

**Robert-Koch-Platz 4
10115 Berlin
Telefon 030-27909-0
www.bpi.de**

**Telefon: 030/27 909 112
Telefax: 030/27 909 361
E-Mail: tporstner@bpi.de
Zeichen: Sr/tp /JM
Datum: 21. Januar.2004**

**(13) Ausschuss für Gesundheit
und Soziale Sicherung
Ausschussdrucksache
0440
vom 21.01.04

15. Wahlperiode**

**Vorläufige Stellungnahme
des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.
zum**

Gesetzentwurf der Bundesregierung "Entwurf eines
Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes"
- BT-Drs. 15/2109 -

Stand: 21. 01. 2004

A. Grundsätzliche Stellungnahme

Insgesamt ist festzuhalten, dass sich durch die vorgelegte 12. Novellierung des Arzneimittelgesetzes die Bedingungen für die Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln, wie auch die Bedingungen für die pharmazeutische Industrie z. B. durch die sachwidrige Ausweitung des Wirkstoffbegriffs in z. B. § 4 Abs. 19 AMG-E erheblich verschlechtern werden.

Die vorgesehenen Regelungen erhöhen für die pharmazeutischen Unternehmer die bürokratischen Anforderungen maßgeblich. Dabei werden die Möglichkeiten des europäischen Rechts für Vereinfachungen leider nicht hinreichend genutzt. Gegenüber den Firmen in anderen Mitgliedstaaten werden daher deutsche Unternehmer unnötig mit hohen Personal- und Sachkosten belastet. Unnötige Anforderungen verlängern außerdem die Entwicklungszeiten von Arzneimitteln und führen zur Verlagerung von klinischen Prüfungen in, z. B. andere EU-Mitgliedstaaten oder Drittländer wie die USA. Die Folge davon ist u. a. ein Vorenthalten neuer Medikamente oder zumindest ein erheblich späterer Zugang zu neuen Arzneimitteltherapien für Patienten in Deutschland.

Vereinfachungen in den bürokratischen Anforderungen würden auch die Kosten für die Behörden (29 neue Stellen beim BfArM und bis zu 19 neue Stellen beim PEI, insbesondere für die klinische Prüfung) reduzieren, wobei sich diese bei den Behörden anfallenden Personal- und Sachausgaben entsprechend Amtlicher Begründung (erwartungsgemäß) durch „kostendeckende Gebühren zumindest weit überwiegend refinanzieren“ lassen. Es muss dringend der Zusammenhang zwischen laufend steigenden Zulassungs- sowie Maintenance-Kosten für Arzneimittel und den noch erzielbaren Preisen im GKV-Bereich erkannt werden. Alle neuen Anforderungen sind daher unter dieser Prämisse nachdrücklich zu prüfen und vorgesehene AMG-Bestimmungen, die über das EG-Recht hinausgehen, auf den Prüfstand zu stellen (z. B. AMG-Regelung hinsichtlich Herstellungs- und Kontrollleiter, Neudefinition von Wirkstoff, die EG-rechtlich nicht erforderlich ist).

Auch anhand des vorgelegten Gesetzentwurfes (§ 48 Abs. 2) ist die zu kritisierende Tendenz der Bundesregierung zu beobachten, die Zustimmungs-, Mitsprache- und Mitentscheidungsrechte des Bundesrates und der Bundesländer zu umgehen.

Klinische Prüfung

Nach dem nachfolgend im Detail bewerteten Entwurf werden in Deutschland für die Durchführung klinischer Studien insbesondere in den Frühphasen (Phase I/IIa) mehr bürokratische Hürden eingebaut als dies ohnehin schon vorher der Fall war und welche nicht notwendig für die Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG sind. Umgekehrt werden Chancen zur Erleichterung für die Durchführung klinischer Studien in Deutschland nicht ausreichend wahrgenommen, da diesbezügliche Regelungen und Möglichkeiten in der Richtlinie 2001/20/EG leider nicht aufgegriffen wurden.

Schon bisher hat es Deutschland als Standort für die Durchführung klinischer Studien nicht einfach, da es teilweise größere behördliche und andere bürokratische Hürden gibt als anderswo, z. B. durch die nach Landesrecht eingerichteten Ethik-Kommissionen mit einer Vielzahl unterschiedlicher Anforderungen und Vorgehensweisen. Im ungünstigsten, aber leider realistischen Fall ist bei mulizentrischen Studien in Deutschland für jedes Bundesland ein eigenes Ethikvotum einzuholen mit der Folge einer Vielzahl verschiedener Texte (z. B. für die Aufklärung der Patienten) für ein und dieselbe klinische Prüfung.

Die Umsetzung des Kabinettsentwurfes in der vorliegenden Form würde die Situation in Deutschland weiter drastisch verschärfen. Es erweist sich als kurzfristig absehbar, dass insbesondere die Forschung in den frühen Phasen in Deutschland nicht mehr stattfinden wird und die Industrie z.B. in das Vereinigte Königreich (UK) ausweicht. Der in UK vorliegende Entwurf setzt die EU Richtlinie sehr flexibel, klar, prägnant und mit kurzer Fristsetzung für die jeweiligen Genehmigungen um. Insofern ist der vorliegende Gesetzesentwurf für die Mitgliedsunternehmen des BPI bedrohlich, deren Fokus im Bereich der Durchführung klinischer Studien liegt, aber auch generell sehr problematisch für den Wirtschafts- und Forschungsstandort Deutschland, insbesondere für den pharmazeutischen Mittelstand.

Der kritischste diesbezügliche Punkt ist die jetzt vorgesehene, weit über die Vorgaben in der Richtlinie 2001/20/EG hinausgehende explizite Genehmigung einer klinischen Studie vor

ihrem Beginn durch das BfArM bzw. PEI, obwohl die bisherige Praxis der Notifizierung (Beginn ohne Wartefrist, in ca. 3 Tagen wurde die Vorlage-Hinterlegungsnummer erteilt) zu keinen erkennbaren Sicherheitsproblemen geführt und relativ schnell den Studienbeginn ermöglicht hat (Parallel dazu ist immer das Votum einer unabhängigen Ethik-Kommission einzuholen).

Folgende Hauptproblempunkte müssen daher in der Gesetzgebung für die klinische Prüfung beachtet werden, wenn Deutschland international konkurrenzfähig bleiben soll:

- Die bisherige implizite Genehmigung (Notifizierung) durch BfArM/PEI sollte beibehalten und ausschließlich für die in Art. 9, Abs. 6 der Richtlinie 2001/20/EG genannten Produkte abweichend geregelt werden.
- Die Einhaltung der vorgegebenen Fristen durch die zuständige Bundesoberbehörde für die explizite Genehmigung muss einforderbar sein bzw. müssen Rechtsbehelfe bei Nichteinhaltung möglich sein.
- Die Notwendigkeit der Erteilung einer Strahlenschutzgenehmigung darf nicht dazu führen, dass die max. Zeitdauer von 60 Tagen überschritten wird (bisher ca. 3 - 6 Monate!). Die Strahlenschutz- und Röntgenverordnung muss ebenfalls notwendigerweise entsprechend angepasst werden.
- Die Entscheidung bzw. Stellungnahmen der Ethikkommissionen müssen ausdrücklich Verwaltungsaktcharakter bekommen und insoweit sowohl das Verwaltungsverfahrensgesetz wie auch die Verwaltungsgerichtsordnung für anwendbar erklärt werden.
- Bei negativem oder ausbleibendem Votum der Ethik-Kommission müssten entweder Rechtsbehelfe möglich sein, die klar benannt werden sollten, oder es sollte das BfArM/PEI bzw. eine andere übergeordnete Institution im Sinne eines „Independent Review Board“ entscheiden können.
- Die Ethik-Kommissionen sollten bundesweit eingerichtet werden und auf Fachbereiche spezialisiert sein (z. B. Kinder, Nichteinwilligungsfähige, bestimmte Indikationsbereiche), die dann entsprechend fachgerecht beraten können.
- Die vorgesehene Bildung der Ethik-Kommission nach Landesrecht und die Zuständigkeit nach Landesrecht widersprechen dem Ziel der Bundeseinheitlichkeit, wie sie in der amtlichen Begründung der 12. AMG-Novelle unterstrichen wird. Es ist daher zu fordern, dass die Ethik-Kommissionen bei der Bundesoberbehörde registriert sind und von der zuständigen Bundesoberbehörde bekannt gemacht werden, wie es im MPG geregelt ist und bereits seit vielen Jahren ohne Probleme mit den gleichen Ethik-Kommissionen praktiziert wird. In jedem Fall müssen die Aufgaben und Verfahren bei der Ethik-Kommission bundesweit einheitlich geregelt werden.
- Für den Beginn einer klinischen Prüfung muss die Einholung des Votums nur einer einzigen Ethik-Kommission hin- und ausreichend sein, auch bei rein nationalen multizentrischen Studien; weitere landesrechtliche Regelungen sollten entfallen. Dabei ist außerdem zu bedenken, dass den Ethik-Kommissionen zukünftig erweiterte Aufgaben auch im Verlauf von klinischen Prüfungen zukommen, sodass Doppelarbeiten auch deshalb vermieden werden sollten.
- Die im EG-Recht vorgesehene parallele Einreichung der Anträge an Ethik-Kommissionen und zuständige Bundesoberbehörde sollte im Gesetz deutlich gemacht werden.
- Die Einfuhr von klinischen Prüfpräparaten aus Drittländern muss entsprechend der Richtlinie zur Klinischen Prüfung (2001/20/EG) und der kürzlich in Kraft getretenen GMP-Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 gegenüber der jetzigen Regelung erleichtert werden: Inspektionen deutscher Behörden in Drittländern sollten nicht mehr routinemäßig erforderlich sein, sondern allenfalls bei auftretenden Problemen durchgeführt werden.
- Eine klare Abgrenzung der Anforderungen an die Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen aus klinischen Prüfungen und vermarkteten Arzneimitteln ist erforderlich. Die Übergangsregelungen sind entsprechend anzupassen.

- Die Verantwortlichkeiten eines nichtärztlichen Prüfers nach § 4 Abs. 25 AMG-E und der Umfang der medizinischen Versorgung der Prüfungsteilnehmer nach § 40 Abs. 1 Nr. 9 AMG-E sind nicht klar abgegrenzt.

Die Vorschriften zur klinischen Prüfung in der 12. AMG-Novelle sind mit den Einzelregelungen der entsprechenden Rechtsverordnungen (siehe "Entwurf einer Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln" (Stand: 2. September 2003) abzugleichen (siehe insbesondere die Übergangsbestimmungen in § 138 AMG-E und § 17 Verordnungsentwurf).

AMRadV

Die AMRadV (Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel) muss insofern an den wissenschaftlichen Erkenntnisstand angepasst bzw. abgeschafft werden, um somit eine Bestrahlung von Tumor-basierten Zelltherapeutika zu ermöglichen. Der BPI fordert eine Streichung der AMRadV und des § 7 AMG. Die durch den Kabinettsentwurf zur 12. AMG-Novelle beibehaltene Regelung stellt einen ungerechtfertigten Standortnachteil für deutsche Pharmafirmen innerhalb der Europäischen Union dar. Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika müssen zur Sicherheit für die Patienten mit radioaktiven oder mit ionisierenden Strahlen behandelt werden. Dies gilt sowohl für klinische Prüfpräparate als später auch für die Anwendung zugelassener Arzneimittel

Pharmakovigilanz

Die Bestimmungen zur Pharmakovigilanz sind an das EU-Recht anzupassen und nicht erneut durch AMG-spezifische Besonderheiten für pharmazeutische Unternehmen in Deutschland zu erschweren.

Außerdem sind die Übergangsfristen für die Einführung der geänderten Bestimmungen für die Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) zu modifizieren. Es ist zwar nachvollziehbar, dass die Einschränkung der UAW-Meldungen aus der EU erst dann erfolgen soll, wenn die EU-Pharmakovigilanz-Datenbank funktionsfähig ist; auf die Meldungen aus Drittländern hat die Einrichtung der Datenbank jedoch keinerlei Auswirkungen (alle schwerwiegenden und unerwarteten Fälle sind weiterhin an alle Mitgliedstaaten und an die EMEA zu richten). Die verlängerte Übergangsfrist kann sich daher allenfalls auf UAW-Fälle aus den EU-Mitgliedstaaten beziehen.

Neue Anforderungen an Herstellungs- und Kontrollleiter

Der Dualismus von Herstellungs- und Kontrollleiter und die daraus gefolgerte unterschiedliche Qualifikationsanforderungen in der Novellierung sind eine Besonderheit des deutschen Arzneimittelrechts. Der in der Begründung herangezogene Artikel 49 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG geht vielmehr von **einer** „qualified person“ aus.

Der BPI plädiert deshalb allenfalls für eine Beibehaltung der bisherigen Regelung – besser noch für eine Übernahme der in der Richtlinie 2001/83/EG enthaltenen Regelung. Es gibt keine Gründe, warum in Deutschland tätige pharmazeutische Unternehmer im Vergleich zu anderen EU-Ländern auch an dieser Stelle wieder weitergehende Anforderungen erfüllen müssen; mit entsprechenden Auswirkungen auf die Kostenstrukturen der Firmen. Dieser deutsche Sonderweg der Aufteilung dieser Funktionen auf verschiedene Funktionsträger soll nun sogar noch auf die Wirkstoffe ausgeweitet werden. Eine arzneimittelsicherheitsrechtliche oder europarechtliche Notwendigkeit für diese Maßnahme ist nicht ersichtlich.

Wirkstoffdefinition

Die neue Wirkstoffdefinition im Gesetzesentwurf (§ 4 Abs. 19) zieht weitreichende Änderungen nach sich und wirft große Probleme auf. Es ist auch sachlich nicht begründet, wegen spezieller Anforderungen an Gentransfer-Arzneimittel nun weitreichende Anforderungen an andere Arzneimittelgruppen (z. B. pflanzliche oder homöopathische Arzneimittel) einzuführen. Ausweislich der Gesetzesbegründung wird mit dem erweiterten Wirkstoffbegriff eine Definition eingefügt, „die im Glossar zu Annex 18 zum EU-GMP-Leitfaden (derzeit noch als Entwurf)“ enthalten ist. Es ist kritisch zu hinterfragen, inwieweit eine dahingehende - lediglich im Entwurf vorliegende Leitlinie (nicht verbindliches EG-Recht!) - , bevor eine verbindliche Verabschiedung im EG-Recht erfolgt ist, in das AMG zu übernehmen. In diesem Zusammenhang ist darauf hin zuweisen, dass die verbindlich umzusetzenden Richtlinie 2003/63/EG der Kommission (Anhang zur Richtlinie 2001/83/EG) zwischen Wirkstoffen, Ausgangs- und Rohstoffen unterscheidet; genau diese Unterscheidung würde durch die Neudefinition in der AMG-Novelle außer Kraft gesetzt.

B. Weitergehende Stellungnahme

Die nachfolgende Stellungnahme des BPI erfolgt detailliert anhand der einzelnen Paragraphen des Arzneimittelgesetzes bzw. der Pharmabetriebsverordnung.

I. Artikel 1

Änderung des Arzneimittelgesetzes

§ 4

Folgende Definitionen sind zu ergänzen gemäß EU-Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG:

- Nicht-interventionelle Prüfung /Anwendungsbeobachtung (die Definition der nicht-interventionellen Prüfung sollte wegen ihrer grundsätzlichen Bedeutung und der damit in Zusammenhang stehenden Bestimmungen in § 67 Abs. 6 AMG aus dem Rechtsverordnungsentwurf heraus in das AMG übernommen werden)
- Arzneimittelrisiken
- Missbrauch
- Gentechnisch hergestellt

Folgende Definition ist zu ergänzen, um Kongruenz im AMG zu gewährleisten: (siehe § 77 Abs. 2 AMG-E)

- Knochenmarkzubereitungen

§ 4 Absatz 5

Die unter § 4 Absatz 5 getroffene Formulierung "Allergene sind Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 ..." ist insofern unglücklich, da der Begriff "Allergen" bereits eine klare, wissenschaftlich definierte Bedeutung besitzt, die bislang nicht mit dem Status eines Arzneimittels in Verbindung gebracht wurde. Die weiterführende Aussage "Allergene sind Arzneimittel ..., die Antigene oder Haptene enthalten ..." ist insofern unschlüssig, als ein Allergen per Definition entweder ein Antigen oder ein Hapten ist.

Vorzuschlagen ist daher, die verwandte Begrifflichkeit auf ihre Eindeutigkeit hin zu überprüfen bzw. eventuelle Definitionsmängel klarzustellen.

§ 4 Absatz 13

Die Definition der Nebenwirkung entspricht zwar Art. 1 Nr. 11 der Richtlinie 2001/83/EG, doch sollte der Begriff „schädlich“ besser durch das Wort „unerwünscht“ ersetzt werden, da i. d. R. nur bei schwerwiegenden Ereignissen von einem Schaden ausgegangen wird und der englische Begriff „*untoward*“ durch „*unerwünscht*“ treffender übersetzt ist. Die Definition der schwerwiegenden Nebenwirkung entspricht Art. 1 Nr. 12 der Richtlinie und die Definition der unerwarteten Nebenwirkung dem Art. 1 Nr. 13 jeweils sinngemäß. Es sollte jedoch nicht die Abweichung von der „Packungsbeilage“, sondern, wie im Referentenentwurf, die von der „Fachinformation“ herangezogen werden, weil die Fachinformation (Summary of Product Characteristics – SPC) im EG-Recht die grundlegende Unterlage darstellt. Die Packungsbeilage wird „in Übereinstimmung mit der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erstellt“ (Art. 95 Abs. 1 Richtlinie 2001/83/EG) und ist auch kein Teil des gegenseitigen Anerkennungsverfahrens.

Die Definition der Nebenwirkung lässt sich so nicht auf Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen bei Menschen anwenden, da der „bestimmungsgemäße Gebrauch“ nicht eindeutig ist. Zumindest sollte in der Begründung zum Gesetz klar gestellt werden, dass hierunter die Anwendung der Prüfpräparate gemäß Prüfplan zu verstehen ist.

Die Definition der „unerwarteten Nebenwirkung“ ist so ebenfalls für Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen auftreten, nicht verwendbar, da es für Prüfpräparate keine Packungsbeilagen gibt. Auch aus diesem Grund bietet sich, wie oben ausgeführt, die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Bezugsunterlage an.

§ 4 Absatz 16

Es ist zu begrüßen, dass die Definition der Charge anders als im Referentenentwurf nun entsprechend der Richtlinie 2001/83/EG gefasst wurde.

§ 4 Absatz 19 Satz 1

Die erweiterte Wirkstoffdefinition hat (nicht nur) im Bereich der homöopathischen Arzneimittel massive Auswirkungen. So sind alle Ausgangsstoffe, die zur Herstellung der arzneilich wirksamen Bestandteile verwendet werden, insbesondere diverse Hilfsstoffe, davon erfasst. Dazu gehören alle Ausgangsmaterialien, z. B. auch (Frisch-)Pflanzen und sogar die Trägerstoffe Ethanol und Laktose, die zur Potenzierung verwendet werden.

Aus der Begründung für diese Erweiterung der Wirkstoffdefinition (Berücksichtigung der im Glossar zu Annex 18 zum GMP-Leitfaden (derzeit noch als Entwurf) enthaltenen Definition) kann zwar abgeleitet werden, dass das nicht die Intention war, sondern dass sie vorrangig im Hinblick auf Gentransfer-Arzneimittel geändert wurde.

Speziell für homöopathische / anthroposophische Arzneimittel wären die mit der erweiterten Wirkstoffdefinition verbundenen Anforderung weder begründet noch praktikabel. Dies würde alle in der Homöopathie verwendeten pflanzlichen, tierischen oder auch menschlichen Ausgangsstoffe (Nosoden!) betreffen. Für homöopathische / anthroposophische Arzneimittel muss eine Klarstellung erfolgen, da andernfalls die gesamte homöopathische / anthroposophische Branche in existenzbedrohende Schwierigkeiten geraten würde. Es muss also dabei bleiben, dass lediglich der auf dem Etikett angegebene Wirkstoff, sei es der Extrakt oder die Urtinktur bzw. die jeweilige Potenzstufe, der Wirkstoffdefinition unterlegen ist und nicht die zur Herstellung z. B. einer Urtinktur erforderliche pflanzliche-, menschliche oder tierische Ausgangssubstanz. Der BPI schlägt eine Klarstellung in Absatz 19 dahingehend vor, dass diese Erweiterung des Wirkstoffbegriffes nicht für homöopathische und anthroposophische Ausgangsstoffe wie pflanzliche und tierische Stoffe sowie Nosoden-Materialien, die menschlicher oder mikrobieller bzw. viraler Herkunft sind, zutrifft (s. a.

Anmerkungen zu § 13) oder die Erweiterung – so wie in der Begründung dargestellt –, auf Genterapeutika bezieht.

Darüber hinaus ist der Begriff "Wirkstoff" noch in weiteren Paragraphen genannt, für die in der 12. AMG-Novelle keine Textänderungen vorgesehen sind, die aber durch die neue Wirkstoffdefinition eine ganz neue inhaltliche Bedeutung bekommen (z. B. § 72 a Abs. 1 Satz 1 Nr. 1). Grundsätzlich sollen laut Begründung zwar "auch solche Stoffe erfasst werden, die erst nach Zusammenführung den arzneilich wirksamen Bestandteil bilden, aber die jede für sich maßgeblich für die Qualität und Wirksamkeit des entstehenden Wirkstoffs und Arzneimittels sind", jedoch ist nunmehr nicht mehr eindeutig bestimmbar, welche Abgrenzungskriterien zwischen dem "Stoffbegriff", dem "Wirkstoffbegriff" und dem Begriff des "arzneilich wirksamen Bestandteils" existieren.

Der BPI plädiert dafür, bereits die Erweiterung des Wirkstoffbegriffs auf Ausgangsstoffe im 2. Teil von Satz 1 des Abs. 19 zu verhindern.

Durch die im zweiten Teil von Satz 1 vorgesehene generelle Erweiterung des Wirkstoffbegriffs und die damit verbundene Einbeziehung von Ausgangsstoffen in den Anwendungsbereich des AMG ist nicht von einer entsprechenden Gesetzgebungskompetenz des Bundes gedeckt und wäre damit ultra vires und in letzter Konsequenz verfassungswidrig. Dem Bundesgesetzgeber ist in Art. 74 Abs. 1 Nr. 19 GG lediglich die Kompetenz zur Regelung des Verkehrs "mit Arzneien, Heil- und Betäubungsmitteln und Giften" eingeräumt. Wenn es um Regelungen der Herstellung von Arzneimitteln geht, besteht dementsprechend die Regelungskompetenz des Bundes nur, soweit die Herstellung zum Zwecke des Inverkehrbringens eines Arzneimittels erfolgt. Bereits die Erweiterung des AMG um Regelungen über den Verkehr mit Wirkstoffen als Arzneimittelvorstufen ist auf verfassungsrechtliche Bedenken gestoßen.

Sofern mit diesem Gesetzentwurf die Umsetzung der EG-Richtlinie 2002/98/EG vom 27.01.2003 beabsichtigt wird, sei darauf verwiesen, dass Blut und Blutprodukte bereits umfassend im Transfusionsgesetz (TFG) geregelt sind. Alle sich daraus ergebenden Maßnahmen sollten daher aus Gründen des Regelungszusammenhangs im TFG verankert werden. Eine Umsetzung der EG-Richtlinie wird bis zum 8. Februar 2005 erwartet, so dass genügend Zeit bestände, eine entsprechende Änderung des TFG vorzubereiten.

Als Motiv für die Erweiterung des Wirkstoffbegriffs werden in der amtlichen Begründung Gentransfer-Arzneimittel genannt, bei denen die zur Herstellung des wirksamen Bestandteils (transduzierte Zelle) eingesetzten Zellen und viralen Vektoren qualitätsbestimmend sind und daher bereits dem Wirkstoffbegriff unterstellt werden sollen. Deshalb sollte die Neuregelung wie folgt lauten

"... oder bei ihrer Verwendung in der Herstellung von Gentransfer-Arzneimitteln zu arzneilich wirksamen Bestandteilen der Arzneimittel zu werden."

Wenn die Bundesregierung in ihrer Gegenäußerung angibt, das auch "andere Stoffe, wie z. B. in der Zelltherapie, ein vergleichbares Risiko aufweisen", so könnten diese ebenfalls aufgeführt werden.

§ 4 Absatz 20

Prinzipiell sollte die Definition der somatischen Zelltherapeutika erweitert und diese als zulassungspflichtige Arzneimittel beschrieben werden, damit diese europaweit den gleichen Status bezüglich der Anerkennung, des Vertriebs, der Kassenerstattung und der Qualitätssicherung durch die damit verbundene Standardisierung und Normierung der Anforderungen erfahren. Wenigstens sollte im Rahmen einer EU-weiten Harmonisierung die Regulierung dieser Produktgruppe erzielt und national umgesetzt werden. Derzeit laufen auf

EU-Ebene Verfahren, um für diese Produktgruppe eine geeignete und vor allem harmonisierte Regulierung zu finden (Stichwort: EC "Consultation document" - Need for a legislative framework for human tissue engineering and tissue-engineered products). Dem sollte der Gesetzgeber im vorliegenden Gesetzentwurf ausreichend Rechnung tragen.

§ 4 Absatz 21

Nach dem Wort "werden" wird folgender Halbsatz eingefügt: ", und die dem § 49 unterliegen." Die Einfügung ist erforderlich, da lediglich neue Stoffe als xenogene Zelltherapeutika bezeichnet werden sollten, da bereits vor der beabsichtigten AMG-Novellierung als Zelltherapeutika zugelassene Arzneimittel nicht den Regelungen für xenogene Zelltherapeutika unterfallen sollen.

§ 4 Absatz 22

Die Definition erscheint verunglückt, da durch die jetzige Formulierung unklar bleibt, ob auch Lohnhersteller und pharm. Unternehmer, die nicht Großhändler, aber z.B. mit der Lagerung und Ausfuhr von Arzneimittel betraut sind, in die Regelung einbezogen werden sollen. Eine Richtigstellung ist insbesondere ausgerichtet an Art. 77 ff. der Richtlinie 2001/83/EG.

Die Definition des Großhändlers umfasst die Abgabe an den „Verbraucher“. Diese Wortwahl ist unglücklich, da sie sich nicht klar genug von der Abgabe an den „Endverbraucher“ im Sinne des § 43 AMG abgrenzt. Der Großhändler liefert Arzneimittel sowohl an Apotheken als auch gemäß § 47 AMG an Endverbraucher.

Die Definition des Begriffes „Großhandel“ wird neu aufgenommen. Nach unserer Auffassung wird damit der pharmazeutische Hersteller zum Großhändler, da er durch diese Begriffsdefinition erfasst wird. Es sollte durch eine ordentliche Formulierung klargestellt werden, dass dies nicht beabsichtigt ist (es wird im Kommentar in dieser Hinsicht nichts erwähnt).

Die Definition des Großhändlers macht jeden pharmazeutischen Unternehmer automatisch zum Großhändler, eine Tätigkeit, die erlaubnispflichtig ist.

Mit der vorliegenden Definition ergeben sich eine Reihe von Fragen und Problemen, die eine Überarbeitung der Definition (die grundsätzlich zu begrüßen ist, da bisher Arzneimittelgroßhandel nicht definiert ist) erforderlich macht.

Wenn ein Unternehmen Arzneimittel nicht physisch übernimmt (also z.B. nicht lagert) sondern die Arzneimittel direkt vom Hersteller an den Kunden schicken lässt, entspricht diese Tätigkeit einer „Beschaffung“?

§ 4 Absatz 23

Es ist als positiv anzusehen, dass die Definition nunmehr die Gültigkeit für klinische Prüfungen am Menschen klarstellt.

Durch die Definition des Begriffes „klinische Prüfung“ fällt jedoch auch die Anwendungsbeobachtung unter diesen Begriff. Eine Abgrenzung und singuläre Definition der Anwendungsbeobachtung bzw. der Nicht-interventionellen Prüfung wird entsprechend der Richtlinie 2001/20/EG für absolut notwendig angesehen. Dies soll und muss auch im AMG selbst und nicht nur lediglich (wie derzeit vorgesehen) in der Rechtsverordnung geschehen. Gleichzeitig würde es andernfalls durch Wegfall des alten § 42 AMG in Zukunft erforderlich sein, dass Anwendungsbeobachtungen eine zustimmende Bewertung durch die Ethik-

Kommission erhalten und durch die zuständige Bundesoberbehörde genehmigt werden müssen.

Dies widerspricht der Richtlinie 2001/20/EG, und es sollten daher für solche „Nicht-interventionelle Prüfungen“ im AMG Ausnahmeregelungen definiert werden.

§ 4 Absatz 24

Die Klarstellung der Definition des Sponsors ist sehr begrüßenswert.

§ 4 Absatz 25

Die Funktion des Leiters der klinischen Prüfung wurde beibehalten, ohne jedoch die Aufgaben genau zu spezifizieren. Auch die Einfügung, dass der Sponsor den Leiter der klinischen Prüfung benennt, löst nicht das eigentliche Problem.

Der BPI schlägt vor, den „Leiter der klinischen Prüfung“ (LKP) von der Definition des Prüfers abzukoppeln. Der LKP muss (wie bisher) auch beim Sponsor angesiedelt sein können, ohne selbst Prüfer sein zu müssen.

Die jetzige Formulierung des letzten Satzes von Absatz 25 hätte zur Folge, dass ein pharmazeutischer Unternehmer (bzw. deren medizinischer Leiter der klinischen Entwicklung) mangels Bedeutung in der Patientenbetreuung nicht mehr Leiter einer klinischen Prüfung sein kann. Dies hat zur Folge, dass beim Sponsor keine klinisch-medizinisch ausgebildete Person bzw. deren Funktion institutionalisiert ist und dass der Vertriebsleiter nach § 19 Abs. 3 die Verantwortung für klinische Prüfungen hätte. Dies kann nicht der ratio legis entsprechen.

Die vorgesehene Regelung entspricht weder der Umsetzung des Artikels 2 lit.) e) der Richtlinie 2001/20/EG, noch trägt sie den Bedürfnissen des Pharmastandorts Deutschland hinreichend Rechnung.

Der letzte Satz von Ziffer 25, d. h. das Erfordernis eines Leiters der klinischen Prüfung ist daher zu streichen oder zumindest von der Definition des Prüfers abzukoppeln.

§ 4 a

Die Streichung des Wortes „andere“ in Nr. 4 ist im Hinblick auf autologe Anwendungen von Gewebe, das bei Operationen oder im Wege des Tissue Engineering beim selben Patienten eingesetzt wurde, sachgerecht. Der Begriff der autologen Transplantate in § 4 a Nr. 2, die vom Anwendungsbereich des AMG ausgenommen werden, sollte klarer gegenüber Zelltherapeutika, wie dem autologen Knorpel, abgegrenzt werden. Klargestellt werden sollte insofern, ab welchem Zeitpunkt oder nach welcher Behandlung oder Lagerung Gewebe als Transplantat oder Zelltherapeutikum angesehen wird.

§ 6 Absatz 1

Diese Änderung ist nicht hinnehmbar. Die Ermächtigung „und die Anwendung von Arzneimitteln zu verbieten“ ist ein schwerwiegender Eingriff in die Therapiefreiheit des Arztes.

Ohne eine genaue Definition des Begriffs „Risikovorsorge“ ist es bedenklich, die Eingriffsermächtigung des Bundesministeriums so umfassend zu erweitern.

Die Verwendung, Beschränkung oder ein Verbot von Stoffen und Zubereitungen durch Rechtsverordnung wird in Zukunft auch im Fall einer Risikovorsorge ermöglicht. Der Begriff „Risikovorsorge“ sollte konkretisiert werden. "Mittelbare Gefährdungen" und "Risikovorsorge" dürfen nicht willkürlich durch die Exekutive zu Lasten des pharmazeutischen Unternehmers ausgelegt werden. Insofern ist eine Definition aus Gründen des verfassungsrechtlichen Bestimmtheitsgebots notwendig.

§ 8 Absatz 1 Ziff. 1a und 2

Die Neudefinition des Begriffs "gefälschte Arzneimittel" wird aus Gründen der Rechtssicherheit und der besseren Verfolgbarkeit von Arzneimittelfälschungen begrüßt.

§ 10 Absatz 6

Die Subdelegation der Ermächtigung zur Rechtsverordnung an die zuständige Bundesoberbehörde, die in der Folge wiederholt in das Gesetz aufgenommen wurde, ist problematisch, da damit den obersten Bundesbehörden eine sehr weitgehende Kompetenz eingeräumt wird.

§ 12 Absatz 1 b)

Der Begriff "mangelhafte Kennzeichnung" ist nicht definiert. Für die Kennzeichnung der Klinischen Prüfmedikation gelten im Gegensatz zur Verkaufsware besondere Bedingungen.

§ 13

Durch die Neudefinition des Wirkstoff-Begriffes ändern sich auch die Anforderungen an die Gewinnung der in der Homöopathie verwendeten Nosoden-Materialien, die also zum Teil menschlicher oder auch mikrobieller bzw. viraler Herkunft sind. Es ist hier dringend klarzustellen, dass eine Herstellungserlaubnis für die Gewinnung dieser Stoffe nicht erforderlich ist. Alle Stoffe, die zur Herstellung von sogenannten Nosoden-Präparationen dienen, sind laut HAB 2003 vor der weiteren Verarbeitung einem Sterilisationsprozess bei 133 °C zu unterziehen, so dass eine Infektiosität des Materials bei der weiteren Verarbeitung nicht mehr gegeben ist. Deshalb sind Nosoden-Präparationen auch nicht mit den sonst für gentechnische Produkte verwendeten Ausgangsstoffen und deren Risikopotential vergleichbar.

Für die Nosoden-Beschaffung würden hohe Schwierigkeiten entstehen, da viele aus humanen Materialien stammende Nosoden wie Gewebe etc. aus Staaten außerhalb der EU bezogen werden. Die zuständige Landesbehörde könnte wohl auch keine Herstellerlaubnis z. B. für ein Krankenhaus in Russland erteilen.

Da ein Gefährdungspotential dieser Stoffe nach entsprechender Sterilisation praktisch nicht mehr vorhanden ist, sollte dies auch in dem § 13, Buchstabe a, im Novellierungsentwurf deutlich gemacht werden, beispielsweise indem man den Satz anfügt „Ausgenommen davon sind z. B. die für die Herstellung von Nosoden-Präparaten erforderlichen Ausgangsmaterialien in der homöopathischen Therapierichtung“.

§ 14 Absatz 2 a

Die Personalunion von Herstellungs- und Kontrollleiter soll bei der Herstellung von Wirkstoffen nun ohne jegliche Übergangsfrist aus der Ausnahmeregelung des § 14 Abs. 2 lit

a AMG herausgenommen werden. Damit wird der deutsche Sonderweg der Aufteilung dieser Funktionen auf verschiedene Funktionsträger sogar noch auf die Wirkstoffe ausgeweitet. Eine arzneimittelsicherheitsrechtliche oder europarechtliche Notwendigkeit für diese Maßnahme ist nicht ersichtlich.

Die gemeinsame Verantwortung des Herstellungs- und Kontrollleiters für die ordnungsgemäße Fertigung hatte eine hohe Sicherheits- und Kontrolldichte durch das "Vier-Augen-Prinzip" und die zwingende gemeinsame Absprache zur Folge. Daran sollte festgehalten werden. Insbesondere start-ups bzw. Neugründungen würden aufgrund der vorgesehenen Änderung erhebliche Wettbewerbsnachteile erleiden.

Wirkstoffe kommen nicht zur direkten Anwendung am Menschen, sondern werden ihrerseits bei der Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die dann unter der Verantwortung des Herstellungsleiters hergestellt werden. Somit sind die Anforderungen nicht gleichzusetzen, weil dadurch grundsätzlich unterschiedliche Anforderungen bei der Herstellung von Fertigarzneimitteln (Blutprodukte vs. z. B. Chemotherapeutika) erzeugt werden.

Der BPI fordert eine Beibehaltung der alten Regelung.

§ 14 Absatz 4

Grundsätzlich ist die eingefügte Möglichkeit, Wirkstoffe, die menschlicher und tierischer Herkunft sind, oder von Wirkstoffen, die gentechnisch hergestellt werden, auch außerhalb der Betriebsstätte in beauftragten Unternehmen herstellen zu lassen, zu begrüßen.

Es wird aber angeregt, dies in der seit langem ausstehenden Wirkstoff-Betriebsverordnung zu regeln.

§ 15 Absatz 1

Der Dualismus von Herstellungs- und Kontrollleiter und die daraus gefolgerte unterschiedliche Qualifikationsanforderungen in der Novellierung sind eine Besonderheit des deutschen Arzneimittelrechts. Der in der Begründung herangezogene Artikel 49 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG geht vielmehr von **einer** „qualified person“ aus. Die gegebene Begründung „die Vorgabe entspricht Artikel 49 Absatz 2 und 3 der Richtlinie 2001/83/EG“ ist somit zu hinterfragen.

Das nunmehr geforderte unterschiedliche Qualifikationsprofil verhindert eine einheitliche Beurteilung der Herstellungs- und Kontrollvorgänge sowie den Austausch der Funktionen in den pharmazeutischen Unternehmen. Die so erforderliche Sicherstellung der Besetzung beider Funktionen mit den jeweiligen Qualifikationsanforderungen führt zu einer signifikanten personellen Belastung der pharmazeutischen Unternehmer, verminderter Effizienz und erhöhter partikularer Sichtweise der Herstellungsvorgänge. Gerade mittelständische Unternehmen konnten bisher wegen der gleichen Anforderungen die Funktion des Herstellungsleiters mit dem bisherigen Kontrollleiter und umgekehrt besetzen. Dies ist künftig nur noch möglich bei Personen, die beide geforderten Qualifikationen aufweisen. Aber auch vom Inhalt der Tätigkeiten der Funktionen ist die neue Regelung abzulehnen. Wenn schon die zwei Funktionen bereits bisher in Deutschland nicht in Personalunion möglich waren, profitierten sie bisher von den gleichen Erfahrungen, Vorbildungen, von Kollegialität und Verzahnung der Zuständigkeiten. Die Dichotomie der Qualifikationen wird diese Situation in Zukunft erschweren.

Dieses zusätzliche Qualifikationserfordernis ist eine künstliche Überfrachtung von know-how, die in der Richtlinie keinerlei Grundlage findet.

Die Trennung ergibt sich nicht aus Artikel 49 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG. Dort heißt es:

„The qualified person shall have acquired practical experience over at least two years, in one or more undertakings which are authorized to manufacture medicinal products, in the activities of qualitative analysis of medicinal products, of quantitative analysis of active substances and of the testing and checking necessary to ensure the quality of medicinal products.“

In der Praxis profitierten die jeweiligen Funktionsträger und damit alle Beteiligten vom pharmazeutischen Unternehmer bis zum Verbraucher in erheblichem Ausmaß von den Erfahrungen, die sie im Rahmen z.B. von job-rotations auf dem jeweils anderen Gebiet gemacht haben. Es ist üblich, dass beide Funktionen nacheinander von Personen mit jeweils Erfahrungen auf dem anderen Gebiet wahrgenommen werden. So hat der Kontrollleiter Kenntnisse auf dem Gebiet der Herstellung und der Herstellungsleiter ist über die notwendigen Laboruntersuchungen informiert. Dies garantiert die Möglichkeit zur ganzheitlichen Beurteilung des Gesamtgeschehens und gewährleistet eine optimale Qualitätssicherung und Arzneimittelsicherheit. Die Veränderung der Regelung ist daher unter dem Gesichtspunkt der Arzneimittelsicherheit nicht sinnvoll.

Durch die Änderung dieses Absatzes erhalten der Herstellungs- und der Kontrollleiter in Zukunft ihre Qualifikation nur noch, wenn sie ihre zweijährige Tätigkeit in der jeweiligen Fachrichtung ausgeübt haben. Bisher erhält man die Qualifikation, wenn man die zweijährige praktische Tätigkeit entweder in der Herstellung oder in der Qualitätskontrolle absolviert hat. Damit wird ein Wechsel zwischen Herstellungs- und Kontrollleitung in Zukunft deutlich erschwert. Dieser Wechsel war in der Vergangenheit bei kleineren und mittleren Firmen üblich und sinnvoll.

Gleichzeitig muss klargestellt werden, wie in Fällen zu verfahren ist, in denen der Kontrollleiter auch gleichzeitig Herstellungsleiter sein darf (z.B. § 72, § 14 Absatz 2, 2a, 3). Muss diese Person dann in jeder der beiden Tätigkeiten jeweils 2 Jahre Praxis nachweisen? Wie wird eigentlich mit Personen umgegangen, die bislang ausschließlich entweder als Kontrollleiter oder Herstellungsleiter tätig waren?

Der BPI plädiert deshalb – auch unter Berücksichtigung abweichender Bestimmungen im EG-Recht – allenfalls für eine Beibehaltung der bisherigen Regelung – besser noch für eine Übernahme der in der Richtlinie 2001/83/EG enthaltenen Regelung. Es gibt keine Gründe, warum in Deutschland tätige pharmazeutische Unternehmer im Vergleich zu anderen EU-Ländern auch an dieser Stelle wieder weitergehende Anforderungen erfüllen müssen; mit entsprechenden Auswirkungen auf die Kostenstruktur der Firmen.

§ 15 Absatz 3 und Absatz 3a

Erfreulich ist, dass bei den Qualifikationen für Herstellungs- und Kontrollleiter nach § 15 Abs. 3 die oben erwähnte Unterscheidung der Qualifikationen nicht erfolgt ist und dass § 15 Abs. 3a die Herstellung von Wirkstoffen zur Herstellung von Blutzubereitungen ausdrücklich ausnimmt. Offen bleibt jedoch die durch die neue Regelung der in § 4 Abs. 19 aufgeworfenen Frage, ob dies auch für die darin genannten „Geltungswirkstoffe“ gilt.

§ 22 Abs. 1

Der BPI fordert die Ergänzung des Absatzes 1 um einen Satz 2 folgenden Wortlauts: "Die Angaben nach Nr. 11, 14 und 15 können auch in englischer Sprache gemacht werden." Dies entspricht der derzeitigen Praxis und muss zukünftig für alle Arzneimittel gelten, die im gegenseitigen Anerkennungsverfahren zugelassen werden.

§ 25 Absatz 6

Die Änderungen in Absatz 6 -„unter Berücksichtigung von Vorschlägen“ statt „auf Vorschlag von“ führen dazu, dass die Vorschläge der betroffenen Interessengruppen ihre Initiations- und Bindungswirkung für das Bundesministerium verlieren. Dadurch wird das Vorschlagsrecht der beteiligten Kreise erheblich eingeschränkt.

Begrüßt wird demgegenüber die Ausweitung des Vorschlagsrechts auf Spitzenorganisationen von Patienten. Überflüssig erscheint aber die Einbindung von Verbraucherverbänden, da Patienten die Verbraucher von Arzneimitteln sind.

Der Gesetzgeber ist aufgefordert, im Begründungswege das weiter bestehende Erfordernis einer derartigen Zulassungskommission zu begründen, die nach Ansicht des BPI durchaus entbehrlich ist.

§ 25 Absatz 7 a

Die Einrichtung einer Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche wird positiv bewertet. Die Einbeziehung dieser zusätzlichen Kommission sollte aber nicht zu Verzögerungen im Zulassungsverfahren oder zur Verhinderung frühzeitiger pädiatrischer Behandlung, z. B. in der Onkologie, führen. Insbesondere wird befürwortet, dass die Kommission den "anerkannten Stand der Wissenschaft" feststellen kann, ohne dass der pharmazeutische Unternehmer dies bestätigen muss.

Die Kommission wird gemäß dem Verweis in Satz 2 auf Absatz 6 Satz 4 bis 6 nur "unter Berücksichtigung " von Vorschlägen der einschlägigen Kammern und Verbände berufen. Die Mitglieder sollten jedoch alleinig auf "Vorschlag" der Kammern und Verbände berufen werden.

§ 29 Absatz 1

Der BPI begrüßt, dass zukünftig die Zulassung nicht mehr zusammen mit der Anzeige von Nebenwirkungen und der Berichtsvorlage geregelt wird.

In § 29 und § 63 b werden die Begriffe „Antragsteller“ und „Zulassungsinhaber“ nicht konsistent gebraucht. Da gemäß § 29 sowohl der Antragsteller (vor Erteilung der Zulassung) als auch der Zulassungsinhaber (nach Erteilung der Zulassung) die in Absatz 1 vorgesehenen Anzeigen erstatten muss, sollte dies entsprechend klargestellt werden.

Als sachdienlich im Sinne der Rechtsklarheit bewertet wird die vorgenommene Trennung der Zulassungsregelung von der Anzeige von Nebenwirkungen und der Berichtsvorlage.

Um die Neuregelungen implementieren zu können, fordert der BPI eine Übergangsfrist von 6 Monaten.

§ 33 Absatz 1 (Kosten)

Die neue Regelung für die Tätigkeit im Rahmen der Sammlung und Bewertung von Arzneimittelrisiken führt gerade im Zusammenhang mit der Auswertung von Arzneimittelrisiken zu einer nicht überschaubaren und kontraproduktiven Kostenbelastung für die pharmazeutischen Unternehmen. Die Gebührenregelung ist nicht hinreichend bestimmt. Bedenklich ist in diesem Zusammenhang auch, dass der pharmazeutische Unternehmer nach demselben Gesetz verpflichtet ist, einerseits Arzneimittelrisiken anzuzeigen und andererseits damit den neu eingefügten Gebührentatbestand zu erfüllen. In diesem Zusammenhang ist auch die vorgesehene deutsche Übergangsregelung zu sehen, die von

den europäischen Bestimmungen der Richtlinie 2001/83/EG abweicht. Danach sind Fälle aus Drittländern nur noch zu melden, wenn sie schwerwiegend und unerwartet sind. UAW aus anderen Ländern der EU sind nicht mehr meldepflichtig.

Kosten sollten daher, wenn überhaupt, nur dann erhoben werden, wenn die Behörde Zwangsmaßnahmen gegenüber dem pharmazeutischen Unternehmer ergreifen muss. Die Gebührenverpflichtung findet auch keine rechtliche Grundlage in der Richtlinie 2001/83/EG. Die Bundesoberbehörde verschafft sich hier durch die Formulierung „...die Tätigkeit im Rahmen der Sammlung und Bewertung von Arzneimittelrisiken...“ eine neue Einnahmequelle. Ist dies rechtlich zulässig (Steuer!)? Die Vorgehensweise ist auch hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit kontraproduktiv.

In § 33 ("Kosten") soll eine Bestimmung eingefügt werden, die es ermöglichen würde, für die "Tätigkeit im Rahmen der Sammlung und Bewertung von Arzneimittelrisiken" Gebühren zu erheben. Dies ist nicht akzeptabel, da die ordnungsgemäße Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken einen wichtigen Teil des Umgangs mit Arzneimitteln darstellt. Das Erkennen von möglichen Risiken bildet dabei die unerlässliche Voraussetzung für deren Abwendung oder Minimierung.

Dieser Aufgabe widmen sich daher alle am Umgang mit Arzneimitteln beteiligten Kreise, also die zuständigen Behörden des Bundes und der Länder, die pharmazeutischen Unternehmer, die Heilberufe und die von ihnen beauftragten Arzneimittelkommissionen und schließlich auch die Patienten. Jeder der Beteiligten trägt bislang den ihm entstehenden Aufwand selbst. Dies gilt für die Seite der Unternehmen, aber auch für die Arzneimittelkommissionen der Ärzte- oder der Apothekerschaft und auch für die zuständigen Behörden des Bundes und der Länder, die ein öffentliches Interesse an der bestmöglichen Gewährleistung eines sicheren Umgangs mit Arzneimitteln verfolgen.

Aufgrund des fraglos gegebenen öffentlichen Interesses an diesem Ziel hält es der BPI für sachgerecht, die hierdurch entstehenden Aufwendungen auf Seiten der Bundesoberbehörden aus öffentlichen Mitteln zu bestreiten, genauso, wie die pharmazeutischen Unternehmen die für sie anfallenden nicht unerheblichen Kosten für die Pharmakovigilanz finanzieren.

Darüber hinaus hält der BPI die intendierte Gebührenregelung im Detail für so außerordentlich problematisch, dass eine einzelfallgerechte Verfahrensweise annähernd unmöglich und mit so hohem administrativem Aufwand verbunden sein wird, womit deren finanzieller Nutzen für die öffentliche Hand - bei einer massiven Belastung der pharmazeutischen Unternehmer- vernachlässigbar sein wird.

1.) Hohes Meldeaufkommen

Zunächst einmal ist in diesem Zusammenhang die enorm hohe Zahl an entsprechenden Meldeeingängen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei den Bundesoberbehörden zu berücksichtigen.

So sind im Jahre 2002 beim BfArM rund 211.000 Meldeeingänge verzeichnet worden. In dieser Zahl sind neben den originären Erstmeldungen jedoch auch Folgeberichte - sogenannte Follow-up Reports - berücksichtigt, die den Erstberichten zugeordnet werden müssen. Oftmals gehen mehrere Follow-up Reports zu einem Fall, auch in größerem zeitlichem Abstand zum Erstbericht, ein, was bei der Kostenberechnung sicherlich berücksichtigt werden müsste.

Von den insgesamt rund 211.000 Fällen entfielen 204.000 auf Meldungen von pharmazeutischen Unternehmern, gut 3.000 auf Meldungen der Arzneimittelkommissionen der Ärzteschaft, der Apotheker sowie der Zahnärzte und rund 1.700, die direkt von Ärzten an

das BfArM gemeldet wurden. Dabei stammt ein Großteil der Meldungen (rund 164.000) aus dem Ausland; lediglich knapp 31.000 Meldungen wurden aus Deutschland berichtet.

Eine ähnliche Situation lässt sich für das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) beschreiben, wenn auch auf einem zahlenmäßig deutlich niedrigeren Niveau. Im Jahre 2002 wurden dem PEI 9.622 Einzelfallberichte gemeldet, 91% davon von pharmazeutischen Unternehmern, 3,9% direkt von Ärzten und weitere 2,9% über die Arzneimittelkommission der Ärzteschaft. Ähnlich wie beim BfArM stammen auch beim PEI rund 75% der Meldungen aus dem Ausland.

2.) Heterogenität der eingehenden Meldungen

Die Bandbreite des Meldegeschehens ist extrem groß und reicht von "klassischen" Einzelfallberichten aus dem Spontanerfassungssystem - also beispielsweise einem einzelnen Bericht über einen schwerwiegenden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an einem einzelnen Patienten - über summarische Berichte mehrerer solcher Verdachtsfälle - beispielsweise aus der Literatur - bis hin zu größeren Berichten über eine Vielzahl von Fallberichten, wie sie beispielsweise nach Abschluss einer klinischen Prüfung vorgelegt werden.

Hinzu kommen die o.g. Follow-up Reports, in denen z. B. Ergebnisse der Nachforschungen des Unternehmens zu einem Einzelfallbericht wie etwa Daten zur Anamnese oder zum Ausgang eines Falles nachgereicht werden. Für solche Follow-ups könnte keinesfalls der volle Gebührensatz wie für ein Originalbericht angesetzt werden.

Fraglich wäre, wie in diesem Zusammenhang ein periodischer Bericht (PSUR) zu einer bekannten Substanz bewertet werden könnte, der z. B. umfangreiche Unterlagen aus der Literatur enthält. Diese Informationen werden bei den Behörden in gleicher oder ähnlicher Form von einer Vielzahl von Unternehmen eingehen, was sich auch auf die Gebührenberechnung auswirken sollte.

Darüber hinaus sind die im PSUR enthaltenen, beschleunigt zu meldenden Einzelfallberichte alle bereits zuvor der zuständigen Behörde (gebührenpflichtig) angezeigt worden. Würde dennoch für deren Bearbeitung im Rahmen der Prüfung des PSURs eine weitere Gebühr erhoben?

Problematisch wären ferner wirkstoffbezogene Literaturberichte, in denen - beispielsweise in Tabellenform - Daten über eine Reihe von Nebenwirkungsfällen angegeben werden, deren Überprüfung durch die Unternehmen oftmals nur sehr begrenzt möglich und deren Wert für die Arzneimittelsicherheit eines konkreten Produktes nur sehr gering ist. Soll hier eine Gebühr für jeden der dargelegten Fälle erhoben werden? Entsprechende Berichte würden den zuständigen Behörden von allen Zulassungsinhabern wirkstoffgleicher Präparate je nach Herkunft der Publikation unmittelbar oder im Rahmen des PSUR vorgelegt.

Wie bereits bisher üblich, sollen auch künftig nach Abschluss von klinischen Prüfungen im Rahmen des Abschlussberichtes die aufgetretenen Nebenwirkungen der zuständigen Behörde übermittelt werden. Im Rahmen solcher Übersichten werden vielfach Dutzende oder gar Hunderte von Einzelfällen mitgeteilt. Zudem wurden die Fallberichte teilweise bereits während der laufenden Studie als beschleunigt mitzuteilende Einzelfallberichte und/ oder im Rahmen der intendierten jährlichen Berichte über sicherheitsrelevante Ereignisse der Studie der zuständigen Behörde angezeigt. Soll der gleiche Fall mehrmals mit Gebühren belastet werden?

Welcher Aufwand würde der Behörde entstehen, diese Fälle sachgerecht zu differenzieren?

3.) Oftmals kein kurzfristiger Abschluss eines Vorgangs möglich

Erschwert würde eine gerechte Gebührenregelung ferner dadurch, dass in vielen Fällen mehrere Follow-ups zu einem originären Bericht nachgereicht werden und der zeitliche Abstand zur Originalmeldung, bspw. durch Berichte über mögliche Spätfolgen wie dem Ausgang einer Schwangerschaft oder gar der Entwicklung langsam wachsender Tumore, sehr lang sein kann.

Wann kann daher ein Vorgang als abgeschlossen betrachtet und mit einem Gebührenbescheid versehen werden?

Wie würde mit Mitteilungen verfahren werden, die im Nachhinein eingehen?

Würden diese dann wieder als neuer Vorgang bewertet werden?

4.) Behandlung von Doppelmeldungen

Auf die vielfache Mitteilung ein und desselben Falles aus der Literatur durch die Zulassungsinhaber wirkstoffgleicher Präparate war bereits hingewiesen worden. Die gemeinschaftliche Bearbeitung dieser Fallberichte durch die zuständige Behörde müsste sich in deutlich reduzierten Gebühren niederschlagen.

Insgesamt würde ein neu zu schaffender Gebührentatbestand im Zusammenhang mit der Sammlung und Bewertung von Arzneimittelrisiken in Zehntausenden von Fällen pro Jahr rechtmittelfähige Kostenbescheide erfordern, was alleine schon einen erheblichen Verwaltungsaufwand nach sich ziehen würde. Die Größenordnung dieser Gebührenbescheide liegt sicherlich deutlich über der von Änderungsanzeigen, so dass mindestens im gleichem, vermutlich aber in deutlich größerem Umfang Personal zur Bearbeitung derartiger Angelegenheiten vorgesehen werden muss.

Darüber hinaus ist absehbar, dass angesichts der oben dargelegten Heterogenität der Materie einer Vielzahl von Anträgen auf Gebührenreduktionen gestellt werden würden, die jeweils bearbeitet und beschieden werden müssten. Auch rechtliche Auseinandersetzungen über die Angemessenheit von Gebühren bzw. gewährte oder nicht gewährte Gebührenreduktionen müssen erwartet werden, die wiederum in erheblichem Umfang personelle Ressourcen auf Seiten der Unternehmen und Behörden binden werden.

Vor diesem Hintergrund und der entstehenden massiven Kostenbelastung der pharmazeutischen Unternehmen erscheint es fraglich, ob die Einführung eines solchen Gebührentatbestandes sinnvoll und notwendig ist. Deshalb ist unbedingt ein Verzicht auf einen entsprechenden Gebührentatbestand notwendig.

§ 40 Absatz 1

Der Satz 1 in § 40 Abs. 1 unter Bezug auf Artikel 1 Abs. 2 der Richtlinie 2001/20/EG ist nicht hinreichend präzise und stellt eine dynamische Verweisung dar, die abgelehnt wird. Spezifische Anforderungen sind jeweils im Gesetz genau zu definieren. Hinsichtlich der Rechtsfolgen einer derartigen Blankettverweisung wird auf drohende Widersprüche zum AMG und deutschen Arzneimittelrecht hingewiesen.

Auch die folgenden vorgesehenen Regelungen bedürfen dringend der Überarbeitung:

Nr. 3

Der Satzteil c) sollte wie folgt ergänzt werden: „... personenbezogene Gesundheitsdaten beim Prüfer und anonymisierte Gesundheitsdaten gespeichert, ...“

Nr. 5

Die Worte "nachweisen kann" sind durch das Wort "besitzt" zu ersetzen. Die RL 2001/20/EG sieht in Art. 2 lit. K) und Art. 6 Abs. 3 lit.d) nicht vor, dass ein "Nachweis der Eignung" vorzulegen ist. An die Geeignetheit der Einrichtung und die Qualifikation des Prüfers sollten nicht unerfüllbare Anforderungen gestellt werden, sondern eine "generelle" Geeignetheit der Einrichtung bezogen auf die Erreichung der Prüfziele und eine "generelle" Qualifikation im Hinblick auf die Fachgruppenzugehörigkeit sollte ausreichen.

Nr. 7

Es sollte klargestellt werden, zumindest in der Begründung zum Gesetz, dass mit dem Erhalt der Prüferinformation jeder Prüfer durch einen für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler über die Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung und mit dem Prüfplan über die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken hinreichend informiert worden ist. Der Katalog international anerkannter ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen zur guten klinischen Praxis, auf den die Richtlinie 2001/20/EG in Artikel 1 Abs. 2 Bezug nimmt, enthält ausführliche Anleitungen zum Inhalt der Prüferinformation, zu dem auch die Darstellung der Ergebnisse aller relevanten präklinischen Studien zu Pharmakologie, Toxikologie, Pharmakokinetik und Metabolismus des Prüfpräparates gehört.

In Artikel 9 Abs. 1 der Richtlinie 2001/20/EG Satz 3 wird bestimmt, dass das Beschlussfassungsverfahren hinsichtlich der zustimmenden Bewertung der Ethik-Kommission und der Bundesoberbehörde je nach Wunsch des Sponsors gleichzeitig oder nicht gleichzeitig durchgeführt werden können. Diese Regelung ist in der vorgesehenen Novellierung des AMG nicht umgesetzt und sollte nicht der zu erlassenden Rechtsverordnung überlassen bleiben, sondern Gesetzeskraft durch Umsetzung in § 40 AMG erlangen.

§ 40 Absatz 2

Der letzte Satz ist ersatzlos zu streichen. Die nicht beim Prüfer gespeicherten Daten sind anonymisiert, da nur Code-Nummern in Datenbanken eingegeben werden dürfen. Diese Informationen müssen mindestens bis nach Abschluss der klinischen Prüfung erhalten bleiben, um auch die Daten aller Prüfungsteilnehmer, die z.B. aufgrund von Nebenwirkungen die Teilnahme an der klinischen Prüfung widerrufen haben, auswerten zu können (so genannte Intent-to-Treat-Population). Würden diese Daten gelöscht, wäre zum einen eine Verzerrung der Studienergebnisse die Folge, aber zum anderen auch der Weg für Verfälschung von Studienergebnissen bereitet, was sich nicht mit den Grundsätzen der guten klinischen Praxis vereinbaren lässt.

Die dem Prüfer vorliegenden, personenbezogenen Daten sind im Falle des ärztlichen Prüfers seinem Berufsrecht nach aufzubewahren. Vor allem ist die Aufbewahrung der Daten für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer erforderlich für den Fall, dass noch nach Beendigung der Prüfung z.B. unerwünschte Ereignisse auftreten, die im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung stehen könnten.

Es besteht also die Notwendigkeit, personenbezogene Daten aus Gründen der Pharmakovigilanz im Interesse des die Prüfung abbrechenden Probanden, wie auch im Interesse der übrigen Probanden so zu erhalten und aufzubewahren, dass spätere Rückverfolgungen jederzeit möglich sind. Gerade bei klinischen Prüfungen ist es denkbar, dass unbekannte Arzneimittelwirkungen, z.B. auf Grund langer Inkubationszeiten, erst nach geraumer Zeit symptomatisch werden. Zur Verifizierung etwaiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist es daher von vitalem Interesse, die personenbezogenen Daten der

Patienten zu überprüfen, die ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung widerrufen haben. Des Weiteren beinhalten einzelgesetzliche, dem Bundesdatenschutzgesetz konforme Dokumentationspflichten, wie z.B. § 14 TransfusionsG, die langfristige Verfügbarkeit von personenbezogenen Anwendungsdaten, unabhängig davon, ob ein Patient eine klinische Prüfung bis zum Ende durchgeführt hat oder diese vorzeitig abgebrochen hat.

Mithin überwiegen sowohl die Arzneimittelsicherheit als auch die verantwortungsbewusste Durchführung wissenschaftlicher Forschung und die Nutzung der klinischen Forschungsergebnisse das Interesse eines die klinische Prüfung abbrechenden Probanden an der Löschung seiner gespeicherten personenbezogenen Daten erheblich.

Im Übrigen enthält das Bundesdatenschutzgesetz nicht nur hinreichende, sondern auch umfassende Schutzbestimmungen bezüglich der Nutzung und Löschung der im Rahmen der Forschung erhobenen Daten. Über diese Bestimmungen sollte in Spezialgesetzen nicht ohne erheblich überwiegendes Interesse des Betroffenen hinausgegangen werden.

§ 40 Absatz 4

Hier muss zusätzlich eingeführt werden, dass das Arzneimittel bei Minderjährigen auch zur Verhütung einer Schwangerschaft geprüft werden kann.

Das Postulat des „pädagogisch erfahrenen Prüfers“ sollte der Formulierung von Art. 4 lit. b der Richtlinie 2001/20/EG angepasst werden („staff with experience with minors“) und daher in „Erfahrung mit Minderjährigen“ oder „Erfahrungen im Umgang mit Minderjährigen“ umgeändert werden. Die Richtlinie sieht ferner nicht vor, dass der Prüfer über „Erfahrung mit Minderjährigen“ verfügen muss. Da nach europäischem Recht in die Studie eingebundenes „Personal über die Erfahrungen mit Minderjährigen“ verfügen soll, ist dies im Gesetzestext entsprechend zu formulieren, damit minderjährigen Prüfungsteilnehmern die bestmögliche Versorgung ermöglicht wird.

§ 40 Absatz 5

Es muss davon ausgegangen werden, dass diese Kontaktstellen nur ganz allgemeine Informationen zur Durchführung klinischer Prüfungen geben sollen. Informationen zu einzelnen klinischen Prüfungen können diese Kontaktstellen nicht geben – in einem solchen Fall wäre insbesondere eine Regelung über Landesrecht nicht praktikabel. Die Kontaktstelle (vgl. Art 3, Ziffer 4 der Richtlinie 2001/20/EG) sollte aus Gründen der Einheitlichkeit der Rechtsordnung entweder bundeseinheitlich gebildet werden, da hier die o. g. Ausführungen zur Problematik bisher landesrechtlich konstituierter Ethik-Kommission gelten, oder beim Sponsor bzw. bei einem vom Sponsor Beauftragten angesiedelt sein können. Die Richtlinie 2001/20/EG schließt diese Möglichkeit nicht aus.

Die Erstreckung der in der Kontaktstelle einholbaren Informationen auf „alle Umstände, denen eine Bedeutung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beizumessen ist“ ist in dieser Breite inakzeptabel und auch nicht von der Richtlinie gedeckt¹. Vielmehr birgt die Beratung durch nicht mit der konkreten klinischen Prüfung vertraute Personen die Gefahr der gegensätzlichen oder falschen Informationen der Prüfungsteilnehmer. Während es sachgerecht erscheinen kann, dass den Probanden eine von den Prüfungsbeteiligten unabhängige Informationsstelle zur Verfügung steht, ist der Umfang der dort vorzuhaltenden Informationen zumindest insoweit zu begrenzen, als höchst vertrauliche Informationen des Sponsors, wie mit der klinischen Prüfung verfolgte Ziele, Entwicklungsstrategien, patentierfähige Daten und Ähnliches ausdrücklich auszuschließen sind. Die Geheimhaltung derartiger Informationen ist unerlässliche Voraussetzung für jedes die klinische Prüfung

durchführende Unternehmen. Die Forderung der Preisgabe der Daten würde den Standort Deutschland für diese Unternehmen noch unattraktiver machen.

§ 41 Ziffer 1 lit b

Es ist erfreulich, dass, wie in der amtlichen Begründung deutlich gemacht, die Bezugnahme auf die Patientengruppe auch grundsätzlich placebo-kontrollierte Studien erlaubt.

§ 42 Absatz 1

Für den Beginn einer klinischen Prüfung muss die Einholung des Votums nur einer einzigen Ethikkommission aus- und hinreichend sein. Weitere landesrechtliche Regelungen sollten entfallen. Dabei ist außerdem zu bedenken, dass den Ethik-Kommissionen zukünftig erweiterte Aufgaben auch im Verlauf von klinischen Prüfungen zukommen, so dass zeit- und kostenintensive Doppelarbeiten auch deshalb vermieden werden sollten.

Die Bildung der Ethik-Kommission nach Landesrecht und die Zuständigkeit nach Landesrecht widerspricht dem Ziel der Bundeseinheitlichkeit, die auch in der amtlichen Begründung der 12. AMG-Novelle, All. Teil zur klinischen Prüfung Seite 2 unten und Seite 3 unterstrichen wird. Sie wirft auch Probleme auf im Hinblick auf die Überwachung, die den Landesbehörden obliegt und so derzeit zur Folge hätte, dass die Überwachungsbehörden der Länder die Ethik-Kommissionen zu überwachen hätten. Es ist also, wie im Bereich des MPG zu fordern, dass eine Ethik-Kommission bei der Bundesoberbehörde registriert ist und von der zuständigen Bundesoberbehörde bekannt zu machen ist. Die vereinheitlichte Regelung und die zentrale Überwachung sind auch eine Forderung aus der entsprechenden Guideline zu GCP. Dies hätte auch die Chance zur Folge, dass sich einzelne Ethik-Kommissionen auf besondere Bereiche spezialisieren können (z.B. Indikationsgebiete, Kinder, nicht-einwilligungsfähige Patienten). Die bisher in Deutschland eingeführten und weiterentwickelten Regelungen zu landesrechtlich gebildeten Ethik-Kommissionen haben bereits bisher zu beträchtlichen Wettbewerbsnachteilen im internationalen Wettbewerb der klinischen Forschung geführt.

Da das positive Votum der Ethik-Kommission zwingend ist, sollte der genaue Wortlaut der Richtlinie „innerhalb von höchstens 60 Tagen“ übernommen werden. Es sollte ferner geregelt sein, was bei Fristüberschreitung geschieht und welche rechtlichen Möglichkeiten für den Sponsor bestehen. Des Weiteren sollte der Sponsor rechtliche Möglichkeiten für den Fall eines negativen Votums haben. Das Europarecht steht einer gesetzlichen Regelung der möglichen Rechtsbehelfe des Sponsors gegen Untätigkeit bzw. gegen ein negatives Votum der Ethik-Kommission nicht entgegen.

Anträge nach § 40 Abs. 2 und Abs. 3 können parallel eingereicht werden.

Es ist fraglich, ob die Formulierung „Der Sponsor beginnt die klinische Studie“ hier glücklich gewählt ist, zumal vielfach – z.B. bei sog. „investigator –initiated studies“ die klinische Prüfung durch den Prüfarzt beginnen kann.

Die Verknüpfung zwischen Ziffer 2 und 3 müsste „oder“ statt „und“ lauten.

§ 42 Absatz 1

Die vorgesehene Bildung der Ethik-Kommission nach Landesrecht und die Zuständigkeit nach Landesrecht widersprechen dem Ziel der Bundeseinheitlichkeit, wie sie in der amtlichen Begründung der 12. AMG-Novelle unterstrichen wird. Es ist daher zu fordern, dass die Ethik-Kommissionen bei der Bundesoberbehörde registriert sind und von der zuständigen Bundesoberbehörde bekannt gemacht werden, wie es im MPG geregelt ist und bereits seit

vielen Jahren ohne Probleme mit den gleichen Ethik-Kommissionen praktiziert wird. In jedem Fall müssen die Aufgaben und Verfahren bei der Ethik-Kommission bundesweit einheitlich geregelt werden. Durch die nach Landesrecht eingerichteten Ethik-Kommissionen mit einer Vielzahl unterschiedlicher Anforderungen und Vorgehensweisen werden bürokratische Hürden eingebaut, welche nicht notwendig für die Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG und Nachteilig für den Standort Deutschland sind.

Die Ausweitung möglicher Ablehnungsgründe gemäß Ziffer 2 im zweiten Satzteil darauf, dass „insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels zu erbringen“, schließt automatisch alle Prüfungen der Phase I aus, die der Gewinnung von Daten zur Kinetik und Bioverfügbarkeit sowie Bioäquivalenz dienen sowie pharmakoökonomische Prüfungen und Therapieoptimierungsstudien. Außerdem kann und soll es nicht Aufgabe der Ethik-Kommission sein, Fragen der Arzneimittelzulassung zu bewerten. Der Versagungsgrund sollte daher entfallen.

Die zur Verfügung stehenden Rechtsmittel bei negativer oder ausbleibender Stellungnahme nach Ablauf der vorgegebenen Fristen sind konkret zu benennen.

§ 42 Absatz 2

Die Ausweitung möglicher Ablehnungsgründe gemäß **Ziffer 2** im zweiten Satzteil darauf, dass „insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels zu erbringen“, schließt automatisch alle Prüfungen der Phase I aus, die der Gewinnung von Daten zur Kinetik und Bioverfügbarkeit sowie Bioäquivalenz dienen sowie pharmakoökonomische Prüfungen und Therapieoptimierungsstudien. Umgekehrt lässt sich wohl nicht der Schluss ziehen, dass mit der Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde die Eignung der klinischen Prüfung zur Nachweiserbringung der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit gegeben ist. Der Versagungsgrund sollte daher entfallen

Die zur Verfügung stehenden Rechtsmittel gegen Versagungen sind konkret zu benennen.

Die Ermächtigung zur Rechtsverordnung in **Satz 6** für die Verlängerung der Frist sollte klarstellen, dass dies nur für die in der Richtlinie genannten Fälle der somatischen Zelltherapeutika, Gentherapie und Xeno-Transplantation gelten kann, wo es eine explizite Genehmigung (durch Bescheid) gibt. Andernfalls würde es sich um einen Widerspruch gegen die Richtlinie, die die Fristverlängerung nur für restriktive Fälle vorsieht, handeln.

Es fehlt an dieser Stelle eine Regelung zum Mängelbescheidverfahren.

Im **Satz 7** ist unter **Ziffer 1** zu fordern, dass zumindest die in der Richtlinie 2001/20/EG (Art. 9 Abs. 5) getroffene Differenzierung, dass das explizite Genehmigungsverfahren lediglich bei unter Teil A des Anhanges der Verordnung (EWG) 2309/93 für noch nicht zugelassene Arzneimittel verbindlich gemacht werden kann, auch in das AMG übernommen wird. Dies bedeutet, dass für alle zentral zugelassenen Arzneimitteln auf jeden Fall eine „implizite Genehmigung“ vorzusehen ist.

Ferner sollten die unter den Teil A des Anhanges der Verordnung (EWG) 2309/93 fallenden Arzneimittel explizit aufgeführt werden, da die Verordnung in der Revision ist und nach derzeitigem Stand vorgesehen ist, nicht nur bestimmte Arzneimittel darin aufzunehmen, sondern auch Anwendungsgebiete. Diese Anwendungsgebiete sollen zukünftig außerdem erweitert werden. Demnach müssten dann alle klinischen Prüfungen mit neuen Stoffen für die dort benannten Indikationen schriftlich genehmigt werden.

Die Regelung in **Ziffer 4** ist zu weitgehend und nicht von der Richtlinie 2001/20/EG gedeckt. Nach der Regelung benötigt der Sponsor für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln, die zu ihrer Herstellung biologische Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs erfordern, eine schriftliche Genehmigung der Bundesoberbehörde. Die Richtlinie fordert indessen lediglich, dass der Wirkstoff, nicht das Arzneimittel, die biologischen Substanzen enthält. Dies wurde somit in der derzeitigen Fassung entstehend aus der Richtlinie übertragen. Andernfalls wäre eine klinische Prüfung ohne explizite Genehmigung schon bei der Verwendung von Laktose (Milchzucker) im Arzneimittel nicht mehr möglich.

Herauszustellen ist, dass die Richtlinie 2001/20/EG den Mitgliedstaaten ein explizites Genehmigungserfordernis freistellt, soweit es sich um Arzneimittel handelt, deren Wirkstoff ein biologisches Produkt menschlicher oder tierischer Herkunft ist oder biologische Bestandteile menschlicher oder tierischer Herkunft enthält oder dessen Herstellung derartige Bestandteile erfordert.

Es wird kritisiert, dass der Gesetzgeber wiederum die mit dem höchsten Administrativaufwand verbundene Regelung gewählt hat, anstatt diese Arzneimittel auch unter die Implizit-Genehmigung der Genehmigungsfiktion fallen zu lassen.

Die Erfahrungen der Vergangenheit mit den betreffenden Arzneimitteln haben gezeigt, dass die Erstreckung der Implizitgenehmigung auch auf diese Arzneimittel sachgerecht wäre und dass, wie in der Richtlinie 2001/20/EG vorgesehen, hier lediglich somatische Zelltherapeutika einschließlich xenogene Zelltherapeutika und Gentransfer-Arzneimittel geregelt werden.

Hinsichtlich der Notwendigkeit der schriftlichen Genehmigung für klinische Prüfungen mit bestimmten biotechnologischen Produkten muss der Spielraum des Art. 9 Absatz 5 der RL 2001/20/EG dahingehend ausgenutzt werden, dass insbesondere vor dem Hintergrund des bisherigen behördlichen Notifizierungsverfahrens keine überflüssigen bürokratischen Hürden für biotechnologische Produkte aufgebaut werden dürfen.

§ 42 Absatz 3

Bei den künftigen Durchführungsregelungen sollte im Vorfeld bereits auf die Erzielung von effektiven, praxisnahen Regelungen hingewirkt werden. Zudem sollten keine Detailregelungen getroffen werden, die vom Anforderungsumfang her über die entsprechenden EU-Direktiven hinausgehen.

Konform mit den Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG sollten Regelungen zur Anzeige von Unerwünschten Ereignissen (UEs) wie Nebenwirkungen gesetzlich und nicht durch Rechtsverordnung geregelt werden. Zu streichen ist in Satz 2 Ziffer 1 „einschließlich der Dokumentations- ... könnten“. Vielmehr sollten die grundlegenden Meldepflichten geregelt werden.

In Ziffer 6 sollte im letzten Halbsatz die Regelung so mit der Rechtsverordnung abgestimmt werden, dass entweder mehrfache schriftliche Ausfertigungen oder eine einmalige elektronische Übermittlung erfolgen kann. Das Einreichen der Unterlagen in mehrfacher Ausfertigung auf elektronischen Speichermedien macht keinen Sinn.

Um eine Gleichzeitigkeit bei den Entscheidungsprozessen bei der Ethik-Kommission und der zuständigen Bundesoberbehörde zu ermöglichen, sollte betont werden, dass die Entscheidung der Ethik-Kommission nicht zu den geforderten Unterlagen für die Bundesoberbehörde gehört. In Anbetracht der kurzen Mängelbeseitigungsfristen im Genehmigungsverfahren wäre dies unbedingt erstrebenswert.

§ 47 Absatz 1

Anpassung der Regelungen zum Direktvertrieb an die Rechtswirklichkeit bei der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung von den in § 47 Abs. 1 AMG genannten chronisch behandlungsbedürftigen Patienten (§ 47 Absatz 1 Nr. 2)

Die bisherige Regelung lautet:

„§ 47 Vertriebsweg

(1) Pharmazeutische Unternehmer und Großhändler dürfen Arzneimittel, abgeben an

2. Krankenhäuser und Ärzte, soweit es sich handelt um

- a) aus menschlichem Blut gewonnene Blutzubereitungen oder gentechnologisch hergestellte Blutbestandteile, die, soweit es sich um Gerinnungsfaktorenzubereitungen handelt, von dem hämostaseologisch qualifizierten Arzt im Rahmen der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung von Blutern an seine Patienten abgegeben werden dürfen,
- b) menschliches oder tierisches Gewebe,
- c) Infusionslösungen in Behältnissen mit mindestens 500ml, die zum Ersatz oder zur Korrektur von Körperflüssigkeit bestimmt sind, sowie Lösungen zur Hämodialyse und Peritonealdialyse,

Am Ende von § 47 Abs.1, Nr. 2 lit c) sollte angefügt werden: „die, soweit es sich um Lösungen zur Hämodialyse und Peritonealdialyse handelt, auch von dem nephrologisch qualifizierten Arzt oder dem von ihm beauftragten pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung von Dialysepatienten an seine Patienten abgegeben werden dürfen,“.

Und in § 47 Abs.1, Nr. 2 lit a) sollte nach den Worten „von dem hämostaseologisch qualifizierten Arzt“ eingefügt werden: „oder dem von ihm beauftragten pharmazeutischen Unternehmer“

Diese ausdrückliche Berücksichtigung der unmittelbaren Abgabe im Rahmen der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung von Dialysepatienten und Blutern trägt dem Bedürfnis der behandelnden Ärzte, der Patienten sowie der pharmazeutischen Unternehmer Rechnung. Bei diesen in § 47 Abs. 1 AMG gesetzlich besonders geregelten Formen der ärztlich kontrollierten Heim-Therapie chronischer Dialyse- und Hämophiliepatienten werden durch die Änderung die erforderlichen Abgabewege sowohl logistisch als auch administrativ verkürzt. § 47 Abs. 1 Nr. 2 lit a) sieht bereits den Direktvertrieb von Arzneimitteln für die ärztlich kontrollierte Selbstbehandlung von Blutern vor.

Mit den zwei Einfügungen wird angeregt, in § 47 Absatz 1 Nr. 2 c) (Dialyse) parallel zu der existierenden Regelung in Nr. 2 a) (ärztlich kontrollierte Bluter-Selbstbehandlung) eine ergänzende Regelung zu treffen, wonach Dialyselösungen im Rahmen der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung an Dialysepatienten abgegeben werden können, wie es auch bei der bewährten Regelung der Hämophilieselbstbehandlung von Ziffer 2 lit a) erfolgt. Die von Patienten und Fachkreisen geforderte und bereits seit Jahren praktizierte Abgabe bzw. Lieferung von Dialyselösungen zur Heimselbstbehandlung ist bisher nicht ausdrücklich geregelt und sowohl aus Sicht der Therapie als auch der Gesundheitsökonomie zu fordern.

Die Klarstellung für die Direktbelieferung der in ärztlich kontrollierter Heimselbstbehandlung behandelten Patienten, also die unmittelbare Abgabe der Dialyse-Lösungen durch den pharmazeutischen Unternehmer an den ärztlich überwachten chronisch kranken Patienten im Auftrag des Arztes, ist nicht nur zur gesetzlichen Untermauerung der gängigen Praxis im Sinne der Rechtssicherheit, sondern auch zur Sicherstellung einer ununterbrochenen, möglichst kurzen Lieferkette dieser Arzneimittel zu fordern.

Entsprechend sollte diese klarstellende Formulierung zur Direktbelieferung in der ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung auch in § 47 Absatz 1 Nr. 2 lit. a) (ärztlich kontrollierte Selbstbehandlung von Hämophilen) präzisierend Niederschlag finden, in dem – unter den Voraussetzungen des § 47 Abs. 1 Nr. 2 lit a), insbesondere der ärztlichen Kontrolle, diese Arzneimittel im Auftrag des Arztes unmittelbar an den Patienten geliefert werden können. Deshalb wird für § 47 Abs. 1 Nr. lit a) die präzisierende Einfügung „oder dem von ihm beauftragten pharmazeutischen Unternehmer“ angeregt.

§ 47 Abs. 1 AMG würde dann lauten (Änderungen gegenüber dem aktuellen Gesetzestext sind durch Unterstreichung markiert):

„§ 47 Vertriebsweg

(1) Pharmazeutische Unternehmer und Großhändler dürfen Arzneimittel, deren Abgabe den Apotheken vorbehalten ist, außer an Apotheken nur abgeben an

1. andere pharmazeutische Unternehmer und Großhändler,
2. Krankenhäuser und Ärzte, soweit es sich handelt um

- c) aus menschlichem Blut gewonnene Blutzubereitungen oder gentechnologisch hergestellte Blutbestandteile, die, soweit es sich um Gerinnungsfaktorenzubereitungen handelt, von dem hämostaseologisch qualifizierten Arzt oder dem von ihm beauftragten pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung von Blutern an seine Patienten abgegeben werden dürfen,
- d) menschliches oder tierisches Gewebe,
- d) Infusionslösungen in Behältnissen mit mindestens 500ml, die zum Ersatz oder zur Korrektur von Körperflüssigkeit bestimmt sind, sowie Lösungen zur Hämodialyse und Peritonealdialyse, die, soweit es sich um Lösungen zur Hämodialyse und Peritonealdialyse handelt, auch von dem nephrologisch qualifizierten Arzt oder dem von ihm beauftragten pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung von Dialysepatienten an seine Patienten abgegeben werden dürfen.
- e) Zubereitungen zur Injektion oder Infusion, die ausschließlich dazu bestimmt sind, die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktion des Körpers oder seelische Zustände erkennen zu lassen,
- f) medizinische Gase, bei denen auch die Abgabe an Heilpraktiker zulässig ist,
- g) radioaktive Arzneimittel oder
- h) Arzneimittel, die mit dem Hinweis „Zur klinischen Prüfung bestimmt“ versehen sind, sofern sie kostenlos zur Verfügung gestellt werden,^{*)}

.....“

§ 48

Die Ermächtigung in § 48 AMG führt dazu, dass ohne Zustimmung des Bundesrates - nunmehr direkt durch das BMGS im Einvernehmen mit dem BMWA - Einfluss auf die

Verschreibungspflichtigkeit von Arzneimitteln und damit auch auf die Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln genommen werden soll.

Diese Regelung ist hinsichtlich des Wegfalls der Zustimmungsbedürftigkeit durch die Bundesländer abzulehnen und stellt wiederum einen Versuch dar, die exekutiven Entscheidungsebenen unter Umgehung der Mitspracherechte der föderalen Entscheidungsträger zu verflachen, vor allem aber die besondere Berücksichtigung wirtschaftlicher Belange der pharmazeutischen Industrie zu negieren.

§ 52 a Absatz 6

In Absatz 6 sollte eine Klarstellung dahingehend erfolgen, ob sich die Erlaubnis zum Großhandel nur konkret auf die Arzneimittel bezieht, die in der Herstellungserlaubnis genannt sind. So sollte sichergestellt werden, dass die Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG auch die Erlaubnis zum Großhandel mit Arzneimitteln, auf die sich die Herstellungserlaubnis erstreckt, umfasst.

Durch die Aufnahme des § 52 a wird demjenigen, der die Herstellungserlaubnis nach § 13 besitzt, automatisch die Erlaubnis zum Großhandel mit den Arzneimitteln erteilt, auf die sich die Herstellungserlaubnis erstreckt.

Dies ist problematisch, da sich die Herstellungserlaubnis auf Prozesse und Arzneiformen bezieht und keine Arzneimittel ausweist.

Gemäß § 52 a Abs. 6 umfasst die Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG auch die Erlaubnis zum Großhandel, aber nur für die Arzneimittel, für die die Herstellungserlaubnis gilt. Daraus ergeben sich Konsequenzen, die so vom Gesetzgeber sicher nicht gewollt sind.

Ein pharmazeutisches Unternehmen, das seine gesamte Produktpalette im Lohnauftrag herstellen lässt, ist Großhändler ohne Herstellungsgenehmigung. Für ein solches Unternehmen gilt die PharmBetrV nicht (siehe § 1 Abs. 2 PharmBetrV).

Ist die Lohnherstellung nicht in Deutschland, sondern in einem EU/EWR-Staat, gilt deshalb auch die Regelung von § 13 PharmBetrV mit einer Chargenfreigabe in Deutschland nicht.

Ein pharmazeutisches Unternehmen, das einen Teil seiner Produkte selbst herstellt und einen anderen Teil im Lohnauftrag fertigen lässt, muss für die Herstellung eine Herstellungsgenehmigung beantragen und für Produkte in Lohnherstellung eine Großhandelserlaubnis. Entsprechend gilt die PharmBetrV nur für die Tätigkeiten entsprechend der Herstellungsgenehmigung, während für die anderen Produkte die Großhandelsverordnungen zur Anwendung kommen.

§ 52 a, Absatz 6 sollte deshalb lauten:

Die Herstellungserlaubnis nach § 13 umfasst auch die Erlaubnis zum Großhandel mit Arzneimitteln.

§ 54

Die Ausweitung auf Hilfsstoffe erscheint unrealistisch. Die neu eingefügte Ausweitung sollte gestrichen werden, möglichst in Abstimmung mit der International Conference on Harmonisation (ICH). Diese Ausweitung ist auch durch die nunmehr erfolgte Änderung der Formulierung zum Referentenentwurf nicht beseitigt.

§ 63

Der oder die Beauftragte der Bundesregierung für die Belange der Patienten sollte idealerweise die Person sein, die die Belange der Patienten auch in der Zulassungskommission vertritt.

§ 63 b Absatz 1

Der BPI begrüßt es grundsätzlich, die Bestimmungen zur Meldepflicht von Arzneimittelrisiken in dem neuen § 63b zusammenzufassen und damit in den Kontext des 10. Abschnitts des Arzneimittelgesetzes zu stellen. Ebenfalls begrüßt wird der Vorschlag, in Verbindung mit der Einführung der regelmäßigen Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln - zumeist kurz als Periodic Safety Update Report (PSUR) bezeichnet - den seither erforderlichen Erfahrungsbericht gemäß § 49 Abs. 6 aus dem AMG zu streichen. Dieser Bericht nach zwei Jahren fällt in der Tat zeitlich zusammen mit dem in der Regel weitaus umfangreicheren vierten Halbjahres-PSUR und ist daher entbehrlich.

In der seitherigen Regelung im AMG (§ 29 Abs. 1) wird die Aufzeichnung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen sowie gravierenden Missbrauchsfällen gefordert.

Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund von Bedeutung, dass die nach Abs. 1 genannten Unterlagen im Rahmen des nach Abs. 4 geforderten periodischen Berichts der zuständigen Behörde vorzulegen sind. Ohne weitere Einschränkung wären damit auch marginale pharmazeutisch-technische Reklamationen von Patienten - also nicht von Angehörigen der Heilberufe - aus allen Ländern der Welt im Rahmen der PSUR-Erstellung berichtspflichtig. Zur Klarstellung und im Hinblick auf die Anpassung an europäisches Recht sollte der Absatz auf die Arzneimittel des PU beschränkt werden.

Wichtig: Der Satzteil „... bei Blutzubereitungen (...) über die Anzahl der Rückrufe zu führen“ ist ersatzlos zu streichen. Diese Regelung bezieht sich auf die Richtlinie 2002/98/EG, die allerdings einen ganz anderen Bereich regelt.

Der Begriff der in der Regelung benutzten „Blutzubereitungen“ des § 4 Abs. 2 AMG stimmt nicht mit dem Regelungsbereich der Richtlinie überein. Die Richtlinie befasst sich mit Blut und Blutbestandteilkonserven. Soweit überhaupt (und nur für Blut und Blutbestandteile, nicht Blutzubereitungen) aus dieser Richtlinie Regelungen in nationales Gesetz transferiert werden müssen, sollte dies im TFG bezogen auf Blut und Blutbestandteilkonserven geregelt werden.

Der Hinweis auf die Blutprodukte sollte an dieser Stelle entfallen. Diese Anforderung ist nicht im Arzneimittelgesetz, sondern adäquat im Transfusionsgesetz zu regeln.

§ 63b Abs. 1 sollte deshalb wie folgt gefasst werden:

"Der Zulassungsinhaber hat bezüglich seiner Arzneimittel ausführliche Unterlagen über alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die in der Gemeinschaft oder einem Drittland auftreten, sowie Angaben über die abgegebenen Mengen zu führen."

§ 63 b Absatz 2

Nr. 1

In § 63b Abs. 2 ist vorgesehen, dass der Zulassungsinhaber jeden bekannt gewordenen Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung, der im Geltungsbereich des AMG

aufgetreten ist, der zuständigen Bundesoberbehörde innerhalb von 15 Tagen anzuzeigen hat.

Mit der gewählten Formulierung geht der nationale Gesetzgeber über die Regelung in der Richtlinie 2001/83 - hier Artikel 104 Abs. 2 - hinaus, wo nur solche Berichte beschleunigt anzeigepflichtig sind, die von Angehörigen der Heilberufe stammen.

Artikel 104 Abs. 2 der Richtlinie 2001/83/EG:

"Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfasst alle vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die ihm durch einen Angehörigen eines Gesundheitsberufes zur Kenntnis gebracht werden, und teilt diese der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates, in dem die Nebenwirkungen aufgetreten ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Kalendertagen nach Bekanntwerden, mit."

In Bezug auf weitergehende Verpflichtungen zur Anzeige von Nebenwirkungen verweist Absatz 3 des genannten Artikels auf die Kriterien des in Artikel 106 Abs. 1 genannten Leitfadens, der in Form des Volume 9 ("Pharmacovigilance") des europäischen Arzneimittelrechts publiziert wurde.

Dort heisst es in Kapitel 1.2.2 ("Expedited reporting requirements") im hier anwendbaren Abschnitt 1.2.2.1 i. ("Serious Adverse Reactions occurring within the EU"):

"The marketing authorisation holder should report, on an expedited basis, all serious suspected adverse reactions, occurring within the European Union and brought to its attention by a health-care professional to the competent authority in the member state in whose territory the incident occurred."

Die Ausführungen in diesem Kapitel des Volume 9 werden dann unter "ii. Serious Adverse Reactions occurring within the EU" fortgeführt und schließlich mit "iii. Other spontaneous ADR reports" abgeschlossen. In letztgenannten Abschnitt heisst es schließlich:

"All other ADR reports do not need to be reported on an expedited basis, but should be reported on request or as line listings according to the section on periodic safety update reports ..."

Im Übrigen gelten gleiche Meldepflichten auch für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die sich aus der weltweiten Literatur und aus Studien ergeben (Volume 9, Abschnitte 1.2.2.2 "Case reports from the world-wide literature" und 1.2.2.3 "Reports from post-authorisation studies").

Durch die genannten Ausführungen aus dem europäischen Volume 9 wird klar, dass das europäische Recht eine beschleunigte Anzeigepflicht von schwerwiegenden Fällen aus Mitgliedstaaten der EU - ungeachtet des Berichtstyps (Spontan, Studien, medizinische Fachliteratur) - an die zuständigen Behörden des Landes, wo der Fall aufgetreten ist, nur dann vorsieht, wenn der Fall von einem Angehörigen eines Gesundheitsberufes mitgeteilt wurde.

Insofern geht die jetzt in § 63b Abs. 2 Nr. 1 intendierte Regelung eindeutig über das EU-Recht hinaus.

Die vorgesehene Regelung in § 63b Abs. 2 Nr. 1 sollte - wie dies in Nr. 2a vorgesehen ist - durch Einschränkung auf die Angehörigen eines Gesundheitsberufes an EU-Recht angeglichen werden.

1. *"jeden ihm durch einen Angehörigen eines Gesundheitsberufes bekannt gewordenen Verdachtsfall ..."*

Nr. 2 b)

Für die in § 63b Abs. 2 Nr. 2b enthaltenen Bestimmungen findet sich keine Entsprechung im europäischen Recht.

Die Begründung zum vorliegenden Referentenentwurf verweist hier auf eine Entscheidung der EU-Kommission vom 18. Juli 2001 gegenüber einem von der Bundesrepublik Deutschland gestellten Antrag. In diesem Antrag vom 18. Januar 2001 hatte die Bundesrepublik seinerzeit ersucht, einzelstaatliche Bestimmungen beibehalten zu können, die nicht in Übereinstimmung mit der Richtlinie 2000/38/EG, die in der Richtlinie 2001/83/EG aufgegangen ist, waren. Eine der Abweichungen lag und liegt noch immer in dem Punkt, dass Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen aus Drittstaaten in Deutschland auch dann beschleunigt anzeigepflichtig sind, wenn sie "erwartet" sind (siehe Nr. 10 der Kommissionsentscheidung).

Zur Begründung verwies die Bundesrepublik auf eine Erhöhung der Übertragungsgefahr von infektiösen Erregern durch Arzneimittel mit biologischen Bestandteilen bei Verzicht auf Informationen über "erwartete" Nebenwirkungen aus Drittstaaten.

Ein solcher Antrag auf Abweichung vom europäischen Recht in Bezug auf schwerwiegende erwartete Drittstaatenfälle wurde einzig von der Bundesrepublik gestellt; offenbar sahen die anderen europäischen Mitgliedstaaten hier keine spezifische Gefährdung ihrer Bevölkerung gegeben.

Schon bei der Verabschiedung der Notice to Marketing Authorisation Holders - Pharmacovigilance Guidelines im Jahre 1999 war es ausschließlich die Bundesrepublik, die innerhalb der EU die Vorlage von schwerwiegenden erwarteten Drittstaatenfälle verlangt hat.

Bei den angegebenen AM wird die Meldepflicht AUCH für schwerwiegende ERWARTETE Verdachtsfälle von Nebenwirkungen - hier Verdachtsfälle einer Infektion durch Kontamination des AM - aus "Drittstaaten" mit Bezug auf die Erwägungen der EU-Kommission zur Sicherheit von Arzneimitteln biologischer Herkunft begründet. Diese zusätzliche Meldepflicht ist jedoch weder aus der Directive 2001/83/EC noch aus "Vol.9 - Pharmacovigilance, Medicinal Products for Human and Veterinary Use" ableitbar. Diese fordern [entspr. Nr.2a)] lediglich die Meldung schwerwiegender UNERWARTETER Nebenwirkungen/Verdachtsfälle aus "Drittstaaten" an die Zulassungsbehörden der Mitgliedstaaten, in welchen das AM zugelassen ist. Hier wird also national eine zusätzliche Meldeverpflichtung eingeführt, die nicht der angestrebten Harmonisierung der Pharmakovigilanz in der EU entspricht.

In der Entscheidung auf diesen Antrag führt die Kommission demgegenüber aus, dass - anders als von der Bundesrepublik bewertet - die als konkrete Beispiele angeführten Kontaminationen mit HI- und Hepatitis-Viren angesichts entsprechender Inaktivierungs- und Abreicherungsmaßnahmen sowie virologischer Untersuchungen im Herstellungsprozess als "unerwartet" einzustufen seien und daher auch nach Änderung der Meldepflichten unverändert meldepflichtig blieben (Nr. 26 der Kommissionsentscheidung):

"Die Blutprodukte werden im Rahmen des Herstellungs- und Zulassungsprozesses auf solche Viren untersucht. Bei ihrer Anwendung ist daher grundsätzlich davon auszugehen, dass solche Arzneimittel nicht infiziert sind. Liegt dennoch eine solche Infektion vor, handelt es sich um eine unerwartete Nebenwirkung, die auch nach der neuen Rechtslage in vollem Umfang der Meldepflicht unterliegt."

Vor dem Hintergrund dieser und weiterer vorgetragener Argumente hat die Kommission schließlich in der vom BMGS zitierten Entscheidung den Antrag der Bundesrepublik auf Abweichung von den europäisch harmonisierten Meldepflichten als unbegründet abgelehnt (siehe Artikel 1 der Kommissionsentscheidung und Nr. 33 der Erwägungsgründe).

Angesichts dieser Entscheidung bleibt es unverständlich, warum das BMGS im Rahmen des Kabinettsentwurfs erneut explizit über das EU-Recht hinausgehende Vorschriften in § 63b Abs. 2b vorschlägt.

Wie die o.g. Kommissionsentscheidung klar darlegt, fallen die intendierten Bestimmungen des § 63b Abs. 2 Nr. 2b dann mit den Regelungen des Abs. 2a zusammen, wenn Meldungen

aus Drittstaaten über eine Kontamination eines Arzneimittels bspw. mit HI- oder Hepatitis-Viren als schwerwiegend und gleichzeitig unerwartet klassifiziert und damit beschleunigt anzeigepflichtig werden. Insofern bedarf es der Regelung der Nr. 2b nicht; die Nr. 2b kann daher ersatzlos entfallen. Ggf. kann der intendierte Sachverhalt auch in nachgeordneten Bestimmungen klargestellt werden.

Die Meldepflicht Nr. 2 b) bezieht sich nach der aktuellen Fassung auch auf Arzneimittel, die z.B. Hilfsstoffe von Mensch oder Tier enthalten. Danach würde die Norm auch für die Arzneimittel, die z.B. Milchpulver enthalten, unmittelbar anzuwenden sein. Es gilt das zu § 40 Abs. 3 Satz 7 oben Ausgeführte.

Es wird angeregt, bei der Meldepflicht nach Absatz 2 Nr. 2 b die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln aus zwei Gründen zu streichen: es könnte bei der Europäischen Agentur verstärkt zu Doppelmeldungen und Verwirrung von Zuständigkeiten kommen, wenn die lokalen Behörden ihren Meldepflichten nach Absatz 5 nachkommen. Ferner ist die Europäische Agentur nicht der richtige Ansprechpartner in Fällen, in denen die Zulassung des betroffenen Arzneimittels im gegenseitigen Anerkennungsverfahren erfolgte.

Gemäß § 63b Abs. 2 Ziff. 3 und § 63 b Abs. 4 soll der Zulassungsinhaber

"häufigen oder im Einzelfall in erheblichem Umfang beobachteten Missbrauch, wenn durch ihn die Gesundheit von Mensch und Tier unmittelbar gefährdet werden kann, der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich"

anzeigen.

Eine solche pauschale Verpflichtung zur Anzeige von Missbrauchsfällen ohne direkte Verknüpfung mit aus dem Missbrauch entstehenden Nebenwirkungen und deren Schweregrad sieht das europäische Arzneimittelrecht im Gemeinschaftskodex nicht vor. Detaillierte Regelungsvorschläge finden sich jedoch in den im Volume 9 des europäischen Arzneimittelrechts aufgenommenen Pharmacovigilance Guidelines. Dort heisst es im Abschnitt 1.3.6 "Reporting of overdose and abuse":

*"The marketing authorisation holder should report cases of overdose and abuse that lead to suspected serious (EU) or serious and unexpected (outside EU) adverse reactions on an expedited basis to the appropriate competent authority...
Reports of overdose and abuse with no associated adverse reactions should not be reported as adverse reactions."*

Dieser Regelungsvorschlag fokussiert präziser als der Kabinettsentwurf auf die als Konsequenz aus der missbräuchlichen Arzneimittelverwendung entstehenden Nebenwirkungen und deren Behandlung.

Folgt man dem europäischen Vorschlag, fallen die Meldepflichten von Nebenwirkungen aus Missbrauchsfällen zusammen mit den allgemeinen Meldepflichten von Nebenwirkungen, die in § 63b Abs. 2 Nr. 1 und 2 niedergelegt sind. Beschleunigt anzeigepflichtig wären alle aus einem Missbrauch resultierenden schwerwiegenden Verdachtsfälle von Nebenwirkungen aus Deutschland sowie alle schwerwiegenden und unerwarteten Verdachtsfälle aus Drittstaaten; die schwerwiegenden Fälle aus anderen EU-Mitgliedstaaten könnten dem europäischen Datennetz entnommen werden.

Zu bedenken ist weiterhin, dass die vorgesehene Regelung auch insofern über das EU-Recht hinausgeht, als dass weltweit aus allen Ländern (also auch aus anderen EU-Mitgliedstaaten) Fälle von Missbrauch als Einzelfall angezeigt werden müssen, sofern durch diese die Gesundheit gefährdet werden kann.

Außerdem führt der letztgenannte Passus dazu, dass für die Bewertung der Anzeigepflichtigkeit eines Missbrauchsfalles der nicht präzise definierte Begriff der möglichen "Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier" herangezogen werden muss. Hier können sich in der Praxis große Bewertungsunterschiede ergeben.

§ 63 b Absatz 5

Der Hinweis auf die Blutprodukte „Bei Blutzubereitungen hat der Zulassungsinhaber (...). „mindestens einmal jährlich vorzulegen“ sollte an dieser Stelle entfallen. Diese Anforderung ist nicht im Arzneimittelgesetz, sondern adäquat im Transfusionsgesetz zu regeln (vgl. auch Richtlinie 2002/98/EG).

§ 63 b Absatz 6

Es wird vorgeschlagen, das "erforderlichenfalls" vor dem Zulassungsinhaber zu streichen, da der Zulassungsinhaber in jedem Fall verständigt werden sollte, auch darüber, dass eine Meldung an die Europäische Agentur gegangen ist, so dass auch bei der Meldung durch den Zulassungsinhaber selbst er eine Rückbestätigung für den Eingang seiner Meldung erhält. Anderenfalls sollte zumindest eine Klarstellung durch Streichung des Wortes "erforderlichenfalls" und die Einfügung der Worte "sofern die Meldung nicht vom Zulassungsinhaber selbst abgegeben wurde" erfolgen, da ansonsten der Zulassungsinhaber nicht notwendigerweise von einer UAW-Mitteilung erfährt, die direkt vom Arzt an die Behörde gegangen ist.

§ 63 b Absatz 7

Eine entsprechende Klarstellung der Begriffe „Antragsteller“ und „Zulassungsinhaber“ wäre, auch in z.B. § 29 oder § 4 AMG, wünschenswert.

§ 64 Absatz 1

Die Formulierung "sowie der sonstige Handel mit diesen Wirkstoffen und Stoffen" sollte aufgrund der ungenauen Definition des Handels und der Vermeidung zusätzlicher Handels- und Wettbewerbsrestriktionen über den bisherigen Geltungsbereich des AMG hinaus gestrichen werden.

§ 64 Absatz 3

Durch die Anfügung eines neuen Satzes 3 wird festgelegt, dass die Herstellungserlaubnis, die Großhandelserlaubnis und die Einfuhrerlaubnis erst dann erteilt werden, wenn sich die zuständige Behörde durch eine Besichtigung davon überzeugt hat, dass die Voraussetzungen für die Erlaubniserteilung vorliegen. Weiterhin sollte der Verweis auf § 72 gestrichen werden, da die EG-Richtlinie dies nicht vorsieht und sich eine derartige Besichtigungsregelung hinsichtlich der Einfuhrerlaubnis als nicht erforderlich erwiesen hat.

§ 67 Absatz 1

Die Worte "bei einer klinischen Prüfung bei Menschen auch der zuständigen Bundesoberbehörde" müssen gestrichen werden, da die vorgesehene Regelung hinsichtlich der Genehmigungspflichtigkeit durch die zuständige Bundesoberbehörde obsolet und die Landeszuständigkeit für die Tätigkeit der Überwachungsbehörde für klinische Prüfungen ausreichend ist.

§ 67 Absatz 3

Der Begriff „Verlauf“ bei der Anzeige von klinischen Prüfungen ist näher zu spezifizieren. Des Weiteren lässt die Formulierung offen, welche Ergebnisse im Falle eines Abbruchs einer klinischen Prüfung vorgelegt werden müssen. Dies wird insbesondere auch nicht durch den vorgelegten Rechtsverordnungsentwurf hinreichend definiert. Fraglich ist beispielsweise, ob der Hinweis, dass eine klinische Prüfung ohne Ergebnis abgebrochen wurde, genügt. Vorgeschlagen wird deshalb die Worte "Verlauf" und "und Ergebnisse" ersatzlos zu streichen.

Weiterhin sollte die Anzeigepflicht nicht generell der obersten Bundesbehörde gegenüber bestehen, sondern der zuständigen Behörde als solcher gegenüber bestehen: Streichung des Wortes "Bundes".

§ 67 Absatz 6

Anwendungsbeobachtungen (AWBs) müssen der Bundesoberbehörde unverzüglich angezeigt werden. „Dabei sind Ort, Zeit, Ziel der Anwendungsbeobachtungen und beteiligte Ärzte anzugeben.“ Dies ist bei AWBs schwer im Voraus zu bewerkstelligen, da die Rekrutierungsphase in der Regel noch nicht abgeschlossen ist. Außerdem kann es bei AWBs öfter dazu kommen, dass bestimmte Ärzte zusätzlich, nachträglich aufgenommen werden und andere trotz vorheriger Zustimmung nicht mehr an der Studie teilnehmen. Hierfür existiert keine EG-rechtliche Grundlage, so dass der BPI die diesbezüglichen Meldepflichten ablehnt.

Sachliche Gründe für die administrativ aufwändigen Mitteilungen, insbesondere der beteiligten Ärzte, an die kassenärztlichen Bundesvereinigungen und auch an die zuständige Bundesoberbehörde sind nicht ersichtlich. Zumal die zuständigen Überwachungsbehörden bereits bisher uneingeschränkt Einblick in diese Fakten haben. Zudem berücksichtigt die Regelung nicht, dass Anwendungsbeobachtungen vielfach auch in Kliniken und großen universitären Zentren durchgeführt werden. Hier wäre es nicht praktikabel, alle angestellten Ärzte zu benennen, die an der AWB teilnehmen. Die Norm hat eine Zurückdrängung der im Hinblick auf die Weiterentwicklung von Arzneimitteln und die Therapieerkenntnisse bedeutsamen Anwendungsbeobachtungen zur Folge. Eine Zuständigkeit oder Prüfungskompetenz der kassenärztlichen Vereinigung ist nicht ersichtlich.

Gemäß Datenschutzrecht müsste der jeweilige Arzt in die Weitergabe seiner personenbezogenen Daten einwilligen. Dies wird die Teilnahmebereitschaft an AWBs sinken lassen. AWBs haben sich als sinnvolle Untersuchungsmethode erwiesen, um Erkenntnisgewinn zu einem Arzneimittel unter Praxisbedingungen zu erzielen. Die jetzt vorgesehene Regelung steht in Widerspruch zum Ziel des Gesetzes, die Arzneimittelsicherheit zu stärken.

Da es sich bei AWBs offensichtlich nicht um eine klinische Prüfung handelt, sondern um Studien, die im Rahmen der allgemeinen klinischen Praxis durchgeführt werden, ist es aus Sicht des BPI nicht erforderlich, derart detaillierte Angaben zu den beteiligten Ärzten zu machen, zumal dies die Studien wesentlich unflexibler macht.

Die Teilnahme der Ärzte müsste also streng kontrolliert werden und die Studie könnte nicht nach Erreichen einer bestimmten Anzahl an zurückgesandten Bögen beendet werden. Die Meldung der Änderungen würde einen erheblichen Mehraufwand (z. B. auch bei der Bundesoberbehörde) bedeuten, der sachlich nicht gerechtfertigt ist.

Ferner können nach den Empfehlungen des BfArM zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen bei Arzneimitteln, die nicht der Verschreibungspflicht unterliegen, auch bei anderen Heilberufen durchgeführt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, kontinuierlich Daten zur Anwendung seiner Arzneimittel zu sammeln. Aus diesem Grund hat die bisherige Regelung des § 67 die Anwendungsbeobachtung richtigerweise an die Existenz des Arzneimittels gekoppelt, wohingegen die jetzt vorgeschlagene Kopplung an Arztpraxen abzulehnen ist.

Die Sammlung von Daten zu Arzneimitteln außerhalb von Arztpraxen ist bereits gängige Praxis und wird zunehmend an Bedeutung gewinnen, um zukünftig die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung mit rezeptfreien Arzneimitteln hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit zu stärken.

Der BPI schlägt daher die Beibehaltung des bisherigen Wortlautes des § 67 Abs. 6 AMG vor.

§ 72

Die vorgesehenen Änderungen des § 72 - Einfuhrerlaubnis - lehnt der BPI ab. Es sollte bei der Bezeichnung "Fertigarzneimittel" bleiben. Der Erweiterung des Erfordernisses einer Einfuhrerlaubnis auf Halbfertigprodukte wird widersprochen, da besonders kleinere und mittlere Unternehmen mit Lohnherstellern arbeiten, die kaum Kompetenz in der Einfuhrproblematik besitzen und damit nur unnötig die Abwicklungszeiten blockieren. Zum Antrag einer Einfuhrerlaubnis für Fertigarzneimittel muss in der Regel die Zulassung des BfArM vorgelegt werden. Dies ist bei Halbfertigprodukten zum Teil schwierig, da die Produkte evtl. noch in Deutschland fertig entwickelt werden. Besonders Generische Hersteller werden hier negativ betroffen, da diese auf kürzeste Einfuhrzeiten angewiesen sind. Nach Art. 40 Abs. 3 der Richtlinie 2001/83/EG ist eine Erlaubnis gemäß Abs. 1 auch für die Einfuhr mit Herkunft aus Drittländern in einen Mitgliedstaat erforderlich. Ob es sich dabei um eine Einfuhr von "Fertigarzneimitteln" oder Arzneimitteln handelt bleibt ausdrücklich offen. Abs. 1, auf den verwiesen wird, verlangt eine Erlaubnis für die Herstellung von "Arzneimitteln". Auch die Ausweitung auf die entsprechende Einfuhrerlaubnis für verwendete Hilfsstoffe erscheint zu weitgehend und führt zu erheblichen Belastungen der pharmazeutischen Hersteller, wobei die Sachgründe nicht nachvollziehbar sind.

Die Ausweitung der Einfuhrerlaubnis auf „andere zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe menschlicher Herkunft“ gegenüber dem Referentenentwurf ist ebenfalls abzulehnen, da zahlreiche „Rohstoffe“ vom Menschen stammen, für deren Eignung zur Weiterverarbeitung zu Arzneimitteln der Herstellungsleiter verantwortlich ist und deren Qualität vom Kontrollleiter überprüft wird.

Ferner sollte die Einfuhr von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, separat geregelt werden. Dabei sollte als Voraussetzung die Herstellung nach GMP oder gleichwertigen Bedingungen ausreichend sein und die Verantwortlichkeit für die Herstellung und den Import bei der „sachkundigen Person“ liegen, wie es auch in anderen Mitgliedstaaten der EU geregelt wird.

§ 72 a

In § 72 a Satz 1 AMG sollte ergänzend aufgenommen werden, dass bei Importen aus Drittstaaten, die mit der EU ein gegenseitiges Anerkennungsabkommen (Mutual Recognition Agreement, MRA) abgeschlossen und in Kraft gesetzt haben, wie bei Importen aus Mitgliedstaaten der EU oder des EWR eine Importerlaubnis der zuständigen Behörde nicht erforderlich ist.

Die MRAs zwischen der EU und Australien, Neuseeland, Kanada sowie Japan und den USA sollten zu einer Vereinfachung des gegenseitigen Handels u. a. auch mit Arzneimitteln beitragen. Eine gesonderte Erlaubnis für den Import von Arzneimitteln aus diesen Staaten würde diese Abkommen aushöhlen.

Auch die Ausweitung auf die entsprechende Einfuhrerlaubnis für verwendete Hilfsstoffe erscheint zu weitgehend und führt zu erheblichen Belastungen der pharmazeutischen Hersteller, wobei die Sachgründe nicht nachvollziehbar sind.

Die Ausweitung der Einfuhrerlaubnis und demzufolge des Zertifizierungserfordernisse auf „andere zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe menschlicher Herkunft“ gegenüber dem Referentenentwurf ist ebenfalls abzulehnen, da zahlreiche „Rohstoffe“ vom Menschen stammen, für deren Eignung zur Weiterverarbeitung zu Arzneimitteln der Herstellungsleiter verantwortlich ist und deren Qualität vom Kontrollleiter überprüft wird.

§ 73 Absatz 1 Ziff. a

Die Änderung ist insofern zu begrüßen, als hiermit eine Voraussetzung zur Herstellung eines europäischen Binnenmarktes für Arzneimittel geschaffen wird und der Rechtsprechung des EuGH entspricht. Es sollte jedoch, ggf. auch in der Begründung, spezifiziert werden, was genau mit den Begriffen „wiederausgeführt“, „weiterverbracht“ und „zurückverbracht“ gemeint ist.

§ 77 Absatz 2

In § 4 fehlt die entsprechende Definition für "Knochenmarkzubereitungen".

§ 80

In § 80 sollte im zweiten Halbsatz zwischen den Worten "Ausfertigung" und "auf elektronischen" statt "sowie" ein "oder" eingefügt werden und die Regelung so mit der Rechtsverordnung abgestimmt werden, dass entweder mehrfache schriftliche Ausfertigungen oder eine einmalige elektronische Übermittlung erfolgen kann. Das Einreichen der Unterlagen in mehrfacher Ausfertigung auf elektronischen Speichermedien macht keinen Sinn.

Der Umgehung der Zustimmungsrechte des Bundesrates, wie auch die Subdelegation auf die zuständige Bundesoberbehörde ist zu widersprechen. Mindestens jedoch sollte zum Schutz der pharmazeutischen Hersteller eine Formulierung derart eingefügt werden, dass "die wirtschaftlichen Interessen der Betroffenen ausreichend zu beachten" sind.

§ 109 a

Die widersprüchlichen Aussagen zur fristgerechten Bewältigung der Nachzulassung sollten Anlass sein, mögliche Beschleunigungen und Vereinfachungen des Verfahrens zu prüfen. Nachzulassungsverfahren könnten vereinfacht werden, indem Anträge mit unzureichender Wirksamkeitsbegründung nach dem Grundsatz *maius ad minus* in das § 109 a - Verfahren überführt werden könnten. Das wäre z. B. hilfreich, wenn Aufbereitungsmonographien, auf die sich Antragsteller berufen haben, von der Zulassungsbehörde nicht mehr als ausreichender Wirksamkeitsbeleg anerkannt werden. Der BPI schlägt deshalb vor, § 109 a Abs. 4, der diesen Switch derzeit verbietet, ersatzlos zu streichen.

§ 138

In § 138 Absatz 2 fehlt es an einer Definition für den Beginn der klinischen Prüfung. Wenigstens in der Rechtsverordnung sollte klargestellt werden, dass insofern die Vorlage der Unterlagen bei der Bundesoberbehörde der entsprechende Zeitpunkt ist.

In § 138 Absatz 5 wird die unsachgemäße Ausweitung des Wirkstoffbegriffs auf Hilfsstoffe auch auf die Übergangsbestimmungen angewandt und insofern eine Einfuhrerlaubnis gefordert. Dies ist weder EG-rechtlich noch von der Sache her notwendig und wäre erneut mit hohen bürokratischen Anforderungen und somit Kosten verbunden. Problematisch ist auch, dass damit die Flexibilität der Unternehmen ohne Grund gravierend eingeschränkt wird.

II. Artikel 3

Änderung der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer

§ 1 PharmBetrVO

Die Ausweitung der Geltung auf bestimmte Wirkstoffe, hier insbesondere auch auf Hilfsstoffe ist nicht akzeptabel, zumal die Aufnahme der Wirkstoffe in der Folge nicht konsequent aufgenommen wird. Es wäre sachdienlicher, die Regelung für Wirkstoffe einer separaten Wirkstoff-Verordnung vorzubehalten. Dazu sollte die WS-BetriebsVO in Kraft gesetzt werden, die es im Entwurf seit 1994 gibt.

§ 1a Absatz 1 PharmBetrVO

Durch die Ergänzung „...die EU-Leitlinien guter Herstellungspraxis für Arzneimittel einhalten und...“ werden Leitlinien der EU auf den Level einer Rechtsverordnung angehoben.

§ 2 Absatz 2 PharmBetrVO

Aufgrund der Regelung des § 74 a AMG hinsichtlich der Aufgaben des Informationsbeauftragten sollte dies auch in der Pharmabetriebsverordnung hinsichtlich der Regelung der Verantwortungsbereiche des Personals mit dem Verweis auf § 74 a AMG ergänzt werden.

§ 7 PharmBetrVO

Durch die neue Fassung des Absatzes 1 wird in Zukunft ein fortlaufendes Register gefordert, das erstellt und gepflegt werden soll. In diesem Register werden alle Arzneimittelchargen geführt. Neben dem zusätzlichen Arbeitsaufwand, der hier verursacht wird, erschließt sich der Sinn eines solchen Registers nicht. Die bisherige Art der Chargendokumentation, so haben die bei Inspektionen gesammelten Erfahrungen gezeigt, war für derartige Informationen ausreichend.

Die schriftliche Bestätigung, dass das Arzneimittel ordnungsgemäß hergestellt wurde, kann nur vom Herstellungsleiter erfolgen (und nicht, wie vorgesehen, vom Kontrolleiter).

§ 13 Absatz 1 PharmBetrVO

Absatz 1 verlangt derzeit volle Prüfung. Es wird gefordert, dass eine Laborprüfung im Inland durchgeführt wird. Des Weiteren wird gefordert, dass die Freigabe in Deutschland gemäß § 7 PharmBetrV durchgeführt wird. Dies bedingt, dass zusätzlich auch ein ordnungsgemäß unterschriebenes Herstellungsprotokoll vorliegt.

§ 13 Absatz 2 PharmBetrVO

Der Begriff "Prüfberichte" ist nicht ausreichend definiert, so dass z. B. besser die Bezeichnung "Analysezertifikat mit Freigabevermerk" greift. Eine entsprechende Klarstellung könnte per Definition vorgenommen werden oder zumindest in den Gründen angeführt werden, zumal ein Analysezertifikat für in der EU freigegebene Ware ausreichend ist.

Beim Import aus einem EU/EWR-Land kann von einer Laborprüfung in Deutschland abgesehen werden, wenn entsprechende Prüfberichte vorliegen. Was sind Prüfberichte? Wohl nicht die Prüfprotokolle gem. § 7 PharmBetrV. Falls die Prüfberichte „weniger“ sind als Prüfprotokolle, sollte eine vergleichbare Erleichterung auch für die Herstellungsunterlagen, die für die Freigabe relevant sind, gelten.

§ 13 Absatz 5 PharmBetrVO

Es ist zu prüfen, ob die Worte „Verpackung oder“ zu streichen sind, andernfalls würde Absatz 5 die Lagerung von Rückstellmustern im Originalkarton fordern, wobei es lediglich auf die Kennzeichnung ankommt.

§ 14 PharmBetrVO

§ 14 muss in Folge der Änderung von § 29 Absatz 1 Satz 2 AMG geändert werden.

III. Artikel 8

Inkrafttreten

Die Inkrafttreten- und Übergangsbestimmungen für klinische Prüfungen müssen klarstellen, dass die Regelungen für klinische Prüfungen nur für nach Inkrafttreten neu begonnene klinische Prüfungen gelten. Insofern sollten die Inkrafttretensregelungen in AMG-E und in der Rechtsverordnung aufeinander abgestimmt werden. Es sollte dabei auf das klar zu definierende Vorlagedatum bei der zuständigen Bundesoberbehörde gemäß § 40 Abs. 1 Nr. 6 abgehoben werden.

Grundsätzlich ist es zwar zu begrüßen, wenn diese einschneidenden Neuregelungen in § 138 Abs. 2 Ziff. 3 solange ausgesetzt werden, bis die notwendigen technischen Voraussetzungen auf behördlicher Seite geschaffen wurden. Darüber hinaus ist es jedoch für die betroffenen Unternehmen von großer Bedeutung, mit Blick auf die notwendigen innerbetrieblichen Anpassungsmaßnahmen ausreichend Planungssicherheit zu haben. Die erforderlichen Maßnahmen umfassen dabei sowohl personelle als auch technische Veränderungen sowie bedeutsame organisatorische Anpassungen (Änderungen in SOPs etc.), die nicht ad hoc ausgearbeitet und implementiert werden können. Überdies wird für viele Unternehmen insbesondere in technischer Hinsicht vielfach externe Unterstützung durch spezialisierte Dienstleister unerlässlich sein.

Für eine zielgerichtete Planung der notwendigen Aktivitäten auf Seiten der Unternehmen ist es essentiell, klare Vorstellungen über den zur Verfügung stehenden Zeitraum

- bis zur möglichen Feststellung der Funktionsfähigkeit des internationalen Datennetzes durch die Bundesregierung
- und der darauf folgenden weiteren Frist bis zum Inkrafttreten der ausgesetzten Bestimmungen zu erhalten.

Anlässlich von Routinesitzungen der Stufenplanbeteiligten berichten die Bundesoberbehörden regelmäßig über Meldeeingänge zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Im Jahre 2002 gingen beim BfArM erstmals mehr als 200.000 Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen ein. Von den insgesamt rund 211.000 Fällen entfallen 204.000 auf Meldungen pharmazeutischer Unternehmen, etwa 3.000 auf Meldungen der Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft, der Apotheker sowie der Zahnärzte sowie rund 1.700 Meldungen, die dem BfArM direkt von Ärzten gemeldet wurden.

Von den 204.000 von den pharmazeutischen Unternehmern gemeldeten Verdachtsfällen kamen etwa 164.000 auf Meldungen aus dem Ausland, lediglich knapp 31.000 Meldungen stammen aus dem Inland, weitere ca. 9.000 Fälle aus der Literatur. Für das laufende Jahr 2003 zeichnet sich ein weiterer, wenn auch deutlich geringerer Anstieg der gemeldeten Fallberichte ab.

Ein ähnlicher Trend besteht für das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), wenn auch auf deutlich niedrigerem Niveau. Im Jahre 2002 wurden dem PEI 9.622 Fallberichte gemeldet, 91% davon von pharmazeutischen Unternehmern, 3,9% direkt von Ärzten und weitere 2,9% über die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Rund 45% der Meldungen betreffen Impfstoffe, weitere 40% monoklonale Antikörper. Typisch für die UAW-Statistik des PEI ist, dass mit rund 9.080 Fallberichten über 94% der Berichte als schwerwiegend klassifiziert wurden. Ähnlich wie beim BfArM stammen auch beim PEI rund 75% der Meldungen aus dem Ausland.

Diese Zahlen bestätigen die schon lange geäußerte Kritik des BPI, dass die gegenwärtigen UAW-Meldebestimmungen im AMG verbesserungsbedürftig sind. Der BPI unterstützt daher die Vorgabe im europäischen Humankodex (Richtlinie 2001/83/EG), wonach aus Drittländern, d. h. Ländern außerhalb der EU (die über die Hälfte der gesamten Meldungen ausmachen), nur diejenigen Fälle als 15-Tageberichte zu melden sind, die gleichzeitig schwerwiegend und unbekannt sind. Im Sinne einer besseren Fokussierung auf kritische Fälle ("Nadel im Heuhaufen") sieht der BPI eine möglichst baldige Übernahme dieser Änderung in das deutsche Gesetz als erforderlich an, um eine Entlastung der pharmazeutischen Unternehmen, aber auch der Behörden zu erreichen. Eine dahingehende Änderung ist zwar in der 12. AMG-Novelle vorgesehen, soll aber erst zu einem späteren Zeitpunkt - nach Implementierung der Europäischen Datenbank für UAW (Eudragilance) - rechtskräftig werden.

Da alle meldepflichtigen UAW-Fälle aus Drittländern parallel allen Behörden der Mitgliedstaaten der EU und der EMEA zu melden sind, sieht der BPI diese Zurückstellung des Inkrafttretens dieser Regelung als unbegründet an und wird auf seine Änderung drängen. Unabhängig davon können aber die Bestimmungen zur Meldung aus Drittländern bereits jetzt in Kraft gesetzt werden, da allen Mitgliedstaaten und der EMEA diese Meldungen zugehen. Die Reduzierung der Meldungen auf bestimmte gravierenden Fälle, nämlich schwerwiegende unerwartete ist im Sinne der Fokussierung im europäischen Recht gewollt und sollte unverzüglich auch in Deutschland zur Anwendung kommen.

Hinsichtlich der Übergangsfristen ist auch zu beachten, dass das Europäische Recht für die Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen aus klinischen Prüfungen den Ersatz der periodischen Berichte mit unterschiedlicher Periodizität (PSUR) durch jährliche Berichte andere Regelungen vorsieht, als die gegenwärtigen Bestimmungen in § 29 AMG. Mit der jetzt definierten Übergangsregelung – nämlich einem Inkrafttreten des § 63 b zu einem noch unbestimmten Zeitpunkt in der Zukunft – wird die bisherige Regelung in § 29 AMG unverändert aufrecht gehalten. Dies steht im Widerspruch zu der Regelung in Art. 17 Absatz 2 in Verbindung mit Art. 16, 17 der Richtlinie 2001/20/EG.

Berlin, den 21. 01. 2004

DrSr/TP/JM