

Stellungnahme zum Referentenentwurf für ein Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (Stand 02.12.2011)

Der vfa vertritt die Interessen von 43 forschenden Pharma-Unternehmen und deren fast 100 Tochter- und Schwesterfirmen insbesondere in der Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik. Die Mitglieder des vfa repräsentieren zwei Drittel des gesamten deutschen Pharmamarkts und beschäftigen allein in Deutschland 85.000 Mitarbeiter, davon 17.000 im Bereich Forschung und Entwicklung.

I. Allgemeine Stellungnahme

Der vfa begrüßt den Referentenentwurf für ein Zweites Änderungs-gesetz, mit dem insbesondere die EU-Richtlinien zur Pharmakovigilanz und zu Arzneimittelfälschungen in deutsches Recht umgesetzt werden und weitere Anpassungen erfolgen. Damit wird die Arzneimittelsicherheit weiter verbessert.

Einige Bestimmungen sieht der vfa allerdings kritisch:

- Definition von Arzneimittelfälschungen muss um den im EU-Recht enthaltenen Hinweis ergänzt werden, dass unbeabsichtigte Qualitätsmängel von dieser Definition nicht erfasst werden.
- Überprüfungspflicht aller Arzneimittelpackungen mit Sicherheitsmerkmalen auf ihre Echtheit (Arzneimittelgroßhandels-Betriebsverordnung § 4a Abs. 2 Nr. 1e); hier muss unbedingt auf die konkrete Ausgestaltung im entsprechenden „delegated act“ Bezug genommen werden.
- Unterlagenschutz: Die Europäische Kommission vertritt die Auffassung, dass die Gewährleistung von Transparenz und Informationsfreiheit für den Bürger nicht eine Verkürzung des Schutzes geistigen Eigentums für Innovatoren rechtfertigen kann. Entsprechende Änderungen/Ergänzungen in den §§ 22, 24d sind dringend erforderlich.
- Auskunftsbefugnis für Bundesoberbehörden zum Eingang eines Antrages auf Genehmigung klinischer Prüfungen bzw. über die Genehmigung oder Versagung einer klinischen Prüfung (§ 34 Abs. 1b); ersteres ist nicht sinnvoll, da solche Anträge in überschaubarem Zeitraum zu bescheiden sind; das zweite Anliegen ist bereits EU-weit über EudraCT geregelt und bedarf daher keiner zusätzlichen nationalen Regelung.

- Ermächtigung für Anordnungen der zuständigen Behörde, um bedarfsgerechte und kontinuierliche Arzneimittel-Bereitstellung sicherzustellen mit Bußgeldbewehrung (§ 52b Abs. 5 und § 97 Abs. 2 Nr. 22). Hier muss unbedingt die Verhältnismäßigkeit gewahrt und eine Entschädigungsregelung vorgesehen werden.
- Rückwirkende Ausweitung der Pflicht zur Vorlage von Ergebnisberichten aus klinischen Prüfungen in § 145 AMG ist vor dem Hintergrund des hohen bürokratischen Aufwands und der erzeugten Rechtsunsicherheit nicht sachgerecht und auch nicht konsistent zu den Aussagen in der Begründung des AMNOG bzw. der zugehörigen Bekanntmachung.
- Übergangsfristen in § 146 für die neuen Standardformulierungen in §§ 10-11a AMG müssen an die Verfügbarkeit der Texte und des Symbols durch die Behörden geknüpft werden, damit die Übergangsfrist auch wirklich genutzt werden kann.
- Eindeutige Identifizierung (Angabe der Bezeichnung und Chargenbezeichnung) bei Nebenwirkungsmeldungen von sämtlichen biologischen Arzneimitteln, nicht nur von Plasmapräparaten und Impfstoffen (§ 63b Abs. 2 Nr. 7).

Auf diese kritischen Punkte wird nachfolgend ausführlich eingegangen. Der vfa regt an, in diesem Änderungsgesetz darüber hinaus noch weitere, in der detaillierten Stellungnahme aufgeführte Aspekte zu berücksichtigen.

II. Details

Vorblatt bzw. Begründung

Die Angaben zum Erfüllungsaufwand sind unvollständig und z. T. recht willkürlich. So müsste auf S. 2 „E. Erfüllungsaufwand“ unbedingt der Hinweis ergänzt werden, dass für eine Reihe von Maßnahmen der Erfüllungsaufwand noch nicht ermittelt werden kann. Dies gilt insbesondere für das System zur Aufbringung und Überprüfung von Sicherheitsmerkmalen (S. 65, c). Willkürlich erscheint z. B. die Berechnung des Aufwands für die erforderliche Umstellung aller Packungsbeilagen und Fachinformationen (S. 65, d). Hierfür werden bei der Industrie 50 Minuten mit 34,50 Euro als Stundenlohn angesetzt sowie ein Sachaufwand von rund 6 Euro pro Packungsbeilage/Fachinformation. Dies ist unangemessen niedrig - allein die Kosten für die interne Artwork-Änderung belaufen sich nach Kostensätzen der Industrie auf ca. 1.000 Euro/Arzneimittel. Zu dieser Summe addieren sich Kosten für die Herstellung eines neuen Stempels zum Druck der geänderten Packungsbeilage/Fachinformation und Transportkosten. Gebühren für Änderungsanzeigen sind nicht vorgesehen. Letzteres ist nach Ansicht des vfa sachgerecht, da es sich hierbei um staatlich verordnete Änderungen handelt.

Bei der Verwaltung wird dagegen ein hohes Qualifikationsniveau für die Überprüfung des immer gleichen Satzes in der Packungsbeilage/ Fachinformation mit einem Stundenlohn von 50,80 Euro verwendet. Für die - vom vfa abgelehnte - neue Informationspflicht in § 34 Abs. 1 AMG für die Bundeoberbehörden (Eingang von Anträgen auf klinische Prüfung) ist überhaupt kein Verwaltungsaufwand angegeben.

Seite 3/37

Artikel 1 - ARZNEIMITTELGESETZ

§ 4 Abs. 13 - Definition einer „unerwarteten“ Nebenwirkung
Hier wird immer noch auf die Packungsbeilage verwiesen, obwohl in der Richtlinie 2001/83/EG auf die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ Bezug genommen wird. Daher sollte hier, um konsistent mit den europäischen Vorgaben zu sein, „Packungsbeilage“ durch „Fachinformation“ ersetzt werden. Zudem beschreibt die Packungsbeilage nicht alle Nebenwirkungen exakt genug.

§ 4 Abs. 23 bzw. 34 (neu): Einleitend möchte der vfa darauf hinweisen, dass durch die im Referentenentwurf gewählte Definition „Unbedenklichkeitsstudien“ auch alle Krankheitsregister/ Registerstudien mit einem Ausrichter aus dem akademischen Umfeld erfasst sind, sofern durch diese maßgeblich eine Sicherheitsfragestellung adressiert wird und falls bei diesen Studien einzelne Arzneimittel erfasst sind. Ist dies von Seiten des Gesetzgebers wirklich beabsichtigt?

Weiterhin schlägt der vfa vor, die im Referentenentwurf vorgeschlagene Definition für „Unbedenklichkeitsstudie“ unbedingt in einen klaren Kontext zu den bestehenden Definitionen in § 4 Abs. 23 „Klinische Prüfung“ und „nichtinterventionelle Prüfung mit Arzneimitteln“ zu setzen. Zudem sollte die Bezeichnung „Unbedenklichkeitsprüfung“ anstatt „-studie“ gewählt werden, da im AMG der Begriff „Studie“ nicht verwendet wird.

Damit soll eine Klarstellung erreicht und die bessere Abgrenzung zwischen diesen Definitionen herausgearbeitet werden. Dazu sollte die bestehende Definition in § 4 Abs. 23 unverändert erhalten bleiben und die neue Definition für „Unbedenklichkeitsprüfung“ als § 4 Abs. 23a anstatt als Abs. 34 ins Gesetz aufgenommen werden, damit der Zusammenhang klar gegeben ist. Auch sollte der Zusammenhang zwischen einer „nichtinterventionellen Prüfung mit Arzneimitteln“ und der „nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung“ klar herausgearbeitet werden, um hier zu einer einheitlichen Beziehung zwischen diesen Arten von Untersuchungen nach der Zulassung zu kommen.

Durch die vorgeschlagenen Änderungen wird der Ansatz der Definitionen in der Richtlinie 2001/20/EG und der Vorgaben in der Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 bzw. der Richtlinie 2010/84/EU zur Definition von „non-interventional trials“ und „Post Authorisation Safety Study“ (PASS) umgesetzt werden. Damit setzt der folgende vfa-Vorschlag die vorgeschlagenen Formulierungen in einen Kontext zueinander und zu den bestehenden Regelungen des AMG.

Formulierungsvorschlag:

Nach § 4 Abs. 23 AMG (unverändert) sollte der folgende § 4 Abs. 23a ins Gesetz aufgenommen werden:

*„(23a) Eine Unbedenklichkeitsstudieprüfung bei einem Arzneimittel, das zur Anwendung bei Menschen bestimmt ist, ist jede Studie **Untersuchung** zu einem zugelassenen Arzneimittel, die durchgeführt wird, um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen oder die Effizienz von Risikomanagement-Maßnahmen zu messen. **Die Durchführung einer Unbedenklichkeitsprüfung kann als nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung oder klinische Prüfung erfolgen.**“*

§ 4 Abs. 40: In dieser Fassung fallen GMP- und andere Qualitätsmängel ebenfalls unter diese Definition. Als Satz 2 sollte die in Artikel 1 Nr. 33 der EU-Richtlinie 2001/83 enthaltene Klarstellung eingefügt werden:

„Diese Begriffsbestimmung erstreckt sich nicht auf unbeabsichtigte Qualitätsmängel.“

§ 4 Abs. 41: „Gefälschter Wirkstoff ist ein Wirkstoff, dessen Kennzeichnung auf dem Behältnis nicht den tatsächlichen Inhalt angibt oder dessen Begleitdokumentation nicht alle beteiligten Hersteller oder nicht den tatsächlichen Vertriebsweg widerspiegelt.“

Anmerkung 1: Durch Namensänderungen und Sitewechsel können Abweichungen auftreten, die in der Begleitdokumentation dann nicht mehr abgebildet werden können. Daher sollte die international harmonisierte Formulierung aus dem PIC/S Dokument PS/INF 20/2011 gewählt werden:

„... auf der Kennzeichnung und dessen Begleitdokumentation nicht der Originalhersteller genannt wird oder...“

Anmerkung 2: In dieser Fassung fallen GMP- und andere Qualitätsmängel ebenfalls unter diese Definition. Als Satz 2 sollte die in Arti-

kel 1 Nr. 33 der EU-Richtlinie 2001/83 enthaltene Klarstellung eingefügt werden:

Seite 5/37

„Diese Begriffsbestimmung erstreckt sich nicht auf unbeabsichtigte Qualitätsmängel.“

§ 6a Abs. 2: *„In der Packungsbeilage ~~und in der Fachinformation~~ dieser Arzneimittel ist folgender Warnhinweis anzugeben: „Die Anwendung des Arzneimittels [Bezeichnung des Arzneimittels einsetzen] kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.“*

Änderungsvorschlag: Der Doping-Hinweis in der Fachinformation sollte gestrichen werden. Für im zentralisierten Verfahren zugelassene Produkte ergibt sich die Schwierigkeit, wenn in mehreren Ländern Doping-Warnhinweise gesetzlich vorgeschrieben sind, daraus, dass es für die Fachinformation kein "Blue-Box-Konzept" gibt. In der Folge müssten Übersetzungen aller Doping-Warnhinweise aus den beteiligten Mitgliedstaaten in der Fachinformation abgebildet sein. Das wird den Leser eher verunsichern, als zur Klärung des Sachverhaltes beitragen.

§ 10 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2:

Die hier aufgeführte Ergänzung ist bereits in Abs. 1a enthalten, dessen Streichung nicht vorgesehen ist.

§ 11 Abs. 1: Ersatz des ungebräuchlichen Begriffs „Gebrauchsinformation“:

*„Fertigarzneimittel, ..., dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur mit einer Packungsbeilage in den Verkehr gebracht werden, die die Überschrift „Gebrauchsinformation“ „**Packungsbeilage**“ trägt sowie folgende Angaben...“*

Der Begriff „Packungsbeilage“ wird auch in den europäischen Texten als Übersetzung verwendet und hat sich nicht nur in Fachkreisen durchgesetzt, sondern wird auch von Patienten bevorzugt.

§ 11 Abs. 1, Satz 9: *„Der Inhaber der Zulassung ist verpflichtet, die Packungsbeilage auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu halten, zu dem auch die Schlussfolgerungen aus Bewertungen ~~und die Empfehlungen~~ gehören, die auf dem nach Artikel 26 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichteten europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlicht werden.“*

Laut Art. 26 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 werden im Internet-portal zwar „Ergebnisse der Beurteilungen, Empfehlungen, Gutachten und Entscheidungen der Ausschüsse“ veröffentlicht, aber es ist nicht sinnvoll, den pharmazeutischen Unternehmer dazu zu verpflichten, bereits „Empfehlungen“ in der Packungsbeilage umzusetzen, denn für die Umsetzung verbindlich dürfen nur die Beschlüsse der Kommission und der nationalen Behörden sein (denn „Empfehlungen“ der Ausschüsse können ja, z.B. bezüglich des exakten Wortlauts, noch geändert werden). Aus den Empfehlungen lassen sich daher nur vorläufige Schlussfolgerungen ziehen.

§ 15 Sachkenntnis: Anpassung an europäisches Recht

Abs. 1 und 2: „Der Nachweis der erforderlichen Sachkenntnis als sachkundige Person nach § 14 wird erbracht durch

1. die Approbation als Apotheker oder
 2. das Zeugnis über eine nach abgeschlossenem Hochschulstudium der Pharmazie, der Chemie, der Biologie, der Human-, ~~oder~~, der Veterinärmedizin **oder einem vergleichbaren Studium** abgelegte Prüfung sowie eine mindestens zweijährige praktische Tätigkeit auf dem Gebiet der qualitativen und quantitativen Analyse ~~sowie sonstiger Qualitätsprüfungen~~ **von Wirkstoffen oder Arzneimitteln, der Qualitätssicherung oder der Herstellung** von Arzneimitteln.
- (2) In den Fällen des Absatzes 1 Nr. 2 muss der zuständigen Behörde nachgewiesen werden, dass das Hochschulstudium theoretischen und praktischen Unterricht in mindestens folgenden Grundfächern umfasst hat und hierin ausreichende Kenntnisse vorhanden sind:

- Experimentelle Physik
-

Der theoretische und praktische Unterricht und die ausreichenden Kenntnisse können an einer Hochschule **oder einer dafür anerkannten Weiterbildungseinrichtung** auch nach abgeschlossenem Hochschulstudium im Sinne des Absatzes 1 Nr. 2 erworben und durch Prüfung nachgewiesen werden.“

...

Abs. 4: „Die praktische Tätigkeit nach Absatz 1 muss in einem **oder mehreren Betrieben** abgeleistet werden, für **die** eine Erlaubnis zur Herstellung von Arzneimitteln durch einen Mitgliedstaat der Europäischen Union, einen anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum oder durch einen Staat erteilt worden ist, mit dem eine gegenseitige Anerkennung von Zertifikaten nach § 72a Satz 1 Nr. 1 vereinbart ist.“

Begründung:

Richtlinie 2001/83/EG spricht nicht restriktiv von Studiengängen, sondern verlangt in Art. 49 Abs. 2: „Die sachkundige Person muss im Besitz eines Diploms, Zeugnisses oder eines sonstigen Nachweises sein über einen akademischen oder einen von dem betreffenden Mit-

gliedstaat als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgang von mindestens vier Jahren Dauer, der theoretischen und praktischen Unterricht in einem der nachstehenden wissenschaftlichen Fachgebiete umfasst: Pharmazie, Medizin, Veterinärmedizin, Chemie, pharmazeutische Chemie und Technologie, Biologie."

Seite 7/37

Die im AMG gewählte Formulierung der Hochschulstudiengänge erfasst dagegen nur klassische Fächer und nicht neuere Studiengänge oder aber im Ausland absolvierte Studiengänge, die nicht zu einem dieser klassischen Abschlüsse führen.

Generell wird die Anforderung an die Sachkunde zu diskutieren sein, da einige Passagen nicht mehr den umfangreicher gewordenen Aufgaben der Sachkundigen Person widerspiegeln. Daher sollte die erforderliche praktische Erfahrung daran angepasst werden.

Für Absolventen anderer Studiengänge sollten die Anforderungen ebenfalls an europäisches Recht angepasst werden: Zusätzlich zum universitären Hochschulstudium der Pharmazie sind maßgeschneiderte Kurse, wie sie in anderen EU-Mitgliedstaaten durchgeführt werden, sinnvolle Alternativen, die auch in Deutschland angeboten und anerkannt werden sollten.

zu Abs. 4: Die auch in Art. 49 Abs. 3 enthaltene Formulierung sollte aufgenommen werden zur Klarstellung, dass die zweijährige Tätigkeit in mehreren Betrieben möglich ist. Dies ist notwendig, weil einzelne Überwachungsbehörden hier eine andere Auffassung vertreten haben.

Darüber hinaus sollte an geeigneter Stelle klargestellt werden, dass diese Tätigkeit auch VOR dem Nachweis des Studiums der zusätzlichen Fächer möglich sein kann.

Beispiel: Ein Chemiker, der mehrere Jahre in der Arzneimittelkontrolle gearbeitet hat und anschließend die Fächer nachholt, sollte nicht anders behandelt werden als jemand, der ein Zusatzstudium durchführt und erst anschließend in der Arzneimittelkontrolle arbeitet.

§ 21 Abs. 2 Nr. 1b Buchstabe c

Apotheken sind zuletzt dazu übergegangen, Arzneimittel in andere Behältnisse (insbes. Fertigspritzen mit geringerer Füllmenge) umzufüllen und diese weiter zu vertreiben. Zu derartigen Veränderungen jedenfalls im Hinblick auf biotechnologische Arzneimittel sind die Apotheken nach den europarechtlichen Vorgaben nicht befugt. Dies hat das OLG Hamburg (Urteil vom 24.02.2011, Az. 3 U 12/09) jüngst in einem rechtskräftigen Urteil festgestellt. Die gegenteilige Vorschrift des § 21 Abs. 2 Nr. 1b Buchstabe c AMG - die ein Abfüllen von Teilmengen durch Apotheken zulässt - ist nach dem OLG Hamburg mit

den europarechtlichen Vorgaben nicht vereinbar, soweit sie sich auch auf biotechnologische Arzneimittel erstreckt.¹

Seite 8/37

Nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 sind biotechnologisch hergestellte Humanarzneimittel im Sinne des Anhangs Nr. 1 der Verordnung im Interesse der öffentlichen Gesundheit ausschließlich im Rahmen des zentralisierten Zulassungsverfahrens auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zu prüfen. Mit diesen Schutzzweckerwägungen ist es nicht vereinbar, wenn ein Dritter die Abgabeform oder -menge des Arzneimittels verändert und dieses in veränderter Form in Verkehr bringen kann, ohne hierfür das Zulassungsverfahren zu durchlaufen. Denn auch der Zulassungsinhaber müsste eine Veränderung der Abgabeform oder -menge eines biologischen Humanarzneimittels zunächst bei der Agentur beantragen.

Vor diesem arzneimittelsicherheitsrelevanten Hintergrund und zur Erfüllung der gesetzlich auferlegten Pharmakovigilanz-Verpflichtung aus § 63b Abs.2 Nr.7 AMG (E) (siehe auch Stellungnahme zu § 63b AMG unten) ist eine Anpassung des § 21 Abs. 2 Nr. 1b Buchstabe c AMG erforderlich. Die Vorschrift sollte wie folgt ergänzt werden:

*„c) in unveränderter Form abgefüllt werden, **sofern es sich nicht um Arzneimittel im Sinne von Anhang Nr. 1 zur Verordnung (EG) Nr. 726/2004 handelt,**“*

§ 22 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5: Die Kontaktangaben zur verantwortlichen Person nach § 63 a sollten so allgemein angegeben werden können, damit Änderungsanzeigen möglichst vermieden werden. Es war Sinn der Einführung der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation, gerade im Hinblick auf häufiger vorkommende Änderungen wie z.B. Namensänderungen eines Firmenteils oder einer Abteilung, Namensänderungen nach Heirat oder neue Telefonnummern die Zulassungsabteilungen nicht mehr mit Änderungsanzeigen fluten zu müssen. Die Einfügung dieser Anforderung in Art. 8 der EU-Richtlinie konterkariert diese Bemühungen. Daher sollte in der Umsetzung darauf geachtet werden, dass eine pragmatische Lösung gefunden wird, die Zulassungsabteilungen in Behörden und Firmen entlastet. Es könnte zum Beispiel in der Begründung klargestellt werden, dass die Kontaktangaben zum Zeitpunkt der Einreichung angegeben werden sollen und Änderungen dieser Angaben ausschließlich in der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation dokumentiert werden.

¹ Das OLG München (Urteil vom 06.05.2010, Az. 29 U 4316/09) hatte in einer früheren Entscheidung die Vereinbarkeit des § 21 Abs. 2 Nr. 1b Buchstabe c AMG mit europarechtlichen Vorgaben nicht geprüft.

§ 22 Abs. 2: Die in Art. 8 der EU-Richtlinie 2001/83 enthaltene Ergänzung zum Risikomanagement-System sollte ebenfalls aufgenommen werden:

Seite 9/37

„Das Risikomanagement-System gemäß Satz 1 Nr. 5a muss in einem angemessenen Verhältnis zu den ermittelten und den potenziellen Risiken des Arzneimittels und dem Bedarf an Daten über die Unbedenklichkeit nach der Genehmigung stehen.“

§ 22 Abs. 2 Nr. 8: Ergebnis eines Audits beim Wirkstoffhersteller im Zulassungsantrag

Um Unklarheiten bei der Umsetzung von Art. 8 Abs. 3 aus der Fälschungsrichtlinie zu vermeiden, sollte einerseits klargestellt werden, dass die Audits von beauftragten Dritten durchgeführt werden können und außerdem sollte der zweite Satz wörtlich aus der Richtlinie übernommen werden:

*„8. eine Erklärung des Arzneimittelherstellers, dass er sich von der Einhaltung der Anforderungen der Guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe, die von ihm zur Arzneimittelherstellung eingesetzt werden, durch eine Überprüfung am Ort der Herstellung **selbst oder durch beauftragte Dritte** überzeugt hat. **Die schriftliche Bestätigung muss einen Hinweis auf das Datum der Audits und eine Erklärung enthalten, wonach das Ergebnis der Audits bestätigt, dass die Herstellung den Grundsätzen und Leitlinien der guten Herstellungspraxis genügt.**“*

Die Begründung sollte außerdem eine Klarstellung enthalten, dass nur Audits VOR der Zulassung gemeint sind und die Überprüfung nach der Zulassung den GMP-Inspektoren vorbehalten bleibt.

§ 22 Abs. 3: Sollte nach Satz 2 um folgende Sätze 3 und 4 ergänzt werden:

„Die allgemeine medizinische Verwendung im Sinne von Satz 1 Nr. 1 für Arzneimittel, die gemäß § 22 Abs. 2 in Verbindung mit § 25 oder gemäß Art. 4 der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 oder der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugelassen sind, beginnt für das jeweilige Anwendungsgebiet oder die sonstige Verwendung mit deren erster Zulassung oder Genehmigung in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union. Daten, die auf der Grundlage von Informationsfreiheitsgesetzen im Europäischen Wirtschaftsraum oder in Drittstaaten erlangt oder von Behörden aus anderen Gründen veröffentlicht wurden, sind kein wissenschaftliches Erkenntnismaterial im Sinne von Satz 1 Nr. 1.“

Begründung: Im Rahmen der vom BMG mit dem AMNOG eingeführten Änderungen zur Veröffentlichung der Ergebnisse von klinischen Prüfungen hält es der vfa für dringend geboten, dass die Bundesrepublik Deutschland gleichzeitig auch die EU-Vorgaben über die allgemeine medizinische Verwendung aufgreift und entsprechende Präzisierungen im AMG vornimmt. Dies dient auch der Sicherstellung des notwendigen Unterlagenschutzes der Originatoren.

§ 24d: Allgemeine Verwertungsbefugnis sollte um folgende Sätze 2 und 3 ergänzt werden:

„Anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial im Sinne von § 22 Abs. 3 Satz 1 Nr. 1 und andere Unterlagen dürfen zugunsten von Antragstellern im Sinne von § 22 von den Zulassungsbehörden nicht verwertet werden, solange die zugrunde liegenden Unterlagen gemäß § 24b AMG oder gemäß Art. 14 Abs. 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 geschützt sind. Dies gilt auch für die Verwertung von Unterlagen, die auf der Grundlage von Informationsfreiheitsgesetzen im Europäischen Wirtschaftsraum oder in Drittstaaten oder aus anderen Gründen von Behörden an Dritte herausgegeben werden.“

Begründung: Zulassungsentscheidungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte aus jüngerer Zeit waren Anlass für die Europäische Kommission, gemäß Art. 259 AEUV (ehemals Art. 226 des Vertrages zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft) ein Vertragsverletzungsverfahren gegen Deutschland einzuleiten. Die Europäische Kommission vertritt die Auffassung, dass die Gewährleistung von Transparenz und Informationsfreiheit für den Bürger nicht eine Verkürzung des Schutzes geistigen Eigentums für Innovatoren rechtfertigen kann. Die Europäische Kommission hat ferner gerügt, dass auf Literaturdaten gestützte Zulassungsanträge die Eigentumsrechte von innovativen Unternehmen verkürzen, wenn die publizierten Daten noch dem Eigentumsschutz unterfallen. Zulassungsbehörden dürften solche Daten nicht zugunsten von Zweitanmeldern verwerten. Es bestehe andernfalls die Gefahr, dass innovative Unternehmen davon abgehalten würden, die Ergebnisse ihrer Studien rechtzeitig zu veröffentlichen und damit der Allgemeinheit und insbesondere der Fachwelt zur Verfügung zu stellen. Es wird daher vorgeschlagen, im Interesse einer einheitlichen Interpretation der EG-rechtlichen Bestimmungen in Art. 10 der Richtlinie 2001/83/EG und Art. 14 Abs. 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und in § 22 Abs. 3 AMG Ergänzungen in die nationalen Regelungen in § 22 Abs. 3 und § 24d AMG aufzunehmen. Es soll damit klargestellt werden, dass die deutschen Vorschriften die Anforderungen an Rechtsstaatskonforme Interpretation erfüllen und den EG-rechtlichen Vorgaben entsprechen.

Nicht zuletzt soll durch diese Gesetzesinitiative die weitere Durchführung des bereits eingeleiteten Vertragsverletzungsverfahrens nach

Art. 259 AEUV (ehemals Art. 226 des Vertrages zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft) gegen die Bundesrepublik Deutschland entbehrlich werden.

Seite 11/37

Für die Berechnung der zehnjährigen allgemeinen medizinischen Verwendung wird der Beginn auf den Zeitpunkt der Zulassung festgelegt. Dies ist angemessen, da klinische Prüfungen vor einer endgültigen Bewertung im Rahmen eines Zulassungsverfahrens noch nicht als allgemeine medizinische Verwendung bewertet werden können. Im zentralen Zulassungsverfahren der Europäischen Zulassungsbehörde EMA scheitern zurzeit ca. 25 % der Anträge. Dies zeigt, dass vor der Zulassung nicht nur aufgrund geringer Verbreitung, sondern auch aufgrund des beschränkten Erkenntnisstandes eine allgemeine Verwendung vor Zulassung des Referenzarzneimittels nicht besteht. Diese Bewertung verlangt auch die Rechtsprechung des Oberverwaltungsgerichts Nordrhein-Westfalen, die für das Bundesinstitut für Arzneimittel die maßgeblichen Rahmenbedingungen setzt. Sie verlangt eine qualifizierte Bewertung der Erkenntnisse zu dieser Verwendung in der Zulassung. Die Beschränkung auf die allgemeine Verwendung im Sinne von § 22 Abs. 3 gewährleistet, dass die Verwertungsrechte der Behörde nur im Rahmen von Zulassungsverfahren nach § 22 ff. und nur zugunsten von sog. Zweitanmeldern betroffen sind. Die auf der Grundlage von Informationsfreiheitsgesetzen gewonnenen Erkenntnisse können daher ansonsten z. B. im Rahmen von Pharmakovigilanzverfahren entsprechend dem öffentlich-rechtlichen Untersuchungsgrundsatz verwertet werden. Die Transparenz gegenüber der Öffentlichkeit und die Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit durch Behörden werden daher nicht beeinträchtigt.

§ 28 Abs. 2 Nr. 3: siehe § 11 Abs. 1 Satz 9; Empfehlungen sind nicht verbindlich und sollten gestrichen werden.

§ 28 Abs. 3a und 3b: Der vfa begrüßt den Bezug auf die europäischen Vorgaben. Wir verstehen diese Absätze so, dass bei europäischen Zulassungen alle Auflagen der Bundesoberbehörden strikt in Übereinstimmung mit EU-Vorgaben stehen und die deutschen Behörden lediglich solche nationalen Maßnahmen erlassen, die zur Umsetzung von europäischen Vorgaben (z. B. Risikomanagement-Plänen) notwendig sind.

§ 28 Abs. 3f: Der vfa geht davon aus, dass auch hier bei europäischen Zulassungen Auflagen gemeint sind, die im Einklang mit europäischen Maßnahmen stehen.

§ 34 Abs. 1a:

Seite 12/37

Im Absatz 1a wird die Formulierung „*vertraulicher Angaben kommerzieller Art*“ dreimal verwendet (Satz 1 Nr.2, Satz 2 und Satz 4 Nr.2). Sie ist aus der deutschen Übersetzung der zugrundeliegenden Art. 21 und 106a der Richtlinie 2001/83/EG übernommen worden. Für den Inhalt dieser Formulierung hat sich jedoch in der deutschen Rechtsordnung der Begriff „Betriebs- und Geschäftsgeheimnis“ durchgesetzt. So enthalten beispielsweise § 17 des Gesetzes gegen den unlauteren Wettbewerb (UWG), § 6 Informationsfreiheitsgesetz und § 9 Umweltinformationsgesetz diese Begrifflichkeit. Und auch § 42b Abs. 3 Satz 7 AMG schreibt vor, dass unter anderem die Vorschriften zum Schutz von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen im Rahmen der Berichtspflichten nach § 42b AMG durch die zuständigen Bundesoberbehörden zu beachten sind. Inhaltlich sind vertrauliche Angaben kommerzieller Art sowie Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse unseres Erachtens gleichzusetzen. Denn beide Umschreibungen meinen das Gleiche. Parallel zu den benannten Rechtsnormen hat in der deutschen Rechtsprechung eine inhaltliche Ausgestaltung des unbestimmten Rechtsbegriffes „Betriebs- und Geschäftsgeheimnis“ stattgefunden, die insbesondere konkrete Anforderungen an dessen Vorliegen herausgebildet hat (vgl. statt vieler BVerwG, Urteil vom 28.05.2009, Az: 7 C 18/08). Zur Vereinheitlichung der Rechtsordnung sollte unserer Ansicht nach ein gleichlautender Begriff verwendet werden. Zudem würde sich durch diese „Gleichschaltung“ eine höhere Rechtssicherheit ergeben, da weiterhin auf umfangreiche Rechtsprechung bezüglich der Auslegung des unbestimmten Rechtsbegriffes zurückgegriffen werden könnte.

Vor diesem Hintergrund schlägt der vfa vor, in § 34 Abs. 1a AMG (E) jeweils die Formulierung „*vertraulicher Angaben kommerzieller Art*“ durch „*Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse*“ zu ersetzen.

In **Satz 2** wird ausgeführt:

„*Über Bedenken aus dem Pharmakovigilanzbereich stellt sie Informationen unter Streichung aller personengebundenen Angaben...*“.

Der Begriff „*Bedenken*“ bietet einen zu weiten Interpretationsspielraum, der zu ausufernden Mitteilungen führen könnte. Deshalb sollte dieser Begriff durch „*festgestellte Risiken*“ ersetzt werden.

§ 34 Abs. 1b Satz 3: Die im Referentenentwurf vorgeschlagene Formulierung lautet: „*Die Bundesoberbehörde ist befugt, bei Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, auf Antrag Auskunft über den Eingang eines ordnungsgemäßen Zulassungsantrages, den Eingang eines ordnungsgemäßen Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung sowie über die Genehmigung oder die Versagung einer konfirmatorischen klinischen Prüfung zu geben.*“

Die vorgeschlagene Ergänzung zum Eingang eines ordnungsgemäßen Zulassungsantrags ist aus Sicht des vfa sachgerecht. Allerdings bestehen seitens des vfa erhebliche Zweifel am Bedarf einer nationalen Sonderregelung für Anträge für klinische Prüfungen. Da die Transparenz bei klinischen Prüfungen durch den öffentlichen Teil der EMA-Datenbank EudraCT für klinische Prüfungen bereits gewährleistet ist, würde mit der vorgesehenen Regelung im Referentenentwurf eine unnötige Doppelinformation bezüglich der öffentlich zugänglichen Informationen zu klinischen Prüfungen erzeugt. Diese vorgeschlagene Neuregelung erscheint daher redundant und birgt die Gefahr, unnötig Kapazitäten aller an den Verfahren Beteiligten – insbesondere der Bundesoberbehörden - zu binden.

Ein Informationsbedarf zum „*Eingang eines ordnungsgemäßen Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung*“ erscheint insofern nicht sachgerecht, als alle Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung innerhalb weniger Wochen beschieden sein müssen und hier eine Einschränkung auf konfirmatorische Prüfungen nicht vorgesehen ist.

Formulierungsvorschlag:

§ 34 Abs. 1b sollte um folgende Formulierung als Satz 3 ergänzt werden:

„(1b) Die Bundesoberbehörde ist befugt, bei Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, auf Antrag Auskunft über den Eingang eines ordnungsgemäßen Zulassungsantrages zu geben.“

§ 42b: In § 42b ist in Satz 2 im Referentenentwurf die folgende Formulierung vorgeschlagen: *„Diese Berichte sind innerhalb von sechs Monaten nach Erteilung oder Änderung der Zulassung oder der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Verfügung zu stellen.“* Dabei wird pauschal jegliche Änderung einer bestehenden Zulassung (z. B. wegen neuer Nebenwirkung, Änderung der Dosierung) erfasst. Dies ist aus Sicht des vfa nicht zielführend. Vielmehr sollte hier explizit auf Indikationserweiterungen abgestellt werden.

Formulierungsvorschlag:

§ 42b Abs. 1 Satz 2 sollte daher wie folgt gefasst werden:

„Diese Berichte sind innerhalb von sechs Monaten nach Erteilung der Zulassung, einer Indikationserweiterung oder der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Verfügung zu stellen.“

§ 47 Abs. 3 und 4: Der vfa regt an, eine Beschränkung der Abgabe von Arzneimittelmustern auf einen Zeitraum von zwei Jahren in das AMG aufzunehmen.

Begründung:

Seite 14/37

Die Richtlinie 2001/83/EG enthält in Art. 96 eine Regelung zu Arzneimittelmustern. Nach dieser Bestimmung darf die **Musterabgabe grundsätzlich nur in Ausnahmefällen** erfolgen. Zur Ausgestaltung dieser Vorgabe sieht die Richtlinie u. a. vor, dass Muster nur in der kleinsten im Handel erhältlichen Verpackung und nur auf schriftliches Ersuchen abgegeben werden dürfen. Zudem muss die Anzahl von Mustern pro Jahr und Verschreiber begrenzt sein. Die darüber hinausgehende Umsetzung und Sicherstellung des Ausnahmecharakters der Musterabgabe wird den Mitgliedstaaten überlassen.

Der deutsche Gesetzgeber hat diese europäischen Vorgaben in § 47 Abs. 3 und 4 AMG umgesetzt und mit der Festlegung auf maximal zwei Muster pro Jahr und Arzt bereits eine im europäischen Vergleich strikte Vorgabe implementiert. Trotz der bestehenden Beschränkung der Musterabgabe im AMG steht diese Praxis allerdings immer wieder in der Kritik. Hauptvorwurf ist dabei, dass insbesondere Muster von solchen Produkten, die bereits seit vielen Jahren auf dem Markt und damit den verschreibenden Ärzten aus ihrer Praxis bestens bekannt sein dürften, von den Unternehmen als Marketingmaßnahme gegenüber den Ärzten genutzt werden würden.

Mit dem Vorschlag, ergänzend auch eine **zeitliche Begrenzung** der Musterabgabe gesetzlich vorzugeben, stellt der vfa nicht die Berechtigung von Arzneimittelmustern an sich infrage. Aus unserer Sicht stellen Arzneimittelmuster zusammen mit der Fachinformation ein wichtiges Instrument dar, um Ärzte über neue Arzneimittelentwicklungen bzw. die Verbesserung von bereits auf dem Markt befindlichen zu informieren. Eine zeitliche Begrenzung der Musterabgabe würde allerdings dem durch die Richtlinie vorgegebenen Ausnahmecharakter noch klarer entsprechen und zum anderen die bestehende Kritik aufgreifen. Durch eine solche Präzisierung der bestehenden AMG-Regelung würde dem Missbrauch der Musterabgabe vorgebeugt und dabei für alle Pharma-Unternehmen in Deutschland einheitliche Bedingungen sichergestellt.

Bei der Wahl des relevanten Anknüpfungspunkts für den Beginn der Zweijahresfrist sind verschiedene Alternativen wie etwa der Zeitpunkt der Markteinführung eines Produktes in Deutschland oder die jeweils erste Nachfrage eines Arztes für ein konkretes Arzneimittel denkbar. Diesbezüglich sollte der Gesetzgeber nach Diskussionen mit den betroffenen Wirtschaftskreisen eine vernünftige Lösung finden. Uns geht es bei unserem Anliegen darum, dass eine zeitliche Beschränkung der Musterabgabe auf zwei Jahre in das AMG aufgenommen wird, um entsprechend der EG-Richtlinie den Ausnahmecharakter der Musterabgabe auch in zeitlicher Hinsicht zu verdeutlichen.

Unabhängig von der Bestimmung des konkreten Anknüpfungspunktes für die Zweijahresfrist regen wir in Anlehnung an § 29 Abs. 3 AMG an, maßgeblich eine erneute Bemusterung für einen weiteren Zeitraum von zwei Jahren bei solchen Änderungen eines Arzneimittels (neue Indikation, Wirkstoffstärke oder Darreichungsform) zuzulassen, die eine Neuzulassung erfordern. Durch diese eng begrenzte Ausnahmeregelung würde auf der einen Seite den Unternehmen ermöglicht, die Ärzte über solch wesentliche Produktänderungen auch mittels Musterabgabe zu informieren und auf der anderen Seite dabei der strengen Vorgabe der Richtlinie 2001/83/EG Rechnung getragen. Auch insoweit sind wir für eine Diskussion einer sinnvollen Regelung aufgeschlossen.

§ 52b Abs. 5:

Die Erweiterung des § 52b AMG soll ausweislich der Begründung einer wirksamen Durchsetzung des öffentlich-rechtlichen Bereitstellungsauftrags von Arzneimitteln dienen, der pharmazeutischen Unternehmen und Betreibern von Arzneimittelgroßhandlungen obliegt. Diese Verpflichtung ist in § 52b Abs. 1 AMG mit dem 1. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften aufgenommen worden und hat den pharmazeutischen Unternehmern und Arzneimittelgroßhändlern im erforderlichen Umfang einen Sicherstellungsauftrag für die Versorgung mit Arzneimitteln zugewiesen (BT-Drs 16/12256, S. 52).

Die forschenden Arzneimittelhersteller bekennen sich weiterhin zu dem ihnen zugewiesenen Sicherstellungsauftrag. Die hierfür geschaffenen Vorgaben aus Art. 81 der Richtlinie 2001/83/EG waren aber bereits mit der Einführung des § 52b Abs. 1 AMG ins deutsche Recht umgesetzt. Die nunmehr vorgeschlagene Ergänzung verwundert dabei aus zwei Gesichtspunkten. Zum einen ist in Art. 81 der Richtlinie 2001/83/EG überhaupt nicht vorgesehen, dass der Sicherstellungsauftrag per Anordnungsbefugnis behördlich durchsetzbar sein soll. Insofern geht die Neuregelung in § 52b Abs. 5 AMG (E) über die europarechtlichen Vorgaben hinaus. Zum anderen überrascht die Einrichtung einer neuen behördlichen Ermächtigungsgrundlage, wenn überhaupt kein Anlass erkennbar ist, der deren Aufnahme ins Gesetz rechtfertigen könnte. Denn bislang hat im Geltungsbereich des AMG nach unserer Kenntnis noch nie die konkrete Gefahr eines Versorgungsmangels der Bevölkerung mit einem Arzneimittel bestanden. Schließlich kann die jeweilige zuständige Behörde bei Bestehen der Gefahr eines Versorgungsmangels auf die polizei- und ordnungsrechtliche Generalklausel als Ermächtigungsgrundlage schon jetzt zurückgreifen. Es fehlt mithin ein hinreichend konkreter Anlass für diese Regelung, der der zuständigen Behörde Anhaltspunkte für die ermöglichten Eingriffe in die unternehmerische Freiheit an die Hand geben könnte.

Aber selbst wenn man anerkennen würde, dass die Notwendigkeit für die Schaffung einer Anordnungsbefugnis bestünde, sind die in § 52b Abs. 5 AMG (E) getroffenen Regeln zu unbestimmt und stehen in der derzeitigen Fassung außer Verhältnis zu den Eingriffen in die verfassungsrechtlich geschützten Vertrags- und die unternehmerischen Freiheiten.

Gefahr eines Versorgungsmangels

Diese Tatbestandsvoraussetzung ist zu unbestimmt. Es fehlt an erster Stelle eine Eingrenzung dahingehend, anhand welcher Voraussetzungen das Vorliegen einer Gefahr festgestellt werden soll. Aus dem Polizei- und Ordnungsrecht ist ein Gefahrenbegriff bekannt. Eine Gefahr liegt danach bei einem Zustand vor, der nach verständiger Beurteilung in absehbarer Zeit den Eintritt einer Störung der öffentlichen Sicherheit und Ordnung, insbesondere den Eintritt eines Schadens, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit erwarten lässt.

Übertragen auf die Gefahr eines Versorgungsmangels müsste ein Zustand vorliegen, bei dem die Behörde bei verständiger Beurteilung der Versorgungslage bezüglich eines Arzneimittels mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit erwartet, dass dieses der Bevölkerung in absehbarer Zeit nicht mehr zur Verfügung steht und dadurch Gesundheitsschäden zu erwarten wären. Diese Einschätzung kann nach unserer Ansicht die zuständige Behörde nicht allein treffen. Vorstellbar ist beispielsweise bei Arzneimittelherstellern, die europaweit produzieren und herstellen, dass Lagerbestände auch außerhalb des Geltungsbereiches des AMG bestehen, die aber für die Versorgung der deutschen Bürger vorgesehen sind. Es wäre daher eine Klarstellung in der Norm erforderlich, dass eine Gefahr erst anzunehmen ist, wenn nach pflichtgemäßer Anhörung des betroffenen pharmazeutischen Unternehmens festgestellt werden konnte, dass die Versorgung mit einem Arzneimittel alsbald nicht mehr gewährleistet ist, obwohl ein entsprechender Bedarf zu erwarten ist. Die grundsätzliche Verpflichtung der Behörde, den Betroffenen nach § 28 Abs. 1 VwVfG anzuhören, genügt an dieser Stelle nicht, weil die Behörde sich, ohne die tatsächliche Versorgungslage zu kennen, vorschnell auf die Ausnahmen des § 28 Abs. 2 VwVfG zurückziehen könnte (z.B. Eilbedürftigkeit). Nach obigen Ausführungen kann eine Erhebung über die Versorgungslage bezüglich eines Arzneimittels aber gerade nicht ohne das produzierende Unternehmen getroffen werden.

Ebenfalls begrüßenswert wäre eine Regelung in § 52b AMG, in welchem geografischen Gebiet die Gefahr eines Versorgungsmangels gegeben sein muss. Vorstellbar ist, wie bereits erwähnt, dass pharmazeutische Unternehmer gerade im Hinblick auf ihre Warenverkehrsfreiheit europaweit agieren und dementsprechend auch Lager- und Produktionsstätten europaweit nutzen.

Arzneimittel

Des Weiteren soll es für die Anordnungsbefugnis nach § 52b Abs. 5 AMG (E) genügen, wenn die Versorgung für lediglich *ein Arzneimittel* gefährdet sei. Daraus wäre abzuleiten, dass ein Versorgungsmangel für jedes verkehrsfähige Arzneimittel die zuständige Behörde zu entsprechenden Anordnungen berechtigen würde. Das ist vor dem Hintergrund der möglichen Maßnahmen (Erhöhung der Lagerbestände, Ausweitung der Produktionskapazitäten, Belieferungsanordnung) unverhältnismäßig, wenn allein die Gefahr eines Versorgungsmangels für ein Arzneimittel besteht, dessen Anwendungsgebiete lebensbedrohliche oder schwere Krankheiten nicht umfassen.

Der vfa schlägt vor, die Anordnungsbefugnis der Behörde auf die Gefahr eines Versorgungsmangels für Arzneimittel zu beschränken, die für die Vorbeugung oder Behandlung lebensbedrohlicher Krankheiten zugelassen sind. Zur Klarstellung ist die Anordnungsbefugnis ebenfalls auf nicht substituierbare Arzneimittel einzuschränken. Denn bei Arzneimitteln mit identischem Wirkstoff kann ein Versorgungsmangel überhaupt erst entstehen, wenn für jedes der untereinander substituierbaren Arzneimittel ein Versorgungsmangel droht.

Unverhältnismäßigkeit der Maßnahmen

Die jetzige Formulierung lässt weitgehende Maßnahmen zu. In der Gesetzesbegründung werden als Maßnahmen der zuständigen Behörde beispielsweise Anordnungen in Betracht gezogen, kurzzeitig die Lagerbestände für das betreffende Arzneimittel zu erhöhen, Produktionskapazitäten auszuweiten oder bestimmte vollversorgende Großhandlungen und Apotheken nach den Vorgaben der zuständigen Behörde vorrangig zu beliefern.

In der Regel sind Herstellungs- und Lagerstätten so ausgelegt, dass sie mit möglichst hoher Auslastung betrieben werden. Insbesondere die Erhöhung von Lagerkapazitäten und die Ausweitung von Produktionskapazitäten erfordern zumeist einen längeren Vorlauf. Eingriffe von solcher Tragweite müssen daher das letzte Mittel bleiben und müssen mit einer konkreten Gefährdung der öffentlichen Gesundheit begründet werden können. Das kann aber nur der Fall sein, wenn die Anordnung der zuständigen Behörde Arzneimittel betrifft, die für die Vorbeugung oder Behandlung lebensbedrohlicher Krankheiten zugelassen sind. Anderenfalls wären die in der Gesetzesbegründung beispielhaft genannten Rechtsfolgemaßnahmen unverhältnismäßig, weil schon keine Erforderlichkeit für derartige Anordnungen vorhanden wäre.

Entschädigungsregel

Der Regelungsvorschlag ermächtigt zu Maßnahmen, die unter anderem eine zwangsweise Ausweitung der Produktionskapazitäten beinhalten könnten. Fraglich bleibt dabei, da zur Anordnung bereits die

Gefahr eines Versorgungsmangels genügt, wer das wirtschaftliche Risiko trägt, wenn die auf die Anordnung hin produzierten Arzneimittel für die Versorgung nicht gebraucht bzw. nicht abgenommen werden. Des Weiteren besteht das Risiko, wenn ein betroffener pharmazeutischer Unternehmer den behördlichen Anweisungen folgt, dass gleichzeitig andere vertragliche Verpflichtungen nicht erfüllt werden können, etwa weil bestimmte Produktionsstätten nicht wie ursprünglich geplant und vertraglich zugesichert genutzt werden können. In einer solchen Situation können dem Unternehmer durch Vertragsstrafen oder entgangene Geschäfte finanzielle Schäden entstehen. Zwar können in diesen Fällen u.U. staatshaftungsrechtliche Ansprüche der verpflichteten Personen nach enteignenden oder enteignungsgleichen Eingriffen gegenüber der zuständigen Behörde bestehen. Zur Erhöhung der Rechtssicherheit und vor dem Hintergrund der verfassungsrechtlichen Vorgaben aus Art. 14 Abs. 3 GG wäre jedoch die Einführung einer expliziten Entschädigungsregel, für das von der Anordnung betroffene Unternehmen und die Aufnahme einer Abnahmeverpflichtung im Umfang der auf Anordnung produzierten Menge in § 52b AMG zu begrüßen, wenn nicht gar verpflichtend.

§ 62 Abs. 5: Hier wird ein Katalog von Behördenmaßnahmen aufgeführt, der als ausschließlicher Leistungskatalog fehlinterpretiert werden könnte. Zur ordnungsgemäßen Wahrnehmung der Bewertung der Risiken durch die Bundesoberbehörde gehört auch die fortlaufende Bewertung aller der Behörde zur Kenntnis gebrachten sicherheitsrelevanten Informationen und nicht nur die Reduktion auf die Bewertung der Daten in der EudraVigilance Datenbank.

Deshalb wird vorgeschlagen, folgende Ergänzung in Nr. 3 vorzunehmen:

*„3. sie wertet Daten in der EudraVigilance-Datenbank **sowie alle ihr zur Kenntnis gebrachten sicherheitsrelevanten Informationen** aus, um zu ermitteln, ob es neue oder veränderte Risiken gibt und ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln davon beeinflusst wird.“*

§ 63b Abs. 2 Nr. 2: Hier wird in Nr. 2 der neue Sachverhalt aus Art. 104 Abs. 2 der Richtlinie 2001/83/EG zur Durchführung regelmäßiger Audits des Pharmakovigilanz-Systems durch den Inhaber der Zulassung selbst aufgenommen sowie die Maßgabe, dass die wichtigsten Ergebnisse in der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation zu vermerken und Maßnahmen zur Mängelbeseitigung zu treffen sind.

In der Richtlinie wird allerdings zudem darauf hingewiesen, dass nach Durchführung der vollständigen Mängelbeseitigung die Vermerke in

der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation gelöscht werden können.

Seite 19/37

Der vfa plädiert für eine 1:1-Umsetzung der europäischen Vorgaben und schlägt daher die folgende Ergänzung von § 63b Abs. 2 Nr. 2 vor:

*„2. sein Pharmakovigilanz-System angemessenen regelmäßigen Audits zu unterziehen, dabei hat er die wichtigsten Ergebnisse in seiner Pharmakovigilanz-Stammdokumentation zu vermerken und sicherzustellen, dass Maßnahmen zur Mängelbeseitigung erfolgen; **sobald die Maßnahmen zur Mängelbeseitigung vollständig durchgeführt sind, kann der Vermerk gelöscht werden,**“*

§ 63b: In **Abs. 2 Nr. 7** wird dem Zulassungsinhaber auferlegt, bei im Inland verschriebenen, abgegebenen oder verkauften biologischen Humanarzneimitteln beim Vorliegen eines Verdachtsfalls von Nebenwirkungen die betroffenen Arzneimittel klar zu identifizieren, wobei die Bezeichnung und die Chargenbezeichnung anzugeben sind.

Dieser Passus – den der vfa dem Sinne nach begrüßt – ist allerdings nicht sachgerecht umgesetzt worden: In Art. 102 e der Richtlinie 2001/83/EG ist ausdrücklich von sämtlichen biologischen Arzneimitteln die Rede. Bei der Umsetzung wird dagegen auf Anhang 1 Teil III der Richtlinie 2001/83/EG Bezug genommen, wodurch lediglich Plasmapräparate und Impfstoffe betroffen wären, nicht aber andere biologische Arzneimittel wie u. a. Heparine oder Arzneimittel mit rekombinant hergestellten Wirkstoffen, wie beispielsweise monoklonale Antikörper.

Daher schlägt der vfa die folgende Textänderung vor:

*„7. bei den biologischen Humanarzneimitteln nach Anhang 1 Teil III **I 3.2.1.1. Buchstabe b** der Richtlinie 2001/83/EG, die im Inland verschrieben, abgegeben oder verkauft werden und bei denen Berichte über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen vorliegen, die betroffenen Arzneimittel klar zu identifizieren, wobei die Bezeichnung und die Chargenbezeichnung, anzugeben ist.“*

Begründung: Der Zulassungsinhaber kann bei verschriebenen Biologika seiner neuen Verpflichtung nicht im erforderlichen Maße nachkommen. Denn es ist derzeit trotz der Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V nicht hinreichend sichergestellt, dass kein Austausch von Biologika, z. B. eines originären Biologikums durch ein Biosimilar oder von Biosimilars untereinander, durch den Apotheker ohne Einschaltung des verordnenden Arztes stattfindet.

In der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) ist nämlich in § 2 Abs. 1 Nr. 4 dem verschreibenden Arzt die Möglichkeit gegeben, auf der Verschreibung entweder die Bezeichnung des Arzneimittels oder des Wirkstoffes einschließlich der Stärke zu hinterlegen. Da zum Teil Wirkstoffname (INN) und Bezeichnung des biologischen Arzneimittels identisch oder zum Verwechseln ähnlich sind bzw. der Wirkstoffname einiger Biosimilars mit dem des Originalprodukts identisch ist, ist es möglich, dass ein Apotheker ein Biosimilar anstelle des eigentlich vom verschreibenden Arzt angedachten Originalpräparats (z.B. Erypo [Originalpräparat, Wirkstoff: Epoetin alfa] einerseits und Epoetin alfa Hexal [Biosimilar zu Erypo, Wirkstoff: Epoetin alfa] andererseits) an den Patienten abgibt. Da überdies beide Produkte denselben Wirkstoffnamen (INN) führen, besteht bei dessen alleiniger Angabe durch den Arzt die Gefahr, dass der Apotheker eine Austauschbarkeit annimmt, die aber tatsächlich bei Biologika bekanntermaßen aufgrund der Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V gerade nicht gegeben ist. Daher ist die Verschreibung mit Angabe der Bezeichnung des Arzneimittels von großer Wichtigkeit.

Damit einher können Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten gehen, wie nicht zuletzt die EMA in ihrem Report vom 07.01.2009 (Pharmacovigilance Working Party, EMA/816248/2009) feststellte. Die britische Arzneimittelbehörde MHRA verlangt beispielsweise seit 2008 von Ärzten bei der Verschreibung von Biologika den Handelsnamen zu verwenden, weil sonst nicht sichergestellt sei, dass keine Substitution eines Originalpräparats durch ein Biosimilar in der ausgebenden Apotheke stattfindet². Einige Hersteller haben auf Aufforderung oder mit Zustimmung der Behörden vor diesem Hintergrund in der Fachinformation als besonderen Warnhinweis hinterlegt, dass zur Rückverfolgbarkeit der Handelsname des gegebenen Präparats in der Patientenakte hinterlegt werden soll. Letztlich gibt diese Anforderung Art. 103 Buchstabe e der Richtlinie 2001/83/EG selbst vor, in dem als Bedingung für ein Pharmakovigilanzsystem bezüglich Biologika von den Mitgliedstaaten die Sicherstellung verlangt wird, dass der pharmazeutische Unternehmer zur Identifizierung des jeweiligen biologischen Arzneimittels dessen Name gem. Art. 1 Nr. 20 der Richtlinie 2001/83/EG und die Nummer der Herstellungsladung genau angibt.

Vor diesem nicht zuletzt arzneimittelsicherheitsrelevanten Hintergrund und zur Erfüllung der gesetzlich auferlegten Pharmakovigilanz-Verpflichtung aus § 63b Abs.2 Nr.7 AMG (E) ist aus Sicht des vfa folgende Anpassung der AMVV an diese Situation erforderlich. § 2 Abs. 1 Nr.4 AMVV wird wie folgt ergänzt:

„(1) Die Verschreibung muss enthalten:

1. (...)

² <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON084739>

4. Bezeichnung des Fertigarzneimittels oder des Wirkstoffes einschließlich der Stärke, **bei biologischen Humanarzneimitteln im Sinne des Anhang 1 Teil I 3.2.1.1 Buchstabe b der Richtlinie 2001/83/EG mindestens die Bezeichnung des Fertigarzneimittels, (...)**"

Seite 21/37

§ 63b Abs. 3: Bei den Mitteilungen von Informationen, die die Pharmakovigilanz betreffen, gibt es bislang keine Regelungen zu Fristen. Da unter diesen Passus z. B. auch Patienteninformationskarten mit Maßnahmen aus Risiko-Managementplänen fallen, sollte klargestellt werden, dass die Behörde den vorgeschlagenen Informationen im Falle von Informationen, die die Packungsbeilage ergänzen, innerhalb von 30 Tagen widersprochen haben muss. Andernfalls gilt der Text als genehmigt und kann umgesetzt werden.

§ 63i Abs. 7: Dieser Absatz gehört redaktionell eher in § 4 und sollte dort als eigenständiger Absatz 13a wie folgt eingefügt werden:

*„(13a) ~~Schwerwiegende unerwünschte Reaktion im Sinne der vorstehenden Vorschriften~~ **bei Blut- und Gewebezubereitungen** ist eine unbeabsichtigte Reaktion, einschließlich einer übertragbaren Krankheit, beim Spender oder Empfänger im Zusammenhang mit der Gewinnung von Gewebe oder Blut oder der Übertragung von Gewebe- oder Blutzubereitungen, die tödlich oder lebensbedrohend verläuft, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust zur Folge hat oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert oder zu einer Erkrankung führt oder diese verlängert.“*

§ 67 Abs. 3: Der erste Satz wird von den zuständigen Behörden der Bundesländer so interpretiert, dass alle nachträglichen Änderungen einer klinischen Prüfung den Behörden angezeigt werden müssen, z.B. Protokolländerungen, Änderungen der Qualitätsunterlagen usw. Dies ist ein beträchtlicher bürokratischer Aufwand für die Sponsoren klinischer Prüfungen.

Der durch den Referentenentwurf eingeführte Einschub *„Bei Betrieben und Einrichtungen, die Wirkstoffe herstellen, einführen oder sonst mit Ihnen Handel treiben, genügt jährlich eine Anzeige, sofern die Änderungen keine Auswirkungen auf die Qualität oder Sicherheit der Wirkstoffe haben können“* lässt den Schluss zu, dass sich der erste Satz nicht auf nachträgliche Änderungen im Rahmen einer klinischen Prüfung bezieht, sondern eher auf Änderungen in Betrieben und Einrichtungen. Hier wäre daher eine explizite Klarstellung, zumindest in der Begründung, wünschenswert.

Wenn sich der erste Satz nicht auf die Änderungen im Rahmen einer klinischen Prüfung beziehen, sollte dies entsprechend präzisiert werden.

Seite 22/37

Formulierungsvorschlag:

Der erste Satz in § 67 Abs. 3 sollte lauten:

„Nachträgliche Änderungen sind ebenfalls anzuzeigen, dies gilt nicht für nachträgliche Änderungen im Zusammenhang mit einer klinischen Prüfung.“

Die auf Basis des Referentenentwurfs vorgenommene Änderung des § 67 Abs. 3 AMG bliebe unverändert, es geht hier um eine einfache Klarstellung.

§ 67 Abs. 6: Der vfa sieht den Bedarf einer einheitlichen Sprachregelung im AMG - vgl. auch Anmerkungen zu § 4 Abs. 23 AMG. Dort ist bereits die „*nichtinterventionelle Prüfung mit Arzneimitteln*“ definiert. Diese Definition entspricht dem allgemeinen Verständnis einer Anwendungsbeobachtung. In der aktuellen Formulierung von § 67 Abs. 6 ist dagegen nur von „*Anwendungsbeobachtung*“ die Rede, ohne den Begriff klar zu definieren oder in einen Kontext mit der Definition in § 4 Abs. 23 zu setzen.

Der vfa plädiert vor diesem Hintergrund dringend dafür, durchgängig im AMG den Begriff „*nichtinterventionelle Prüfung mit Arzneimitteln*“ zu verwenden und somit zu einer einheitlichen und klaren Sprachregelung für diesen Bereich zu kommen. Weiterhin sollte der Kontext zu den Vorgaben in den §§ 63f und 63g AMG klarer herausgearbeitet werden.

Formulierungsvorschlag:

§ 67 Abs. 6 AMG sollte wie folgt lauten:

*„(6) Wer Untersuchungen durchführt, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, hat dies der zuständigen Bundesoberbehörde, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung sowie dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen unverzüglich anzuzeigen. Dabei sind Ort, Zeit, Ziel und Beobachtungsplan der **nichtinterventionellen Prüfung mit einem Arzneimittel** anzugeben sowie gegenüber der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen die beteiligten Ärzte namentlich zu benennen. Entschädigungen, die an Ärzte für ihre Beteiligung an Untersuchungen nach Satz 1 geleistet werden, sind nach ihrer Art und Höhe so zu bemessen, dass kein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel entsteht. Sofern beteiligte Ärzte*

Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringen, sind bei Anzeigen nach Satz 1 auch die Art und die Höhe der an sie geleisteten Entschädigungen anzugeben sowie jeweils eine Ausfertigung der mit ihnen geschlossenen Verträge zu übermitteln; hiervon sind Anzeigen gegenüber den zuständigen Bundesoberbehörden ausgenommen. Für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, sind die Anzeigen nach Satz 1 nur gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde zu erstatten. Die Sätze 1 bis 5 gelten nicht für nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen nach § 63f AMG oder angeordnete Unbedenklichkeitsprüfungen nach § 63g AMG."

Die im Referentenentwurf vorgesehene Ausweitung der Verpflichtung weg vom pharmazeutischen Unternehmer hin zum Durchführenden einer nichtinterventionellen Prüfung mit einem Arzneimittel, erfordert im Sinne einer Rechtssicherheit in § 146 eine klare Übergangsregelung für nichtinterventionelle Prüfungen mit einem Arzneimittel, die zum Tag des Inkrafttretens nicht von einem pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt werden.

§ 67 Abs. 7: *„Wer beabsichtigt, gewerbs- oder berufsmäßig Arzneimittel, die in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union zum Inverkehrbringen durch einen anderen pharmazeutischen Unternehmer zugelassen sind, erstmalig aus diesem Mitgliedstaat in den Geltungsbereich des Gesetzes zum Zweck des Inverkehrbringens im Geltungsbereich des Gesetzes zu verbringen, hat dies dem Inhaber der Zulassung vor der Aufnahme der Tätigkeit anzuzeigen.“*

Ergänzungsvorschlag für einen Satz 2:

„Satz 1 gilt nicht für Arzneimittel, die als Vergleichspräparate in klinischen Prüfungen eingesetzt werden.“

Begründung: Der Einsatz eines Vergleichspräparats in einer klinischen Prüfung gilt auch als Inverkehrbringen. Wenn anderen Unternehmen angezeigt werden muss, dass deren Präparate als Vergleichspräparate eingesetzt werden, kann und wird das die Durchführung von klinischen Prüfungen in Deutschland be- oder verhindern.

§ 73 Abs. 1b: Regelung der Einfuhr von Mustern potentiell gefälschter Arzneimittel

„Es ist verboten, gefälschte Arzneimittel oder gefälschte Wirkstoffe in den Geltungsbereich dieses Gesetzes zu verbringen. Die zuständige Behörde kann in begründeten Fällen, insbesondere zum Zwecke der Untersuchung oder Strafverfolgung, Ausnahmen zulassen.“

Abs. 2: *„Absatz 1 Satz 1 gilt nicht für Arzneimittel, die
1. im Einzelfall in geringen Mengen,...*

9a. von Inhabern einer Herstellungserlaubnis nach § 13 oder einer Einfuhrerlaubnis nach § 72 zum Zwecke der Untersuchung eingeführt werden; über diese sind Listen zu führen, die von der zuständigen Behörde eingesehen oder angefordert werden können."

Seite 24/37

Begründung: Die Ausnahmegenehmigungen wurden nach der Gesetzesänderung erteilt, aber die Meldeverpflichtungen, die die Überwachungsbehörden daraus ableiteten, erhöhen den administrativen Aufwand, ohne dass ein Nutzen erkennbar wäre.

Daher sollte die generelle Ausnahmegenehmigung zu Untersuchungszwecken (wieder) in das AMG eingeführt werden, die sich über Jahrzehnte bewährt hat. Die Behörde kann die Aufzeichnungen zu diesen Untersuchungen entweder im Rahmen der Routine-Inspektionen einsehen oder sie sich im Einzelfall anfordern. Dieser Prozess ist weniger administrativ und bietet die gleiche Sicherheit.

§ 97 Abs. 2 Nr. 22: Die Zuwiderhandlung gegen eine Anordnung nach § 52b Abs. 5 AMG (E) soll bußgeldbewehrt sein. Nach der Gesetzesbegründung soll dies der besseren Durchsetzung von vollziehbaren Anordnungen der zuständigen Behörde dienen. Anordnungen nach § 52b Abs. 5 AMG (E) würden dem Schutz der Bevölkerung von vermeidbaren Versorgungsmängeln mit Arzneimitteln dienen und müssten daher, sofern sie vollziehbar sind, auch mit dem nötigen Nachdruck unmittelbar durchgesetzt werden können.

Bußgeldverfahren finden im Anschluss an eine bußgeldbewehrte Handlung statt. Zwar geht von Bußgeldvorschriften ein Appelcharakter aus, ein bestimmtes Verhalten seitens der Adressaten der Vorschrift vorzunehmen. Jedoch kann durch die üblicherweise zeitliche Nachrangigkeit eine Anordnung zur Behebung des Versorgungsmanagements nicht mit der Bußgeldandrohung oder -festsetzung unmittelbar durchgesetzt werden, wie es in der Gesetzesbegründung anklingt. Dafür hält die Rechtsordnung vollstreckungsrechtliche Instrumente vor. Insofern kann die Bußgeldbewehrung in § 97 Abs. 2 Nr.22 AMG (E) nicht den in der Gesetzesbegründung angegebenen Zweck erfüllen und sollte gestrichen werden.

Zudem halten wir es angesichts der komplexen wirtschaftlichen, logistischen und medizinisch/pharmazeutischen Beurteilungsfragen bei der Feststellung eines Versorgungsmanagements als nicht zweck- und verhältnismäßig, die Verletzung entsprechender Pflichten mit Bußgeld zu bewehren. Insoweit sollte zunächst einmal das Funktionieren einer solchen Neuregelung – die aus unserer Sicht ohnehin nicht notwendig ist - beobachtet werden.

§ 97 Abs. 2: Nach Nr. 54 sollte folgende Nr. 55 eingefügt werden:
„55. entgegen § 73 Abs. 3 ein Fertigarzneimittel importiert, für das ein hinsichtlich des Wirkstoffs identisches und hinsichtlich der Wirkstärke vergleichbares Arzneimittel zur Verfügung steht,“

Seite 25/37

Begründung: Der Import in Deutschland nicht zugelassener Arzneimittel soll die Ausnahme bilden. Bislang wird das Zuwiderhandeln im Falle von Importen trotz Vorhandenseins entsprechender Zulassungen jedoch nicht geahndet. Die Vorschrift läuft damit ins Leere.

Anmerkung: Die Nummerierung müsste dementsprechend ab der derzeit im Entwurf enthaltenen Nummer 55 angepasst werden.

§ 145 Abs. 1 Satz 2: Die deutliche Ausweitung der Berichtsverpflichtungen ist nicht sachgerecht, und zudem ist die Begründung auch im Hinblick auf die Begründung des AMNOG und die „Bekanntmachung zur Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Prüfungen nach § 42b des Arzneimittelgesetzes“ (vom 03. August 2011) vollkommen inkonsistent.

Für Arzneimittel, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des AMNOG (1. Januar 2011) bereits zugelassen/für das Inverkehrbringen genehmigt waren, gilt die Übergangsvorschrift des § 145 AMG. Danach müssen die Ergebnisberichte über klinische Prüfungen vom pharmazeutischen Unternehmer nach § 42b Absatz 1 AMG oder vom Sponsor nach § 42b Absatz 2 AMG erstmals innerhalb von 18 Monaten nach Inkrafttreten der Regelung zu § 42b AMG veröffentlicht werden (d.h. bis spätestens 1. Juli 2012). Die Regelung gilt rückwirkend für alle klinischen Prüfungen, die den Anforderungen der Guten Klinischen Praxis der EU entsprechen mussten, die in der Richtlinie 2001/20/EG enthalten sind und im August 2004 in den §§ 40 bis 42 AMG und der GCP-Verordnung in nationales Recht umgesetzt wurden.

In der Begründung des AMNOG wurde in diesem Zusammenhang immer wieder auf die Regelungen in § 13 Abs. 9 GCP-V verwiesen, wonach dieser Vorgabe entsprechend bereits seit 6 August 2004 solche Berichte vorgelegt werden müssten – damit gilt dieser Bereich nur für klinische Prüfungen mit mindestens einem Prüfzentrum in Deutschland. Die Neuformulierung des § 145 im Referentenentwurf hat für die Zulassungsinhaber weitreichende Konsequenzen, da die Regelung des § 145 damit auf alle klinischen Prüfungen weltweit erfolgt. Dies wäre nur praktikabel, wenn damit zeitgleich eine deutliche Ausweitung der Frist im § 145 AMG erfolgen würde. Der in der Neuformulierung des § 145 im Referentenentwurf gewählte Zeitpunkt (04. August 2004) nimmt weiterhin Bezug auf das Inkrafttreten der GCP-V, erfasst aber nun alle klinischen Prüfungen – nicht nur die im Geltungsbereich der GCP-V erfassten. Dies ist nicht sachgerecht.

Dieser Neuansatz in § 145 AMG erfordert einen hohen bürokratischen Aufwand für die pharmazeutischen Unternehmen. Auch konnten in der Zeit seit 01.01.2011 (Inkrafttreten AMNOG) keinerlei Vorbereitungen auf diese massive Ausweitung der Vorgaben des § 145 AMG erfolgen – der ja eine Übergangsvorschrift zum 01. Juli 2012 enthält. In Anbetracht des Zeitrahmens des Gesetzgebungsverfahrens für das „Zweite Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ ist damit zu rechnen, dass die derzeit gültige Übergangsvorschrift in § 145 AMG bereits abgelaufen sein dürfte, wenn diese Neuregelung in Kraft tritt: Dies widerspricht dem Grundsatz, dass Gesetze vollziehbar sein müssen, insbesondere da die Nichteinhaltung der Vorgaben des § 42b AMG (in Verbindung mit § 145 AMG) bußgeldbewehrt ist.

Wir möchten dabei auch zu bedenken geben, dass diese Vorgaben nicht nur die pharmazeutische Industrie, sondern auch akademische Sponsoren treffen würden, die an internationalen klinischen Prüfungen beteiligt sind.

Auch möchten wir darauf hinweisen, dass über ein Jahr nach dem Inkrafttreten der Vorgaben in den §§ 42b und 145 AMG noch immer kein Portal für die Einrichtung seitens des DIMDI oder den Bundesoberbehörden zur Verfügung steht. Auch dies zeigt, dass diese neuerliche Ausweitung vor dem Hintergrund der aktuellen Situation wenig sachgerecht ist.

Zur Vermeidung dieser massiven Rechtsunsicherheit plädiert der vfa dringend für die Beibehaltung der derzeit gültigen Vorgaben des § 145 AMG!

§ 146 Abs. 1 und 2: Die Umsetzungsfristen sollten sich an der Veröffentlichung der Standardsätze und des schwarzen Symbols orientieren. Ohne diese Vorgaben können und dürfen die Firmen keine Änderungen durchführen.

*„(1) Arzneimittel, die sich am [einsetzen: Datum Tag des Inkrafttretens nach Artikel 15 Absatz 1] im Verkehr befinden und den Vorschriften der §§ 10 und 11 unterliegen, müssen ein Jahr nach der ersten auf den [einsetzen: Datum Tag **der Veröffentlichung des Symbols und des Standardsatzes nach Artikel 23 Abs. 5 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und der Bekanntmachung nach § 11 Abs. 1 Nr. 5]** folgenden Verlängerung der Zulassung oder Registrierung oder soweit sie von der Zulassung oder Registrierung freigestellt sind, zu dem in der Rechtsverordnung nach § 36 oder 39 genannten Zeitpunkt oder, soweit sie keiner Verlängerung bedürfen, am [einsetzen: Datum ein Jahr nach **der Veröffentlichung des Symbols und des Standardsatzes nach Artikel 23 Abs. 5 der***

Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und der Bekanntmachung nach § 11 Abs. 1 Nr. 5] vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechend den Vorschriften der §§ 10 und 11 in den Verkehr gebracht werden. Bis zu den jeweiligen Zeitpunkten nach Satz 1 dürfen Arzneimittel vom pharmazeutischen Unternehmer, nach diesen Zeitpunkten weiter von Groß- und Einzelhändlern mit einer Kennzeichnung und Packungsbeilage in den Verkehr gebracht werden, die den bis zum [einsetzen: Datum Tag **der Veröffentlichung des Symbols und des Standardsatzes nach Artikel 23 Abs. 5 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und der Bekanntmachung nach § 11 Abs. 1 Nr. 5]** geltenden Vorschriften entspricht.

(2) Der pharmazeutische Unternehmer hat für Fertigarzneimittel, die sich am [einsetzen: Datum Tag **der Veröffentlichung des Symbols und des Standardsatzes nach Artikel 23 Abs. 5 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und der Bekanntmachung nach § 11a Abs. 1 Nr. 10]** im Verkehr befinden, mit dem ersten nach dem [einsetzen: Datum Tag **der Veröffentlichung des Symbols und des Standardsatzes nach Artikel 23 Abs. 5 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und der Bekanntmachung nach § 11a Abs. 1 Nr. 10]**] gestellten Antrag auf Verlängerung der Zulassung der zuständigen Bundesoberbehörde den Wortlaut der Fachinformation vorzulegen, die § 11a entspricht; soweit diese Arzneimittel keiner Verlängerung bedürfen, gilt die Verpflichtung vom [einsetzen: Datum ein Jahr nach **der Veröffentlichung des Symbols und des Standardsatzes nach Artikel 23 Abs. 5 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und der Bekanntmachung nach § 11a Abs. 1 Nr. 10]**] an.

(2a) Arzneimittel, die sich am [einsetzen: Datum Tag des Inkrafttretens nach Artikel 15 Absatz 1] im Verkehr befinden und den Vorschriften der §§ 11 und 11a unterliegen, müssen zwei Jahre nach der ersten auf den [einsetzen: Datum Tag **der Veröffentlichung der Bekanntmachung nach § 11 Abs. 1 Nr. 5 und der Bekanntmachung nach § 11a Abs. 1 Nr. 10]**] folgenden Verlängerung der Zulassung oder Registrierung oder soweit sie von der Zulassung oder Registrierung freigestellt sind, zu dem in der Rechtsverordnung nach § 36 oder 39 genannten Zeitpunkt oder, soweit sie keiner Verlängerung bedürfen, am [einsetzen: Datum zwei Jahre nach **der Veröffentlichung der Bekanntmachung nach § 11 Abs. 1 Nr. 5 und der Bekanntmachung nach § 11a Abs. 1 Nr. 10]**] vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechend den Vorschriften der §§ 11 und 11a in den Verkehr gebracht werden. Bis zu den jeweiligen Zeitpunkten nach Satz 1 dürfen Arzneimittel vom pharmazeutischen Unternehmer, nach diesen Zeitpunkten weiter von Groß- und Einzelhändlern mit einer Kennzeichnung und Packungsbeilage in den Verkehr gebracht werden, die den bis zum [einsetzen: Datum Tag **der Veröffentlichung der Bekanntmachung nach § 11 Abs. 1 Nr. 5 und der Bekanntmachung nach § 11a Abs. 1 Nr. 10]**] geltenden Vorschriften entspricht."

Um zu gewährleisten, dass sämtliche Änderungen an Arzneimitteln, die der zusätzlichen Überwachung unterliegen, in einem Schritt vollzogen werden können, sollte bei diesen Arzneimitteln die Frist erst einsetzen, wenn sowohl der Standardsatz zur verstärkten Überwachung/ Symbol als auch der Standardsatz zur Aufforderung zu Meldungen von Patienten bzw. Angehörigen der Gesundheitsberufen festgelegt wurden.

Bei allen anderen Arzneimittel, bei denen nur der Standardsatz zur Aufforderung zu Meldungen von Patienten bzw. Angehörigen der Gesundheitsberufen einzufügen ist, könnte eine längere Frist gewährt werden, da diese Änderung nicht sicherheitsrelevant ist. Da aber ALLE Arzneimittel von dieser Änderung betroffen sind, würde eine zu kurze Übergangsfrist zu Bearbeitungsproblemen sowohl bei den Bundesoberbehörden als auch den Firmen führen. Das Austauschen von Packungsbeilagen ist nur ab einem bestimmten Packungspreis wirtschaftlich vertretbar. Unterhalb dieser Grenze werden die Arzneimittel vernichtet und neu produziert. Auch aus diesen Umweltgesichtspunkten sollte die Übergangsfrist so gewählt werden, dass ein Umpacken auch bei Arzneimitteln mit geringem Bedarf möglichst vermieden wird.

§ 146 Abs. 5a (neu): Sobald die volle Funktionsfähigkeit der EudraVigilance Datenbank gegeben sein wird, werden die Berichtspflichten für die Inhaber der Zulassung laut § 63c Abs. 2 auf nicht schwerwiegende Nebenwirkungen erweitert. Dies beinhaltet auch nicht schwerwiegende Nebenwirkungen aus nichtinterventionellen Prüfungen.

Artikel 2 des Referentenentwurfs sieht zwar eine Übergangsfrist von 6 Monaten für die erweiterten Meldeverpflichtungen vor. Jedoch ist nicht geregelt, wie mit nichtinterventionellen Prüfungen verfahren werden soll, die zum Zeitpunkt der Feststellung der vollen Funktionsfähigkeit der EudraVigilance Datenbank bereits durchgeführt werden und für die bis zu diesem Zeitpunkt keine nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen gemeldet werden müssen.

Daher fordert der vfa, dass die erweiterten Meldeverpflichtungen nur für die nichtinterventionellen Prüfungen anzuwenden sind, die ab dem Zeitpunkt der Feststellung der vollen Funktionsfähigkeit der Datenbank begonnen werden. Dies sollte als ein neuer Absatz 5a ergänzt werden.

§ 146 Abs. 5b (neu): In § 63d Abs. 2 ist vorgesehen, dass die Übermittlung der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte (PSURs) an die Bundesoberbehörden elektronisch zu erfolgen hat.

Dies begrüßt der vfa. Eine Festlegung des elektronischen Formats ist jedoch bisher nicht erfolgt.

Seite 29/37

Daher fordert der vfa als einen neuen Absatz 5b eine Übergangsfrist von einem Jahr einzufügen, damit die Zulassungsinhaber ausreichend Zeit haben, um ihr System auf das dann geforderte elektronische Format umzustellen bzw. anzupassen.

§ 146 Abs. 6a (neu):

Wie bereits im Kommentar des vfa zu § 67 Abs. 6 dargelegt, erfordert die im Referentenentwurf vorgesehene Ausweitung der Verpflichtung weg vom pharmazeutischen Unternehmer hin zum Durchführenden einer nichtinterventionellen Prüfung mit einem Arzneimittel, im Sinne einer Rechtssicherheit in § 146 eine klare Übergangsregelung für nichtinterventionelle Prüfungen mit einem Arzneimittel, die zum Tag des Inkrafttretens nicht von einem pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt werden. Diese sollte als § 146 Abs. 6a eingeführt werden.

§ 146 Abs. 10 iVm § 94 Abs. 1:

Mit der Erweiterung des § 94 Abs. 1 AMG (E) auf Rückversicherungsunternehmen soll sichergestellt werden, dass der Erstversicherer das Risiko nur an solche Rückversicherungsunternehmen abgeben darf, die ihren Sitz in der EU, im EWR bzw. in einem Staat haben, dessen Solvabilitätssysteme für Rückversicherungstätigkeiten von Unternehmen von der Europäischen Kommission als gleichwertig anerkannt sind. Mit der begleitenden Übergangsregelung in § 146 Abs. 10 soll den Versicherungsunternehmen die Möglichkeit gegeben werden, bestehende Rückversicherungsverträge auf Rückversicherungsunternehmen nach § 94 umzustellen.

Der vfa begrüßt die gesetzliche Festlegung von Bedingungen für Rückversicherer im Rahmen der Deckungsvorsorge nach § 94 AMG anhand der Solvency II-Vorgaben.

Allein die **zeitliche Umsetzung** mit der Übergangsfrist in § 146 Abs. 10 AMG (E) ist **problematisch**. Es kann aufgrund eines von der Europäischen Kommission veröffentlichten Briefes vom 22.11.2011 (Ref. Ares(2011)1248393 - 22/11/2011) an die Europäische Aufsichtsbehörde für das Versicherungswesen und die betriebliche Altersversorgung (EIOPA) derzeit davon ausgegangen werden, dass die in § 94 Abs.1 S.3 Nr.1 AMG (E) erwähnten Berichte der Europäischen Kommission zur Anerkennung von Drittstaaten im Hinblick auf die Anforderungen von Solvency II wahrscheinlich erst innerhalb der ersten Jahreshälfte 2013 allein für die Schweiz, Bermuda und Japan vorliegen. Für 16 weitere, namentlich nicht genannte Staaten wird ein

Bericht der Europäischen Kommission für Mitte 2013 in Aussicht gestellt, wenn die EIOPA rechtzeitig die notwendigen Untersuchungen vorgenommen hat. Mit Jahresbeginn 2013 würde also jede AMG-Police, deren Rückversicherung einen Sitz außerhalb der EU bzw. EWR hat, die Voraussetzungen von § 94 AMG (E) nicht mehr erfüllen. Vor dem Hintergrund des Informationsschreibens der Europäischen Kommission können die neuen Bedingungen in § 94 AMG (E) mit ihrer Geltung noch nicht erfüllt werden. Es könnte also der Fall eintreten, dass ein Rückversicherer für einen bestimmten Zeitraum nicht mehr als solcher in Frage kommt, obwohl sich nach einem Bericht der Europäischen Kommission später herausstellt, dass der Staat des Sitzes des Rückversicherers die Bedingungen von Solvency II erfüllt.

Daher schlägt der vfa vor, die **Übergangsfrist in § 146 Abs. 10 AMG (E)** angemessen zu **verlängern**. Die Bundesregierung sollte zur genauen Bestimmung des Inkrafttretens der erweiterten Anforderungen an die Rückversicherer in § 94 Abs. 1 AMG (E) von der Europäischen Kommission in Erfahrung bringen, ab wann mit den in der Norm benannten Länderberichten und der entsprechend erweiterten Liste der relevanten Länder gerechnet werden kann. In Abhängigkeit davon sollte eine Übergangsfrist bestimmt werden, die es den betroffenen Unternehmen ermöglicht, im Falle eines Rückversicherers mit Sitz außerhalb der EU bzw. des EWR und Vorliegen eines Länderberichtes, dessen Rückversicherung anzupassen.

Da aber selbst die Europäische Kommission ausweislich ihres Briefes an die EIOPA vom 22.11.2011 (Ref. Ares(2011)1248393 - 22/11/2011) derzeit nicht sicher ist, wann sie tatsächlich Länderberichte im Sinne des Art. 172 der Richtlinie 2009/138/EG zu einer Mehrzahl von Staaten veröffentlichen wird, sollte die Übergangsfrist **mindestens bis zum 01.01.2014** verlängert werden.

Artikel 2: WEITERE ÄNDERUNGEN DES ARZNEIMITTELGESETZES

§ 63d Abs. 2:

Die EMA wird aufgrund von Artikel 25a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein Datenarchiv für die regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte (PSURs) einrichten.

Der Inhaber der Zulassung hat laut Art. 107b Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG die PSURs elektronisch NUR an dieses Datenarchiv der EMA zu übermitteln. In Abs. 3 des Artikels wird explizit darauf hingewiesen, dass die EMA u. a. den nationalen Behörden der Mitgliedstaaten auch PSURs von den Arzneimitteln zur Verfügung stellt, die nur in einem Mitgliedstaat genehmigt worden sind.

Als Übergangsbestimmung, bis die volle Funktionsfähigkeit des Datenarchivs gegeben ist, ist laut Art. 2 Abs. 7, 2. Unterabsatz der Änderungs-Richtlinie 2010/84/EU vorgesehen, dass die Inhaber der Zulassung die PSURs den Mitgliedstaaten übermitteln, in denen das Arzneimittel zugelassen ist. Dies ist aber nur als Übergangsbestimmung vorgesehen; ab voller Funktionsfähigkeit sollen alle PSURs nur noch an die EMA übermittelt werden.

Daher fordert der vfa eine 1:1-Übertragung der Vorgaben der Richtlinie und dass damit § 63b Abs. 2, wie folgt zu ändern ist:

*„(...) 2. bei Arzneimitteln, die vor dem [einsetzen: Datum Tag des Inkrafttretens nach Artikel 15 Absatz 1] zugelassen wurden, und bei denen Vorlagefrequenz und -termine nicht in der Zulassung festgelegt sind, an die ~~zuständige Bundesoberbehörde~~ **Europäische Arzneimittel-Agentur***

*3. bei Arzneimitteln, die nur im Inland zugelassen wurden und bei denen nicht nach Artikel 107c Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG Vorlagefrequenz und -termine in der Zulassung festgelegt sind, an die ~~zuständige Bundesoberbehörde~~ **Europäische Arzneimittel-Agentur.**“*

Artikel 7 – BETRIEBSVERORDNUNG FÜR ARZNEIMITTELGROSSHANDELSBETRIEBE

§ 4a Abs 2 Nr. 5 AM-HandelsV:

Ob es ein umfassendes „track&trace“-System oder – wie von den Pharmavereinigungen und Beteiligten der Handelskette gefordert – ein „end-to-end“-System geben wird, soll die Europäische Kommission im entsprechenden „delegated act“ festlegen. Um zu vermeiden, dass der hier vorgesehene Passus als Vorentscheidung für eine „end-to-end“-Lösung missinterpretiert werden könnte, sollte die Nr. 5 wie folgt lauten:

„5. gemäß den Anforderungen der in Art. 54a Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG genannten delegierten Rechtsakte die bei bestimmten Arzneimitteln ...“

§ 9 Abs. 3 Nr. 3: „Über jeden Verdacht einer Arzneimittelfälschung sind die zuständige Behörde und der jeweilige Zulassungsinhaber unverzüglich zu informieren.“

Durch die Meldeverpflichtungen des Stufenplanbeauftragten wird gewährleistet, dass begründete Verdachtsfälle an die zuständige Behörde gemeldet werden. Meldungen bloßer Verdachtsfälle, die schnell

entkräftet werden können, würden zu erhöhtem Aufwand bei allen Beteiligten führen, ohne zusätzlich zur Sicherheit des Arzneimittelverkehrs beizutragen.

Seite 32/37

Änderungsvorschlag: „Über jeden **begründeten** Verdacht einer Arzneimittelfälschung sind die zuständige Behörde und der jeweilige Zulassungsinhaber unverzüglich zu informieren.“

Artikel 8 – GCP-VERORDNUNG

Damit der Studienstandort Deutschland weiter gestärkt wird, sollten über die bereits im Referentenentwurf vorgesehenen Änderungen der GCP-Verordnung (GCP-V) auch Probleme bei der Planung und Durchführung, insbesondere von multizentrischen und multinationalen klinischen Studien in Deutschland angegangen werden.

Dabei sollten auch die nach Inkrafttreten der GCP-V in 2004 verabschiedeten EU-Richtlinien und Regularien zumindest in die Präambel einer revidierten GCP-V aufgenommen werden, damit die EU-rechtlichen Vorgaben umfassend wiedergegeben sind und hiermit auch ein Beitrag zur EU-weiten Harmonisierung der Vorgaben zu klinischen Prüfungen geleistet wird.

- § 3 - Begriffsbestimmungen

§ 3 Abs. 7 GCP-V: Der vfa schlägt vor, die Definition „Nebenwirkung“ dahingehend zu präzisieren, dass eine Nebenwirkung aus der Anwendung eines Prüfpräparats nur dann vorliegen kann, wenn eine Kausalität mit dem Prüfpräparat gegeben ist. Diese Anpassung wäre auch im Sinne einer Klarstellung der bereits seit 2010 im AMG gegebenen Vorgaben und der aktuellen Anpassung der GCP-V im Referentenentwurf.

Formulierungsvorschlag:

§ 3 Abs. 7 GCP-V sollte wie folgt lauten:

„(7) Nebenwirkung ist ein unerwünschtes Ereignis, bei dem ein kausaler Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und der Anwendung des Prüfpräparates gegeben ist.“

Auch die Konsultationsgruppe zu klinischen Prüfungen - bestehend aus Vertretern der Bundesoberbehörden, Ethik-Kommissionen und Verbänden - unterstützt diese Änderung. Wichtig ist dabei, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen der Anwendung der Prüfmedikation und den beobachteten, unerwünschten Ereignissen gibt. Dies würde zur Reduktion von Meldungen beitragen, welche durch die

vorgesehenen Anpassungen des § 13 GCP-V auch aktuell bereits vom BMG beabsichtigt sind, ohne die Patientensicherheit zu gefährden.

Seite 33/37

- **§ 5 – Kennzeichnung**

Die Formulierung in § 5 Abs. 2 GCP-V weicht von der Formulierung auf EU-Ebene ab. In Annex 13 der „EU-Guideline to Good Manufacturing Practice for Investigational Medicinal Products“ ist für die Kennzeichnung von Prüfpräparaten in Nr. 26a festgehalten:

*"(a) name, address and telephone number of the sponsor, contract research organisation **or** investigator (the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding);"*

In § 5 Abs. 2 Nr.1 und Nr. 2 GCP-V ist dagegen in der Formulierung ein "und" zu finden. Damit weicht die Regelung in Deutschland von den Ansätzen auf EU-Ebene ab. Im Sinne einer Harmonisierung der Vorgaben auf EU-Ebene und zur Vereinfachung bei der Durchführung internationaler, multizentrischer klinischer Prüfungen sollte die GCP-V in diesem Punkt angepasst werden.

Formulierungsvorschlag:

§ 5 Abs. 2 Nr.1 und Nr. 2 GCP-V sollten wie folgt lauten:

*„(1) Name oder Firma und Anschrift des Sponsors oder die seines Auftragnehmers (CRO),
(2) Telefonnummer des Sponsors oder die seines Auftragnehmers (CRO), sofern die Telefonnummern nicht in einem Begleitdokument aufgeführt sind, das der betroffenen Person auszuhändigen ist,"*

Die Angabe des Prüfers ist nach den Vorgaben des Annex 13 ebenfalls möglich, hat in der Praxis der Kennzeichnung von Prüfpräparaten aber keine praktische Relevanz. Prinzipiell wäre die 1:1-Übernahme der Vorgaben aus dem Annex 13 aber möglich, der Formulierungsvorschlag könnte entsprechend ergänzt werden.

- **§ 5 – Kennzeichnung von Blistern**

Durch die Formulierung in § 5 Abs. 4 Satz 1 GCP-V wird durch einen Verweis auf § 5 Abs. 2 Nr. 1 zwingend vorgeschrieben, dass auch auf Blistern stets nicht nur der Name, sondern auch die volle Anschrift des Sponsors - und sofern an der Studie beteiligt auch des CRO - anzugeben ist (siehe vorherigen Änderungsvorschlag des vfa). Diese Regelung bereitet in der Praxis erhebliche Probleme, wenn bei internationalen Studien nationale Firmen als Sponsoren fungieren, was häufig üblich ist. Dies vereitelt dann eine einheitliche Herstellung der Blister und führt dadurch zu erheblichem Mehraufwand bei multizentrischen klinischen Prüfungen in verschiedenen Ländern.

Aus Sicht des vfa sollte daher eine Anpassung von § 5 Abs. 4 dahingehend erfolgen, dass die Angabe der Adresse auf Blistern entbehrlich ist. Dies könnte durch eine „Kann-Vorschrift“ erreicht werden. Für diese Regelung spricht vor allem, dass auch im Annex 13, die die EU-rechtliche Grundlage dieser Regelung darstellt, die Angabe der Adresse auf Blistern explizit nicht gefordert wird.

Formulierungsvorschlag:

§ 5 Abs. 4 GCP-V sollte wie folgt lauten:

„(5) Durchdrückpackungen sind mit den Angaben nach Absatz 2 Satz 1 Nr. 1, 3, 4, 7, 10 und 12 zu versehen, die Angabe der Anschrift des Sponsors und seines Auftragnehmers (CRO) nach Absatz 2 Satz 1 Nr. 1 kann entfallen. Die Angabe nach Absatz 2 Satz 1 Nr. 7 kann bei festen oralen Darreichungsformen entfallen. Absatz 2 Satz 3 gilt entsprechend.“

- **§ 7 – Antragstellung**

Mit der im Referentenentwurf in § 42 Abs. 3 AMG vorgesehenen Anpassung – Einreichung von Unterlagen auf elektronischen Speichermedien – sollte auch eine Anpassung in der GCP-V erfolgen. Der allgemeine Antragsprozess und der Umfang der einzureichenden Unterlagen sollten klar und eindeutig in der GCP-V festgelegt sein und kongruent zur Regelung im AMG ausgestaltet sein.

Formulierungsvorschlag:

§ 7 Abs. 1 GCP-V sollte wie folgt gefasst werden:

„Der Sponsor reicht auf elektronischen Speichermedien bei der für das zu testende Prüfpräparat zuständigen Bundesoberbehörde einen Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung und bei der zuständigen Ethik-Kommission einen Antrag auf zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung ein. Die dem Antrag beizufügenden Unterlagen können in deutscher oder in englischer Sprache abgefasst sein, soweit im Folgenden nichts anderes bestimmt ist. Bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle erfolgen, erhält jede weitere nach Landesrecht für einen Prüfer zuständige Ethik-Kommission (beteiligte Ethik-Kommission) zeitgleich eine Kopie des Antrags und der Unterlagen auf elektronischen Speichermedien. Die nach § 42 Abs. 1 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes zuständige Ethik-Kommission ist federführend für die Bearbeitung.“

- **§ 7 Änderungsbedarf aufgrund der EG-Verordnung zu Kinderarzneimitteln:**

Vertreter der Bundesoberbehörden, der Ethik-Kommissionen und des vfa haben bereits in der Vergangenheit darauf hingewiesen, dass die

rechtlichen Rahmenbedingungen des AMG und der GCP-V an die Regelungen der EG-Verordnung zu Kinderarzneimitteln (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006) angepasst werden sollten. Im Hinblick auf die Vorgaben des Artikels 41 der EG-Verordnung zu Kinderarzneimitteln sollte daher auch aus Sicht des vfa § 7 Abs. 2 GCP-V um die Vorlage des pädiatrischen Prüfkonzepts bei Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen ergänzt werden.

Formulierungsvorschlag:

Der § 7 Abs. 2 GCP-V sollte wie durch Einführung einer neuen Nummer 16 ergänzt werden:

„16. Vorlage des nach den Vorgaben der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel von der Europäischen Zulassungsagentur genehmigten pädiatrischen Prüfkonzepts (PIP), sofern die betreffende klinische Prüfung im Rahmen eines solchen PIP durchgeführt wird.“

- **§ 7 Teilnahme an klinischen Prüfungen:**

Weiterhin ist es allgemein akzeptierter Standard, dass Probanden bzw. Patienten nicht parallel an mehreren klinischen Prüfungen teilnehmen sollen. Diese Forderung kommt in § 7 Abs. 3 Nr. 11 zum Ausdruck, wonach der Sponsor die Verfahrensweise zur Verhinderung der gleichzeitigen Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen oder Forschungsprojekten beschreiben soll.

In einzelnen Indikationsgebieten wie der Onkologie bzw. bei HIV/AIDS-Erkrankungen mit intensiver Forschungsaktivität kann die Einbeziehung betroffener Personen ohne therapeutische Optionen in mehrere parallele Forschungsprojekte jedoch sinnvoll und ethisch vertretbar sein. Beispiele hierfür sind HIV-Kombinationsregimes mit zwei Substanzen in Phase III, Transplantationsstudien oder onkologische Studien mit zusätzlicher Untersuchung einer Entwicklungssubstanz, z. B. eines Antimykotikums, im Rahmen einer Therapieoptimierungsstudie oder eines sonstigen Forschungsprojekts.

Formulierungsvorschlag:

§ 7 Abs. 3 Nr. 11 sollte wie folgt gefasst werden:

„11. Beschreibung der vorgesehenen Verfahrensweise, mit der im Regelfall verhindert werden soll, dass betroffene Personen gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder Forschungsprojekten teilnehmen oder vor Ablauf einer erforderlichen Karenzzeit an der klinischen Prüfung teilnehmen; Ausnahmen sind unter Beachtung des Versicherungsschutzes der betroffenen Person entsprechend zu begründen,“

- **§ 7 Benennung der zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten**

Die in § 7 Abs. 4 Nr. 4 GCP-V im zweiten Halbsatz geforderte Auflistung der „... Bezeichnungen und Anschriften der zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in denen die klinische Prüfung durchgeführt wird ...“, ist nach Erfahrung unserer Mitgliedsunternehmen wegen der Parallelität der lokalen Antragsverfahren und der Vielzahl der unterschiedlichen zuständigen lokalen Behörden (z. B. in Deutschland und Belgien zwei Oberbehörden, in Italien zahlreiche lokale Behörden) nur mit hohem administrativem Aufwand zu erfüllen.

Ausreichend wäre nach Ansicht des vfa eine Auflistung der an der Studie in der EU teilnehmenden Länder und Mitteilung der ggf. bereits vorliegenden Entscheidungen. Die genauen Bezeichnungen und Adressen könnten von den Behörden bei Bedarf einfacher aus der EudraCT-Datenbank oder sonstigen einschlägigen Quellen entnommen werden.

Formulierungsvorschlag:

§ 7 Abs. 4 Nr. 4 sollte wie folgt gefasst werden:

„4. Bezeichnung und Anschrift der nach § 42 Abs. 1 Satz 1 und 2 des Arzneimittelgesetzes zuständigen Ethik-Kommission und Benennung anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in denen die klinische Prüfung durchgeführt wird.“

- **§ 12 – Missverständliche Übersetzung in § 12 Abs. 6**

Die deutsche Übersetzung der EU-Richtlinie 2001/20/EG zur Berichtspflicht von Todesfällen („im Falle des festgestellten Todes“) ist missverständlich und sollte in der GCP-V korrigiert werden.

Änderungsbedarf

§ 12 Abs. 6 Satz 1 sollte geändert werden in:

„Im Fall des Todes eines Prüfungsteilnehmers stellt der Prüfer auf Nachfrage dem Sponsor, der zuständigen Ethik-Kommission, bei multizentrischen Studien auch der beteiligten Ethik-Kommission sowie der zuständigen Bundesoberbehörde alle für die Erfüllung ihrer Aufgaben erforderlichen zusätzlichen Auskünfte zur Verfügung.“

**Artikel 10 – ARZNEIMITTEL- UND WIRKSTOFFHERSTELLUNGS-
VERORDNUNG**

Seite 37/37

§19 AMWHV: „Der oder die Stufenplanbeauftragte hat die zuständige Behörde über jeden Mangel, der zu einem Rückruf oder zu einer ungewöhnlichen Einschränkung des Vertriebs führen könnte, unverzüglich zu unterrichten und dabei auch mitzuteilen, in welche Staaten das Arzneimittel verbracht oder ausgeführt wurde. ~~Darüber hinaus ist die Behörde auch über jeden begründeten Verdacht einer Arzneimittelfälschung unverzüglich zu unterrichten.~~“

Änderungsvorschlag:

Satz 2 sollte wie folgt formuliert werden:

„Darüber hinaus ist die Behörde auch über jeden **begründeten** Verdacht einer Arzneimittel- oder Wirkstofffälschung unverzüglich zu unterrichten; bei Arzneimitteln ist auch der Inhaber der Zulassung zu unterrichten.“

Anmerkung: Für die in der AMWHV enthaltene Meldeverpflichtung von Fälschungsverdachtsfällen durch den Stufenplanbeauftragten fehlt ein wichtiges Merkmal, nämlich der „begründete“ Verdacht. Anderenfalls würden unnötigerweise Verdachtsfälle, die sich später als unberechtigt herausstellen, gemeldet werden müssen, mit dem damit für alle Beteiligten verbundenem Aufwand.

Artikel 15

Absatz 5 sollte um folgenden Satz 2 ergänzt werden:

„(...) § 63c Absatz 2 Satz 1 Nr. 2 in der durch diesen Absatz bestimmten Fassung findet keine Anwendung auf Unbedenklichkeitsstudien, Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung und Untersuchungen gemäß § 67 Absatz 6, die vor Inkrafttreten des Artikels 2 begonnen wurden.“

Begründung: Es ist nicht sinnvoll, während der Dauer bereits begonnener Studien der beschriebenen Art die Regeln für das beschleunigte Berichten von Verdachtsfällen zu ändern, da dies hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit zu unausgewogenen Zwischenergebnissen und falschen Schlussfolgerungen führen kann. Deswegen sollte auch hier von vornherein eine explizite Übergangsregelung geschaffen werden.

06. Januar 2012