zusammenfassung der Produktmerkmale während des Verfahrens zur gegenseitigen Anerkennung oder des dezentralisierten Verfahrens dargelegt wird.

Die Mitgliedstaaten haben gemeinsame Regeln und Leitlinien in Bezug auf Herstellung, Qualitätskontrolle, Beurteilung der Wirksamkeit von Tierarzneimitteln, Beurteilung der ihrer Sicherheit und Qualitätssicherung und Etikettierung verabschiedet. Diese wissenschaftlichen Leitlinien enthalten Hinweise für die Beurteilung eines Antrags im Allgemeinen. Unterschiedliche Interpretationen eines spezifischen Datensatzes sind jedoch nicht auszuschließen. Es muss anerkannt werden, dass unter diesen Umständen die mangelnde Einhaltung der Leitlinien nicht automatisch zu einem schwerwiegenden Risiko für die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt führen muss, sofern nicht die in Abschnitt 2 dieser Leitlinien genannten Bedingungen gegeben sind.

Einwände auf Grund einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt können nicht mit unterschiedlichen nationalen administrativen oder nationalen wissenschaftlichen Anforderungen oder internen nationalen Politiken begründet werden, sofern nicht die Bedingungen von Artikel 33 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG erfüllt werden.

Die GD Unternehmen und Industrie wird eine Liste mit Beispielen zu den oben genannten Definitionen von Punkten veröffentlichen, die normalerweise nicht als Begründung für eine „potenzielle schwerwiegende Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt“ gelten würden. Diese Liste soll auf der Grundlage von Erfahrungen mit dem dezentralisierten Verfahren und dem Verfahren zur gegenseitigen Anerkennung aktualisiert werden.

⁽¹⁾ (Leitlinie des Ausschusses für Tierarzneimittel) (CVMP) Note for Guidance: Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO Containing and Immunological Products (EMA/CVMP/055/96-FINAL) Guidelines on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products – phase I and II (CVMP/VICH/592/98-FINAL; CVMP/VICH/790/03-FINAL <http://www.emea.eu.int>)