

Unterrichtung durch die Bundesregierung

Bericht der Bundesregierung an den Deutschen Bundestag über die Auswirkungen des Zweiten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes unter Einbeziehung der Erfahrungen mit dem Dritten und Vierten Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes und den arzneimittelrechtlichen Vorschriften des Einigungsvertrages zwischen der Bundesrepublik Deutschland und der Deutschen Demokratischen Republik und der EG-Recht-Überleitungsverordnung (AMG-Erfahrungsbericht 1993)

Inhalt

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 Berichtsgegenstand	6
1.2 Grundlagen des Berichts	6
1.3 Allgemeine Beurteilung der Auswirkungen der vom Berichtsgegenstand erfaßten gesetzlichen Maßnahmen	6
1.3.1 Verbesserung der Arzneimittelsicherheit	7
1.3.2 Bewältigung des Zulassungstaus	7
1.3.2.1 Entwicklung des Staus und Maßnahmen	7
1.3.2.2 Organisationsuntersuchung	9
1.3.2.3 Untätigkeitsklagen/Schadensersatzklagen	10
1.3.3 Aufbereitung und Nachzulassung	10
1.3.3.1 Aufbereitung	10
1.3.3.2 Organotherapeutika	11
1.3.3.3 Nachzulassung	11
1.3.4 Kosten der Arzneimittelzulassung	12
1.3.5 Arzneimittelmarkt in den neuen Bundesländern	13
1.3.6 Entwicklung des europäischen Arzneimittelrechts	13
1.3.7 Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen in der Europäischen Gemeinschaft	14
2. Hauptteil	15
2.1 Erfahrungen mit dem 2. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes	15
2.1.1 Ärztliche Einmalinstrumente	15
2.1.2 Kennzeichnung	15

2.1.3	Packungsbeilage und Fachinformation	16
2.1.3.1	Packungsbeilage	16
2.1.3.2	Fachinformation	17
2.1.3.3	Fachinformation und Zulassungsverfahren	17
2.1.4	Zulassung von Arzneimitteln	17
2.1.4.1	Begründungspflicht für arzneilich wirksame Bestandteile	18
2.1.4.2	Änderungsanzeigen mit Zustimmungsvorbehalt	18
2.1.4.3	Anordnung des Ruhens der Zulassung	18
2.1.4.4	Zweit Antragstellerregelung	18
2.1.4.5	Ersatz für Tierversuche	18
2.1.5	Risikoerfassung	19
2.1.5.1	Anzeigepflicht nach § 29 Abs. 1 S. 2 AMG	19
2.1.5.2	Auswirkungen der Berichtspflicht auf Verlängerungsentscheidungen des BGA	19
2.1.5.3	Stufenplanbeauftragter	19
2.1.5.4	Meldepflicht für Ärzte	20
2.1.6	Klinische Prüfung und Beobachtungsstudien	20
2.1.6.1	Erfahrungen mit der Anzeigepflicht	20
2.1.6.2	Leiter der klinischen Prüfung bei zahnärztlichen Werkstoffen	20
2.1.6.3	Erfahrungen mit der Überwachung	20
2.1.6.4	Unmittelbare Abgabe von Prüfmustern an Ärzte und Krankenhäuser	21
2.1.6.5	Abgabe von zugelassenen Arzneimitteln zur klinischen Prüfung	21
2.1.6.6	Beobachtungsstudien	21
2.1.6.7	Haftung und Deckungsvorsorge	21
2.1.7	Transparenzkommission	22
2.1.8	Arzneimittelmuster	23
2.1.9	Selbstbedienung	23
2.1.10	Einfuhr von Arzneimitteln	24
2.1.10.1	Überwachbarkeit der Einfuhrvorschriften	24
2.1.10.2	Zertifikatsystem	24
2.1.10.3	Einzeleinfuhren	24
2.1.11	Einheitlicher Apothekenabgabepreis	25
2.1.12	Werbung und Arzneimittelverbrauch	25
2.1.13	Sachkundenachweis	26
2.1.14	Weitere Einzelfragen	26
2.1.14.1	Verantwortlicher für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln	26
2.1.14.2	Kennzeichnung von kleinen Behältnissen und Ampullen	27
2.1.14.3	Sofortvollzug von Widerrufsentscheidungen	27
2.1.14.4	Ausdehnung der Überwachungsvorschriften	27
2.1.14.5	Arzneimittelbegriff	27
2.1.14.6	Direktgeschäft	27
2.1.14.7	Abgabe von Arzneimitteln im Einzelhandel	28
2.1.14.8	Ausnahmen von dem Sachkundenachweis für den Einzelhandel (§ 50 Abs. 1 AMG)	28
2.1.14.9	Stoffe mit pharmakologischer Wirkung	28
2.2	Erfahrungen mit dem 3. und 4. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes	28
2.2.1	Besonderes Zulassungsverfahren bei identischen Arzneimitteln	28
2.2.2	Regelung der Wirkstoffe	29
2.2.2.1	Wirkstoffbegriff	29
2.2.2.2	Einfuhr von Wirkstoffen	29
2.2.2.3	Betriebsverordnung	30
2.2.2.4	Anzeigepflicht für Wirkstoffhersteller	30
2.2.3	Besondere Kennzeichnung	30
2.2.4	Angabe aller Bestandteile in der Packungsbeilage	30
2.2.5	Zusammenfassung von Gebrauchsinformation und Fachinformation	31
2.2.6	Nachweis der praktischen Tätigkeit	32
2.2.7	Wesentliche Herstellungsschritte	32
2.2.8	Probleme bei der Anwendung der Zweit Antragstellerregelung	32
2.2.9	Allgemeine Verwertungsbefugnis	33
2.2.10	Neue Zulassungsverstärkungsgründe	33
2.2.10.1	Fehlende Begründung bei Kombinationsarzneimitteln	33
2.2.10.2	Zulassungsverstärkung wegen Verstoßes gegen EG-Vorschriften	34
2.2.10.3	Bestehen von Standardzulassungen	34

2.2.11	Gegenschverständige	34
2.2.12	EG-Zulassungen, Bewertungsberichte	35
2.2.12.1	Bestehende Zulassung in einem EG-Mitgliedstaat (§ 25 Abs. 5 a AMG)	36
2.2.12.2	Entscheidung im sogenannten Konzertierungsverfahren (§ 25 Abs. 5 b AMG)	36
2.2.12.3	Bewertungsberichte (§ 25 Abs. 5 c AMG)	37
2.2.13	Vorprüfung der Zulassungsunterlagen	37
2.2.14	Auflagenbefugnisse	37
2.2.15	Neue Anzeigepflichten	38
2.2.15.1	Anzeigepflicht bei Verdachtsfällen	38
2.2.15.2	Neuzulassung	39
2.2.16	Bekanntmachung von Verwaltungsakten	40
2.2.17	Homöopathische Arzneimittel	40
2.2.17.1	Freistellungsregelung	40
2.2.17.2	Versagungsgrund „nicht allgemein bekannt“	41
2.2.18	Neue Regelung des Selbstbedienungsverbotes	41
2.2.19	Einfuhrzertifikate	41
2.2.19.1	Wirkstoffe	41
2.2.19.2	Arzneimittel	42
2.2.20	Verbringungsverbot	42
2.2.20.1	Eigenbedarf von Forschung und Wissenschaft (§ 73 Abs. 2 Nr. 2 AMG)	42
2.2.20.2	Anschauungsmuster (§ 73 Abs. 2 Nr. 2 a AMG)	42
2.2.20.3	Einfuhr durch Privatpersonen (§ 73 Abs. 2 Nr. 6 a AMG)	42
2.2.20.4	Einzeleinfuhr durch Apotheke (§ 73 Abs. 3 AMG)	43
2.2.20.5	Einfuhrbescheinigung (§ 73 Abs. 6 AMG)	43
2.2.20.6	Dentalprodukte	43
2.2.21	Ausfuhrvorschriften	44
2.2.22	Tierarzneimittel	44
2.2.22.1	Fütterungsarzneimittel, Vormischungen	45
2.2.22.2	Verschreibungspflichtige Tierarzneimittel	45
2.2.22.3	Kleiner Grenzverkehr	45
2.2.22.4	Rückstandsnachweisverfahren	45
2.2.22.5	Ausnahme der Tierimpfstoffe vom Anwendungsbereich des Arzneimittelgesetzes	45
2.2.23	Neue Anpassungsvorschriften für das Nachzulassungsverfahren	46
2.2.23.1	Praktikabilität der Anpassungsvorschriften	46
2.2.23.2	Arzneimittelsicherheit der Anpassungsänderungen	46
2.2.23.3	Wirksamkeitsnachweis in der Nachzulassung	46
2.2.24	Traditionelle Anwendung freiverkäuflicher Arzneimittel	47
2.2.25	Rechtscharakter des Deutschen Arzneibuches (DAB)	48
2.2.26	Verfahrensregelungen in Verwaltungsvorschriften und Rechtsverordnungen	48
2.3	Heilmittelwerbegesetz	49
2.3.1	Fehlende Risiken und Nebenwirkungen	49
2.3.2	Fehlende Packungsbeilage	49
2.3.3	Werbung bei Fachkreisen	49
2.3.4	Magazinsendungen	49
2.3.5	Erinnerungswerbung	50
2.3.6	Kaufentscheidung des Verbrauchers	50
2.3.7	Ausdehnung der Regelung in § 4 Abs. 5 HWG auf Printmedien ..	50
2.4	Einigungsvertrag und EG-Recht-Überleitungsverordnung	50
2.4.1	Kennzeichnungspflicht	50
2.4.2	Pharmazeutische Dokumentation	51
2.4.3	Angabe aller Inhaltsstoffe	51
2.4.4	Angabe des Verfalldatums	51
2.4.5	Anpassungsmöglichkeiten	51
2.4.6	Gesundheitspflagemittel	51
2.4.7	Anwendungsbereich der EG-Recht-Überleitungsverordnung ..	51
2.4.8	Rechtsfragen zur Gültigkeit der EG-Recht-Überleitungsverordnung	52
2.4.9	Befristete Ausnahmen	52
3.	Zusammenfassung und Schlußbemerkungen	53

Anlagen

Anlage 1	Entschließung des Deutschen Bundestages vom 26. Juni 1986 zum Zweiten Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (BT-Drs. 10/5732)	55
Anlage 2	Entschließung des Deutschen Bundestages vom 7. März 1990 zum Vierten Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (BT-Drs. 11/6283)	57
Anlage 3	Übersicht über den Stand der Bearbeitung aller Zulassungsanträge	58
Anlage 4	Übersicht über die Eingänge an Zulassungs- und Registrierungsanträgen für Arzneimittel im Jahr 1992	58
Anlage 5	Übersicht über die Erledigungen von Zulassungs- und Registrierungsanträgen für Arzneimittel im Jahre 1992	58
Anlage 6	Übersicht über den Arzneimittelmarkt für Humanarzneimittel in der Bundesrepublik Deutschland	59
Anlage 7	Übersicht über die Nachzulassungs- und Nachregistrierungsanträge, geordnet nach den verschiedenen Arzneimittelgruppen ..	59
Anlage 8	Übersicht über den Stand der Aufbereitung des Erkenntnismaterials für Arzneimittel nach § 25 Abs. 7 AMG	60
Anlage 9	Übersicht über die von Aufbereitungsergebnissen (Monographie/Monographie-Entwurf) erfaßten Nachzulassungsanträge ..	60
Anlage 10	Übersicht über den Stand der Aufbereitung nach WIdO-Liste (Kommissionen B 1—B 7)	61
Anlage 11	Übersicht über den Stand der Aufbereitung nach WIdO-Liste (Kommissionen D und E)	61
Anlage 12	Übersicht über die Nachzulassung des Alt-Arzneimittelmarktes in Takten (West-Takte)	62
Anlage 13	Übersicht über die Nachzulassung des Alt-Arzneimittelmarktes in Takten (Ost-Takte)	63
Anlage 14	Stand der Bearbeitung bei den Nachzulassungsanträgen des Taktes 1	64
Anlage 15	Stand der Bearbeitung bei den Nachzulassungsanträgen des Taktes 2	65
Anlage 15a	Stand der Bearbeitung bei den Nachzulassungsanträgen des Taktes 3	66
Anlage 16	Übersicht über die von der Transparenzkommission erarbeiteten Transparenzlisten	67
Anlage I	Übersicht und Fundstellennachweis über die im Bericht genannten Gesetze, Verordnungen und Verwaltungsvorschriften ..	68
Anlage II	Übersicht und Fundstellennachweis über die im Bericht genannten Bekanntmachungen des Bundesministeriums für Gesundheit und des Bundesgesundheitsamtes	69
Anlage III	Übersicht und Fundstellennachweis über die im Bericht genannten Richtlinien, Verordnungen und Empfehlungen der Europäischen Gemeinschaften	70
Anlage IV	Übersicht und Fundstellennachweis über die im Bericht genannten internationalen Vereinbarungen	71

Verzeichnis der Abkürzungen

AGLMB	= Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamten der Länder
AMGVwV	= Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes
AMIS	= Arzneimittel-Informationssystem
AMNG	= Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts
Arzneimittelprüfrichtlinien	= Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien
BAnz	= Bundesanzeiger
Bezeichnungsverordnung	= Verordnung über die Bezeichnung der Art der wirksamen Bestandteile von Fertigarzneimitteln
BGA	= Bundesgesundheitsamt
BPI-Kodex	= Kodex der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V.
BWV	= Bundesbeauftragter für Wirtschaftlichkeit in der Verwaltung (Präsident des Bundesrechnungshofes)
CPMP	= Committee for Proprietary Medicinal Products — Ausschuß für Arzneyspezialitäten bei der EG-Kommission
CVMP	= Committee for Veterinary Medicinal Products — Ausschuß für Tierarzneimittel bei der EG-Kommission
DAMOS	= Durchführung von Arzneimittelzulassungen auf optischen Speichermedien
EG-Recht-Überleitungs-Verordnung	= Verordnung der Überleitung des Rechts der Europäischen Gemeinschaften auf das in Artikel 3 des Einigungsvertrages genannte Gebiet
EuGH	= Europäischer Gerichtshof
EWR	= Europäischer Wirtschaftsraum (EWG und EFTA)
FDA	= Food and Drug Administration (Arzneimittelzulassungsbehörde der USA)
GCP	= Good Clinical Practices (gute klinische Praxis)
GKV	= Gesetzliche Krankenversicherung
GMP	= Good Manufacturing Practices (gute Herstellungspraxis)
INN	= international nonproprietary names (international gesetzlich nicht geschützte Bezeichnung)
Medizinproduktegesetz	= Gesetz über den Verkehr mit Medizinprodukten (in Vorbereitung)
NRF	= Neues Rezepturformularium
OTC	= over the counter (Bereich der nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel)
PEI	= Paul-Ehrlich-Institut (Bundesamt für Sera und Impfstoffe)
PharmBetrV	= Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer
PER-Scheme	= Übereinkunft europäischer Staaten und Kanadas zur gegenseitigen Anerkennung von Bewertungsberichten über pharmazeutische Produkte von 1979
PIC	= Pharmazeutische Inspektions Convention
rmTD	= rechnerische mittlere Tagesdosis
TÄHAV	= Verordnung über tierärztliche Hausapotheken
WHO	= Weltgesundheitsorganisation
WIdO	= Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
ZEBET	= Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch

1. Einleitung

1.1 Berichtsgegenstand

Bei der Verabschiedung des 2. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 16. August 1986 (nachfolgend kurz 2. Änderungsgesetz genannt) hat der Deutsche Bundestag einen Entschließungsantrag angenommen, in dem die Bundesregierung aufgefordert wird, dem Deutschen Bundestag über die Auswirkungen des 2. Änderungsgesetzes bis zum 31. März 1991 zu berichten (Bundestags-Drucksache 10/5732 — Anlage I). Der Bericht soll insbesondere

- die weitere Entwicklung der Werbung und des Verbrauchs von nicht rezeptpflichtigen Arzneimitteln darlegen und die Wirksamkeit von Maßnahmen der freiwilligen Selbstkontrolle einbeziehen,
- die weitere Entwicklung der Abgabe von Arzneimitteln in Selbstbedienung behandeln.

Darüber hinaus wird die Bundesregierung in der Entschließung aufgefordert, durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen, daß der einheitliche Apothekenabgabepreis als Festpreis gewährleistet wird. Außerdem wird die Bundesregierung aufgefordert, die Entwicklung bei der Abgabe von Arzneimittelmustern aufgrund der neuen Regelung zu beobachten, um ggf. bei mißbräuchlicher Anwendung entsprechende Maßnahmen zu veranlassen.

In der Zeit zwischen dem Inkrafttreten des 2. Änderungsgesetzes und dem Termin der Berichterstattung durch die Bundesregierung sind im Arzneimittelbereich neue Fragestellungen aufgetreten, die zum Teil dringend einer Klärung auch durch gesetzliche Maßnahmen bedurften. Aufgrund dieses Problemdrucks sind das 3. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 20. Juli 1988 (kurz 3. Änderungsgesetz) und das 4. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 11. April 1990 (kurz 4. Änderungsgesetz) verabschiedet worden. Der Bericht bezieht die Erfahrungen mit dem 3. und dem 4. Änderungsgesetz mit ein. Darüber hinaus sind auch die bisherigen Erfahrungen mit den arzneimittelrechtlichen Vorschriften des Einigungsvertrages vom 18. August 1990 in Verbindung mit dem Gesetz vom 23. September 1990 und der Verordnung zur Überleitung des Rechts der Europäischen Gemeinschaften auf das in Artikel 3 des Einigungsvertrages genannte Gebiet (EG-Recht-Überleitungsverordnung) vom 18. Dezember 1990 wiedergegeben. Dieses Vorgehen ist in einem Briefwechsel von 1990 zwischen der Leitung des ehemaligen Bundesministeriums für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit und Abgeordneten des Deutschen Bundestages als sinnvoll angesehen und ein neuer Berichtstermin für Ende 1992 in Aussicht genommen worden.

Mit Verabschiedung des 4. Änderungsgesetzes hat der Deutsche Bundestag die Entschließung vom

7. März 1990 (Bundestags-Drucksache 11/6283 — Anlage 2) angenommen. Darin wird die Bundesregierung u. a. aufgefordert, unverzüglich die notwendigen organisatorischen und infrastrukturellen Maßnahmen im Bundesgesundheitsamt zu veranlassen, damit eine zügige und reibungslose Bearbeitung aller Zulassungsanträge und Registrierungen gewährleistet und bis 1993 erreicht wird, daß die gesetzlichen Zulassungsfristen wieder eingehalten werden können. Darüber hinaus erwartet der Deutsche Bundestag kostendeckende Gebühreneinnahmen für Amtshandlungen des Bundesgesundheitsamtes bei der Arzneimittelzulassung. Auch auf diese Themen geht der Bericht ein.

1.2 Grundlagen des Berichts

Der nachfolgende Bericht faßt die Erfahrungen und Erkenntnisse des Bundesministeriums für Gesundheit sowie anderer beteiligter Bundesressorts, der Bundesoberbehörden Bundesgesundheitsamt und Paul-Ehrlich-Institut (Bundesamt für Sera und Impfstoffe) als Arzneimittelzulassungsbehörden und die Stellungnahmen der obersten Landesgesundheits- und -veterinärbehörden, der Apotheker- und Ärzteschaft, der wissenschaftlichen Fachgesellschaften, der pharmazeutischen Industrie, der Verbände der gesetzlichen Krankenversicherung, der Verbraucher und anderer am Arzneimittelverkehr beteiligter Stellen zusammen.

Die in dem Bericht genannten Gesetze, Verordnungen, Verwaltungsvorschriften und Bekanntmachungen sowie die EG-Richtlinien und -Verordnungen und die internationalen Übereinkommen sind in den Anlagen mit Bezeichnung und Fundstelle angegeben (vgl. Anlagen I bis IV). Sie werden im Text ohne Fundstelle und ggf. nach Einführung einer Kurzform mit dieser angegeben.

1.3 Allgemeine Beurteilung der Auswirkungen der vom Berichtsgegenstand erfaßten gesetzlichen Maßnahmen

Die gesetzlichen Maßnahmen, deren Auswirkungen in dem Bericht abgehandelt werden, hatten unterschiedliche Zielsetzungen. Während das 2. Änderungsgesetz im wesentlichen den Bedarf an zusätzlichen Regelungen zugunsten der Arzneimittelsicherheit abzudecken hatte (z. B. Kennzeichnung, Risikoerfassung, Arzneimittelmuster), waren mit dem 3. und 4. Änderungsgesetz vordringlich Probleme bei der Zulassung der Arzneimittel zu bewältigen, die insbesondere durch den Antragsstau veranlaßt waren. Die arzneimittelrechtlichen Vorschriften im Einigungsvertrag und in der EG-Recht-Überleitungsverordnung hatten zum Ziel, die Verkehrsfä-

higkeit der Arzneimittel der ehemaligen DDR zu regeln und Herstellung und Vertrieb nach den zeitlichen Vorgaben des Rates der Europäischen Gemeinschaften an die Anforderungen des Arzneimittelgesetzes anzupassen.

Trotz verschiedener Probleme in Einzelbereichen ist die Einschätzung erlaubt, daß sich die gesetzlichen Maßnahmen für die genannten Zielsetzungen insgesamt bewährt haben.

Die gesetzlichen Maßnahmen zur Unterstützung der Arbeit des Bundesgesundheitsamtes bei der Zulassung und Nachzulassung von Arzneimitteln haben sich positiv ausgewirkt. Der Antragsstau im Arzneimittelinstitut ist erheblich abgetragen worden. Es werden weiter alle Anstrengungen unternommen, um den vollständigen Stauabbau zeitnah zu der Terminvorgabe (Ende 1993) des Deutschen Bundestages zu erreichen. Die Arbeiten an der Nachzulassung des Altmarktes werden intensiv vorangetrieben. Die Zahl der Nachzulassungsanträge verringert sich laufend durch Antragsrücknahmen und Erledigungen.

Für die in den neuen Bundesländern zum Zeitpunkt der deutschen Einigung verkehrsfähigen Arzneimittel konnte der Besitzstand gewahrt werden, ohne daß dabei Sicherheitsaspekte vernachlässigt werden. In einer großen gemeinsamen Anstrengung aller Beteiligten ist erreicht worden, daß diese Arzneimittel jetzt auch in den alten Bundesländern verkehrsfähig sind. Die Überprüfung dieser Arzneimittel im Wege der Nachzulassung durch die Zulassungsbehörde soll 1995 abgeschlossen sein.

1.3.1 Verbesserung der Arzneimittelsicherheit

Vor allem mit dem 2. Änderungsgesetz, aber auch mit dem 4. Änderungsgesetz, sind wesentliche Regelungen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in das Arzneimittelgesetz aufgenommen worden. Es handelt sich vor allem um Vorschriften zur Kennzeichnung der Arzneimittel, für die Packungsbeilage und Fachinformation, für die Risikoerfassung, für die klinische Prüfung, zu Arzneimittelmustern, zur Einfuhr von Arzneimitteln, zur Auflagenbefugnis und zu Anzeigepflichten bei Änderungen in den Zulassungsunterlagen sowie in Risikofällen. Die Summe aller Maßnahmen hat erheblich zur Arzneimittelsicherheit in der Bundesrepublik Deutschland beigetragen. Hervorzuheben sind hierbei die Vorschriften über den Stufenplanbeauftragten, mit denen das System der Risikoerfassung und -bewältigung erheblich verbessert wurde.

Die Änderungen in den Vorschriften zur Kennzeichnung von Arzneimitteln sowie zur Packungsbeilage und Fachinformation, die mit dem 2. Änderungsgesetz erstmals vorgeschrieben wurde, haben für die Verbraucher und die Fachkreise die Informationsmöglichkeiten über die Arzneimittel erheblich verbessert. Arbeiten einer Arbeitsgruppe aus Vertretern des Bundesgesundheitsamtes und der pharmazeuti-

schen Industrie an der Gestaltung der Packungsbeilage tragen zusätzlich dazu bei, daß die Informationen verständlicher werden und damit die Anwendung der Arzneimittel sicherer wird.

Soweit Arzneimittelrisiken mit z.T. schwerwiegenden Auswirkungen erkennbar geworden sind (z.B. bei Gerinnungsfaktor VIII-Präparaten für Bluter), kann festgestellt werden, daß die Behörden jeweils mit dem vorhandenen Instrumentarium nach Lage der Erkenntnisse rechtzeitig und angemessen reagiert haben.

Schwierig ist die Entscheidungssituation zur Anwendung der rechtlichen Möglichkeiten immer dann, wenn die wissenschaftlichen Erkenntnisse über Risikofaktoren nicht oder nur unzureichend vorliegen. So ist z.B. der AIDS-Virus erst lange nach Auftreten der ersten Infektionen und Erkrankungen bekannt geworden. Auch über die Übertragungswege sowie über die Methoden der Erkennung des Virus und schließlich seiner Inaktivierung in Arzneimitteln mußte erst Klarheit gewonnen werden, bevor entsprechende Anordnungen und Maßnahmen von der Zulassungsbehörde zu Blutprodukten ergriffen werden konnten. Der Bundesminister für Gesundheit hat diese Zusammenhänge in seinem Bericht an den Ausschuß für Gesundheit des Deutschen Bundestages zur HIV-Infektionsgefährdung durch Blutprodukte vom 30. November 1992 dargestellt.

1.3.2 Bewältigung des Zulassungsstaus

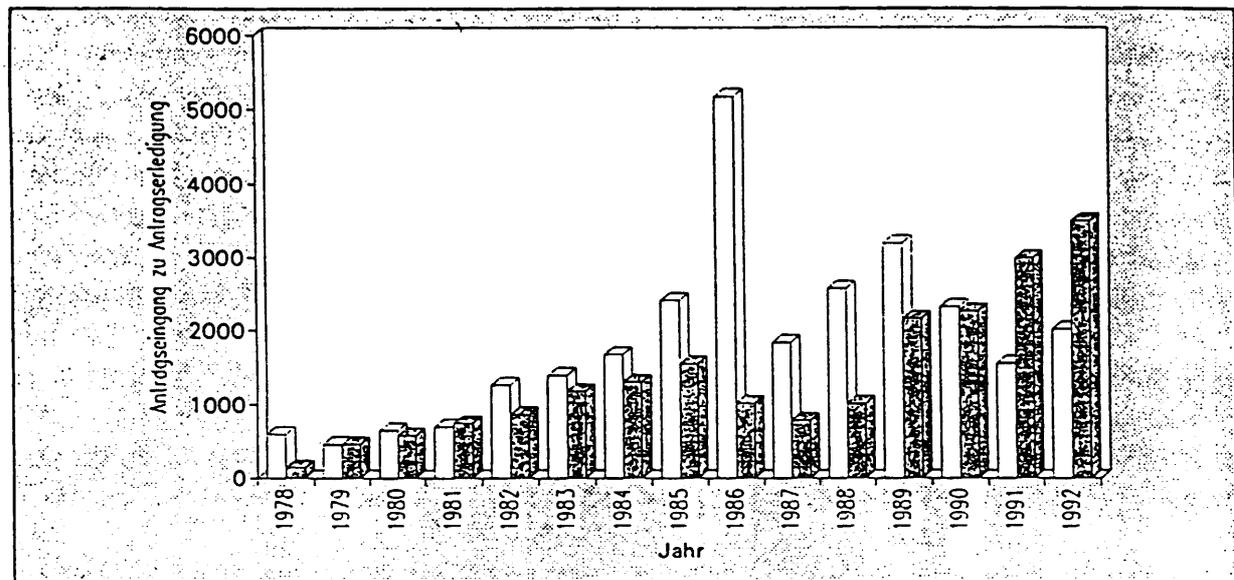
1.3.2.1 Entwicklung des Staus und Maßnahmen

Die fristgemäße Erledigung von Anträgen auf Zulassung von Arzneimitteln beim Bundesgesundheitsamt konnte durch das Amt bis 1983 gewährleistet werden. Die personelle Ausstattung des Arzneimittelinstituts des Bundesgesundheitsamtes (damals ca. 385 Stellen) war auf den damaligen Antragszugang ausgerichtet, der 1983 bei etwa 1 200 Anträgen lag.

Ab dem Jahr 1984 konnte die anfallende Arbeit mit dem vorhandenen Personal nicht mehr fristgerecht bewältigt werden. Der Haushaltsausschuß des Deutschen Bundestages hat daraufhin 1985 den Präsidenten des Bundesrechnungshofes in seiner Eigenschaft als Bundesbeauftragter für Wirtschaftlichkeit in der Verwaltung (BWV) beauftragt, den vom Bundesgesundheitsamt und dem Ministerium angemeldeten erheblichen Personalmehrbedarf zu prüfen.

In den folgenden Jahren nahm die Zahl der Zulassungsanträge weiter zu. Allein im Jahre 1986 gingen 5 600 Anträge beim Bundesgesundheitsamt ein. Das bedeutete mehr als eine Verdopplung der Anträge gegenüber 1985 und mehr als eine Verdreifachung gegenüber 1984. Ein weiterer überproportionaler Anstieg war im Jahre 1989 zu verzeichnen. Die Entwicklung der Antragsgänge ist der folgenden Grafik zu entnehmen:

Entwicklung der Antragszahlen nach dem AMG; Antragseingänge im Verhältnis zu der Zahl der abschließend bearbeiteten Anträge



Die in den Jahren 1985 bis 1987 durchgeführte umfassende Organisationsuntersuchung des BWV hat einen Personalmehrbedarf von 117 Planstellen/Stellen aufgezeigt. Auf der Grundlage von zwei Zwischenberichten und dem Endbericht des BWV wurden diese Stellen bewilligt, und zwar

- für 1986: 57 Stellen
- für 1987: 9 Stellen
- für 1988: 31 Stellen
- für 1989: 20 Stellen.

Die vom BWV in seinem Bericht vorgeschlagenen Änderungen zur Aufbau- und Ablauforganisation im Arzneimittelinstitut wurden vom Bundesgesundheitsamt entsprechend umgesetzt. Hervorzuheben sind folgende Maßnahmen:

- Einrichtung einer Abteilung „zentrale Steuerung“
- Verstärkte fachübergreifende Nutzung der vorhandenen Grundlagenarbeit im Zusammenhang mit Aufbereitungsmonographien und Standardzulassungen
- Standardisierung gleicher oder vergleichbarer Arbeitsschritte — z. B. gleichzeitige Bearbeitung wirkstoffgleicher Arzneimittel —
- Maßnahmen zur Verfahrensbeschleunigung mit der Absicht, besser vorbereitete Anträge der pharmazeutischen Unternehmer zu erhalten
- Neues EDV-System.

Der BWV hatte darüber hinaus zum Ausdruck gebracht, daß ein völliger Abbau des Antragstaus nicht allein durch die Bereitstellung von Personal und

durch organisatorische Maßnahmen bewirkt werden könne, sondern darüber hinaus auch gesetzlicher Maßnahmen bedarf. Die daraufhin im Rahmen des 3. und 4. Änderungsgesetzes getroffenen Maßnahmen waren vor allem

- vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln, die mit bereits zugelassenen Arzneimitteln im wesentlichen gleich sind
- verstärkte Nutzung externen Sachverständigen
- vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln, die bereits in anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften zugelassen worden sind
- Erweiterung der Änderungsmöglichkeiten durch Anzeige unter Verzicht auf eine Neuzulassung.

Seit dem Jahr 1988 konnten die Erledigungszahlen des Arzneimittelinstituts im Bundesgesundheitsamt erheblich gesteigert werden. Die Entwicklung der Erledigungszahlen ist der Grafik auf dieser Seite zu entnehmen.

Trotz der genannten Maßnahmen und der Erhöhung der Erledigungszahlen wuchs der Antragstau zunächst weiter an. Das lag vor allem daran, daß die vorhandene Personalkapazität trotz Personalverstärkung dem Antragseingang auch in den Jahren 1988 bis 1990 nicht entsprach.

Nach dem Ergebnis der Organisationsuntersuchung des BWV war eine Personalausstattung für eine jährliche Antragszahl von 1800 bewilligt worden. Die Antragseingänge lagen jedoch 1988 und 1990 jeweils bei über 2000 und 1989 sogar bei über 3000. Dadurch hat sich die Zahl der unerledigten Anträge weiter aufgestaut und lag zu Beginn des Jahres 1990 bei über 10000 Anträgen.

In dieser Situation hat der Deutsche Bundestag anlässlich der Verabschiedung des 4. Änderungsgesetzes in der Entschließung vom 7. März 1990 (BT-Drucksache 11/6283 — Anlage 2) die Bundesregierung aufgefordert, unverzüglich die notwendigen organisatorischen und infrastrukturellen Maßnahmen im Arzneimittelinstitut des Bundesgesundheitsamtes zu veranlassen, damit eine zügige und reibungslose Bearbeitung aller Zulassungsanträge und Registrierungen (bei homöopathischen Arzneimitteln) gewährleistet werden kann. Dem Arzneimittelinstitut wurden gleichzeitig 200 zumeist befristete Planstellen/Stellen im ersten Nachtragshaushalt 1990 bewilligt, die überwiegend zum Stauabbau eingesetzt wurden. Durch unverzügliche Besetzung der Stellen und aufgrund weiterer Maßnahmen, wie etwa die verstärkte Einbeziehung externen Sachverständigen bei der Zulassung von generischen Arzneimitteln (Generica), konnte die Zulassungsleistung des Arzneimittelinstituts so gesteigert werden, daß im Jahre 1991 erstmals ein echter Stauabbau bis auf ca. 8000 noch zu erledigende Anträge erreicht werden konnte. Zur Zeit befinden sich noch etwa 6000 Anträge im Stau. Davon sind etwa 5000 in Bearbeitung (vgl. Anlage 3).

Das Bundesgesundheitsamt hat ermittelt, daß z. B. im Zeitraum 1991 bis März 1992 35 % des Antragstaus abgebaut werden konnte. Dieser Trend setzt sich fort. 1992 standen insgesamt 2018 neuen Antragseingängen 3513 Erledigungen gegenüber (vgl. Anlagen 4 und 5). Damit konnte die Bearbeitungszahl gegenüber 1991 um ca. 500 Anträge gesteigert werden. Das Bundesgesundheitsamt rechnet damit, daß der Stau bei innovativen Arzneimitteln bis Ende 1993 und bei Arzneimitteln mit bekannten Stoffen bis Ende 1994 aufgearbeitet sein wird.

Das Bundesgesundheitsamt stellt sicher, daß die Zulassungsanträge für Arzneimittel mit besonders hohem therapeutischem Wert, vor allem aber für Arzneimittel mit aussichtsreichen neuen Therapiemöglichkeiten, ohne Rücksicht auf den Zeitpunkt des Antragseingangs bevorzugt bearbeitet werden. Die Versorgung der Bevölkerung mit zum Teil lebenswichtigen neuen Arzneimitteln konnte auf diese Weise ohne staubedingte Verzögerungen gewährleistet werden.

1.3.2.2 Organisationsuntersuchung

Positive Auswirkungen auf die Bedingungen und damit die Effektivität der Arbeit des Arzneimittelinstituts im Bundesgesundheitsamt erwartet die Bundesregierung von der Umsetzung der Ergebnisse der Organisationsuntersuchung im Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes durch eine Unternehmensberatungsfirma von April 1991. Diese Untersuchung ist im Zusammenhang mit der o.g. Entschließung des Deutschen Bundestages vom 7. März 1990 zum 4. Änderungsgesetz zu sehen. Mit der Untersuchung sollte das Arzneimittelinstitut auf der Basis der Stellensituation nach dem ersten Nachtragshaushalt 1990 (zusätzlich 200 Stellen) umfassend überprüft, und es sollten auch mögliche

Beiträge der Antragsteller zur Beschleunigung des Zulassungsverfahrens untersucht werden.

Die Ergebnisse der Untersuchung sind in einer Stellungnahme des Bundesministers für Gesundheit vom 27. August 1991 an den Gesundheitsausschuß des Deutschen Bundestages (Ausschußdrucksache 12/0032) dargestellt und kommentiert worden. Sie lassen sich im wesentlichen wie folgt zusammenfassen:

- Zur Begrenzung des Antrageingangs sollte erwogen werden, den Arzneimittelbegriff einzunengen und die Möglichkeit der Änderungsanzeigen zu konkretisieren und zu limitieren
- Verbesserung der Standardisierungsmöglichkeiten im Bereich der pharmazeutischen Qualitätsprüfung; Ausbau des Instruments der Standardzulassungen
- Beibehaltung der Einbindung des Arzneimittelinstituts in das Bundesgesundheitsamt
- im Bereich Aufbauorganisation stärkere Einbindung der Fachgebietsleiter und Abteilungsleiter in die Verantwortung für die rechtzeitige Erledigung der Zulassungsanträge
- Verbesserung der Datenverarbeitung zur Unterstützung der Arbeit des Arzneimittelinstituts
- Einführung eines Büro-Kommunikationssystems zur Reduzierung des administrativen Arbeitsaufwandes.

Zur Prüfung und begleitenden Umsetzung der Empfehlungen der Organisationsuntersuchung hat das Bundesministerium für Gesundheit eine interne „Arbeitsgruppe Arzneimittelinstitut“ gebildet. Zusammenfassende Berichte dieser Gruppe über die Maßnahmen zur Umsetzung der Empfehlungen der Organisationsuntersuchung sind im Juni 1992 und März 1993 dem Ausschuß für Gesundheit des Deutschen Bundestages zur Unterrichtung zugeleitet worden. Die Berichte stellen die Maßnahmen zur Aufbau- und zur Ablauforganisation dar und beziehen auch Stellung zu den grundsätzlichen Vorschlägen der Organisationsuntersuchung. Davon sind folgende Maßnahmen hervorzuheben, die bereits weitgehend durchgeführt worden sind:

- Bildung von fixen Projektgruppen im Arzneimittelinstitut in Form von Facharbeitsgruppen je nach Bedarf (Projektgruppenmodell)
- dezentrale Einrichtung von Assistenzbüros zur Betreuung der Organisationseinheiten im Arzneimittelinstitut
- Einrichtung einer Stabsstelle beim Leiter des Arzneimittelinstituts
- Einrichtung einer neuen Abteilung „Services“ mit administrativen Tätigkeiten, um die wissenschaftliche Personal entlastet wird. Die Abteilung GZS, die seinerzeit zur zentralen Steuerung des Zulassungsverfahrens eingerichtet worden war, wurde aufgelöst
- Neuordnung der Abteilung G I zu einer fachlichen Querschnittsabteilung
- Neuordnung des Schreibdienstes

- Zusammenführung der Haus- und Fachregistrarur
- Ständige Überarbeitung und Bereinigung des Datenbestandes
- Entwicklung und Umsetzung einer DV-Lösung für die Risikoermittlung und -erfassung
- Realisierung eines Bürokommunikationssystems.

1.3.2.3 Untätigkeitsklagen/Schadensersatzklagen

Die Probleme des Bundesgesundheitsamtes bei der Bewältigung des Antragstaus haben zu Untätigkeitsklagen gegen das Amt geführt. In mehreren gleichgelagerten Klagen hat das Bundesverwaltungsgericht festgestellt, daß die Zulassungsfristen des § 27 AMG verbindlich sind und dem Antragsteller einen Anspruch auf fristgerechte Entscheidung einräumen. Den prozeßrechtlichen Einwand eines „zureichenden Grundes“ für die Untätigkeit (§ 75 Satz 1 Verwaltungsgerichtsordnung) läßt das Bundesverwaltungsgericht aus rechtssystematischen Gründen nicht gelten, so daß die Bundesregierung mit dem Vorbringen, ihrerseits alles Erforderliche getan zu haben, damit die Zulassungsfristen eingehalten werden, nicht gehört werden kann.

In erster Instanz sind Schadensersatzklagen mit Prozeß- und Schadensersatzrisiko anhängig. Für die Prozeßkosten der verwaltungs- und zivilgerichtlichen Verfahren mußte im Haushalt 1992 ein erheblicher Betrag eingestellt werden. Die Bundesregierung ist der Auffassung, daß eine Schadensersatzpflicht nicht besteht, weil seitens der staatlichen Stellen alle zweckdienlichen Maßnahmen zur Bewältigung der Stausituation ergriffen worden sind.

1.3.3 Aufbereitung und Nachzulassung

Mit dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts aus dem Jahre 1976 ist ein Zulassungsverfahren mit einer materiellen Prüfung der Arzneimittel eingeführt worden. Der Ursprung dafür sind die drei pharmazeutischen Grund-Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG (vgl. Anlage III).

Nach der Konzeption des neuen Arzneimittelrechts haben die nach dem Arzneimittelgesetz von 1961 registrierten Arzneimittel eine fiktive Zulassung erhalten, die zunächst bis zum 30. April 1990 Bestand hatte. Für solche Arzneimittel, für die bis zu diesem Zeitpunkt ein Antrag auf Verlängerung der Zulassung (Nachzulassung) gestellt worden ist, besteht die fiktive Zulassung grundsätzlich bis zum Zeitpunkt der Nachzulassungsentscheidung fort. In dieser Phase der fiktiven Zulassung sind diese Arzneimittel prinzipiell ohne systematische behördliche Prüfung auf Unbedenklichkeit, Wirksamkeit und Qualität weiter in Verkehr.

Der Prozeß der Nachzulassung der Altpräparate hat dazu geführt, daß der Altmarkt in seinem Umfang erheblich abgenommen hat. 1978 waren noch rd. 140 000 Arzneimittel für eine fiktive Zulassung angezeigt

worden. Einbußen in der Arzneimitteltherapie sind mit der Reduzierung des Marktes nicht verbunden, zumal die Nachfrage der Bevölkerung bei bestimmten Arzneimitteln (z.B. Gesundheitstees, homöopathische Arzneimittel) durch Standardzulassungen und -registrierungen befriedigt werden kann.

Eine aktuelle Übersicht über den Arzneimittelmarkt in der Bundesrepublik Deutschland mit zur Zeit ca. 55 000 Arzneimitteln findet sich in den Anlagen 6 und 7. Das Bundesgesundheitsamt hat 1992 im Bundesanzeiger eine Löschungsliste bekanntgemacht, die ca. 70 000 Arzneimittel umfaßt, deren fiktive Zulassung erloschen ist (BAnz. Nrn. 235a bis 238a).

1.3.3.1 Aufbereitung

Die Nachzulassung, die rechtlich als Verlängerung der Zulassung ausgestaltet ist, erfolgt auf der Grundlage von Aufbereitungsmonographien (§ 25 Abs. 7 AMG). Diese werden von Aufbereitungskommissionen, die vom Bundesministerium für Gesundheit berufen und vom Bundesgesundheitsamt in der Geschäftsführung betreut werden, erarbeitet. In den Monographien wird das vorhandene Erkenntnismaterial über die Altpräparate bewertet. Sie sind als vorgefertigte Gutachten für die Nachzulassungsentscheidung des Amtes anzusehen. Einzelheiten zum gesetzlichen Auftrag zur Nachzulassung und zum Verfahren der Aufbereitung und Nachzulassung sind in dem Bericht der Bundesregierung an den Deutschen Bundestag vom 23. März 1989 zu Auswirkungen des Prozesses von Aufbereitung und Nachzulassung von Arzneimitteln mit vorbeugender Wirkung und Phytotherapeutika dargelegt (BT-Drucksache 11/4250).

Das Arbeitskonzept des Bundesgesundheitsministeriums für die Aufbereitungsarbeit sieht vor, daß das Erkenntnismaterial über Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Alt-Arzneimittel grundsätzlich nicht für einzelne Fertigarzneimittel, sondern im Rahmen von Zulassungen bzw. fiktiven Zulassungen wirkstoffbezogen ausgewertet wird. Bis heute wurden von den Aufbereitungskommissionen ca. 4 000 Wirkstoffe beurteilt (vgl. Anlage 8). Damit werden ca. 52 % der Nachzulassungsanträge für chemische Monopräparate und ca. 77 % der Anträge für phytotherapeutische Monopräparate abgedeckt (vgl. Anlage 9).

Bei den fixen Kombinationspräparaten, die etwa 56 % des Aufbereitungsmarktes ausmachen, stellt sich die Situation anders dar. Hier hat sich gezeigt, daß eine stoffgebundene Systematisierung wegen der sehr unterschiedlichen Zusammensetzung der Präparate oft nicht möglich ist. Entgegen der ursprünglichen Arbeitsplanung müssen die betroffenen Arzneimittel überwiegend präparatebezogen bearbeitet werden. Das aber führt zu Schwierigkeiten, insbesondere dann, wenn die Zahl der zu beurteilenden Kombinationspartner hoch ist und die Beurteilung auf der Grundlage der Monographien zu den Einzelstoffen erfolgen muß.

Im Bereich der allopathischen Kombinationspräparate liegen derzeit für ca. 10 % der Nachzulassungs-

anträge Aufbereitungsergebnisse vor (Monographien/Stoffcharakteristiken für einzelne Stoffe in Kombinationspräparaten). Die bisher zur Nachzulassung aufgerufenen 2500 phytotherapeutischen Arzneimittel können vom Bundesgesundheitsamt auf der Grundlage von Mustern des Amtes oder von Monographien bearbeitet werden. Es liegen für sie zur Zeit 12 Kombinationsmonographien, 59 Muster für Kombinationspräparate und 338 Monographien für Einzelstoffe vor. Das Bundesgesundheitsamt rechnet mit weiterem Erkenntnismaterial von seiten der pharmazeutischen Unternehmer. Dazu sind mehrere Aufrufe des Amtes im Bundesanzeiger veröffentlicht worden.

Ein günstigeres Bild ergibt sich, wenn man die Aufbereitungsergebnisse auf die Kombinationspräparate bezieht, die von der sog. WIdO-Liste erfaßt werden. Dabei handelt es sich um 2000 Arzneimittel, die nach den Erhebungen des Wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen (WIdO) am häufigsten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Diese Arzneimittel sind in dem Arzneimittelinformationssystem (AMIS) des BGA gekennzeichnet.

Von den 618 Stoffen in Kombinationsarzneimitteln der WIdO-Liste, die von den Kommissionen B 1 bis B 7 aufbereitet werden, sind 221 bearbeitet. Das sind 36 % (Anlage 10). Die 92 Stoffe, die in Kombinationsarzneimitteln der phytotherapeutischen und homöopathischen Therapierichtungen der WIdO-Liste enthalten sind, sind zu 99 % (91 Stoffe) aufbereitet (Anlage 11).

Die 1698 anthroposophischen Arzneimittel, die präparatebezogen aufbereitet werden, sind nahezu vollständig aufbereitet, da eine Monographie mehrere Präparate erfaßt (vgl. Anlage 8).

1.3.3.2 Organotherapeutika

Ein Sonderproblem hatte sich im Zusammenhang mit der Aufbereitung der Organotherapeutika ergeben. Analog zu den Aufbereitungskommissionen für die Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen war von seiten der pharmazeutischen Industrie und interessierter Ärztevereinigungen eine besondere Aufbereitungskommission für Organotherapeutika gefordert worden. Dies hatte die Bundesregierung stets mit dem Hinweis darauf abgelehnt, daß diese Arzneimittelgruppe anders als die Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen nicht auf ein besonderes tradiertes Therapiekonzept oder auf eine althergebrachte Heilidee gestützt werden kann. Die Klage eines pharmazeutischen Unternehmens wurde vom Verwaltungsgericht Köln in erster Instanz abgewiesen und in 2. Instanz vom Berufungskläger zurückgenommen.

Der Deutsche Bundestag hat in Nr. 1 seiner Entschliessung vom 7. März 1990 zum 4. Änderungsgesetz (Anlage 2) die Bundesregierung aufgefordert sicherzustellen, daß bei der Behandlung von Arzneimitteln der Organotherapie in den indikationsbezogen arbeitenden Aufbereitungskommissionen mindestens zwei stimmberechtigte Personen mitwirken,

die aus dem Bereich der Organotherapie zu benennen sind. Die Berufung dieser Sachverständigen ist durch den Bundesminister für Gesundheit vorgenommen worden.

Die Sachverständigen sind für die Kommissionen B 1 bis B 9 und F (Tierarzneimittel) berufen worden. Sie arbeiten immer dann in den Kommissionen mit, wenn Arzneimittel der Organotherapie behandelt werden und haben als gleichberechtigte Mitglieder Sitz und Stimme in der jeweiligen Kommission. Sie haben das aktive Wahlrecht und können daher grundsätzlich den Vorsitzenden der Kommission und seinen Stellvertreter wählen.

1.3.3.3 Nachzulassung

Zur Nachzulassung bzw. Nachregistrierung (betr. homöopathische Arzneimittel) stehen z. Z. rd. 41000 Altpräparate aus den alten Bundesländern an. Die Zahl verändert sich laufend u. a. aufgrund der Rücknahme von Anträgen.

Die Nachzulassungsanträge setzen sich wie folgt zusammen:

— chemisch:	18882
— pflanzlich:	5512
— homöopathisch:	4020
— anthroposophisch:	1698
— Tierarzneimittel:	2255.

Für 8750 homöopathische Arzneimittel sind Nachregistrierungsanträge gestellt worden (vgl. Anlage 6).

Als Endpunkt für die Nachzulassung wurde Ende 1996 in Aussicht genommen. Bis zu diesem Zeitpunkt sollen aber nach Abschluß der ersten Phase der Bearbeitung der Nachzulassungsanträge die Mängelschreiben abgesandt sein. In der Prioritätensetzung wird das Bundesgesundheitsamt die Marktrelevanz zu berücksichtigen haben. Der endgültige Abschluß der Nachzulassung ist davon abhängig, inwieweit pharmazeutische Unternehmer von der ihnen gesetzlich eingeräumten dreijährigen Mängelbeseitigungsfrist Gebrauch machen werden.

Das Bundesgesundheitsamt hat in mehreren Bekanntmachungen die Hersteller über das Verfahren der Nachzulassung und der Nachregistrierung (homöopathische Arzneimittel) informiert. Danach mußten bis zum 30. April 1990 für alle nachzulassenden Arzneimittel Kurzanträge gestellt werden, die die Identifikation des jeweiligen Arzneimittels mit der Anzeige von 1978 ermöglichen und Angaben über deren vollständige Zusammensetzung sowie die beanspruchten Anwendungsgebiete enthalten.

Die übrigen Angaben und Unterlagen, die nach Artikel 3 § 7 Abs. 4 AMNG mit dem Nachzulassungsantrag einzureichen sind, werden in sogenannten Takten nach Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen durch Bekanntmachung im Bundesanzeiger abgerufen.

Die Planung der Takte (für West- und Ostarzneimittel) ist in den Anlagen 12 und 13 dargestellt.

Probleme bei der Nachzulassung ergeben sich vor allem daraus, daß die im Nachzulassungsverfahren

zur Verfügung stehenden Änderungsmöglichkeiten für die Altpräparate (Artikel 3 § 7 Abs. 3a AMNG) in einem nicht vorhersehbaren Ausmaß genutzt werden. Dabei ist es nicht selten, daß Präparate aus dem weit fortgeschrittenen Nachzulassungsstadium wieder „herausgeändert“ werden. Hinzu kommt, daß den pharmazeutischen Unternehmern im Nachzulassungsverfahren eine gesetzliche Mängelbeseitigungsfrist von drei Jahren zur Verfügung steht. Dies hat Auswirkungen auf die Dauer des Nachzulassungsverfahrens.

Zum Stand der Nachzulassung (Mai 1993) ist im wesentlichen mitzuteilen, daß bisher fünf der erwähnten Takte für die Nachzulassung von Humanarzneimitteln aufgerufen wurden. Mit den ersten vier Takten wurden 6599 Humanarzneimittel aufgerufen. Die Gesamtzahl der aufgerufenen Tierarzneimittel beträgt 2187. Sämtliche Takte für Humanarzneimittel sind bis Ende 1993 aufgerufen. Die Präparate aus den neuen Bundesländern werden gesondert aufgerufen (vgl. auch Gliederungsnummern 1.3.5 und 2.4.2 dieses Berichts). Der Bearbeitungsstand bei den Arzneimitteln der ersten drei Takte ergibt sich aus den Anlagen 14, 15 und 15a. Bei den Arzneimitteln der Takte 1 und 2 ist die Bearbeitung im pharmazeutischen Bereich weitgehend abgeschlossen. Eine Ausnahme machen die Arzneimittel aus Blut und Blutbestandteilen, da hier weiterentwickelte Anforderungen an die Dokumentation eingeführt werden müssen.

Mit einer Optimierung und Konzentrierung des Nachzulassungsverfahrens soll erreicht werden, daß der Prozeß der Nachzulassung zügig voranschreitet. Entsprechende gesetzliche Maßnahmen werden zur Zeit erörtert.

1.3.4 Kosten der Arzneimittelzulassung

§ 33 Abs. 2 AMG ermächtigt den Bundesminister für Gesundheit, im Einvernehmen mit dem Bundesminister für Wirtschaft durch Rechtsverordnung die gebührenpflichtigen Tatbestände für die Entscheidung über die Zulassung von Arzneimitteln zu bestimmen. Die Höhe der Gebühren richtet sich jeweils nach dem Personal- und Sachaufwand, der für das Zulassungsverfahren entstanden ist (Prinzip der Kostendeckung).

Unter Hinweis auf das Prinzip der Kostendeckung hat der Deutsche Bundestag in seiner anläßlich der Verabschiedung des 4. Änderungsgesetzes angenommenen Entschließung vom 7. März 1990 (Anlage 2) bekräftigt, daß die Kosten der Arzneimittelzulassung, einschließlich der leistungsgerechten Entgelte der Sachverständigen, durch die Gebühren in vollem Umfang aufzubringen sind. Er hat die Bundesregierung aufgefordert, nötigenfalls eine entsprechende Änderung der Kostenordnung unverzüglich vorzulegen.

Der Bundesminister für Gesundheit ist dieser Aufforderung nachgekommen und hat im Einvernehmen mit dem Bundesminister für Wirtschaft die Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln durch das Bundesgesundheitsamt vom 20. Juni 1990

erlassen. Die Verordnung ist am 1. Juli 1990 in Kraft getreten. Sie baute im wesentlichen auf den bewährten Gebührentatbeständen der Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln durch das Bundesgesundheitsamt vom 2. November 1987 auf und hob die Gebührensätze grundsätzlich durchgängig um 54 % an. Damit erschien nach den damaligen Berechnungen Kostendeckung gewährleistet.

Die Anhebung der Gebührensätze war vor allem auch im Hinblick auf die im ersten Nachtragshaushalt 1990 bewilligten 200 neuen Planstellen und Stellen sowie die entsprechenden Sachkosten vorgenommen worden.

Gleichzeitig wurde auch die Kostenverordnung für die Registrierung homöopathischer Arzneimittel durch das Bundesgesundheitsamt vom 3. Dezember 1982 durch die Verordnung zur Änderung der Kostenverordnung für die Registrierung homöopathischer Arzneimittel durch das Bundesgesundheitsamt vom 19. November 1990 mit entsprechender Anhebung der Gebührensätze geändert.

In seiner Mitteilung an den Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit vom 18. Dezember 1990 über die Prüfung der Gebühren des Bundesgesundheitsamtes gemäß § 33 AMG fordert der Präsident des Bundesrechnungshofes (BWV) im Ergebnis eine Überarbeitung der Berechnungsgrundlagen für die einzelnen Gebührensätze. Er bezieht sich dabei auf seine gutachtliche Stellungnahme vom April 1986, die detaillierte Feststellungen über die tatsächlichen Kosten des Arzneimittelinsti- tuts des Bundesgesundheitsamtes und auf dieser Grundlage ein Mengengerüst zur Ermittlung kostendeckender Gebührensätze enthält, die auch in die Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln durch das Bundesgesundheitsamt vom 2. November 1987 Eingang gefunden haben.

Auf dieser Grundlage hat das Bundesgesundheitsamt im Sommer 1992 eine aktualisierte Berechnung für eine Novellierung der Kostenverordnung erarbeitet, die mit Vertretern des BWV erörtert worden ist.

Die auf der Grundlage dieser Berechnung vorzunehmende Novellierung der Kostenverordnung wird voraussichtlich einen weiteren, zum Teil erheblichen, Anstieg der Gebühren vorsehen. Dafür kommen folgende Gründe in Betracht:

- Erhebliche Erhöhung des Bearbeitungsaufwandes bei einzelnen Vorgängen in qualitativer und quantitativer Hinsicht,
- Anstieg der Personalkosten und des Preisniveaus bei den Sachkosten,
- Anschaffungskosten für moderne Arbeitsmittel (z. B. EDV).

Während z. B. für die Zulassung eines Arzneimittels, das der automatischen Verschreibungspflicht unterliegt (neuer Stoff), nach der Kostenverordnung vom 20. Juni 1990 37 000,— DM erhoben werden, sieht die neue Berechnung eine Gebühr von rd. 110 000,— DM vor.

Inwieweit künftig eine Gebührenreduzierung etwa durch eine bessere Vorbereitung der Anträge durch die pharmazeutischen Unternehmer möglich wird, muß sich erweisen.

Die Novellierung der Kostenverordnung vom 20. Juni 1990 wird z.Z. vorbereitet. Die Entscheidungen des Bundesgesundheitsamtes über Anträge im Stau und über Nachzulassungsanträge werden nach alten Gebührensätzen abgerechnet.

1.3.5 Arzneimittelmarkt in den neuen Bundesländern

Im Zuge der deutschen Einigung am 3. Oktober 1990 wurde zunächst aufgrund der EG-Recht-Überleitungsverordnung vom 28. September 1990 und später aufgrund der EG-Recht-Überleitungsverordnung vom 18. Dezember 1990 in Übereinstimmung mit Artikel 19 des Einigungsvertrages das Arzneimittelsortiment der ehemaligen DDR von damals rd. 4000 Arzneimitteln für das Gebiet der neuen Bundesländer fiktiv zugelassen. Gleichzeitig wurden diese Arzneimittel den Verfahren und Bedingungen der Aufbereitung und Nachzulassung nach dem Arzneimittelgesetz unterworfen.

Mit dem Antrag auf Verlängerung der Zulassung, der bis zum 30. Juni 1991 gestellt sein mußte, ist der Prozeß der Nachzulassung eingeleitet.

Die Verkehrsfähigkeit der Arzneimittel auch in den alten Bundesländern war zunächst nur dann gewährleistet, wenn die zuständige Behörde durch ein Zertifikat bestätigt hat, daß die Herstellung nach den Vorschriften der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer erfolgt (§ 4 Abs. 1 Anl. 3 Kap. II Nr. 1 der EG-Recht-Überleitungsverordnung).

Ab 1. Januar 1993 gilt die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer nunmehr grundsätzlich auch im Beitrittsgebiet. Daraus ergibt sich die Verkehrsfähigkeit der in Übereinstimmung damit hergestellten Arzneimittel jetzt ohne weiteres.

Allgemein kann festgestellt werden, daß die Arzneimittelhersteller in den neuen Bundesländern Probleme mit der Umstellung auf die neuen Herstellungsanforderungen hatten und zum Teil noch haben. Es bestehen vor allem Schwierigkeiten bei der Umstellung auf die Bedingungen der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer, aber auch bei der Anpassung der Zusammensetzung der Arzneimittel. Begonnen wurde mit dem sog. Takt 1 (Ost) am 1. Februar 1993, der die Arzneimittel entsprechend den Stoffen der Takte 1—3 der nachzulassenden Arzneimittel in den alten Bundesländern umfassen sollte. Die weiteren Takte werden ihrer Struktur nach in Anlehnung an die sogenannten West-Takte erfolgen, wenn auch zeitversetzt (vgl. Anlage 12).

Das Bundesgesundheitsamt hat in der 3. Bekanntmachung vom 31. August 1992 über die Verlängerung der Zulassungen von Arzneimitteln aus der ehemaligen DDR entsprechend der EG-Recht-Überleitungsverordnung (vgl. Anlage II) die Antragsteller gebeten, die Arzneimittel, die durch die Takte 1—3, 1a

und 1b West betroffen sind, zu melden und gleichzeitig Takt 1 Ost (1a und 1b) durchzuführen.

Durch die Bekanntmachung des Bundesgesundheitsamtes vom 25. Mai 1992 über die Zurückweisung von Anträgen auf Verlängerung der Zulassung nach der EG-Recht-Überleitungsverordnung hat das Bundesgesundheitsamt verdeutlicht, welche Arzneimittel nicht als fiktiv zugelassen gelten. Zu dieser Klarstellung bestand aufgrund von Auslegungsfragen zu der EG-Recht-Überleitungsverordnung Anlaß (vgl. auch Gliederungsnummer 2.4 dieses Berichts).

1.3.6 Entwicklung des europäischen Arzneimittelrechts

Das Arzneimittelrecht in der Europäischen Gemeinschaft ist weitgehend harmonisiert. Die von der EG-Kommission in ihrem Weißbuch genannten Vorhaben zur Verwirklichung des europäischen Binnenmarktes sind im Hinblick auf den Arzneimittelbereich fast vollständig abgeschlossen. In den letzten vier Jahren hat der Rat der Europäischen Gemeinschaften wichtige Richtlinien zur Harmonisierung des Arzneimittelrechts verabschiedet, die gleichzeitig diesen Rechtsbereich an den Erkenntnisstand anpassen und konsolidieren. Außer den Spezialrichtlinien zu Blutprodukten, immunologischen und radioaktiven Arzneimitteln sind die Richtlinien zur Verschreibungspflicht und zur Werbung für Arzneimittel, zur Etikettierung und Packungsbeilage, zum Großhandel und zu den homöopathischen Arzneimitteln hervorzuheben. Diese Rechtsakte werden zur Vereinheitlichung des Arzneimittelmarktes in Europa beitragen (vgl. Anlage III).

Die Umsetzung der Richtlinien in nationales Recht wird in der Bundesrepublik Deutschland z.Z. mit dem 5. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (5. Änderungsgesetz) vorbereitet. Die notwendigen Änderungen werden nicht die grundlegenden Strukturen des deutschen Arzneimittelrechts berühren. Vielmehr werden graduelle Änderungen vorgenommen. So müssen z.B. einzelne Elemente einer EG-einheitlichen Packungsbeilage mit festgelegter Reihenfolge der Angaben umgesetzt werden. Bei der Angabe der Stoffbezeichnung im Rahmen der Werbung für Monopräparate soll die sogenannte INN-Bezeichnung der WHO verwendet werden. Änderungen sind auch bei den Anforderungen an die Zulassungsunterlagen und die Packungsbeilage sowie eine Fachinformation für Tierarzneimittel sowie bei den Anforderungen an die Herstellung von Fütterungsarzneimitteln vorzusehen. Schließlich wird auch das Recht der homöopathischen Arzneimittel z.B. im Hinblick auf die Verkehrsfähigkeit der Parenteralia (Injektions-, Infusionslösungen) geändert werden müssen.

Hervorzuheben ist, daß wesentliche Grundzüge des deutschen Arzneimittelrechts in die pharmazeutischen Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft Eingang gefunden haben. Das betrifft z.B. die Voraussetzungen für das Inverkehrbringen von homöopathischen Arzneimitteln, die entweder durch Registrierung (vereinfachte Verkehrsgenehmigung bei

Verzicht auf die Angabe von Indikationen) oder durch das reguläre Zulassungsverfahren nach §§ 21 ff. des Arzneimittelgesetzes verkehrsfähig sind. Dieses System der Verkehrsgenehmigung ist nunmehr EG-weit anerkannt. Auch die Grundzüge der mit dem 2. Änderungsgesetz eingeführten Regelung der Abgabe von Mustern an Ärzte und Apotheker (§ 47 Abs. 4 AMG) sind in das EG-Recht übernommen worden. Wichtig ist auch, daß im wesentlichen die Kriterien des Arzneimittelgesetzes für die Festlegung der Verschreibungspflicht für Arzneimittel von den anderen EG-Mitgliedstaaten gebilligt worden sind. Überdies gilt nunmehr EG-weit die auch im deutschen Heilmittelwerbegesetz verankerte Regelung, daß verschreibungspflichtige Arzneimittel in der Öffentlichkeit nicht beworben werden dürfen.

Ein zentrales Vorhaben aus dem EG-Weißbuch ist das künftige System für den freien Arzneimittelverkehr in der Gemeinschaft (vgl. Anlage III). Dahinter verbergen sich Stichworte wie Europäische Arzneimittelagentur, zentrale Zulassungsentscheidungen für den Kernbereich der technologisch hochwertigen Arzneimittel durch die EG-Kommission und gegenseitige Anerkennung der nationalen Zulassungsentscheidungen im breiten Arzneimittelmarkt. Nach schwierigen Verhandlungen, in deren Zentrum das Interesse an einer wohl abgewogenen Zuständigkeitsverteilung zwischen der Gemeinschaft und den Mitgliedstaaten stand, ist es der deutschen Delegation zusammen mit anderen Delegationen gelungen, die Regelungen zur Einrichtung der Arzneimittelagentur und zu den zentralen Zulassungsentscheidungen der EG-Kommission für technologisch hochwertige Arzneimittel auf die Grundlage von Artikel 235 EWG-Vertrag zu stellen. Die EG-Kommission hatte als Rechtsgrundlage Artikel 100a EWG-Vertrag (Rechtsharmonisierung) vorgesehen. Artikel 235 EWG-Vertrag sieht Einstimmigkeit bei den auf diese Rechtsgrundlage gestützten Vorhaben vor. Hierdurch erhält jeder einzelne Mitgliedstaat einen stärkeren Einfluß. Die Bundesregierung ist der Auffassung, daß auf einstimmige Beschlußfassung im Rat in Fällen der Übertragung von Hoheitsrechten auf die EG-Kommission (z. B. zentrale Zulassungsentscheidungen) nicht verzichtet werden kann.

Der Rat der Europäischen Gemeinschaften hat sich im Dezember 1992 zu dem Maßnahme-Paket für das künftige System für den freien Arzneimittelverkehr politisch geeinigt. Hervorzuheben ist die Verankerung des Prinzips der gegenseitigen Anerkennung der Arzneimittelzulassungen für den breiten Arzneimittelmarkt. Dadurch wird entsprechend dem Grundsatz der Subsidiarität das von der Bundesrepublik Deutschland seit Beginn der Rechtsangleichung im Arzneimittelbereich verfolgte Konzept verwirklicht.

Die abzusehenden Maßnahmen in den genannten EG-Rechtsakten werden Änderungen im deutschen Arzneimittelrecht zur Folge haben.

1.3.7 Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen in der Europäischen Gemeinschaft

In der Europäischen Gemeinschaft sind wesentliche Grundlagen für die Akzeptanz und die Verkehrsfähigkeit der Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen gelegt. Mit den beiden im September 1992 vom Rat der Europäischen Gemeinschaften verabschiedeten Richtlinien für homöopathische Human- und Tierarzneimittel sind die Voraussetzungen für die EG-weite Verkehrsfähigkeit der homöopathischen Arzneimittel geschaffen worden. Dabei ist erwähnenswert, daß die Richtlinien in den Grundzügen die Vorschriften für die homöopathischen Arzneimittel im deutschen Arzneimittelgesetz übernommen haben.

Die anthroposophischen Arzneimittel sind den homöopathischen Arzneimitteln gleichgestellt. Dies ergibt sich aus den Erwägungsgründen der Richtlinie für homöopathische Humanarzneimittel. Auf diese Weise ist dem Pluralismus der Therapierichtungen auf dem Arzneimittelsektor der Europäischen Gemeinschaft durch besondere Rechtssetzungsakte Rechnung getragen.

Die genannten Richtlinien nehmen bereits Bezug auf das Europäische Arzneibuch, dessen homöopathischer Teil auf der Ebene des Europarats (Teilabkommen) in Angriff genommen werden soll.

Für Phytopharmaka (Arzneimittel aus Pflanzen und Pflanzenbestandteilen) werden zur Zeit im Arzneispezialitätenausschuß der EG-Kommission (CPMP) eingehend Monographien beraten. Hierbei spielt das Bundesgesundheitsamt eine maßgebliche Rolle. Gegenstand der Beratungen im CPMP sind auch die Monographieentwürfe der European Scientific Cooperative for Phytotherapy (ESCOP), einer Interessengemeinschaft europäischer Hersteller von Phytopharmaka. Die im CPMP beschlossenen Monographien werden als Grundlage für die Zulassung von phytotherapeutischen Arzneimitteln in den Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft dienlich sein. Dadurch werden die Chancen dieser Arzneimittel auf dem europäischen Markt sichergestellt und ein weiterer Beitrag zum Pluralismus im Arzneimittelangebot geleistet.

Die Verordnung und die drei Richtlinien über das künftige System für den freien Arzneimittelverkehr in der Gemeinschaft, über die bereits politische Übereinstimmung im Rat der Europäischen Gemeinschaft erreicht werden konnte, werden ebenfalls die Belange der Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen berücksichtigen. In der Beratung dieser Rechtssetzungsakte wurde auf Initiative der deutschen Delegation klargestellt, daß eine negative Entscheidung der EG-Kommission im Rahmen des Verfahrens zur gegenseitigen Anerkennung einer nationalen Arzneimittelzulassung nur auf das betroffene Arzneimittel selbst, nicht aber auf die Gruppe vergleichbarer Arzneimittel in einem oder mehreren Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft zurückwirken soll. Bei den vergleichbaren Arzneimitteln haben die Mitgliedstaaten das Recht und die Möglichkeit, unter Berück-

sichtigung der bei ihnen vorliegenden Erfahrungen zu prüfen, ob die Entscheidung der EG-Kommission auch für diese Arzneimittel Relevanz haben sollte. Eine automatische Rückwirkung dieser Entscheidung auch auf diese Arzneimittel ist nicht vorgehen.

Es sind Befürchtungen unbegründet, daß bei einer Ablehnung eines Antrages auf gegenseitige Aner-

kennung einer nationalen Arzneimittelzulassung durch einen anderen EG-Mitgliedstaat automatisch ein Überprüfungsverfahren auf EG-Ebene durchgeführt wird, wenn der Antragsteller dies nicht beantragt. Das für eine derartige Initiative entweder der EG-Kommission oder eines anderen Mitgliedstaates erforderliche besondere Gemeinschaftsinteresse ist im Falle lediglich in einem Mitgliedstaat verbreiteter Arzneimittel in der Regel nicht gegeben.

2. Hauptteil

2.1 Erfahrungen mit dem 2. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes

2.1.1 Ärztliche Einmalinstrumente

Mit dem 2. Änderungsgesetz sind ärztliche, zahn- oder tierärztliche Instrumente, soweit sie zur einmaligen Anwendung bestimmt sind, und aus der Kennzeichnung hervorgeht, daß sie einem Verfahren zur Verminderung der Keimzahl unterzogen worden sind, den Arzneimitteln gleichgestellt worden (§ 2 Abs. 2 Nr. 1 a AMG). Sie sind zwar generell nicht zulassungspflichtig, unterliegen aber allgemeinen Vorschriften des Arzneimittelgesetzes und der Überwachung des Arzneimittelverkehrs durch die zuständigen Landesbehörden, insbesondere der Qualitäts- und Herstellungskontrolle. Darüber hinaus gelten die Vorschriften der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer vom 8. März 1985, durch deren Änderung mit der Verordnung vom 25. März 1988 die Kennzeichnungsvorschriften des Arzneimittelgesetzes auch für diese Produkte anwendbar gemacht worden sind.

Die Vorschriften für die ärztlichen Einmalinstrumente haben sich nach Auffassung der Verkehrskreise grundsätzlich bewährt. Eine Verbesserung des Verkehrs mit diesen Produkten im Sinne der Arzneimittelsicherheit konnte erzielt werden. Vor allem im Krankenhausbereich konnte mit der Überprüfung durch die Krankenhausapotheker die Situation der Lagerungs- und Anwendungsverfahren verbessert werden.

Gleichwohl wird zur weiteren Verbesserung der Qualitätssicherung dieser Produkte gefordert, daß exaktere Spezifikationen und Prüfvorschriften vorgehalten werden. Darüber hinaus sind Anlaufschwierigkeiten bei der Kennzeichnung (z. B. Angabe des Verfalldatums, Deutschsprachigkeit) und der Lagerung von Rückstellmustern mitgeteilt worden.

Wegen der unterschiedlichen Einordnung der Produktgruppe in den EG-Mitgliedstaaten hat es zum Teil Probleme bei der Erstellung der Einfuhrzertifikate gegeben (§ 72a AMG). Die betroffenen Verkehrskreise begrüßen die derzeit stattfindende EG-Harmonisierung in diesem Produktbereich und fordern ein daraus abgeleitetes eigenes Gesetz (Medizinproduktegesetz).

Die Richtlinie des Rates über Medizinprodukte ist am 14. Juni 1993 vom Rat verabschiedet worden. Im Anschluß an die Verabschiedung dieser Richtlinie werden die Umsetzungsarbeiten in einem Medizinproduktegesetz weitergeführt.

2.1.2 Kennzeichnung

Das 2. Änderungsgesetz hat in § 10 AMG Kennzeichnungsvorschriften zur Angabe des Verfalldatums, zur Angabe des Wirkstoffes bei Monopräparaten und zur Kennzeichnung von kleinen Behältnissen und Ampullen aufgenommen.

Überwiegend werden diese neuen Vorschriften positiv bewertet, weil sie die Arzneimittelsicherheit und die Transparenz der Arzneimittelkennzeichnung erhöht haben.

Vor allem die Verpflichtung zur Angabe eines offenen Verfalldatums hat zur erhöhten Anwendungssicherheit von Arzneimitteln beigetragen. Die Kennzeichnung mit dem Hinweis „verwendbar bis“, dem das Haltbarkeitsdatum folgt, verdeutlicht den Anwendern des Arzneimittels, daß es sich bei dem Datum um das Verfalldatum handelt und daß nach Ablauf des Verfalldatums das Arzneimittel nicht mehr verwendbar ist. Hierdurch findet eine sachgerechte Abgrenzung zu den Lebensmitteln statt, die mit einem Mindesthaltbarkeitsdatum gekennzeichnet werden. Entgegen der Forderung, auch bei Arzneimitteln ein Mindesthaltbarkeitsdatum einzuführen, war der genannten Regelung in § 10 Abs. 1 Nr. 9 AMG aus Gründen der Arzneimittelsicherheit der Vorzug gegeben worden.

Außerdem ist in § 10 Abs. 7 AMG vorgesehen, daß das Verfalldatum alternativ zu zwei Terminen im Jahr angegeben werden kann (30. Juni oder 31. Dezember). Diese Regelung, die Praktikabilitäts- und Arzneimittelsicherheitsgesichtspunkten Rechnung trägt, hat vor allem im Hinblick auf EG-Arzneimittelimporte zu Problemen geführt, weil in den anderen EG-Mitgliedstaaten die Angabe des Verfalldatums lediglich nach Monat und Jahr verlangt wird. Deshalb ist eine entsprechende Umetikettierung nach deutschem Recht erforderlich. Die EG-Kommission hat aus diesem Grunde ein auf Artikel 30 EWG-Vertrag gestütztes Vertragsverletzungsverfahren gegen die Bundesrepublik Deutschland angestrengt,

das nunmehr in ein Verfahren vor dem Europäischen Gerichtshof eingemündet ist.

Die Bundesregierung hatte gegenüber der EG-Kommission wiederholt zum Ausdruck gebracht, daß sie die Umsetzung der Verfalldatumsregelung der EG-Richtlinie 92/27/EWG vom 31. März 1992 über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln im deutschen Arzneimittelrecht vorsehen wird, wenn die Richtlinie endgültig angenommen worden ist. Die Änderung der deutschen Vorschriften zur Angabe des Verfalldatums im Sinne der genannten Richtlinie ist im Rahmen des 5. Änderungsgesetzes beabsichtigt.

Während die Vorschriften zur Angabe des Verfalldatums prinzipiell für alle Humanarzneimittel — mit Ausnahme derjenigen, die weniger als ein Jahr haltbar sind — gelten, trifft dies bei den Tierarzneimitteln nicht zu, wenn die Dauer der Haltbarkeit mehr als drei Jahre beträgt (§ 10 Abs. 7 Satz 2 AMG). Inzwischen verlangt die EG-Richtlinie 90/676/EWG, die u. a. Artikel 43 Abs. 1 b Nr. 8 der Tierarzneimittelrichtlinie 81/851/EWG ändert, daß die Tierarzneimittel unabhängig von der Dauer ihrer Haltbarkeit mit einem Verfalldatum zu kennzeichnen sind. Die vorzunehmende Gesetzesänderung ist ebenfalls im Rahmen des 5. Änderungsgesetzes vorgesehen.

Bei einigen Medizinprodukten, die nach § 2 Abs. 2 AMG als Arzneimittel gelten und durch § 11 Abs. 2 der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer den Kennzeichnungsvorschriften des Arzneimittelgesetzes unterliegen, wird die Verpflichtung zur Angabe eines Verfalldatums als unverhältnismäßig angesehen (z. B. Verbandstoffe, Implantate). Bei diesen Produkten ist eine sehr lange Haltbarkeitsdauer anzunehmen. Dieser Fall wird mit dem künftigen Medizinproduktegesetz, das die EG-Richtlinie über Medizinprodukte umsetzen wird, differenziert geregelt werden können. Die Richtlinie verlangt die Angabe eines Verfalldatums nur bei solchen Produkten, bei denen dies aus Gründen des Gesundheitsschutzes und der Anwendungssicherheit geboten erscheint.

Die mit dem 2. Änderungsgesetz eingeführte Regelung der Angabe des Wirkstoffes bei Monopräparaten unmittelbar im Anschluß an die Bezeichnung des Präparats (§ 10 Abs. 1a AMG) hat sich bewährt. Mit dem 4. Änderungsgesetz ist klargestellt worden, daß diese Angabe nicht erforderlich ist, wenn der Wirkstoff bereits in der Bezeichnung des Arzneimittels genannt ist.

Im Hinblick auf die in Apotheken in bis zu 100 abgabefertigen Packungen hergestellten Arzneimittel (sogenannte Defekture-Arzneimittel — § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG) wird von der Apothekerschaft die vereinfachte Kennzeichnung nach § 14 der Apotheken-Betriebsordnung vom 9. Februar 1987 gefordert, der geringere Anforderungen an die Kennzeichnung stellt als § 10 AMG. Die Bundesregierung beabsichtigt nicht vorzuschlagen, diese Arzneimittel von den Kennzeichnungsanforderungen des § 10 AMG zu befreien, weil es sich um Fertigarzneimittel in Chargengröße bis zu 100 abgabefertigen Packungen an einem Tag handelt. Diese Arzneimittel sollen auch

in Zukunft im Hinblick auf die Kennzeichnung nicht anders behandelt werden, als alle anderen Fertigarzneimittel auch.

2.1.3 Packungsbeilage und Fachinformation

Mit dem 2. Änderungsgesetz sind die Vorschriften über die Packungsbeilage (§ 11 AMG) ergänzt und Vorschriften über die Fachinformation für Fachkreise (§ 11 a AMG) in das Arzneimittelgesetz neu aufgenommen worden.

2.1.3.1 Packungsbeilage

Die bereits mit dem AMNG 1976 eingeführte Verpflichtung, das Arzneimittel mit einer Packungsbeilage in den Verkehr zu bringen, ist inzwischen EG-Standard (Artikel 3 Nr. 2 der Richtlinie 89/341/EWG). Während die nach §§ 21 ff. AMG zugelassenen Arzneimittel mit den durch die Zulassungsbehörde geprüften Packungsbeilagen im Verkehr sind, müssen die Arzneimittel des Altmarktes spätestens ein Jahr nach der ersten Verlängerung der Zulassung oder Registrierung nach dem Arzneimittelgesetz mit einer Packungsbeilage in den Verkehr gebracht werden (Artikel 3 § 11 Abs. 2 AMNG).

Die Vorschriften über die Packungsbeilage sind durch das 2. Änderungsgesetz wie folgt ergänzt worden:

- Die Angaben müssen allgemeinverständlich in deutscher Sprache und in gut lesbarer Schrift gemacht werden,
- Angabe der Haltbarkeit nach Öffnung des Behältnisses oder nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung durch den Anwender,
- bei Wiedergabe der Angaben zusätzlich in einer anderen Sprache müssen diese inhaltlich mit den Angaben in deutscher Sprache übereinstimmen.

Die Ergänzungen beleuchten einen wesentlichen Aspekt der Arzneimittelsicherheit. Noch heute wird die Allgemeinverständlichkeit der Packungsbeilagen durch nicht patientengerechte Formulierungen in vielen Fällen in Abrede gestellt. Vor allem wird die Verwendung unverständlicher medizinischer Fachausdrücke bemängelt, die entweder vermeidbar sind, oder umschrieben werden könnten.

Ein weiteres Problem der Compliance für den Verbraucher besteht darin, daß wirkstoffidentische Arzneimittel verschiedener Hersteller oft mit unterschiedlichen Packungsbeilagen versehen sind. Dies wird insbesondere im Verhältnis der nach dem AMG 1976 zugelassenen Arzneimittel und den Arzneimitteln des Altmarktes festgestellt. Es wird eine Harmonisierung gefordert.

Probleme werden auch bei der Darstellung der Nebenwirkungen gesehen. Umfang und undifferenzierte Darstellung (z. B. marginale Einflüsse) verminderten die Compliance.

Das Bundesgesundheitsamt hat eine Arbeitsgruppe gebildet, die sich laufend mit Problemen der darge-

stellten Art befaßt. In Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie werden weitere Verbesserungen erarbeitet.

Auf der anderen Seite hat die Zulassungsbehörde darauf zu achten, daß der Text der Packungsbeilagen insbesondere nicht zu ungerechtfertigten Verharmlosungen führt. Eine Minderung des Risikobewußtseins der Verbraucher muß aus Gründen der Arzneimittelsicherheit vermieden werden.

Ein Sonderproblem stellt das Verhältnis der Vorschrift in § 11 Abs. 5 Satz 2 AMG (weitere Angaben in der Packungsbeilage) und § 10 Abs. 1 des Heilmittelwerbegesetzes (HWG) dar, der die Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel außerhalb der Fachkreise verbietet.

Die Rechtsprechung in der Bundesrepublik Deutschland (vgl. LG Hamburg, Urteil vom 25. Oktober 1989, Az.: 150619/89) tendiert dahin, das Verbot in § 10 Abs. 1 HWG als Spezialvorschrift auf die weiteren Angaben im Sinne von § 11 Abs. 5 Satz 2 AMG zu erstrecken. Eine Kollision beider Vorschriften wird aber dann vermieden, wenn es sich bei den weiteren Angaben nicht um Werbung, sondern um für den Patienten nützliche Informationen handelt, die für die gesundheitliche Aufklärung wichtig sind und nicht den Angaben nach § 11a AMG widersprechen. Dies soll mit der Zulässigkeit weiterer Angaben nach § 11 Abs. 5 Satz 2 AMG auch ermöglicht werden.

Eine Klarstellung dazu wird im Rahmen des 5. Änderungsgesetzes zu erörtern sein, weil dies insoweit die EG-Richtlinie 92/27/EWG über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln verlangt. Artikel 7 Abs. 3 dieser Richtlinie schreibt vor, daß weitere mit der Zusammenfassung der Merkmale des Erzeugnisses zu vereinbarende Informationen in der Packungsbeilage enthalten sein dürfen, wenn sie für die Gesundheitsaufklärung wichtig sind. Nicht zulässig sind Angaben, die Werbecharakter haben können. Mit einer Klarstellung in § 11 Abs. 5 Satz 2 AMG wird Sinn und Zweck von § 10 Abs. 1 HWG Rechnung getragen.

In diesem Zusammenhang könnte auch klargestellt werden, daß künftig Vorspanntexte zur Erklärung von Fachbegriffen in der Packungsbeilage (wie z. B. Nebenwirkung, Gegenanzeige) oder entsprechende Überschriften in Frageform im Interesse einer patientengerechten Gestaltung der Packungsbeilage zulässig sind.

2.1.3.2 Fachinformation

Die Fachinformation richtet sich an die Fachkreise, wie die Ärzte, Zahnärzte, Tierärzte, Apotheker und andere Personen, die die Heilkunde oder Zahnheilkunde berufsmäßig ausüben. Darin sind weitergehende Informationen zum Arzneimittel enthalten, als sie für die Packungsbeilage vorgesehen sind. Dadurch wird die Packungsbeilage von solchen Informationen entlastet, die unnötigerweise zur Verwirrung und Beängstigung der Patienten führen und die Compliance vermindern oder sogar verhindern könnten. Die Fachinformation wird auf Anforderung zur Verfügung gestellt.

Die Notwendigkeit der Fachinformation ist weitgehend unbestritten. Sie wird bei der Zulassung der Arzneimittel vom Bundesgesundheitsamt geprüft (vgl. § 22 Abs. 7 Satz 1 AMG). Für Altarzneimittel muß die Fachinformation grundsätzlich mit dem Antrag auf Verlängerung der Zulassung oder Registrierung vorgelegt werden und ab dem Zeitpunkt der ersten Verlängerung der Zulassung oder Registrierung zur Verfügung stehen (Artikel 2 § 2 Abs. 1 des 2. Änderungsgesetzes).

Nach Erkenntnissen des Bundesgesundheitsamtes greifen Ärzte häufig auf die Fachinformation nicht zurück. Nach Auffassung der Bundesregierung sollten die Ärzte stärker auf die Verfügbarkeit der Fachinformation durch die Pharmaberater und ggfls. durch die Berufsverbände (z. B. bei Fortbildungsveranstaltungen) aufmerksam gemacht werden.

Auf der anderen Seite wird von der Ärzteschaft darauf hingewiesen, daß die Fachinformation häufig nicht schnell genug aktualisiert wird (z. B. bei neuerkannten Nebenwirkungen). Hier sollte geprüft werden, ob der „Rote-Hand-Brief“ des pharmazeutischen Unternehmers zur Unterrichtung der Fach- und Verkehrskreise und die Fachinformation besser aufeinander abgestimmt und im Falle neuer wichtiger Informationen gleichzeitig übersandt werden können.

Des Weiteren wird von der Ärzteschaft darauf aufmerksam gemacht, daß häufig den Anforderungen der Ärzte auf Bereitstellung einer Fachinformation nicht nachgekommen wird. Hier muß nach Auffassung der Bundesregierung im Rahmen der Überwachung ggf. sichergestellt werden, daß die gesetzlichen Verpflichtungen eingehalten werden.

2.1.3.3 Fachinformation und Zulassungsverfahren

Die Auswirkungen der neu eingeführten Fachinformation auf das Zulassungsverfahren bestehen vor allem darin, daß z. T. erheblicher zusätzlicher Prüfungsaufwand bei den Zulassungsbehörden entstanden ist. Dieser Aufwand ist aber unter dem Gesichtspunkt gerechtfertigt, daß es sich bei der Fachinformation um wichtige, häufig alleinige deutschsprachige Informationen handelt, die den Fachkreisen nach unabhängiger Begutachtung durch die Zulassungsbehörde zur Verfügung stehen.

2.1.4 Zulassung von Arzneimitteln

Das 2. Änderungsgesetz hat vor allem in fünf Punkten neue Regelungen in das Arzneimittelgesetz eingefügt, die in besonderem Maße Auswirkungen auf das Zulassungsverfahren haben. Es handelt sich um folgende Regelungen:

- Begründungspflicht für jeden arzneilich wirksamen Bestandteil nach § 22 Abs. 3a AMG
- Zustimmungsvorbehalt der Zulassungsbehörde bei bestimmten Änderungsanzeigen nach § 29 Abs. 2a AMG
- Möglichkeit der Anordnung des Ruhens der Zulassung durch die Zulassungsbehörde (§ 30 Abs. 1 Satz 3 AMG)

- Zweitantragstellerregelung in § 24a AMG
- Verpflichtung zur Ersetzung von Tierversuchen durch andere Prüfverfahren zu Arzneimittelprüfzwecken.

2.1.4.1 Begründungspflicht für arzneilich wirksame Bestandteile

Die Regelung war aus Gründen der Arzneimittelsicherheit eingefügt worden. Sie sollte zu einer rationalen und nachvollziehbaren Pharmakotherapie beitragen. In diesem Sinne ist die Regelung überwiegend begrüßt worden.

Nach den Erkenntnissen des Bundesgesundheitsamtes hat die Vorschrift verstärkt zu Mängelrügen geführt. Fixe Kombinationen mit mehr als drei Kombinationspartnern konnten überwiegend nicht begründet werden. Häufig hat dies zu einer Reduzierung der Anzahl der arzneilich wirksamen Bestandteile bis hin zu einem einzigen Wirkstoff (Monopräparat) geführt.

Während die Begründungspflicht nicht in Frage gestellt wird, sind jedoch Zweifel geäußert worden, ob das Ziel einer rationaleren Pharmakotherapie bereits in vollem Umfang erreicht wurde.

2.1.4.2 Änderungsanzeigen mit Zustimmungsvorbehalt

Das Bundesgesundheitsamt hat jährlich ca. 1790 genehmigungspflichtige Änderungsanzeigen mit ca. 4000 geänderten genehmigungspflichtigen Positionen zu bearbeiten. Die Zahl der Änderungen liegt über Jahre auf anhaltend hohem Niveau mit weiter leicht steigender Tendenz. Durch Beanstandungen des Amtes sind ca. 50 % der Anzeigen nicht vollziehbar. Die Regelung in § 29 Abs. 2a AMG wird deshalb aus Gründen der Arzneimittelsicherheit begrüßt.

2.1.4.3 Anordnung des Ruhens der Zulassung

Die Regelung in § 30 Abs. 1 Satz 3 AMG sieht vor, daß in den Fällen, in denen eine Rücknahme oder der Widerruf der Zulassung durch die Zulassungsbehörde vorgesehen sind, auch ein vorläufiges Ruhen der Zulassung angeordnet werden kann. Hierbei handelt es sich um ein schwächeres Instrument als Rücknahme oder Widerruf, das sowohl dem Schutz der Verbraucher, als auch dem Interesse, den erkannten Mängeln des Arzneimittels zunächst nachzugehen und ggf. abhelfen zu können, Rechnung trägt. Durch die Befristung der Maßnahme ist ein flexibles Anordnungsinstrument verfügbar, mit dem differenziert die Vorlage notwendigen Erkenntnismaterials angeordnet werden kann.

Die Regelung hat sich bewährt.

2.1.4.4 Zweitantragstellerregelung

Die Vorschriften des § 24a AMG, die die Regelung in Artikel 4 Abs. 8a) der EG-Richtlinie 65/65/EWG um-

setzen, haben dem Bundesgesundheitsamt Probleme bereitet. Das dort vorgesehene Verfahren hat sich als sehr arbeits- und zeitaufwendig herausgestellt. In vielen Fällen hat das Amt tatsächliche und rechtliche Schwierigkeiten, den Verwertungsschutz der Zulassungsunterlagen festzustellen.

§ 24a AMG hat sich in der Praxis erwartungsgemäß als Verzögerung des nachstoßenden Generica-Wettbewerbs herausgestellt, weil in der überwiegenden Anzahl der Fälle der Originalhersteller Widerspruch gegen die Bezugnahme auf seine Unterlagen eingelegt hat.

Darüber hinaus ist der Gesichtspunkt des Tierschutzes berührt, weil der Zweitantragsteller bei Widerspruch des Originalherstellers unter Umständen eigene Unterlagen erstellen wird. Dabei hat er die einschlägigen Vorschriften des Tierschutzgesetzes zu beachten, wonach Tierversuche nicht durchgeführt werden dürfen, soweit es sich um Doppel- und Wiederholungsversuche handelt.

Durch Artikel 3 des 3. Änderungsgesetzes ist die Übergangsvorschrift zur Anwendung von § 24a AMG geändert worden (vgl. Artikel 6 Abs. 2 Satz 1 des 2. Änderungsgesetzes). Darauf wird in Gliederungspunkt 2.2.8 dieses Berichts eingegangen.

Im Hinblick auf die Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 des Rates vom 18. Juni 1992 über die Schaffung eines ergänzenden Schutzzertifikats für Arzneimittel ist wegen der dort vorgesehenen effektiven Verlängerung der Patentlaufzeit um bis zu fünf Jahre vorgeschlagen worden, von dem Unterlagenschutz in § 24a AMG abzusehen. Dieser Forderung kann wegen der EG-rechtlichen Vorgabe in Artikel 4 Abs. 8a) der Richtlinie 65/65/EWG nicht entsprochen werden.

2.1.4.5 Ersatz für Tierversuche

§ 26 Abs. 1 Satz 2 AMG verlangt, daß die Vorschriften der Arzneimittelprüfrichtlinien für Humanarzneimittel dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen und laufend an diesen angepaßt werden. Insbesondere sind Tierversuche durch andere Prüfverfahren zu ersetzen, wenn dies nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf den Prüfzweck vertretbar ist.

Diese gesetzliche Verpflichtung wird im Ersten Abschnitt, C (Allgemeine Anforderungen), der Anlage zur Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien vom 14. Dezember 1989 (Arzneimittelprüfrichtlinien) ausdrücklich bekräftigt. Die Vorschriften können jedoch nur schrittweise umgesetzt werden. Es gibt noch zu wenig adäquate Prüfverfahren, die Tierversuche bei der Herstellung von Arzneimitteln ersetzen könnten.

Jedoch zeichnet sich auf diesem Felde eine Entwicklung ab. Mit der im Bundesanzeiger veröffentlichten Bekanntmachung vom 25./30. November 1992 zur Möglichkeit des Ersatzes der Prüfung auf Pyrogene durch die Prüfung auf Bakterien-Endotoxine nach

DAB 10 (Parenteralia; Prüfung auf Reinheit) haben das Bundesgesundheitsamt und das Paul-Ehrlich-Institut (Bundesamt für Sera und Impfstoffe) erläutert, unter welchen Bedingungen der Endotoxin-Test (LAL-Testverfahren) bei parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln als Ersatz für die Prüfung auf Pyrogene, die am Kaninchen durchgeführt wird, als zugelassen angesehen werden kann. Hierdurch kann die Zahl der Versuche an Kaninchen weiter eingeschränkt werden.

Außerdem läuft zur Zeit mit der pharmazeutischen Industrie unter Leitung des Bundesgesundheitsamtes ein Ringversuch, um den Draize-Test am Kaninchen durch andere Methoden zu ersetzen. Abschließende Ergebnisse liegen noch nicht vor.

1989 ist im Institut für Veterinärmedizin des Bundesgesundheitsamtes die „Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)“ errichtet worden. ZEBET hat die Aufgabe, Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen zu erfassen, zu bewerten und gegebenenfalls anzuerkennen. Eine weitere Aufgabe besteht in der fachlichen Mitwirkung bei der Einführung validierter Alternativmethoden in internationale behördliche Regelungen (Prüfrichtlinien). Darüber hinaus wird ZEBET als nationale und internationale Auskunftsstelle für Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen tätig. Die Aufgaben von ZEBET umfassen die Gebiete Dokumentation und Information, Validierung und Forschung.

Von den Arbeiten von ZEBET können wichtige Impulse zur Reduzierung von Tierversuchen erwartet werden.

Der Gedanke der Reduzierung von Tierversuchen hat auch erfolgreich Eingang in die Harmonisierung der Zulassungsvoraussetzungen zwischen USA, Japan und der Europäischen Gemeinschaft gefunden (International Conferenz for Harmonization — ICH).

2.1.5 Risikoerfassung

2.1.5.1 Anzeigepflicht nach § 29 Abs. 1 Satz 2 AMG

Mit dem 2. Änderungsgesetz ist zur Verbesserung der Risikoüberwachung in § 29 Abs. 1 Satz 2 AMG die Anzeigepflicht des pharmazeutischen Unternehmers um die Anzeige jedes ihm bekanntgewordenen Verdachtsfalles einer Nebenwirkung oder Wechselwirkung mit anderen Mitteln, die die Gesundheit schädigen können, sowie um die Anzeige von Mißbrauchsfällen erweitert worden.

Diese weitreichende uneingeschränkte Berichtspflicht über Einzelfälle hat dazu geführt, daß die Berichtszahlen von 1986 auf 1987 auf annähernd das fünffache angestiegen und auch annähernd auf dem gleichen hohen Niveau geblieben sind. Dadurch wurde das Aufspüren bisher unbekannter oder schwerwiegender Risiken erschwert. Während z. B. 1989 ca. 26 000 Einzelfallberichte (1990: ca. 24 000) über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen angezeigt wurden, ist im gleichen Zeitraum in ca. 46 Fällen (1990: ca. 20 Fälle) eine Änderung des Zulassungsstatus eines Arzneimittels auf der Basis von einzelnen

Spontanberichten und auf Initiative des Bundesgesundheitsamtes erfolgt.

Aus dieser Situation war zu folgern, daß nicht die Fülle der Einzelfallberichte maßgeblich ist, sondern eine gezielte Anzeige von Fallberichten mit bisher unbekanntem Nebenwirkungen und die Ermittlung der Umstände des Einzelfalles. Als Schwerpunkte gezielter Recherchen waren anzusehen:

- Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen
- neue Indikationen
- erste Jahre der breiten Anwendung des Arzneimittels in der Bundesrepublik Deutschland.

Aus den beschriebenen Erfahrungen sind die Vorschriften des § 29 Abs. 1 AMG mit dem 4. Änderungsgesetz geändert worden (siehe hierzu Gliederungsnummer 2.2.15 dieses Berichts).

2.1.5.2 Auswirkungen der Berichtspflicht auf Verlängerungsentscheidungen des BGA

Anzeige und Berichtspflicht im Sinne von § 29 Abs. 1 Satz 2 AMG haben dazu geführt, daß die Angaben zu einem Arzneimittel in den Antragsunterlagen in zunehmendem Maße geändert wurden. Damit waren nicht selten Anpassungen an den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand verbunden und gleichzeitig die Voraussetzungen für die Entscheidung des Bundesgesundheitsamtes auf Verlängerung einer Zulassung geschaffen worden. Häufig haben die Antragsteller schon frühzeitig die Informationen über Nebenwirkungen und Wechselwirkungen in der Packungsbeilage aktualisiert und durch Änderungsanzeige dem Bundesgesundheitsamt bekanntgemacht.

Die Forderung, für fiktiv zugelassene Arzneimittel gesetzlich vorzusehen, daß die Risikoangaben in der Packungsbeilage entweder an die Aufbereitungsmonographien innerhalb einer bestimmten Frist oder bei jeder therapielevanten Änderung angepaßt werden, könnte erst dann verbindlich gemacht werden, wenn auch fiktiv zugelassene Arzneimittel obligatorisch mit einer Packungsbeilage versehen sein müssen (nach Artikel 3 § 11 Absatz 2 AMNG erst ein Jahr nach der ersten Verlängerung der Zulassung).

2.1.5.3 Stufenplanbeauftragter

Mit § 63a AMG ist erstmals vorgeschrieben worden, daß pharmazeutische Unternehmer, die zulassungspflichtige Fertigarzneimittel in den Verkehr bringen, eine Person zu beauftragen haben, die bekanntgewordene Meldungen über Arzneimittelrisiken zu sammeln, zu bewerten und die notwendigen Maßnahmen zu koordinieren hat (Stufenplanbeauftragter). Dieser Stufenplanbeauftragte ist außerdem für die Erfüllung von Anzeigepflichten verantwortlich, soweit sie Arzneimittelrisiken betreffen. In § 14 der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer sind die Verpflichtungen des Stufenplanbeauftragten konkretisiert worden.

Die Erfahrungen mit der Einführung des Stufenplanbeauftragten in den Betrieb des pharmazeutischen

Unternehmers sind überwiegend gut. Für das Bundesgesundheitsamt und die zuständigen Überwachungsbehörden der Länder ist die Mitwirkung dieser speziellen Fachkraft bei geeigneten Risikomaßnahmen von besonderer Wichtigkeit. Vor allem konnte durch die mit persönlicher Verantwortung verbundene Mitwirkungspflicht Zeitverzögerungen bei Meldungen zu Arzneimittelrisiken und der sich daraus ergebenden Umsetzung von Maßnahmen entgegengewirkt werden.

Da der Stufenplanbeauftragte ärztlich-therapeutische Gesichtspunkte im Unternehmen zur Geltung zu bringen hat, muß er entsprechend fachlich qualifiziert sein. Deshalb kommt es darauf an, daß dieser Personenkreis durch entsprechende Qualifizierungsmaßnahmen zunehmend an Kompetenz gewinnt. Die zuständigen Behörden achten darauf, daß Kompetenz und Unabhängigkeit der Stufenplanbeauftragten gewährleistet sind.

Auch im Bereich der Tierarzneimittel-Risiken ist die Meldefrequenz erheblich gesteigert worden. Gleichwohl erscheint eine Ausweitung der Meldungen durch die pharmazeutischen Unternehmer aufgrund des internationalen Vergleichs und hinsichtlich des tatsächlichen Verbrauchs an Tierarzneimitteln wünschenswert.

2.1.5.4 Meldepflicht der Ärzte

Ob eine zusätzliche Verbesserung der Arzneimittel-Risikoüberwachung durch eine gesetzliche Verpflichtung der Ärzte zur Meldung von Risiken an die Zulassungsbehörde zu erreichen ist, wird in den Fachkreisen kontrovers erörtert. Es wird zur Zeit überwiegend in Zweifel gezogen, ob angesichts der bereits bestehenden Informationswege eine gesetzliche Meldepflicht im Arzneimittelgesetz notwendig ist.

2.1.6 Klinische Prüfung und Beobachtungsstudien

Die mit dem Arzneimittelgesetz von 1976 eingeführten Vorschriften zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln haben sich im wesentlichen bewährt. Sie sind durch die für die Zulassungsbehörde maßgeblichen und vom Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit erlassenen Arzneimittelprüfrichtlinien vom 14. Dezember 1989 und die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung vom 9. Dezember 1987 als Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse vervollständigt worden. Auf diese Weise sind im bundesdeutschen Arzneimittelrecht die methodischen und biometrischen Grundsätze bei der Arzneimittelprüfung ausreichend verankert.

Mit dem 2. Änderungsgesetz sind die Vorschriften für die klinische Prüfung ergänzt worden. Als Voraussetzung für die Durchführung der klinischen Prüfung ist die Verpflichtung hinzugetreten, einen dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Prüfplan zu erstellen (§ 40 Abs. 1 Nr. 7a AMG). Die klinische Prüfung ist uneinge-

schränkt durch die Betriebe und Einrichtungen, die sie durchführen, anzeigepflichtig. Gleichzeitig ist der Leiter der klinischen Prüfung namentlich zu benennen (§ 67 Abs. 1 AMG). Zugelassene Arzneimittel, die in Phase III oder IV geprüft werden sollen, müssen den Hinweis „zur klinischen Prüfung bestimmt“ tragen. In § 47 Abs. 1 Nr. 2f AMG ist für das sogenannte Prüfmuster eine Ausnahme von der Apothekenpflicht vorgesehen. Arzneimittel, die mit dem Hinweis „zur klinischen Prüfung bestimmt“ versehen sind, dürfen danach, außer an Apotheken, an Krankenhäuser und Ärzte unmittelbar abgegeben werden. Nach den vorliegenden Erkenntnissen haben sich die Vorschriften bewährt.

2.1.6.1 Erfahrungen mit der Anzeigepflicht

Die Durchführung der klinischen Prüfung wird aufgrund der Beobachtungen der zuständigen Überwachungsbehörden überwiegend von den pharmazeutischen Unternehmern, die die klinische Prüfung in Gang bringen, angezeigt. Dabei erfüllen sie in der Regel durch Auftrag auch die Verpflichtung nach § 67 Abs. 1 Satz 5 AMG, den Leiter der klinischen Prüfung zu benennen. Nur in seltenen Fällen erfolgt die Anzeige durch ein beauftragtes Prüfinstitut oder durch die Prüfärzte selber.

Das Anzeigeverhalten wird als zufriedenstellend bezeichnet. Ganz überwiegend wird bundesweit die von der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamten der Länder (AGLMB) beschlossene Musteranzeige verwendet.

Zum Teil wird von den Bundesländern gefordert, die Pflichtangaben in § 67 Abs. 1 Satz 5 AMG (Leiter der klinischen Prüfung) gesetzlich zu erweitern, wie sie bereits in dem Formblatt der AGLMB vorgesehen sind. Es handelt sich um die Angabe der Anwendungsgebiete, Darreichungsformen, der Prüfphase und des Votums der Ethik-Kommission. Aus der Sicht der Bundesregierung können entsprechende Informationen auch im Wege des Verwaltungsvollzuges erlangt werden.

2.1.6.2 Leiter der klinischen Prüfung bei zahnärztlichen Werkstoffen

Von der Zahnärzteschaft wird gefordert, daß auch Zahnärzte als Leiter einer klinischen Prüfung vorzusehen sind, wenn zahnärztliche Werkstoffe geprüft werden sollen. Die Bundesregierung hält diese Forderung für vertretbar. Eine Umsetzung kann im künftigen Medizinproduktegesetz in Betracht gezogen werden.

2.1.6.3 Erfahrungen mit der Überwachung

Bei der Überwachung der Durchführung der klinischen Prüfungen stehen immer wieder ethische Fragestellungen im Vordergrund. Die Einschaltung von Ethik-Kommissionen vor Durchführung der klinischen Prüfung und die Organisation der Ethik-

Kommissionen richtet sich überwiegend nach Satzungsrecht der Ärztekammern der Bundesländer.

Forderungen der Länder nach bundesrechtlicher Verankerung von Ethik-Kommissionen hält die Bundesregierung nicht für zwingend, weil Ethik-Kommissionen landesrechtlich bereits verankert sind. Im Hinblick auf die weitergehenden Forderungen, den Verantwortungsbereich des Leiters der klinischen Prüfung stärker vom Prüfarzt und den sog. Sponsoren und Monitoren abzugrenzen, erscheint eine Regelung noch nicht entscheidungsreif.

Die Erörterungen auf EG-Ebene über die Zweckmäßigkeit einer Regelung der Rahmenbedingungen für die klinische Prüfung in einer EG-Richtlinie sollen abgewartet werden.

2.1.6.4 Unmittelbare Abgabe von Prüfmustern an Ärzte und Krankenhäuser

Die Möglichkeit der unmittelbaren Abgabe von Prüfmustern an Ärzte und Krankenhäuser nach § 47 Abs. 1 Nr. 2f AMG wird unterschiedlich bewertet. Die Krankenhausapotheker verlangen, daß diese gesetzliche Möglichkeit wieder aufgehoben wird und auch für die Prüfmuster künftig das Apothekenmonopol gelten soll. Sie führen Gründe der Arzneimittelsicherheit an, die u. a. in der Überwachung der besonderen Lagerbedingungen für Prüfpräparate auf den Stationen und in der Kontrolle der einwandfreien Beschaffenheit der zum Teil hochwirksamen Präparate gesehen werden.

Aus dem Kreis der Überwachungsbehörden wird hingegen gefordert, die unmittelbare Abgabe der Prüfpräparate an Ärzte und Krankenhäuser noch eindeutiger zu regeln und die Apotheken vollständig auszuschließen. Als Begründung wird angeführt, daß Fälle der bezahlten Abgabe und Verrechnung von Prüfmustern durch Krankenhausapotheken festgestellt worden sind und die Gefahr besteht, daß Prüfpräparate der Phasen III und IV in den allgemeinen Arzneimittelbestand der Apotheken integriert werden. Durch diese „Umwidmung“ seien Prüfpräparate sogar über den Pflugesatz abgerechnet worden.

Die geltende Regelung schließt nicht aus, daß Prüfpräparate auch über die Krankenhausapotheke oder die krankenhauseversorgende Apotheke bezogen werden. Dort, wo es gewünscht wird, soll jedoch auch der Direktbezug durch Ärzte und Krankenhäuser möglich sein. Die Bundesregierung beabsichtigt daher nicht vorzuschlagen, dem einzelnen Prüfarzt, der z. B. auch im Rahmen seiner Praxis klinische Prüfungen durchführt, den Bezug und die Kontrolle von Prüfpräparaten durch eine Apotheke vorzuschreiben.

2.1.6.5 Abgabe von zugelassenen Arzneimitteln zur klinischen Prüfung

Die Forderung, bei zugelassenen Prüfpräparaten zu verlangen, daß sie nicht mit der zugelassenen Bezeichnung in den Verkehr gebracht werden, ist in § 10 Abs. 10 Satz 3 AMG, der mit dem 4. Änderungsgesetz eingefügt worden ist, verwirklicht worden.

Dadurch soll verhindert werden, daß zugelassene Prüfpräparate für die Phase III und IV der klinischen Prüfung als Arzneimittel-Muster vertrieben und vor allem in sogenannten Beobachtungsstudien als Ersatz für die Abgabe von Arzneimittel-Mustern verwendet werden.

Es soll auch vermieden werden, daß solche Arzneimittel im Rahmen von Studien in den Phasen III und IV nur zu Marketing-Zwecken eingesetzt werden.

Die Vorschrift hat sich bewährt. Die Zielsetzung wird im wesentlichen erreicht. Im übrigen wird von Fachkreisen angeregt, die Forschung bei bereits zugelassenen Arzneimitteln im Rahmen von sogenannten Beobachtungsstudien (§ 67 Abs. 6 AMG) und durch Auflagen nach § 28 Abs. 3 AMG zu intensivieren.

2.1.6.6 Beobachtungsstudien

Einen Sonderfall stellt die Vorschrift in § 67 Abs. 6 AMG dar. Sie verlangt vom pharmazeutischen Unternehmer die Anzeige sogenannter Beobachtungsstudien sowohl bei der zuständigen Bundesoberbehörde als auch bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Die zuständige Bundesoberbehörde soll Gelegenheit erhalten, frühzeitig die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgesehenen Studien, die nach der Zulassung systematisch die Erkenntnis über die breite Anwendung dokumentieren können, kennenzulernen. Diese Information dient der kontinuierlichen Bewertung aller Arzneimittelwirkungen auf dem jeweils aktuellen Erkenntnisstand und ermöglicht frühzeitige Recherchen. Dies wird als nützlich erachtet.

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung soll überprüfen können, daß die Durchführung der Beobachtungsstudien mit zugelassenen Arzneimitteln im Rahmen weiterer Erprobungen nicht zu Lasten der Krankenkassen vorgenommen wird.

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung sieht aufgrund der gemachten Erfahrungen den Sinngehalt von § 67 Abs. 6 AMG nicht erfüllt. Die vorgesehene Mitteilungspflicht erstreckt sich auf zu wenig Informationen, als daß die Wirtschaftlichkeit der Verordnungsweise des Arztes wirksam geprüft werden könnte. Der entstehende Verwaltungsaufwand einerseits und der verhältnismäßig geringe Nutzen andererseits veranlaßt die Kassenärztliche Bundesvereinigung zu fordern, sie von dieser Aufgabe zu entlasten. Die Bundesregierung prüft dieses Anliegen.

2.1.6.7 Haftung und Deckungsvorsorge

§ 40 Abs. 1 Nr. 8 AMG verlangt vor Durchführung der klinischen Prüfung für den Fall der Tötung oder Körperverletzung den Abschluß einer Versicherung, die auch Leistungen gewährt, wenn kein anderer für den Schaden haftet. § 40 Abs. 3 schreibt vor, daß für den Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit der Umfang der Versicherung mindestens fünfhunderttausend Deutsche Mark betragen muß.

Es handelt sich um eine Versicherung, die im Schadensfall dem verletzten Probanden oder Patienten einen unmittelbaren Anspruch gegen die Versicherung gibt und den konkret entstandenen Schaden ersetzt. Der Geschädigte hat zwar die Kausalität zwischen der Anwendung des Prüfpräparates und dem entstandenen Schaden, nicht aber schuldhaftes Verhalten nachzuweisen. In Fachkreisen wird zwar anerkannt, daß der Verzicht auf den Schuldnachweis eine Erleichterung in den Haftungsvoraussetzungen bedeutet. Gleichwohl wird eingewendet, daß allein der Nachweis der Kausalität oft unüberwindbare Hürden aufrichtet. Vorgeschlagen werden Beweiserleichterungen in Form der Umkehr der Beweislast. Danach müßte bei einem während der klinischen Prüfung mit einem Prüfpräparat entstandenen Schaden der für die klinische Prüfung Verantwortliche den Beweis führen, daß der Schaden nicht durch das Prüfpräparat herbeigeführt worden ist.

Die pharmazeutische Industrie hat im Hinblick auf die Probandenversicherung eine freiwillige Regelung im „Kodex der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V.“ (BPI-Kodex) getroffen und in den Versicherungsbedingungen für die klinische Prüfung von Arzneimitteln weitergehende Verpflichtungen festgelegt. Es handelt sich im wesentlichen um folgende Regelungen:

- Einbeziehung der Phase IV-Prüfungen in die Probandenversicherung (abweichend von § 42 AMG),
- Verdoppelung der Deckungssummen in der Probandenversicherung auf 1 Mio. DM pro Person,
- Verlängerung der Verjährungsfrist von 3 auf 5 Jahre in der Probandenversicherung.

Eine Verlagerung der Beweislast bei Gesundheitsschäden vom Patienten oder Probanden auf den Hersteller des Prüfpräparates hat sich bisher nicht durchgesetzt. Von seiten der pharmazeutischen Industrie und der Versicherungswirtschaft wird darauf hingewiesen, daß die Rechtsprechung bereits erhebliche Beweiserleichterungen für Patienten geschaffen habe, die sich am Einzelfall konkretisieren. Ein einzelner Wirtschaftszweig könne dazu keine abweichenden Regelungen treffen, weil anderenfalls der Versicherungsschutz verloren ginge.

Die Bundesregierung beobachtet aufmerksam den von der pharmazeutischen Industrie und der Versicherungswirtschaft beschrittenen Weg, durch entsprechende Verhandlungen mit Patientenverbänden oder Trägervereinen und durch Weiterentwicklung der Versicherungsbedingungen notwendige Anpassungen vorzunehmen.

Aus gesundheitspolitischer Sicht wird eine wesentliche Erhöhung der Mindestversicherungssumme für den einzelnen Probanden oder Patienten auf 1 Mio. DM ebenso wie eine entsprechende Anhebung der Höchstbeträge für die Versicherung von Arzneimittelschäden (§ 88 AMG) befürwortet. Gesetzliche Änderungen werden im Referentenentwurf des 5. Änderungsgesetzes vorgeschlagen.

2.1.7 Transparenzkommission

Mit dem 2. Änderungsgesetz sind im sechsten Abschnitt des Arzneimittelgesetzes Vorschriften über die Errichtung einer Transparenzkommission, ihre Aufgaben, Zusammensetzung und Berufung, über das Verfahren sowie über Anhörungs- und Mitwirkungspflichten in das Arzneimittelgesetz aufgenommen worden (§§ 39a bis 39e AMG). Diese Vorschriften sind durch Artikel 18 Nr. 2 des Gesundheitsstrukturgesetzes vom 21. Dezember 1992 wieder aufgehoben worden.

Die Transparenzkommission ist durch einen Eckwertebeschluß der Bundesregierung zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes vom 15. Oktober 1975 errichtet und mit dem 2. Änderungsgesetz gesetzlich verankert worden. Ihre Aufgabe war es, eine pharmakologisch-therapeutische und preisliche Transparenz auf dem Arzneimittelmarkt herzustellen (§ 39b AMG). Sie hat seit ihrem Bestehen insgesamt 16 Transparenzlisten (geordnet nach Indikationen) erarbeitet und damit rund 47 % des Umsatzes in der gesetzlichen Krankenversicherung erfaßt (vgl. Anlage 16).

Im Hinblick auf bestimmte Transparenzparameter war die Arbeit der Kommission in den letzten Jahren schwieriger geworden. Insbesondere die Darstellung der therapeutischen Wirksamkeit hatte im Hinblick darauf, daß die Arbeit der Transparenzkommission immer mehr Bedeutung für die Verordnungsreglementierung im Rahmen der Sozialgesetzgebung erhalten hatte (Preisvergleichs- und Negativlisten), zunehmend Probleme aufgeworfen. Die früher gefundene Kompromißlinie der Transparenzkommission wurde infrage gestellt. Sie sah vor, daß bei der wissenschaftlichen Arbeit an den Transparenzlisten die Ergebnisse von Zulassungen und Aufbereitungen zusammenlaufen und vor dem Hintergrund des für die Liste einschlägigen Anwendungsgebiets synoptisch betrachtet werden. Daraus folgte eine qualitative und quantitative Differenzierung, weil anders die therapeutischen Eigenschaften der Arzneimittel nicht vergleichend transparent gemacht werden können.

Zum Komplex „therapiegerechte Verordnungsmenge und ihr Preis bezogen auf einen Behandlungstag oder eine andere den Vergleich ermöglichende Basis“ hatte die Transparenzkommission das Instrument der „rechnerischen mittleren Tagesdosis“ (rmTD) in einer Weise weiter entwickelt, die im Zuge von Listen-Anhörungen gem. § 39e AMG seitens der betroffenen pharmazeutischen Unternehmen zunächst nicht in Frage gestellt wurde. Auch hier sind aufgrund einer möglichen Verwertbarkeit im Rahmen der Sozialgesetzgebung (Festbetragsregelungen der Stufen 2 und 3 — § 35 SGB V) später Probleme erkennbar geworden. Während einerseits vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie vorgebracht und durch Rechtsgutachten bekräftigt wurde, daß die rmTD nicht präzise genug die auf einen Behandlungstag bezogene therapiegerechte Verordnungsmenge erfassen könne, wurde auf der anderen Seite entgegengehalten, daß bisher kein wissenschaftlich präziseres Instrument zur Ermitt-

lung der therapiegerechten Verordnungsmenge entwickelt worden sei. Dem letzteren Argument hatte sich die Rechtsprechung des Oberverwaltungsgerichts Berlin angeschlossen, so daß sich die Transparenzkommission zu Recht auf die rmTD berufen durfte.

Durch Artikel 1 Nr. 49 des Gesundheitsstrukturgesetzes hat der Gesetzgeber das Institut „Arzneimittel in der Krankenversicherung“ geschaffen. Das Institut ist dem Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen zugeordnet und hat die Aufgabe, Vorschlagslisten verordnungsfähiger Fertigarzneimittel für die Anwendung in der kassenärztlichen Versorgung zu erarbeiten.

2.1.8 Arzneimittelmuster

Mit dem 2. Änderungsgesetz ist eine neue Regelung für die Abgabe von Mustern eines Fertigarzneimittels in das Arzneimittelgesetz aufgenommen worden (§ 47 Abs. 3 und 4 AMG). Die Regelung sieht vor, daß derartige Muster an Ärzte, Zahnärzte oder Tierärzte, andere Personen, die die Heilkunde berufsmäßig ausüben, sowie an Ausbildungsstätten für die Heilberufe abgegeben werden dürfen. Es ist allerdings nur erlaubt, daß die Muster auf jeweilige schriftliche Anforderung, in der kleinsten Packungsgröße und in einem Jahr in einer Größenordnung von nicht mehr als 2 Exemplaren abgegeben werden. Über die Empfänger von Mustern sowie über Art, Umfang und Zeitpunkt der Abgabe von Mustern sind gesondert für jeden Empfänger Nachweise zu führen und auf Verlangen der zuständigen Behörde vorzulegen.

Arzneimittelmuster werden insbesondere zu dem Zweck abgegeben, den Arzt über den Gegenstand des Arzneimittels zu informieren. Die Abgabemöglichkeiten sind erheblich eingeschränkt worden, um die Menge der Muster zu begrenzen und das Abgabewesen aus Gründen der Arzneimittelsicherheit überschaubar zu halten.

Von Seiten der Apothekerschaft und der gesetzlichen Krankenversicherung sowie aus dem Bereich der Überwachungsbehörden wird eingewendet, daß die neue gesetzliche Regelung immer noch ein Ausufern des Muster-Abgabewesens zuläßt. Nicht selten würden in Arztpraxen größere Mengen an verfallenen Arzneimittelmustern entsorgt. Die Musterregelung begünstige pharmazeutische Unternehmen mit einer breiten Produktpalette, mit der sie über Nachfolge-Verordnungen eher im Stande sind, Umsatzanteile zu gewinnen und Marktkanäle der Mitbewerber zu blockieren. Es wird daher entweder ersatzlose Streichung der Muster-Regelung oder zumindest eine weitere Einschränkung der Abgabe durch Begrenzung auf neu eingeführte Arzneimittel und Eingrenzung des Abgabezeitraumes vorgeschlagen.

Angeregt wird auch, die Empfänger von Mustern zu verpflichten, ihre Erfahrungen beim Einsatz von Mustern in schriftlicher Form zu sammeln und die Berichte an die zuständige Behörde zu schicken.

Nach Auffassung der Bundesregierung ist die Regelung der Abgabe von Arzneimittelmustern sachge-

recht. Die mit der Musterabgabe verfolgte Zielsetzung, den Fachkreisen die notwendige Information über den Gegenstand des Arzneimittels zu ermöglichen, ist weitgehend unbestritten. Wichtig ist, daß Ärzte, die Berufsanfänger sind, und Ärzte, die nur zeitweise praktizieren, über den bestehenden Markt informiert werden. Deshalb erscheinen die vorgeschlagenen weiteren Einschränkungen nicht sachgerecht. Es bestehen bereits jetzt drei wesentliche Regulative in dem Erfordernis der schriftlichen Anforderung durch die berechtigte Person, der Abgabe in der kleinsten Packungsgröße und dem Verbot, mehr als zwei Muster pro Jahr abzugeben. Bei verantwortungsvoller Einhaltung und durch wirksame Überwachung dieser Regulative können die erkannten Probleme zurückgedrängt werden.

Im übrigen ist inzwischen die EG-Richtlinie 92/28/EWG vom 31. März 1992 über die Werbung für Humanarzneimittel in Kraft getreten, die im Hinblick auf die Regelungen zur Abgabe von Arzneimittelmustern dem Konzept der Muster-Regelung im deutschen Arzneimittelgesetz im wesentlichen folgt. Eine grundsätzliche Änderung des Arzneimittelgesetzes kommt daher insoweit nicht in Betracht.

2.1.9 Selbstbedienung

In der Entschließung des Deutschen Bundestages vom 27. Juni 1986 zum 2. Änderungsgesetz (Anlage 1) wird die Bundesregierung aufgefordert, die Entwicklung der Abgabe von Arzneimitteln in Selbstbedienung sorgsam zu beobachten, da ein Ausufern der Abgabe von Arzneimitteln auf diesem Wege nicht wünschenswert sei.

Die Erfahrungen haben gezeigt, daß sich Befürchtungen über eine Ausdehnung des Arzneimittelkonsums in Selbstbedienung nicht bestätigt haben. Die Aussagen gehen überwiegend dahin, daß sich das Angebot freiverkäuflicher Arzneimittel auf Drogerieketten und Selbstbedienungsmärkte verlagert habe. Auch wird teilweise mitgeteilt, daß die Abgabe von Arzneimitteln im Wege der Selbstbedienung zugenommen habe. Von einem Ausufern des Arzneimittelkonsums wegen der Zulassung der Selbstbedienung wird jedoch nicht gesprochen. Es wird im übrigen darauf verwiesen, daß die Abgabe von freiverkäuflichen Arzneimitteln in Selbstbedienung durch die Übernahme in die Apothekenpflicht durch Rechtsverordnung (Ermächtigungsgrundlage § 46 AMG) eingeschränkt werden kann.

Grundsätzliche Ablehnung der Selbstbedienung mit Arzneimitteln wird von den Apothekerverbänden und der Arbeitsgemeinschaft der Verbraucherverbände geäußert. Sie sehen in der Form der Selbstbedienung einen Widerspruch zu den im übrigen meist strengen Sicherheitspostulaten für Arzneimittel im Arzneimittelgesetz.

Teilweise wird von den Überwachungsbehörden mitgeteilt, daß die in § 52 Abs. 3 AMG geforderte sachkundige Person entweder ganz fehle oder wegen der Größe der Betriebsstätte nicht erreichbar sei. Hierbei handelt es sich um eine Frage des Gesetzesvollzuges, der durch Überwachung durchgesetzt

werden muß. Im übrigen steht eine sachkundige Person im Sinne des Gesetzes zur Verfügung, wenn sie zur Beratung erreichbar ist.

Die Frage der Ungleichbehandlung von Apotheken gegenüber dem übrigen Einzelhandel bei der Selbstbedienung mit freiverkäuflichen Arzneimitteln ist durch Beschluß des Bundesverfassungsgerichts vom 14. April 1987 und daraufhin mit dem 4. Änderungsgesetz entschieden worden. Selbstbedienung mit freiverkäuflichen Arzneimitteln ist jetzt auch in den Apotheken zulässig. Einzelheiten hierzu finden sich unter Gliederungsnummer 2.2.18 dieses Berichts.

2.1.10 Einfuhr von Arzneimitteln

Im Zusammenhang mit den durch das 2. Änderungsgesetz eingefügten oder geänderten Vorschriften des Arzneimittelgesetzes für die Einfuhr von Arzneimitteln interessieren insbesondere die Frage der Überwachbarkeit der Vorschriften, vor allem auch im Hinblick auf Tierarzneimittel, die Erfahrungen mit dem Zertifikatsystem nach § 72a AMG sowie die Frage nach dem Umfang der Einzeleinfuhren nach § 73 Abs. 3 AMG.

2.1.10.1 Überwachbarkeit der Einfuhrvorschriften

Übereinstimmend wird von den für die Überwachung des Arzneimittelverkehrs zuständigen Bundesländern berichtet, daß die Überwachung der Arzneimittelfuhren überwiegend gut funktioniert. Dies ist u. a. auf eine gute Zusammenarbeit mit den Zolldienststellen zurückzuführen (vgl. §§ 73 Abs. 6 und 74 AMG).

Probleme werden im Hinblick auf die Tierarzneimittel mitgeteilt, die Gegenstand illegaler Einfuhr sind. Es werden daher häufigere Stichproben durch die Zolldienststellen vorgeschlagen.

Eine Besonderheit der illegalen Einfuhr von Hormonpräparaten für die Tiermast besteht darin, daß entsprechende Chemikalien meist zusammen mit Futtermitteln eingeführt und dann an Ort und Stelle den Futtermitteln beigegeben werden. Dies erschwert die Überwachung. Hier werden u. a. bessere Überwachungsmöglichkeiten von der Regelung der Wirkstoffe erwartet, die mit dem 4. Änderungsgesetz in das Arzneimittelgesetz Eingang gefunden hat und auch die Überwachung erfaßt.

Es bleibt abzuwarten, ob die erwartete Verbesserung der Überwachung der Einfuhr der Wirkstoffe eintritt. Es ist zu berücksichtigen, daß durch den Wegfall der Warenkontrollen an den EG-Binnengrenzen seit dem 1. Januar 1993 wichtige Kontrollmöglichkeiten entfallen (vgl. hierzu auch Gliederungsnummer 2.2.20.5).

2.1.10.2 Zertifikatsystem

Durch die Einfügung des § 72a AMG durch das 2. Änderungsgesetz sind die Einfuhrvorschriften für

Arzneimittel aus Ländern, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften sind, ab dem 1. Januar 1988 auf alle Arzneimittel, also auch auf Bulkware, Gegenstände, Verbandmittel und Labor-diagnostika ausgedehnt worden. Damit wurden alle Arzneimittel den gleichen personellen, materiellen und organisatorischen Voraussetzungen unterworfen, wie sie durch die Grundregeln der Weltgesundheitsorganisation für eine ordnungsgemäße Herstellung von Arzneimitteln und die Sicherung ihrer Qualität von 1975, die sog. GMP-Richtlinien, festgelegt worden sind.

§ 72a AMG sieht vor, daß die Arzneimittel aus Nicht-EG-Ländern grundsätzlich nur eingeführt werden dürfen, wenn die zuständige Behörde des Herstellungslandes durch ein Zertifikat bestätigt hat, daß die Arzneimittel entsprechend den GMP-Richtlinien der WHO hergestellt werden und solche Zertifikate gegenseitig anerkannt sind. Darüber hinaus kann auch die inländische zuständige Behörde bescheinigen, daß die genannten Grundregeln der WHO bei der Herstellung der Arzneimittel eingehalten werden oder daß die Einfuhr im öffentlichen Interesse liegt. Ggf. hat sich die zuständige Behörde im Herstellungsland zu vergewissern, daß die genannten Grundregeln der WHO eingehalten werden.

Von den Überwachungsbehörden wird — wenn auch mit Einschränkungen — das Zertifikatsystem positiv bewertet. Dadurch sind erhebliche Erleichterungen bei der Überwachung der sogenannten Drittland-Importe bewirkt worden. Während jedoch einerseits die Auffassung vertreten wird, daß die Überwachung der Einfuhren aus wichtigen Drittländern aufgrund des Beitritts der Bundesrepublik Deutschland zu dem multilateralen Übereinkommen zur gegenseitigen Anerkennung von Inspektionen betreffend die Herstellung von pharmazeutischen Produkten (PIC) vom 8. Oktober 1970 weitgehend sichergestellt sei, wird andererseits eingewendet, daß letztendlich Vollzugsdefizite bei der großen Zahl der Arzneimittel-Importe nur zu vermeiden sind, wenn weitere bi- oder multilaterale Abkommen zur gegenseitigen Anerkennung von GMP-Inspektionen abgeschlossen werden.

Es wird für erforderlich gehalten, daß die EG-Kommission, die die ausschließliche Zuständigkeit für sich beansprucht, weitere bilaterale Vereinbarungen mit Drittstaaten über die gegenseitige Anerkennung von Inspektionen abschließt. In der Zwischenzeit werden weitere Fremdinspektionen nationaler Überwachungsbehörden unerläßlich sein.

2.1.10.3 Einzeleinfuhren

§ 73 Abs. 3 AMG sieht vor, daß ausnahmsweise nicht zugelassene Arzneimittel eingeführt werden dürfen, wenn sie von Apotheken bestellt sind und es sich dabei um geringe Mengen handelt, die auf ärztliche, zahnärztliche oder tierärztliche Verschreibung und auf besondere Bestellung einzelner Personen im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebes abgegeben werden. Sinn der Ausnahmeregelung ist, im Ein-

zelfall Arzneimittel, die in der Bundesrepublik Deutschland nicht zugelassen sind, aus dem Ausland zu beziehen, wenn vergleichbare Präparate im Inland nicht oder nur schwer erhältlich sind.

Die Vorschrift wird kontrovers bewertet. Einerseits wird sie für entbehrlich gehalten, weil in der Bundesrepublik Deutschland eine große Zahl von Arzneimitteln verfügbar ist. Außerdem wird eine Umgehung der Zulassungsvorschriften der §§ 21 ff. AMG durch regelmäßige Inanspruchnahme der Ausnahmenvorschrift befürchtet.

Auf der anderen Seite darf nicht übersehen werden, daß im Einzelfall Arzneimittel, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes nicht zugelassen sind, benötigt oder gewünscht werden. Hierfür ist die Regelung in § 73 Abs. 3 AMG nach wie vor erforderlich. Im übrigen muß auch die Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofes gesehen werden. Zunächst mit Urteil vom 7. März 1989 (Rechtssache 215/87), sodann weitergehend mit Urteil vom 8. April 1992 (Rechtssache C-62/90) hat der Europäische Gerichtshof entschieden, daß Privatpersonen die Einfuhr von auch verschreibungspflichtigen Arzneimitteln in einer dem üblichen persönlichen Bedarf entsprechenden Menge gestattet werden muß, wenn sie in einem anderen Mitgliedstaat durch einen Arzt verschrieben und in einer Apotheke gekauft worden sind. Darunter fällt auch der Postversand. Diese Rechtsprechung hat zur Folge, daß § 73 Abs. 2 Nr. 6a AMG, der bisher schon die Einfuhr von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln durch Privatpersonen zuläßt, auch im Hinblick auf verschreibungspflichtige Arzneimittel geändert werden muß.

Die Apothekerschaft erwartet nunmehr, daß aufgrund der genannten Rechtsprechung § 73 Abs. 3 AMG dahingehend liberalisiert wird, daß die dort vorgesehene Voraussetzung der ärztlichen Verschreibung nicht mehr verlangt wird, wenn nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel aus der Europäischen Gemeinschaft und dem künftigen Europäischen Wirtschaftsraum eingeführt werden sollen. Der Patient könnte dann in der Apotheke unmittelbar bestellen. Dieser Vorschlag ist von der Bundesregierung geprüft worden. Eine entsprechende Änderung ist im Referentenentwurf des 5. Änderungsgesetzes vorgesehen.

Ein aus dem Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung vorgebrachtes Sonderproblem besteht darin, daß ausländische Arzneimittel, die mit im Inland klinisch geprüften, aber noch nicht zugelassenen, Arzneimitteln vergleichbar sind, nicht über § 73 Abs. 3 AMG eingeführt werden sollen. Dem behandelnden Arzt sei das Arzneimittel unbekannt, die Risiken auch für die Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung zu hoch.

Dem Anliegen kann aufgrund der genannten Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofes nicht gefolgt werden. In Zukunft kann sich der Patient ggf. das gewünschte Arzneimittel im Ausland selber beschaffen, soweit er es aus einem EG-Mitgliedstaat bezieht. Unter diesen Umständen ist eine Beschränkung der Einfuhr über § 73 Abs. 3 AMG sachlich nicht vertretbar. Das gilt auch für Drittlandimporte, wenn das Arzneimittel im Her-

kunftsland in Verkehr gebracht werden darf. Der Arzt, der auf diesem Wege die Einfuhr eines Arzneimittels durch seine Verschreibung ermöglicht, darf dies nur aufgrund seiner Kenntnis dieses Arzneimittels tun.

2.1.11 Einheitlicher Apothekenabgabepreis

Durch die auf der Ermächtigung des § 78 Abs. 1 AMG basierenden Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 wird das Ziel eines einheitlichen Apothekenabgabepreises für apothekenpflichtige Arzneimittel verfolgt. Dieser Grundsatz ist mit dem 4. Änderungsgesetz in § 78 Abs. 2 Satz 2 AMG festgeschrieben worden.

Die Vereinheitlichung des Apothekenabgabepreises wird von den Fachkreisen grundsätzlich begrüßt. Mit ihr wird der Bedeutung der Arzneimittel für den kranken Menschen Rechnung getragen. Die Festsetzung der Preise und Preisspannen durch staatliche Verordnung auf der Basis des freien Herstellerabgabepreises berücksichtigt die berechtigten Interessen aller Beteiligten. Das betrifft auch die Interessen der gesetzlichen Krankenversicherung, die mit denen der Verbraucher weitgehend identisch sind. Die Preisbildung für nichtapothekenpflichtige Arzneimittel bleibt frei.

Aus dem Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung wird darauf hingewiesen, daß die Ausgestaltung des Apothekenzuschlages als Höchstzuschlagsregelung in § 3 der Arzneimittelpreisverordnung dazu führe, daß die Apotheken hohe Einkaufspreise anstrebten. Es wird daher der Vorschlag mitgeteilt, Festzuschläge auf abgegebene Arzneimittel unabhängig von ihrem Preis vorzusehen, weil dies zu kostengünstigeren Preisen führe (Jahresgutachten 1987 des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion).

Der Ordnungsgeber hat diesen Weg nicht gewählt. Inzwischen sind andere Regelungen Gesetz geworden. Hinzuweisen ist auf die Festbetragsregelung in § 35 SGBV. Dort wird in Absatz 5 vorgeschrieben, daß bei der Festsetzung von Festbeträgen für Arzneimittel grundsätzlich von den preisgünstigen Apothekenabgabepreisen in der Vergleichsgruppe auszugehen ist.

Es wird aus dem Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung auch kritisch angemerkt, daß den Apotheken vom Großhandel gewährte Rabatte nicht verbindlich an die Krankenkassen weitergegeben werden müssen. Hiergegen kann eingewendet werden, daß die Rabattgewährung durch den Großhandel Anreiz für eine wirtschaftliche Bestellpraxis der Apotheken sein kann.

2.1.12 Werbung und Arzneimittelverbrauch

Auch wenn der Einfluß der Werbung auf den Arzneimittelkonsum diskutiert und teilweise eine Einschränkung der Werbung gefordert wird, können die Vorschriften des Heilmittelwerbegesetzes insbesondere auch zur Öffentlichkeitswerbung insgesamt als sachgerecht angesehen werden. Diese Einschätzung

wird auch durch die im September 1992 erlassene EG-Richtlinie über die Werbung für Humanarzneimittel bestätigt (vgl. Gliederungsnummer 2.3).

Von einzelnen Verbänden und Überwachungsbehörden wird mitgeteilt, daß Verstöße gegen die Vorschriften der Öffentlichkeitswerbung zu beanstanden waren. Gutachtlich ist festgestellt worden, daß vor allem in Publikumszeitschriften irreführende Angaben zu den Wirkungen von Arzneimitteln, angstauslösende Werbung und irreführende Hinweise auf Fachautoritäten immer wieder vorkommen. Das Heilmittelwerbegesetz erklärt die genannten Tatbestände für unzulässig und behandelt sie als Ordnungswidrigkeiten. Derartige Verstöße werden beanstandet und abgestellt.

Von den Überwachungsbehörden wird mitgeteilt, daß Beanstandungen vor allem bei solchen Firmen zu verzeichnen sind, die sich der Selbstkontrolle der pharmazeutischen Industrie nicht unterworfen haben. Auch neu auf dem Arzneimittelsektor tätig werdende Firmen geben häufig Anlaß zu Beanstandungen. Teilweise wird eine verbesserte internationale Zusammenarbeit vorgeschlagen, um Firmen mit ausländischen Postfachadressen, die gegen die Vorschriften des Heilmittelwerbegesetzes verstoßen, besser erreichen zu können.

Berichtet wurde auch, daß verstärkt die Möglichkeit der zulässigen Erinnerungswerbung, auch bei nicht verschreibungspflichtigen Schmerzmitteln, genutzt und im Rahmen der Erinnerungswerbung das Anwendungsgebiet in die Bezeichnung des Arzneimittels einbezogen wird. Auch dies ist rechtlich nicht zu beanstanden. Regelungsbedarf ergibt sich deshalb nach Auffassung der Bundesregierung zur Zeit nicht.

In Ergänzung zu den Vorschriften des Heilmittelwerbegesetzes haben die Mitglieder des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie 1984 einen Kodex beschlossen und im Bundesanzeiger bekannt gemacht mit dem Ziel, ein den darin niedergelegten Grundsätzen entsprechendes Verhalten zu fördern und dem unlauteren Wettbewerb entgegenzuwirken. Eine Verfahrensordnung dient der verbandsinternen Durchsetzung des Kodex mit entsprechenden Sanktionen.

Die freiwillige Selbstkontrolle der pharmazeutischen Industrie durch diesen Kodex hat sich bewährt. Grundsätzliche Einwendungen sind nicht erhoben worden. Es wird jedoch auf den begrenzten Nutzen des Kodex hingewiesen, der nur für die Mitglieder des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie verbindlich ist.

2.1.13 Sachkundenachweis

§ 15 Abs. 1 AMG bestimmt, daß der Nachweis der erforderlichen Sachkenntnis als Herstellungsleiter oder als Kontrolleiter entweder durch die Approbation als Apotheker oder durch das Zeugnis über eine nach abgeschlossenem Hochschulstudium der Pharmazie, der Chemie, der Biologie, der Human- oder der Veterinärmedizin abgelegte Prüfung erbracht und durch eine mindestens zweijährige praktische

Tätigkeit in der Arzneimittelherstellung oder in der Arzneimittelprüfung nachgewiesen werden muß. § 15 Abs. 2 Satz 1 AMG schreibt vor, daß das Hochschulstudium theoretischen und praktischen Unterricht in bestimmten Grundfächern umfassen muß und darin ausreichende Kenntnisse vorhanden sein müssen. Satz 2 dieser Vorschrift ist durch das 2. Änderungsgesetz eingefügt worden und sieht vor, daß der theoretische und praktische Unterricht und die ausreichenden Kenntnisse an einer Hochschule auch nach abgeschlossenem Hochschulstudium erworben und durch Prüfung nachgewiesen werden können. Damit sollte der Weg eröffnet werden, fehlende Kenntnisse nach einem abgeschlossenem Studium der Biologie, der Chemie, der Human- und Veterinärmedizin zu erwerben und die so gewonnenen Kenntnisse in einer Prüfung nachzuweisen.

Allerdings muß der Nachweis durch eine Prüfung an einer Hochschule geführt werden, die dem Niveau der pharmazeutischen Prüfung im Sinne der „Approbationsordnung für Apotheker“ gleichkommen muß. Der erfolgreiche Besuch von Fortbildungs- oder Weiterbildungs-Veranstaltungen oder einzelner Seminare mit Teilnahmebescheinigung reicht nicht aus, auch wenn sie an Hochschulen stattfinden.

Aus Fachkreisen wird darauf hingewiesen, daß es praktisch kaum möglich sei, die Sachkundebescheinigung nachträglich im Sinne von § 15 Abs. 2 Satz 2 AMG zu erhalten. Dies liege einerseits an der Organisation der Studiengänge (z. B. numerus clausus — Studiengänge), in die Gasthörer und zusätzliche Praktikanten nicht aufgenommen werden können, sowie andererseits daran, daß bewährte Mitarbeiter in der pharmazeutischen Industrie zu regulären universitären Lehrveranstaltungen nicht unbegrenzt abgestellt werden können. Es wird daher vorgeschlagen, z. B. Fortbildungskurse an den Hochschulen außerhalb der normalen Lehrveranstaltungen vorzusehen, wie es bereits gängige Praxis für Mitarbeiter in der pharmazeutischen wie auch der chemischen Industrie sei. Dies solle durch eine entsprechende Ausführungsverordnung gewährleistet werden.

Ausführungsverordnungen der gewünschten Art können von der Bundesregierung nicht erlassen werden, weil § 15 AMG hierfür keine Ermächtigungsgrundlage vorsieht. Darüber hinaus erscheint das dargestellte Anliegen auch fachlich nicht geboten, weil der Gesetzgeber den Besuch regulärer Hochschulveranstaltungen für den Erwerb der fehlenden Kenntnisse in den betreffenden Fächern vorgesehen hat. Nur so kann gewährleistet werden, daß das Niveau der geforderten Prüfungen dem der pharmazeutischen Prüfung im Sinne der Approbationsordnung für Apotheker entspricht.

2.1.14 Weitere Einzelfragen

2.1.14.1 Verantwortlicher für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln

§ 9 Abs. 2 AMG ist durch das 2. Änderungsgesetz dahingehend geändert worden, daß es auch pharma-

zeitischen Unternehmern mit Sitz in anderen Mitgliedstaaten der EG erlaubt ist, Arzneimittel im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in den Verkehr zu bringen. Vorher war diese Befugnis auf pharmazeutische Unternehmer mit Sitz im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes beschränkt. Hierzu hatte der Europäische Gerichtshof durch Urteil vom 24. Februar 1984 in der Rechtssache 247/81 festgestellt, daß die sogenannte Residenzpflicht für pharmazeutische Unternehmer aus dem Bereich der Europäischen Gemeinschaften gegen Artikel 30 EWG-Vertrag verstößt, ohne durch Artikel 36 EWG-Vertrag gerechtfertigt zu sein.

Zulassungsanträge gemäß § 21 Abs. 1 AMG können auch pharmazeutische Unternehmer mit Sitz in einem Mitgliedstaat der Europäischen Gemeinschaft unmittelbar stellen und Zulassungsbescheide unmittelbar entgegennehmen. Die jeweils zuständige oberste Landesgesundheitsbehörde (§ 10 AMG VwV) wird durch Übersendung von Durchschriften über Zulassungen, Änderungsanzeigen und alle weiteren Vorgänge von der Zulassungsbehörde unterrichtet.

Der Anteil an Zulassungen, die aufgrund von Anträgen pharmazeutischer Unternehmer mit Sitz in anderen EG-Mitgliedstaaten erteilt werden, ist gering und beträgt etwa 1,4 %.

2.1.14.2 Kennzeichnung von kleinen Behältnissen und Ampullen

Mit dem 2. Änderungsgesetz ist in § 10 Abs. 8 Satz 2 AMG der Begriff „kleine Behältnisse“ durch den Begriff „Behältnisse von nicht mehr als 3 Milliliter Rauminhalt“ ersetzt worden. Damit wurde klargestellt, daß die Ausnahmeregelung für die verkürzte Deklaration nur für Behältnisse bis zu dieser Größe gilt. Damit wurde eine bei pharmazeutischen Unternehmern bestehende Unsicherheit über den Umfang „kleiner Behältnisse“ beseitigt.

Der Grenzwert von 3 Milliliter dürfte als angemessen anzusehen sein, so daß die Verpflichtung zur vollen Deklaration nach § 10 AMG auf Behältnissen mit mehr als 3 Milliliter Rauminhalt sachgerecht erscheint. Nur von einem Bundesland sind hierzu Probleme mitgeteilt worden, die auch für die Kennzeichnung von ärztlichen Einmalgeräten mit kleinen Abmessungen (Stopfen, Kanülen, Filter etc.) gelten.

Kennzeichnungsverpflichtungen werden künftig auch bei Behältnissen, die Blisterverpackungen sind, vorzusehen sein. Dies verlangt Artikel 3 Abs. 2 der EG-Richtlinie 92/27/EWG des Rates vom 31. März 1992 über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln. Blisterverpackungen werden mit der Bezeichnung des Arzneimittels, dem Namen des pharmazeutischen Unternehmers, dem Verfalldatum und der Nummer der Herstellungsladung zu kennzeichnen sein. Eine entsprechende Regelung soll im 5. Änderungsgesetz vorgesehen werden.

2.1.14.3 Sofortvollzug von Widerrufsentscheidungen

Im Falle von Entscheidungen der Zulassungsbehörde auf Rücknahme oder Widerruf von Arzneimittelzulassungen ist die Entscheidung nach § 30 Abs. 3 AMG sofort vollziehbar, wenn sie darauf beruht, daß bei dem Arzneimittel der begründete Verdacht besteht, daß es bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinaus gehen. In diesen Fällen haben Widerspruch und Anfechtungsklage keine aufschiebende Wirkung.

Diese mit dem 2. Änderungsgesetz eingefügte Regelung hat sich nach Mitteilung des Bundesgesundheitsamtes in der Praxis bewährt und zur Sicherheit des Arzneimittelverkehrs beigetragen.

2.1.14.4 Ausdehnung der Überwachungsvorschriften

Die Ausdehnung der Überwachungsvorschriften der §§ 64ff. AMG auf Arzneimittelentwicklung, klinische Prüfung und Rückstandsprüfung sind weitgehend als sinnvoll und unabdingbar für den Verbraucherschutz charakterisiert worden. Vor allem die Klarstellung der Einbeziehung der klinischen Prüfung in die Überwachungsvorschriften des AMG hat zu einer Verbesserung der Kooperationsbereitschaft der Beteiligten beigetragen.

2.1.14.5 Arzneimittelbegriff

Bestimmte Dentalwerkstoffe (vornehmlich Zahnfüllungswerkstoffe) werden im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes übereinstimmend mit dem Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 30. Mai 1985 als Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 Nr. 5 AMG eingestuft und sind zulassungspflichtig. Das hat nach Auffassung betroffener Fach- und Verkehrskreise zu einer Überregulierung und zu Wettbewerbsnachteilen geführt, weil in anderen EG-Mitgliedstaaten der Arzneimittelbegriff enger ausgelegt wird und Zahnfüllungswerkstoffe im allgemeinen nicht als Arzneimittel angesehen werden.

Eine spezielle Regelung für diesen Produktbereich ist zu erwarten, wenn die EG-Richtlinie über Medizinprodukte in das künftige Medizinproduktegesetz umgesetzt wird. Eine Zulassungspflicht wie bei Arzneimitteln ist danach generell nicht vorgesehen. Die Richtlinie sieht Konformitätsbewertungsverfahren vor, die in der Regel von Prüfstellen, die der staatlichen Überwachung unterliegen, durchgeführt werden.

2.1.14.6 Direktgeschäft

Nach der Vertriebswegregelung in § 47 Abs. 1 AMG ist es zulässig, daß pharmazeutische Unternehmer ohne Einschaltung eines Großhändlers Arzneimittel unmittelbar an die Apotheken liefern. Dies findet überwiegend bei apothekenpflichtigen, aber nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln aus dem sogenannten OTC-Bereich (over the counter) statt.

Der Grund dafür ist, daß der Verkauf umsatzstarker Arzneimittel im Wege des Direktgeschäfts mit attraktiven, mengenabhängigen Rabattangeboten verbunden ist.

Probleme werden vom Großhandel darin gesehen, daß die Apotheken nicht verpflichtet sind — mit Ausnahme bei verschreibungspflichtigen Tierarzneimitteln — über den Erwerb von Arzneimitteln Aufzeichnungen anzufertigen, während durch die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer und die Betriebsverordnung für Arzneimittelgroßhandelsbetriebe die Beschaffung, die Lagerung, die Auslieferung und die Rücknahme aller Arzneimittel lückenlos dokumentiert werden und demzufolge nachgewiesen werden können. Durch Direktgeschäfte wird die Gefahr einer Vermischung von kontrollierten und nichtkontrollierten Warenströmen gesehen und damit die Möglichkeit, daß gefälschte oder nicht ordnungsgemäße Arzneimittel als Rückkäufe oder Retouren über den pharmazeutischen Großhandel in den Markt eingeschleust werden. Deshalb wird gefordert, daß alle apotheken- und rezeptpflichtigen Arzneimittel nur über den vollversorgenden pharmazeutischen Großhandel an Apotheken geliefert werden.

Trotz der ernst zu nehmenden Argumente beabsichtigt die Bundesregierung nicht, eine Änderung der Regelung des Vertriebsweges insoweit vorzuschlagen. Es wird einer Verminderung der Probleme durch eine sich verbessernde Praxis der Vorrang eingeräumt.

2.1.14.7 Abgabe von Arzneimitteln im Einzelhandel

§ 43 Abs. 1 AMG schreibt grundsätzlich vor, daß zulassungspflichtige Arzneimittel, die nicht für den Verkehr außerhalb der Apotheken freigegeben sind, im Einzelhandel nur in Apotheken in den Verkehr gebracht werden dürfen. Die Bundesregierung sieht keinen Anlaß, dies zu ändern. Sie hält daran fest, daß die unentgeltliche Abgabe über die Notfallversorgung hinaus unterbleiben sollte.

Allerdings ist in verschiedenen Gerichtsentscheidungen die genannte Vorschrift aufgrund des Begriffs „Einzelhandel“ dahingehend ausgelegt worden, daß die unentgeltliche Abgabe von Arzneimitteln durch Ärzte und Zahnärzte auch über die Notfallversorgung hinaus zulässig sei.

Die Rechtsprechung hierzu ist uneinheitlich. Die Klärung durch die obersten Gerichte bleibt abzuwarten.

2.1.14.8 Ausnahmen von dem Sachkundenachweis für den Einzelhandel (§ 50 Abs. 1 AMG)

§ 60 Abs. 1 AMG stellt im Falle des Vertriebs von Arzneimitteln, die für den Verkehr außerhalb der Apotheken freigegeben und für bestimmte Heimtiere vorgesehen sind, von dem Nachweis der Sachkunde für den Einzelhandel (§ 50 Abs. 1 AMG) frei. Der Zoohandel hat um Ausweitung der Ausnahme in § 60 AMG auf entsprechende Arzneimittel für Hunde,

Katzen und Kaninchen, die bisher nicht im § 60 Abs. 1 AMG aufgeführt sind, gebeten.

Die Bundesregierung hält es für zweckmäßig, auch künftig Ausnahmen der genannten Art eng zu begrenzen, um eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch und Tier zu vermeiden. Sie beabsichtigt daher nicht, weitere Ausnahmen der gewünschten Art vorzuschlagen.

2.1.14.9 Stoffe mit pharmakologischer Wirkung

Um illegale Einfuhren von Stoffen mit pharmakologischer Wirkung und deren Anwendung, insbesondere bei der Tiermast, zu verhindern, wird die Anregung mitgeteilt, derartige Stoffe im Arzneimittelgesetz zu erfassen.

Mit der Aufnahme von Regelungen für Wirkstoffe in das Arzneimittelgesetz durch das 4. Änderungsgesetz (§ 4 Abs. 19, § 54 Abs. 1 und § 72a AMG) ist ein wesentlicher Schutz vor solchen illegalen Einfuhren möglich gemacht worden.

2.2 Erfahrungen mit dem 3. und 4. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes

Diese beiden Änderungsgesetze hatten vorrangig zum Ziel, den Abbau des Staus bei den Zulassungsanträgen zu beschleunigen. Als herausragende Regelungen können in diesem Zusammenhang genannt werden:

- Vereinfachtes Zulassungsverfahren bei Arzneimitteln, die mit bereits zugelassenen Arzneimitteln im wesentlichen identisch sind,
- verstärkte Einbindung unabhängiger Gegenschachverständiger bei der Bewertung der Antragsunterlagen im Zulassungsverfahren.

Darüber hinaus sind Vorschriften eingefügt worden, die den Prozeß von Aufbereitung und Nachzulassung des Arzneimittel-Altmarktes fördern und die Arzneimittelsicherheit verbessern sollten.

2.2.1 Besonderes Zulassungsverfahren bei identischen Arzneimitteln

Mit dem 3. Änderungsgesetz ist die Vorschrift des Artikel 3 § 7a AMNG eingeführt worden. Sie sieht in erster Linie vor, daß zulassungspflichtige Arzneimittel, die mit bereits regulär zugelassenen Arzneimitteln nach Art und Menge der wirksamen Bestandteile und den Anwendungsgebieten identisch und hinsichtlich der Darreichungsform vergleichbar sind, auf der Grundlage der bereits erteilten Zulassung für das identische Arzneimittel zuzulassen sind. Als weitere Voraussetzung ist festgelegt, daß durch ein Gutachten unabhängiger Gegenschachverständiger die Qualität des Arzneimittels und ggf. die Bioäquivalenz zu dem Bezugnahmepräparat bestätigt sind.

Darüber hinaus sieht die Vorschrift vor, daß bei bestimmten Arzneimitteln von der Prüfung bzw. Vorlage der Fachinformation nach § 11a AMG abgesehen

werden kann, bis ein einheitlicher Wortlaut durch Auflage des BGA angeordnet ist.

Die Auswirkungen der dargestellten Vorschrift werden von den Verkehrskreisen trotz einzelner Probleme bei ihrer Anwendung im Ergebnis günstig beurteilt. Übereinstimmend wird festgestellt, daß der Wegfall der Prüfung von Unterlagen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, der Einsatz externer Gegensachverständiger und das Absehen von der Prüfung der Fachinformation in bestimmten Fällen zu Entlastungseffekten geführt hat und die Zulassungsanträge für die betroffenen Arzneimittel beschleunigt bearbeitet werden konnten.

Probleme zwischen Bundesgesundheitsamt und einzelnen Antragstellern sind aufgetreten bei

- Beurteilung der Identität, wenn diese auch durch andere als die arzneilich wirksamen Bestandteile sowie besondere Herstellungsverfahren (z. B. Toppika, Extrakte) bestimmt ist
- Vergleichbarkeit der Darreichungsformen
- Beurteilung der Anwendungsgebiete
- Änderung im Stand des Wissens im Hinblick auf das zugelassene Bezugnahmepräparat (z. B. Forderung von Bioverfügbarkeits- oder Unverträglichkeitsstudien, Begründung der Sinnhaftigkeit einer Kombination).

Die Bestrebungen gehen dahin, die genannten Probleme nach fachlichen Gesichtspunkten und Praktikabilitätsabwägungen zu lösen.

Im übrigen kommt für die Zukunft die Aufhebung der Vorschrift des Artikel 3 § 7a AMNG in Betracht, da der Zweck der Vorschrift im wesentlichen dadurch erfüllt ist, daß die seinerzeit ins Auge gefaßte begrenzte Zahl betroffener Arzneimittel aus dem Antragsstau bearbeitet ist. Es würden dadurch auch im Einzelfall auftretende Diskrepanzen zwischen dem Bezugnahmepräparat und dem aktuellen Kenntnisstand vermieden werden. Außerdem sind mit dem 4. Änderungsgesetz weitergehende Vorschriften zur Einbeziehung von Gegensachverständigen in die Arzneimittelzulassung erlassen worden.

2.2.2 Regelung der Wirkstoffe

Mit dem 4. Änderungsgesetz ist in § 4 Abs. 19 AMG eine Begriffsbestimmung für Wirkstoffe aufgenommen worden. Sinn und Zweck der Aufnahme einer Definition des Wirkstoffes sind darin zu sehen, daß der Anwendungsbereich bestimmter Vorschriften des AMG, nämlich für die Überwachung (§ 64 AMG) und Einfuhr (§ 72a AMG) sowie die Ermächtigung zum Erlaß von Betriebsverordnungen (§ 54 AMG), auf Wirkstoffe ausgedehnt worden ist. Damit werden wichtige arzneimittelrechtliche Vorschriften bereits auf die Wirkstoffherstellung und -einfuhr erstreckt und damit eine bedeutende Vorphase der Arzneimittelherstellung erfaßt.

2.2.2.1 Wirkstoffbegriff

Der Wirkstoffbegriff des Arzneimittelgesetzes erfaßt nur Stoffe, die dazu bestimmt sind, bei der Herstellung von Arzneimitteln als arzneilich wirksame Bestandteile verwendet zu werden. Nicht erfaßt sind Stoffe ohne arzneiliche Wirkung, also andere wirksame Bestandteile eines Arzneimittels sowie Hilfsstoffe.

Aus Verkehrskreisen werden Probleme bei der Abgrenzung der verschiedenen Kategorien von Bestandteilen eines Arzneimittels, insbesondere im Zusammenhang mit der Kennzeichnung, der Packungsbeilage und der Fachinformation, aber auch mit der Erlaubnispflicht der Herstellung, mitgeteilt. Die Abgrenzung des Arzneimittels von dem Wirkstoff bereitet in einzelnen Fällen Schwierigkeiten. Eine Lösung ist vor allem von der Zweckbestimmung her, die der pharmazeutische Unternehmer den einzelnen Bestandteilen seines Arzneimittels gibt, zu suchen und muß fachlich herbeigeführt werden.

2.2.2.2 Einfuhr von Wirkstoffen

Die mit dem 4. Änderungsgesetz auch für Wirkstoffe vorgesehenen Einfuhrvorschriften des § 72a AMG sind im Hinblick auf gentechnologisch hergestellte Wirkstoffe am 1. Januar 1992 in Kraft getreten. Für die übrigen Wirkstoffe werden sie erst am 1. Januar 1994 verbindlich.

Die Regelung sieht für Wirkstoffe vor, daß sie, sofern sie nicht aus Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften kommen, nur eingeführt werden dürfen, wenn die zuständige Behörde des Herstellungslandes durch ein Zertifikat bestätigt hat, daß die Wirkstoffe entsprechend anerkannten Grundregeln für die Herstellung und die Sicherung ihrer Qualität, insbesondere der Weltgesundheitsorganisation oder der Pharmazeutischen Inspektions-Convention, hergestellt werden.

Obwohl diese Vorschrift im wesentlichen noch nicht in Kraft ist, werden schon jetzt Probleme im Hinblick auf die Erfüllung der Forderung nach Bestätigung durch GMP-Zertifikat gesehen. Betroffen seien vor allem solche Hersteller, die die fraglichen Stoffe mengenbedingt in erster Linie für andere Zwecke als zur Verwendung in Arzneimitteln herstellen und deshalb ein Qualitätszertifikat der geforderten Art nur wegen der geringfügigen Verwendung der Stoffe für die Arzneimittelherstellung nicht beantragen.

Auf eine behördliche Bescheinigung der genannten Art kann nicht verzichtet werden. Eine Erleichterung im Verhältnis zu den Arzneimitteln besteht bei den Wirkstoffen darin, daß die geforderten Zertifikate nicht gegenseitig anerkannt sein müssen. Darüber hinaus können auch andere Zertifikate als die der Weltgesundheitsorganisation oder der Pharmazeutischen Inspektions-Convention berücksichtigt werden, wenn die Herstellung nach entsprechend anerkannten Grundregeln für die Herstellung und die Sicherung der Qualität bestätigt wird. Eine generelle Freistellung aller Stoffe, die Bestandteile in zugelassenen oder registrierten Arzneimitteln sind, im öffentlichen Interesse wird die Bundesregierung

nicht vorschlagen. Dies kann im Einzelfall aufgrund fallbezogener Prüfung nach § 72a Satz 1 Nr. 3 und Satz 3 AMG von der zuständigen Behörde bescheinigt werden (vgl. auch Ausführungen in Gliederungsnummer 2.2.19.1 dieses Berichts).

Es wird aus dem Bereich der Verkehrskreise der Vorschlag gemacht, im Falle der Einfuhr von Wirkstoffen zum Zwecke der klinischen Prüfung von der Vorlage eines Zertifikates abzusehen. Die Ausstellung des geforderten Zertifikats sei in diesen Fällen häufig schwierig, wenn im Herstellungsland noch keine Zulassung für ein Arzneimittel erteilt wurde, das den Wirkstoff enthält.

Die Bundesregierung sieht es als erforderlich an, daß vor Einsatz des Wirkstoffes auch zur klinischen Prüfung bestätigt wird, daß der Wirkstoff nach den Grundregeln für die Herstellung und die Sicherung der Qualität hergestellt worden ist. Da die klinische Prüfung im oder am menschlichen Körper stattfindet, ist es notwendig, daß der Wirkstoff den Qualitätsanforderungen entspricht.

2.2.2.3 Betriebsverordnung

§ 54 Abs. 1 AMG ermächtigt den zuständigen Bundesminister, im Einvernehmen mit dem Bundesminister für Wirtschaft und mit Zustimmung des Bundesrates eine Betriebsverordnung für Betriebe oder Einrichtungen zu erlassen, die Wirkstoffe in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbringen oder in denen Wirkstoffe entwickelt, hergestellt, geprüft, gelagert, verpackt oder in den Verkehr gebracht werden, soweit es geboten ist, um einen ordnungsgemäßen Betrieb und die erforderliche Qualität der Arzneimittel und Wirkstoffe sicherzustellen. Eine derartige Betriebsverordnung wird z.Z. erarbeitet und liegt im Referentenentwurf vor. Sie soll einen wesentlichen Beitrag zur Sicherheit der Entwicklung, Herstellung und des Inverkehrbringens von Wirkstoffen leisten. Der Entwurf muß der EG-Kommission im Rahmen des Verfahrens der EG-Richtlinie 83/189/EWG notifiziert werden. Daraus können sich Stillhalteverpflichtungen ergeben.

2.2.2.4 Anzeigepflicht für Wirkstoffhersteller

Da die Vorschriften des § 72a AMG im wesentlichen erst zum 1. Januar 1994 in Kraft treten, liegen erwartungsgemäß keine Erkenntnisse zu ihrer Überwachung vor. Mehrere Bundesländer schlagen jedoch vor, die Wirkstoffhersteller wie die Arzneimittelhersteller der Anzeigepflicht nach § 67 AMG zu unterwerfen, um auf diese Weise den nach § 64 AMG geforderten Überwachungsaufgaben besser nachkommen zu können. Dieser Vorschlag wird im Referentenentwurf des 5. Änderungsgesetzes zur Diskussion gestellt.

2.2.3 Besondere Kennzeichnung

§ 10 Abs. 1 Nr. 8a AMG schreibt vor, daß bei gentechnologisch gewonnenen Arzneimitteln der Wirk-

stoff und die Bezeichnung des bei der Herstellung verwendeten gentechnisch veränderten Mikroorganismus oder die Zelllinie anzugeben sind.

Absatz 10 Satz 3 der genannten Vorschrift verlangt bei zugelassenen Arzneimitteln, die den Hinweis „zur klinischen Prüfung bestimmt“ tragen müssen, daß sie unter Verzicht auf die zugelassene mit einer von der Zulassung abweichenden Bezeichnung zu versehen sind.

Die Vorschriften haben sich nach ganz überwiegender Meinung der Verkehrskreise und Überwachungsbehörden bewährt. Anfängliche Schwierigkeiten mit der Kennzeichnung gentechnologisch gewonnener Arzneimittel konnten rasch überwunden werden.

Die Forderung nach Kennzeichnung derartiger Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, mit den Angaben nach § 10 Abs. 1 Nr. 8a AMG ist der Gesetzgeber nicht nachgekommen. Sie wird auch nicht als dringlich angesehen.

Der Verzicht auf die zugelassene Bezeichnung bei zugelassenen Arzneimitteln, die mit dem Hinweis „zur klinischen Prüfung bestimmt“ versehen sind, hat zu einer Versachlichung der klinischen Prüfung in der Phase IV geführt und erfolgreich Marketing-Effekten entgegengewirkt. Von einem Bundesland wird jedoch mitgeteilt, daß intensive Bemühungen zur Aufklärung der Ärzte und zur Herbeiführung der Patienten-Compliance kontraproduktiv zum Ziel der Vorschrift sind.

2.2.4 Angabe aller Bestandteile in der Packungsbeilage

Die Vorschrift des § 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 AMG, wonach in der Packungsbeilage alle Bestandteile nach der Art und die arzneilich wirksamen Bestandteile nach Art und Menge anzugeben sind, ist im Zusammenhang mit der Kennzeichnungsvorschrift in § 10 Abs. 1 Nr. 8 AMG zu sehen, die auf der Verpackung nur die Angabe der wirksamen Bestandteile nach Art und Menge verlangt. Da häufig alle Bestandteile eines Arzneimittels nach Art und Menge nicht auf der Verpackung angegeben werden können, hat der Gesetzgeber die dargestellte Verteilung der Angabe der Bestandteile auf der Verpackung und in der Packungsbeilage vorgenommen. Es ist jedenfalls gewährleistet, daß in der Packungsbeilage grundsätzlich alle Bestandteile des Arzneimittels nach der Art und die arzneilich wirksamen Bestandteile zusätzlich nach der Menge angegeben werden. Hierdurch wird vor allem den Ansprüchen von Patienten, die Allergiker sind, entsprochen, die auf diese Weise feststellen können, ob für sie Allergierisiken mit der Anwendung des Arzneimittels verbunden sind.

Durch die Verordnung über die Angabe von Arzneimittelbestandteilen vom 4. Oktober 1991, die auf der Ermächtigung des § 12 Abs. 1a AMG basiert, sind Stoffe und Stoffzubereitungen von der Verpflichtung zur Angabe in der Packungsbeilage ausgenommen und zusammenfassende Bezeichnungen zugelassen worden. Dabei handelt es sich um Bestandteile

le, die nicht wirksame Bestandteile sind und von denen angenommen wird, daß der Verzicht auf ihre Angabe keine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier infolge mangelnder Unterrichtung nach sich zieht.

Von seiten der Fachkreise, Zulassungsbehörden und Überwachungsbehörden der Länder ist vor allem die Verpflichtung der Angabe aller Bestandteile nach der Art in der Packungsbeilage begrüßt worden, weil hierdurch die Arzneimittelsicherheit erhöht werden konnte. Zum Teil wird mitgeteilt, daß die geforderten Angaben erst durch die von der o.g. Verordnung über die Angabe von Arzneimittelbestandteilen statuierten Ausnahmen praktikabel geworden sind.

Von seiten der Verkehrskreise wird die Aufteilung der Angabe der Bestandteile auf der Verpackung einerseits und in der Packungsbeilage und in der Fachinformation andererseits als nicht hilfreich angesehen. Die unterschiedlichen Angaben bedeuten einen größeren Aufwand beim pharmazeutischen Unternehmer, weil er die differenzierten Angaben mehrfach kontrollieren müsse. Auch für den Verbraucher seien die Unterschiede eher verwirrend. Die Ausnahmen durch die angegebene Verordnung über die Angabe von Arzneimittelbestandteilen wird hingegen als Hilfe für die pharmazeutischen Unternehmer angesehen.

Es ist in diesem Zusammenhang auf die Richtlinie 92/27/EWG des Rates vom 31. März 1992 über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln hinzuweisen, die Änderungen in den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes zu der Kennzeichnung und der Packungsbeilage notwendig macht. Danach sind in der Packungsbeilage alle Hilfsstoffe der Art nach und die Wirkstoffe nach Art und Menge anzugeben, während auf der Verpackung grundsätzlich die Angabe nur bestimmter Hilfsstoffe der Art nach und die Wirkstoffe nach Art und Menge verlangt wird. Bei injizierbaren und topischen Arzneimitteln jedoch sowie bei Augentropfen müssen alle Hilfsstoffe angegeben werden. Entsprechende Änderungen sind im 5. Änderungsgesetz vorgesehen.

Vorgeschlagen wird auch, die internationalen Kurzbezeichnungen der Weltgesundheitsorganisation zur Bezeichnung der Art der Bestandteile unmittelbar anzuwenden, auch wenn die Verordnung über die Bezeichnung der Art der wirksamen Bestandteile von Fertigarzneimitteln (Bezeichnungsverordnung) von 1980 noch andere Bezeichnungen vorsieht. Wegen der vorrangigen gesetzlichen Vorschrift in § 10 Abs. 6 Nr. 1 AMG, der auch auf die Angabe der Bestandteile in der Packungsbeilage Anwendung findet (§ 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 AMG), ist nach dem genannten Vorschlag vorzugehen.

§ 11 Abs. 1 Satz 4 AMG, der durch das 4. Änderungsgesetz eingefügt worden ist, schreibt vor, daß weitere Angaben, die einen inhaltlichen Bezug zu den Angaben zu Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln aufweisen, unzulässig sind, soweit sie nicht in einem nach § 25 Abs. 7 Satz 1 AMG bekannt gemachten Ergebnis (Aufbereitungsmonographie) enthalten sind.

Diese Regelung wird von seiten der Verkehrskreise in Frage gestellt, weil dadurch die Aufnahme grundsätzlich zulässiger weiterer Angaben in der Packungsbeilage erschwert wird. Es wird auf Artikel 7 Abs. 3 der Richtlinie 92/27/EWG des Rates der Europäischen Gemeinschaften über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln verwiesen, wonach die Packungsbeilage weitere mit der Zusammenfassung der Merkmale des Erzeugnisses zu vereinbarende Informationen enthalten kann, die für die Gesundheitsaufklärung wichtig sind, wobei Angaben, die Werbecharakter haben können, nicht zulässig sind. Die Bundesregierung beabsichtigt, im 5. Änderungsgesetz die Umsetzung der genannten EG-Regelung vorzusehen (vgl. auch Gliederungsnummer 2.1.3.1).

Die mitgeteilte Forderung, bestimmte Regelungen der genannten EG-Richtlinie über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln nicht umzusetzen, wie z. B. die Angabe der Anschrift des Herstellers in der Packungsbeilage oder die Reihenfolge der Angaben auf der Verpackung und in der Packungsbeilage, kann die Bundesregierung nicht berücksichtigen, weil sie dem Gemeinschaftsrecht widersprechen würde.

2.2.5 Zusammenfassung von Gebrauchsinformation und Fachinformation

§ 11 a Abs. 4 AMG sieht die Möglichkeit vor, für Arzneimittel, die ausschließlich von Angehörigen der Heilberufe verabreicht werden, die Gebrauchs- und Fachinformation in der Packungsbeilage zusammenzufassen. Die Zusammenfassung erfolgt im Zulassungsverfahren. Es wurden bereits mehrere Zulassungen mit zusammengefaßter Gebrauchs- und Fachinformation erteilt.

Das Bundesgesundheitsamt wendet die Vorschrift in der Weise an, daß in die Packungsbeilage alle Pflichtangaben der Gebrauchsinformation sowie alle Angaben der Fachinformation, die nicht von der Gebrauchsinformation abgedeckt werden, aufgenommen werden. Zusätzliche Angaben der Fachinformation werden den Angaben zur Gebrauchsinformation nachgeordnet.

Die Vorschrift wird von den Verkehrskreisen überwiegend begrüßt. Teilweise wird jedoch vorgeschlagen, nicht die Gebrauchsinformation, sondern die Fachinformation zur Grundlage der Zusammenfassung zu machen und ggf. mit Erläuterungen für Patienten zu versehen, weil die Information in der Regel nicht den Patienten ausgehändigt werde.

Nach Auffassung der Bundesregierung ist der bestehende Regelung der Vorzug zu geben, weil nur so gewährleistet wird, daß grundsätzlich jedes Arzneimittel mit einer Gebrauchsinformation versehen ist. Das sieht im Grundsatz die EG-Richtlinie 89/341/EWG (Artikel 3 Nr. 2) vor. Die Fachinformation wird dagegen nur auf ausdrückliche Anforderung zur Verfügung gestellt.

Die Angaben der Gebrauchsinformation sind jedenfalls dann erforderlich, wenn der Patient bei der Behandlung durch den Arzt oder Zahnarzt oder im

Krankenhaus unmittelbar daraus Informationen beziehen will.

Besondere Probleme werden im Zusammenhang mit zulassungspflichtigen Dentalwerkstoffen mitgeteilt. Es wird darauf hingewiesen, daß nicht in allen Fällen vorgeschlagene Zusammenfassungen von Gebrauchs- und Fachinformation vom Bundesgesundheitsamt akzeptiert werden. Nach Mitteilung des Bundesgesundheitsamtes trifft dies immer dann zu, wenn eine eindeutige Abgrenzung der Arzneimittel zur Anwendung in der Zahnheilkunde, die ausschließlich von Angehörigen der Heilberufe angewendet werden, nicht möglich ist. Darüber hinaus achtet das Bundesgesundheitsamt auch darauf, ob ein Antragsteller eine Zusammenfassung der Informationen bei der Zulassung des Arzneimittels wünscht.

Eine Änderung im Recht für diese Produkte wird es dann geben, wenn die EG-Richtlinie für Medizinprodukte in nationales Recht umzusetzen ist. Die die Dentalwerkstoffe umfassende Richtlinie sieht zwar grundsätzlich die Beifügung einer Packungsbeilage vor, nicht aber die einer Fachinformation. Ggf. sind der Gebrauchsinformation solche Angaben hinzuzufügen, die es dem medizinischen Personal erlauben, den Patienten auf Gegenanzeigen und zu treffende Vorsichtsmaßnahmen hinzuweisen. In einem solchen Falle handelt es sich um eine Ergänzung der Gebrauchsinformation durch fachliche Hinweise.

Im Hinblick auf die getrennte Abfassung von Gebrauchsinformation und Fachinformation wird einzeln darauf hingewiesen, daß das Bundesgesundheitsamt bei bestimmten Angaben auf einheitlichen Formulierungen besteht. Weil es sich aber um unterschiedliche Informationen für einen unterschiedlichen Adressatenkreis handelt, wird vorgeschlagen, für die Fachinformation von der Packungsbeilage abweichende Formulierungen ausdrücklich zuzulassen.

Nach Auffassung der Bundesregierung werden abweichende Formulierungen zuzulassen sein, wenn sie aus sprachlichen Gründen sinnvoll erscheinen.

2.2.6 Nachweis der praktischen Tätigkeit

Durch das 4. Änderungsgesetz ist § 15 Abs. 4 AMG neu gefaßt worden. Die Vorschrift stellt klar, daß die vorgeschriebene zweijährige praktische Tätigkeit in der Arzneimittelherstellung oder in der Arzneimittelprüfung zum Nachweis der erforderlichen Sachkenntnis als Herstellungsleiter oder als Kontrollleiter auch in einem Betrieb abgeleistet werden kann, für den eine Erlaubnis zur Herstellung von Arzneimitteln durch einen Mitgliedstaat der Europäischen Gemeinschaften oder durch einen Staat erteilt worden ist, mit dem eine gegenseitige Anerkennung von GMP-Zertifikaten nach § 72a Satz 1 Nr. 1 AMG vereinbart ist.

Die Vorschrift hat sich bewährt. Der Nachweis der praktischen Tätigkeit stellt sich als unproblematisch dar.

2.2.7 Wesentliche Herstellungsschritte

In § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG werden Fertigarzneimittel von der Zulassung freigestellt, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind und aufgrund nachweislich häufiger ärztlicher oder zahnärztlicher Verschreibungen in den wesentlichen Herstellungsschritten in einer Apotheke in Chargengröße bis 100 abgabefertigen Packungen an einem Tag im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs hergestellt werden und zur Abgabe in dieser Apotheke bestimmt sind. Die durch das 2. Änderungsgesetz eingefügte Voraussetzung, daß das Arzneimittel in den wesentlichen Herstellungsschritten in der Apotheke hergestellt werden muß, hat zum Ziel, die von der Zulassungspflicht befreiende Ausnahmegvorschrift auch tatsächlich auf die Apotheken zu beschränken. Die Umgehung der Zulassungspflicht durch weitgehende Lohnherstellung sollte ausgeschlossen werden.

Abgesehen von Abgrenzungsproblemen bei der Auslegung des Begriffs „wesentliche Herstellungsschritte“ in einzelnen Fällen hat sich die Vorschrift hinsichtlich ihrer Zielsetzung bewährt.

Der Vorschlag aus Apothekerkreisen, die Ausnahmegvorschrift auf solche Arzneimittel auszudehnen, die auf der Grundlage der Sammlung von Rezepturvorschlägen der Apothekerschaft (Neues Rezepturformularium — NRF), einschließlich der Standardrezepturen der ehemaligen DDR, soweit sie in die NRF-Vorschriften übernommen worden sind, hergestellt werden, wird nicht weiter verfolgt. Diese Rezepturvorschläge erfüllen derzeit nicht die Anforderungen, die an Standardzulassungen gestellt werden.

2.2.8 Probleme bei der Anwendung der Zweitantragstellerregelung

Die Zweitantragstellerregelung in § 24a AMG (vergl. hierzu auch Gliederungsnummer 2.1.4.4 dieses Berichts) ist durch Artikel 3 des 3. Änderungsgesetzes auf solche Arzneimittelzulassungsanträge erstreckt worden, die in der Zeit vom 27. Juni 1986 bis zum Inkrafttreten des 2. Änderungsgesetzes (17. August 1986) gestellt worden sind.

Durch diese Regelung ist der größte Teil der Zulassungsanträge, die vor Wirksamwerden der Zweitantragstellerregelung gestellt worden sind, aber in diesem Zeitpunkt noch unerledigt waren, von dem Unterlagenschutz des Vorantragstellers erfaßt worden. Diese Regelung war aufgrund der Rechtsprechung des Oberverwaltungsgerichts Berlin zum Unterlagenschutz des Vorantragstellers notwendig geworden.

Die durch das Mengenproblem verstärkten inhaltlichen Schwierigkeiten mit der Zweitantragstellerregelung bestehen für das Bundesgesundheitsamt in folgendem:

— Das Bundesgesundheitsamt wird in wettbewerbsrechtliche Auseinandersetzungen zwischen Konkurrenten einbezogen. Das Amt muß

sich durch langwierige und aufwendige Anfragen bei Erstantragstellern über deren Einverständnis mit der Verwertung Gewißheit verschaffen.

- Erhöhter Dokumentationsaufwand für Erkenntnisquellen und Erschwerung der Zulassungsarbeit bei bezugnehmenden Zulassungen.
- Bei der Erstellung von Mustern im Sinne von Artikel 3 § 7 Abs. 3a Nr. 5 AMNG durch das Amt ist bei denjenigen Mustern, die vor der Einführung des § 24a AMG entstanden sind, eine Rückverfolgung der Quellen für diese Muster sehr aufwendig, so daß die interne Arbeitersparnis durch Muster teilweise aufgehoben wird.

Das Verwaltungsverfahren könnte dadurch gestrafft werden, daß dem bezugnehmenden Antragsteller auferlegt wird, die Zustimmung des Vorantragstellers zur Verwertung seiner Unterlagen oder den Nachweis der erstmaligen Zulassung in einem EG-Mitgliedstaat bei Antragstellung selber beizubringen. Eine entsprechende Regelung wird im Referentenentwurf des 5. Änderungsgesetzes zur Diskussion gestellt.

Der Vorschlag aus Verkehrskreisen, die geschilderten Probleme im Rahmen der Vorprüfung der Antragsunterlagen nach § 25a AMG zu klären, kann nicht als Lösung angesehen werden. Abgesehen davon, daß auf diese Weise die entstandenen Schwierigkeiten lediglich verlagert werden, kann dem Vorschlag auch deshalb nicht gefolgt werden, weil der unabhängige Sachverständige im Sinne von § 25a Abs. 1 AMG nicht befugt ist, z. B. von Behörden anderer EG-Mitgliedstaaten Informationen einzuholen.

2.2.9 Allgemeine Verwertungsbefugnis

In § 24c AMG ist der Zulassungsbehörde die Befugnis eingeräumt worden, ihr vorliegende Zulassungsunterlagen, mit Ausnahme der Unterlagen zur Qualität eines Arzneimittels, bei der Erfüllung der Aufgaben zu verwerten, sofern die Unterlagen nicht dem Widerspruchsrecht nach § 24a Abs. 2 Satz 1 AMG unterliegen oder ein Verfahren nach § 24b AMG zur Nachforderung von Zulassungsunterlagen noch nicht abgeschlossen ist.

Bisher sind gute Erfahrungen mit dieser Vorschrift gemacht worden. Sie hat zu einer erheblichen Entlastung des Bundesgesundheitsamtes bei der Wahrnehmung seiner Aufgaben beigetragen.

2.2.10 Neue Zulassungsversagungsgründe

In § 25 Abs. 2 AMG sind durch das 4. Änderungsgesetz folgende Versagungsgründe aufgenommen worden:

- Es fehlt eine ausreichende Begründung bei Kombinationsarzneimitteln, daß jeder arzneilich wirksame Bestandteil einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet, wobei die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel in

einer risikogestuften Bewertung zu berücksichtigen sind,

- das Inverkehrbringen des Arzneimittels verstößt gegen eine Verordnung oder eine Richtlinie des Rates oder der Kommission der Europäischen Gemeinschaften,
- es besteht bereits eine Standardzulassung im Sinne der Rechtsverordnung nach § 36 Abs. 1 AMG oder eine Identität mit einem solchen Arzneimittel in der Art der arzneilich wirksamen Bestandteile sowie eine Vergleichbarkeit in deren Menge, soweit kein berechtigtes Interesse an einer Zulassung zu Exportzwecken glaubhaft gemacht wird.

2.2.10.1 Fehlende Begründung bei Kombinationsarzneimitteln

Mit der Einfügung dieses Versagungsgrundes ist eine notwendige Konsequenz aus der Vorschrift des § 22 Abs. 3a AMG gezogen worden. Diese Vorschrift war mit dem 2. Änderungsgesetz aufgenommen worden und verlangt, daß bei einem Arzneimittel mit mehr als einem arzneilich wirksamen Bestandteil begründet wird, daß jeder arzneilich wirksame Bestandteil einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet.

Während allein auf der Grundlage von § 22 Abs. 3a AMG die Versagung der Zulassung eines Kombinationsarzneimittels nicht möglich war, weil der Katalog der Versagungsgründe in § 25 AMG abschließend ist, ist mit dem neuen Versagungsgrund nunmehr die rechtlich eindeutige Grundlage geschaffen worden. Dabei hat der Gesetzgeber darauf geachtet, daß die Schwelle für die Begründbarkeit nicht zu hoch angesetzt wird. Die Vorschrift läßt jede ausreichende Begründung genügen.

Darüber hinaus muß bei der Prüfung der Frage, ob die Begründung ausreichend ist, beachtet werden, welche Besonderheiten das jeweilige Arzneimittel hat, um diese in einer risikogestuften Bewertung berücksichtigen zu können. Dieser Aspekt kommt vor allem den Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen entgegen, bei denen Begründungsprobleme häufiger auftreten können.

Die Vorschrift und ihre Auswirkungen werden ganz unterschiedlich beurteilt. Einerseits wird ihre Notwendigkeit bestritten, andererseits eine zu weit gehende Rücksichtnahme auf die Besonderheiten der Arzneimittel angemerkt. Von betroffenen Verkehrskreisen wird vorgebracht, daß die Vorschrift mangels präziser Begriffe sehr unterschiedlich ausgelegt werden könne und das Bundesgesundheitsamt zunehmend restriktiver bei der Zulassung verfare. Häufig werde vom Amt nicht eine plausible Begründung, sondern ein Nachweis im Sinne eines wissenschaftlichen Beweises verlangt.

Es handelt sich bei diesen Feststellungen um den bereits lange währenden Streit um die Erbringung von Wirksamkeitsbelegen besonders bei den Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen. Die in diesem Zusammenhang auftretenden Probleme, die bei fixen Arzneimittelkombinationen noch zunehmen,

sind ausführlich in dem Bericht der Bundesregierung zu Auswirkungen des Prozesses von Aufbereitung und Nachzulassung für Arzneimittel mit vorbeugender Wirkung und Phytotherapeutika vom 23. März 1989 (Drucksache 11/4250) behandelt worden. Sie spiegeln sich in den Stellungnahmen zu diesem Bericht im wesentlichen deckungsgleich wieder.

An dem Versagungsgrund in § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5a AMG ist nach Auffassung der Bundesregierung festzuhalten. Die Notwendigkeit dafür ergibt sich aus pharmakologischer Sicht, weil jeder in ein Arzneimittel aufgenommene Wirkstoff tendenziell die Gefahr zusätzlicher unerwünschter Wirkungen in sich birgt. Im übrigen sind wegen bestimmter therapeutischer Grundsätze fachliche Anforderungen an Kombinationsarzneimittel zu stellen, die mit den Zulassungsversagungsgründen der Bedenklichkeit oder mangelnder Wirksamkeit schwer erfaßbar sind.

Nach Auffassung der Bundesregierung ist der Versagungsgrund hinreichend klar und bestimmt formuliert. Die mitgeteilten Probleme sind ausschließlich fachlicher Art und müssen deshalb auch fachlich geklärt werden. Die Fülle der zur Verfügung stehenden Bewertungsgrundsätze ist in dem o.g. Bericht der Bundesregierung im einzelnen aufgelistet worden. Das Bundesgesundheitsamt entwickelt und überarbeitet laufend die Kriterien zur Beurteilung fixer Arzneimittelkombinationen und kann bereits auf eine Reihe von Kombinationsmonographien nach § 25 Abs. 7 AMG sowie Kombinationsmuster nach Artikel 3 § 7 Abs. 3a Nr. 5a AMNG verweisen. Diese Arbeit wird von seiten der betroffenen Verkehrskreise durchaus anerkannt. Sie soll weiter intensiviert werden.

Der Hinweis darauf, daß die Differenzierung der Voraussetzungen des Versagungsgrundes im Hinblick auf die Besonderheiten der verschiedenen Arzneimittel zu einer Zweiklassen-Zulassung führen könne, weil bei sogenannten „chemischen“ Arzneistoffen präzise Nutzen-Risiko-Bewertungen möglich seien, wohingegen „ungenauere Untersuchungen“ und „subjektive Erfahrungen“ bei den sogenannten Naturarzneimitteln ausreichend seien, trägt nicht den unterschiedlichen Indikationsansprüchen Rechnung. Die Zulassungsbehörde hat gleichwohl keine leichte Aufgabe, bei der risikogestuften Beurteilung die fachgerechte Balance zwischen dem stoffbedingten Risiko und dem Nutzen der Kombination herzustellen. Da die Feststellung der Wirksamkeit und ihr Verhältnis zu möglichen Risiken des Arzneimittels immer nur einem Wahrscheinlichkeitsurteil unterliegen kann, wird der fachliche Widerstreit so gelöst werden, daß die Belange der Arzneimittelsicherheit gewahrt bleiben. Im Hinblick auf Risiken müssen alle Arzneimittel gleichbehandelt werden.

2.2.10.2 Zulassungsversagung wegen Verstoßes gegen EG-Vorschriften

Dieser Zulassungsversagungsgrund soll eine schnelle Reaktion der Zulassungspraxis auf horizontale Verbote und Beschränkungen ermöglichen, die ins-

besondere im Bereich der Tierarzneimittel im Interesse eines vorbeugenden Gesundheitsschutzes für einzelne Stoffe erlassen worden sind. Der ab 1993 bestehende EG-Binnenmarkt macht ein solches Vorgehen ohne zusätzliche Umsetzungsakte des nationalen Gesetzgebers erforderlich. Auf Richtlinien der Gemeinschaft könnte eine Zulassungsversagung ohne die Sonderregelungen nicht gestützt werden, weil die Richtlinien grundsätzlich nur für die Mitgliedstaaten, nicht aber für den einzelnen Rechtsunterworfenen verbindlich sind. Verordnungen kommen als eigener Zulassungsversagungsgrund vor allem dann in Betracht, wenn sie eindeutig die Zulassung bestimmter Arzneimittel etwa wegen der Verwendung eines bestimmten Stoffes oder einer bestimmten Stoffgruppe ausschließen.

In diesem Zusammenhang erscheint es erwägenswert, auch die Nichtbeachtung von Entscheidungen des EG-Ministerrates oder der EG-Kommission gesetzlich als Versagungsgrund vorzusehen (vgl. BST-Problematik bei Tierarzneimitteln).

2.2.10.3 Bestehen von Standardzulassungen

Dieser Versagungsgrund nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 8a AMG hat zum Ziel, die Zulassungsbehörde von überflüssigen Prüfungsvorgängen zu entlasten.

Der Entlastungseffekt ist beim Bundesgesundheitsamt durchaus eingetreten, wenn auch in Einzelfällen eine Einzelzulassung dann erteilt wurde, wenn im Falle des Bestehens älterer Standardzulassungen ein Rechtsschutzbedürfnis für Einzelverfahren vom Bundesgesundheitsamt anerkannt wurde.

Von seiten der Verkehrskreise wird eine Ausweitung der Ausnahmeregelung, wonach Einzelzulassungen zu Exportzwecken möglich bleiben, dahingehend vorgeschlagen, die Einschränkung „zu Exportzwecken“ zu streichen, weil auch andere berechnete Interessen vorliegen können. Die Bundesregierung beabsichtigt nicht, eine derartige Änderung vorzuschlagen, um die übergeordnete Zielsetzung der Vorschrift nicht zu gefährden.

2.2.11 Gegenschachverständige

In § 25 Absatz 5 Satz 3 AMG ist mit dem 4. Änderungsgesetz der unabhängige Gegenschachverständige als Beauftragter der Zulassungsbehörde in das Zulassungsverfahren für Arzneimittel eingeführt worden. Dadurch kann der unabhängige Gegenschachverständige nunmehr generell zur Prüfung von Zulassungsanträgen herangezogen werden, nachdem er bereits durch das 3. Änderungsgesetz für bestimmte Zulassungsanträge gemäß Artikel 3 § 7a AMNG vorgesehen war.

Die Zulassungsbehörde erhält durch diese Vorschrift die Möglichkeit, Zulassungsunterlagen durch unabhängige Gegenschachverständige prüfen zu lassen und deren Beurteilung der Zulassungsentscheidung oder — bei neuen Arzneimitteln mit noch unbekanntem Wirkungen — dem der Zulassungskommission vorzulegenden Entwurf der Zulassungsentschei-

dung zugrunde zu legen. Soweit Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen zur Beurteilung anstehen, sind aufgrund § 25 Absatz 5 Satz 7 AMG bei der Berufung der Gegenschachverständigen die Besonderheiten dieser Arzneimittel zu berücksichtigen.

Übereinstimmend wird die Möglichkeit der Beauftragung unabhängiger Gegenschachverständiger zur Prüfung der Zulassungsunterlagen als ein geeigneter Ansatzpunkt gesehen, die Zulassungsbehörde in ihrer Arbeit zu entlasten und die Zulassungsverfahren zu beschleunigen. Aufgrund der Erkenntnisse aus der bisherigen Praxis sind jedoch noch Schwierigkeiten zu überwinden, die bisher nicht das Maß an Entlastung zugelassen haben, wie es beabsichtigt war.

Probleme hat es bereits bei der Gewinnung der Gegenschachverständigen gegeben, weil der Kreis der zu berücksichtigenden Experten durch das Kriterium der Unabhängigkeit von vornherein eingeschränkt ist. Die anerkannten Wissenschaftler mußten mit Zeitaufwand und dem nicht unerheblichen Einsatz von Kräften des Bundesgesundheitsamtes eingearbeitet werden.

Von seiten der Verkehrskreise wird vorgeschlagen, künftig auch Bewerber vorzusehen, die einschlägige industrielle Praxis in der Qualitätskontrolle oder der Herstellung von Arzneimitteln bzw. Erfahrung in der Durchführung von klinischen Prüfungen haben.

Dieser Forderung kann das Bundesgesundheitsamt nur Rechnung tragen, wenn ihre Durchführung nicht mit dem gesetzlichen Gebot der Unabhängigkeit kollidiert. Wesentliches Merkmal der hier verlangten Unabhängigkeit ist, daß der Bewerber in keinem Anstellungsverhältnis zu einem pharmazeutischen Unternehmen steht. Dieses Erfordernis wird durch Vorlage einer schriftlichen Versicherung erfüllt. Darüber hinaus müssen Beraterverträge mit der pharmazeutischen Industrie offengelegt werden. Prüfbedarf besteht für die Zulassungsbehörde auch bei Mitarbeitern von Auftragsprüfungsgesellschaften und Prüfungsbüros.

Der Grund für die Forderung nach Unabhängigkeit liegt im wesentlichen darin, daß die Unvoreingenommenheit gegenüber dem Antragsteller gewährleistet wird.

Es soll einer Bevorzugung des beratenen Unternehmens und einer Benachteiligung der Konkurrenz vorgebeugt werden.

Die strikte Auslegung des Begriffs Unabhängigkeit, wie sie den Intentionen des Gesetzgebers entspricht, schließt es aus, diesen Begriff — wie gefordert — in der Weise neu zu definieren, daß Unabhängigkeit nur im Hinblick auf den zu bearbeitenden Zulassungsantrag verstanden werden muß.

Nach § 25 Abs. 5 Satz 4 AMG kann als Gegenschachverständiger von der zuständigen Bundesoberbehörde beauftragt werden, wer die erforderliche Sachkenntnis und die zur Ausübung der Tätigkeit als Gegenschachverständiger erforderliche Zuverlässigkeit besitzt. Die Honorierung richtet sich entsprechend § 10 Abs. 1 Nr. 5 des Verwaltungskostengesetzes

vom 23. Juni 1970 nach dem Gesetz über die Entschädigung von Zeugen und Sachverständigen von 1969. Dieses Gesetz sieht in § 3 Abs. 2 einen Betrag von maximal 70,— DM pro Stunde für die Erstellung eines Gutachtens vor. Diese Honorierung wird von seiten der Verkehrskreise als zu gering angesehen. Sie fordern daher, die Honorierung den Marktbedingungen anzupassen. Dadurch würde eine effektivere und schnellere Erledigung der geforderten Gutachten ermöglicht werden.

Derzeit wird das Gesetz über die Entschädigung von Zeugen und Sachverständigen einer Überprüfung unterzogen. Eine Honorierung durch den antragstellenden pharmazeutischen Unternehmer kommt nicht Betracht, weil dadurch die Unabhängigkeit des Gegenschachverständigen in Frage gestellt würde.

Über die Anzahl der zur Verfügung stehenden Gegenschachverständigen und der erstellten Gutachten kann folgendes mitgeteilt werden:

1. Anzahl der Gegenschachverständigen

— Qualität:

125 Gegenschachverständige haben die Anerkennung erhalten. Davon werden besonders häufig 47 Gegenschachverständige eingesetzt.

— Bioverfügbarkeit:

38 Gegenschachverständige haben die Anerkennung bekommen. Davon werden 27 Gegenschachverständige überwiegend in Anspruch genommen.

— Verträglichkeitsprüfung:

Zwei Gegenschachverständige sind anerkannt worden. Ein dritter Gegenschachverständiger erhält demnächst die Anerkennung.

2. Anzahl der Gutachten

— Zugelassene Arzneimittel:

Für 854 bereits zugelassene Arzneimittel wurden Gutachten zur Qualität und teilweise zusätzlich zur Bioverfügbarkeit durch Gegenschachverständige erstellt.

— In Bearbeitung befindliche Anträge:

1664 Gutachten zur Qualität oder zur Bioverfügbarkeit sind zur Zeit bei den Gegenschachverständigen in Bearbeitung oder sind bereits abgeliefert worden.

2.2.12 EG-Zulassungen, Bewertungsberichte

Die mit dem 4. Änderungsgesetz in das Arzneimittelgesetz aufgenommenen Vorschriften des § 25 Abs. 5a bis 5c AMG haben in erster Linie zum Ziel, das Zulassungsverfahren bei der Zulassungsbehörde zu erleichtern und die Verfahren zu beschleunigen. Darüber hinaus ist mit den Vorschriften ein deutliches Signal in Richtung auf den EG-Binnenmarkt gesetzt worden, in dem bereits im Vorgriff auf die beabsichtigte EG-Regelung das Prinzip der gegenseitigen Anerkennung der nationalen Arzneimittelzulassungen verankert wurde. Auf diese Weise werden im Grundsatz die Ergebnisse aus dem sogenannten EG-Mehrstaatenverfahren (Artikel 9ff. der Richtlinie 75/319/EWG) und dem sogenannten EG-

Konzertierungsverfahren nach der Richtlinie 87/22/EWG, das im Hinblick auf Arzneimittel, die mit Hilfe bestimmter biotechnologischer Verfahren hergestellt worden sind, obligatorisch ist, für die Zulassung verbindlich gemacht.

Der Vollzug dieser Vorschriften bereitet Probleme, weil trotz Rechtsharmonisierung unterschiedliche Bewertungsergebnisse in den einzelnen EG-Mitgliedstaaten zustandekommen. Das gilt vor allem bei der Bezugnahme auf länger zurückliegende Zulassungen. Im einzelnen ist folgendes anzumerken:

2.2.12.1 Bestehende Zulassung in einem EG-Mitgliedstaat (§ 25 Abs. 5a AMG)

Das Bundesgesundheitsamt hat mit seiner Bekanntmachung vom 22. Januar 1992 die Voraussetzungen für die Einleitung des Zulassungsverfahrens nach § 25 Abs. 5a AMG erläutert. Danach haben die Antragsteller vor allem darauf zu achten, daß die Zusammensetzung des zur Zulassung beantragten Arzneimittels nach Art und Menge aller Bestandteile mit dem Bezugspräparat identisch ist und daß die Zulassung des anderen EG-Mitgliedstaates, auf die Bezug genommen wird, entsprechend der Richtlinie 65/65/EWG bzw. 81/851/EWG (für Tierarzneimittel) erteilt worden ist.

Dem Bundesgesundheitsamt liegen noch keine zuverlässigen Anhaltspunkte vor, die erkennen lassen, in welchem Umfang von der Zulassungsmöglichkeit nach § 25 Abs. 5a AMG — auch nach der Bekanntmachung — Gebrauch gemacht wird. Es ist bereits jedoch ersichtlich, daß dieses Verfahren von Antragstellern auch genutzt wird, um die Zulassung für Präparate zu erlangen, deren Anträge sich bereits in Bearbeitung befinden und die nach der Zulassungspraxis des Amtes wenig Aussicht auf Zulassung besitzen oder die bereits unmittelbar vor einer Versagung stehen.

Nach der Vorschrift ist eine automatische Anerkennung einer Zulassung in einem anderen EG-Mitgliedstaat für ein Arzneimittel in der Bundesrepublik Deutschland nicht vorgesehen. Die Vorschrift bestimmt aber, daß die Zulassung auf der Grundlage der Entscheidung eines anderen Mitgliedstaates zu erteilen ist, es sei denn, daß ein Versagungsgrund nach § 25 Abs. 2 AMG vorliegt. Das Bundesgesundheitsamt hat mitgeteilt, daß häufig auf Zulassungen Bezug genommen wird, die heute nicht mehr dem Stand des Wissens entsprechen. Das macht eine auch zeitaufwendige fachliche Befassung mit dem Zulassungsantrag notwendig, weil das Amt gehalten ist, die Zulassungsversagungsgründe nach § 25 Abs. 2 AMG zu beachten. Zusätzlicher Verwaltungsaufwand tritt durch die notwendig werdende Korrespondenz mit den Zulassungsbehörden anderer Mitgliedstaaten und dem Arzneimittelfachausschuß der EG-Kommission bei Fortbestehen differierender Auffassungen ein.

Von seiten der Verkehrskreise wird das Verhalten der Zulassungsbehörde kritisch gesehen und der Wert der Vorschrift in Frage gestellt. Das Bundesge-

sundheitsamt weiche zu weit von den Zulassungsentscheidungen anderer EG-Mitgliedstaaten und der Auffassung der Arzneimittelfachausschüsse der EG-Kommission (CPMP/CVMP) ab. Darüber hinaus bestehe ein Unterschied in der Dauer der Bearbeitungszeiten der Anträge im rein nationalen Verfahren, die oft mehrere Jahre beanspruchten, und den Anträgen nach dem EG-Mehrstaatenverfahren, die zumeist innerhalb eines Jahres beschieden werden. Dadurch trete für die nationalen Zulassungsanträge eine Benachteiligung ein.

Nach Auffassung der Bundesregierung kann grundsätzlich nicht beanstandet werden, daß die Zulassungsbehörde die auf der Basis von § 25 Abs. 5a AMG eingehenden Zulassungsanträge fachlich prüft, ob ein Versagungsgrund nach § 25 Abs. 2 AMG vorliegt. Die Zulassungsbehörde hat zu berücksichtigen, daß die Zulassungsbehörde eines anderen EG-Mitgliedstaates eine Zulassung nach den harmonisierten Anforderungen erteilt hat. Dies verringert insbesondere bei neueren Zulassungen die Prüfinintensität.

Bei Arzneimitteln, deren Zulassung bereits einige Jahre zurückliegt, erscheint es aus fachlicher Sicht erforderlich, die pharmazeutische Qualität und die medizinischen Aussagen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstzulassung grundsätzlich einer abgestuften Prüfung der Unterlagen auf Aktualität und Stand der Wissenschaft zu unterziehen. Im Sinne der Arzneimittelsicherheit wäre es nicht vertretbar, etwa Zulassungen, die z. B. mehrere Jahre alt sind, in einem „automatisierten“ Verfahren zu übernehmen.

Im Hinblick auf die Bearbeitungsdauer bei Anträgen im Rahmen des EG-Mehrstaaten-Verfahrens (Artikel 9ff. der EG-Richtlinie 75/319/EWG) hat die Zulassungsbehörde die in diesem Verfahren vorgesehenen Fristen einzuhalten. Aus Artikel 9 Abs. 3 und Artikel 10 Abs. 1 der Richtlinie 75/319/EWG ergibt sich, daß die Mitgliedstaaten nur eine Frist von 120 Tagen nach Einleitung des Verfahrens für die Beurteilung des Zulassungsantrages haben.

2.2.12.2 Entscheidung im sogenannten Konzertierungsverfahren (§ 25 Abs. 5b AMG)

Dieses Verfahren nach der Richtlinie 87/22/EWG sieht für technologisch hochwertige oder innovative Arzneimittel, die nach bestimmten Verfahren hergestellt werden, entweder eine obligatorische oder eine fakultative Befassung der Arzneimittelfachausschüsse der EG-Kommission (CPMP/CVMP) vor. Die betroffene nationale Zulassungsbehörde kann, muß aber nicht die Entscheidung der Fachausschüsse übernehmen.

§ 25 Abs. 5b AMG schreibt nunmehr für den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes vor, daß eine Zulassung durch die zuständige Zulassungsbehörde zu erteilen ist, wenn sie von den genannten EG-Fachausschüssen befürwortet worden ist. Es handelt sich insoweit um eine im deutschen Recht verankerte automatische Anerkennung der Voten dieser Ausschüsse.

Auch zu dieser Vorschrift hat das Bundesgesundheitsamt mitgeteilt, daß immer wieder inhaltliche Probleme aufgetreten sind, die aus Unterschieden zwischen den Voten der EG-Fachausschüsse und der Auffassung des Amtes herrühren. Es ist daraufhin zu Abweichungen in der schließlich erteilten Zulassung gekommen.

Die Bundesregierung sieht hierin Übergangsprobleme, die sich durch die enger werdende Zusammenarbeit mit den EG-Fachausschüssen vermindern werden.

2.2.12.3 Bewertungsberichte (§ 25 Abs. 5 c AMG)

Bewertungsberichte über die Auswertung von Zulassungsunterlagen sollen der Zulassungsentscheidung durch die Zulassungsbehörde zugrundegelegt werden, wenn sie von Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften oder aus Staaten stammen, die an dem Vertrag über die gegenseitige Anerkennung von Bewertungsberichten teilnehmen. Es handelt sich dabei um die seit 1979 bestehende Übereinkunft zur gegenseitigen Anerkennung von Bewertungsberichten über pharmazeutische Produkte (PER-Scheme). Daran sind eine Anzahl europäischer und außereuropäischer Staaten beteiligt. Die Übereinkunft hat zum Zweck, unter entsprechender Berücksichtigung gesundheitlicher Aspekte den Handel zwischen den Ländern der teilnehmenden Zulassungsbehörden dadurch zu erleichtern, daß durch den Austausch von Bewertungsberichten ungerechtfertigte Wiederholungen bei der Ermittlung wissenschaftlicher Daten, die für die Zulassung erforderlich sind, vermieden werden.

Entsprechende Bewertungsberichte sind nach Artikel 13 Abs. 1 der EG-Richtlinie 75/319/EWG auch von den zuständigen Behörden in den EG-Mitgliedstaaten bei allen Arzneimitteln abzugeben, die einen neuen arzneilich wirksamen Bestandteil enthalten. Durch § 25 Abs. 5 c AMG erhält der Bewertungsbericht die gleiche Bedeutung, wie das Gutachten eines unabhängigen Gegenschverständigen nach § 25 Abs. 5 Satz 3 AMG.

Die Vorschrift wird übereinstimmend begrüßt. Für die Umwandlung in eine Muß-Vorschrift, wie das vereinzelt gefordert worden ist, liegen noch nicht genügend Erfahrungen vor.

2.2.13 Vorprüfung der Zulassungsunterlagen

Nach § 25 a AMG soll die Zulassungsbehörde den Zulassungsantrag durch unabhängige Sachverständig auf Vollständigkeit und darauf prüfen lassen, ob das Arzneimittel nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ausreichend geprüft worden ist. Der Sachverständige hat dem Antragsteller Gelegenheit zu geben, Mängeln innerhalb einer Frist von 3 Monaten abzuwehren. Nach Ablauf der Frist ist die Zulassung zu versagen, wenn die Unterlagen immer noch unvollständig oder mangelhaft im Sinne des § 25 Abs. 2 Nr. 2 AMG sind.

Die Vorprüfung soll sicherstellen, daß die zuständige Zulassungsbehörde den Zulassungsantrag ohne Verzögerung durch Nachbesserungen bearbeiten kann. Ziel ist die Entlastung der Zulassungsbehörde. Diese hat von der Möglichkeit der Vorprüfung in all den Fällen Gebrauch zu machen, in denen dies zweckmäßig erscheint.

Erfahrungen mit dieser Vorschrift liegen bisher kaum vor. Das Bundesgesundheitsamt hat mitgeteilt, daß aus Zweckmäßigkeitsgründen sowohl die inhaltliche als auch die formale Vorprüfung im wesentlichen im Amt selber stattfindet. Es darf auch kein unverhältnismäßiger Aufwand durch die Versendung der umfangreichen Antragsunterlagen an den Sachverständigen entstehen.

Es wird zu beobachten sein, ob künftig von den durch die Vorschrift gegebenen Möglichkeiten stärker Gebrauch gemacht werden kann.

2.2.14 Auflagenbefugnisse

Mit den Vorschriften in § 28 Abs. 2 a, Abs. 3 und Abs. 3 a und 3 b AMG hat der Gesetzgeber für die Zulassungsbehörde weitere Auflagenbefugnisse geschaffen, die dazu beitragen sollen, die Entscheidung der Zulassungsbehörde auf Zulassung eines Arzneimittels zu erleichtern. Es handelt sich um folgende Auflagenbefugnisse:

- Anordnung von Warnhinweisen um sicherzustellen, daß die Arzneimittel nur von Ärzten bestimmter Fachrichtungen verschrieben oder nur in Kliniken oder Spezialkliniken angewendet werden dürfen (§ 28 Abs. 2 a AMG),
- Anordnung weiterer Prüfungen nach der Zulassung bei Arzneimitteln, bei denen ein öffentliches Interesse an einem unverzüglichen Inverkehrbringen besteht, jedoch für die umfassende Beurteilung der Arzneimittel weitere wichtige Angaben erforderlich sind (§ 28 Abs. 3 AMG),
- Anordnung der systematischen Sammlung, Dokumentation und Auswertung von Erkenntnissen, die nach der Zulassung des Arzneimittels bei der Anwendung desselben gewonnen werden (§ 28 Abs. 3 a und 3 b AMG).

Diese Vorschriften haben sich in der Praxis der Zulassungsbehörden bewährt. Das Paul-Ehrlich-Institut hat insbesondere von der Auflagenbefugnis nach § 28 Abs. 3 AMG regelmäßig bei Influenza-Impfstoffen Gebrauch gemacht. Die Zusammensetzung dieser Impfstoffe wird dem jeweils aktuell vorkommenden Wildvirus jährlich angepaßt, so daß zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht alle erforderlichen Prüfungen durchgeführt sein können. Gelegentlich stehen auch zum Zeitpunkt der Zulassung noch Unterlagen über den Beleg der vollen Dauer der beanspruchten Haltbarkeit aus, deren Nachreichung durch eine Auflage angeordnet wird.

Für das Bundesgesundheitsamt werden die neuen Auflagenbefugnisse als geeignetes Instrument zur Verminderung von Arzneimittelrisiken sowie als Möglichkeit zur Erlangung weitergehender Erkenntnisse angesehen. Allein das Vorhandensein

der gesetzlichen Auflagenkompetenz hat in einigen Fällen im Vorfeld behördlicher Maßnahmen zur entsprechenden eigenverantwortlichen Durchführung von Studien und Maßnahmen geführt.

Die Vorschrift in § 28 Abs. 3a AMG schafft nach Auffassung des Bundesgesundheitsamtes die Möglichkeit der systematischen Aufklärung von Datenlücken, insbesondere im Risikobereich, und wird deshalb als fachlich notwendiges Instrument zur Beschaffung ergänzender Erkenntnisse, zusätzlich zu den Basisinformationen, angesehen. Auch die zuständige Zulassungskommission beim Bundesgesundheitsamt hat sich mehrfach positiv geäußert, über dieses Instrument der Verschaffung einer besseren Datenlage nach Zulassung zu verfügen.

Auch von seiten der Fachkreise werden die neuen Auflagenbefugnisse grundsätzlich positiv bewertet. Im Falle von § 28 Abs. 2a AMG wird die Notwendigkeit der Anordnung eines derartigen Warnhinweises vorrangig bei sehr spezifischen Arzneimittelgruppen, wie z. B. der Onkologie, gesehen. Gleichwohl wird von seiten der Ärzteschaft auch auf die Gefahr einer möglichen Einschränkung der Eigenverantwortung des Arztes hingewiesen. Im übrigen wird vorgeschlagen, in diesem Falle auch eine Angleichung der standesrechtlichen Bestimmungen der Ärzte vorzunehmen, weil grundsätzlich jeder approbierte Arzt in Deutschland unabhängig von seiner Fachrichtung jedes Präparat verordnen darf. Die Initiative liegt bei den Berufsverbänden.

Die Ärzteschaft schätzt ausdrücklich die Vorschriften in § 28 Abs. 3a und 3b AMG insbesondere im Hinblick auf neue Arzneistoffe als zusätzliche Hilfe zur Einschätzung des Arzneimittelrisikos ein.

Von seiten der pharmazeutischen Industrie wird angemerkt, daß von der Auflagenbefugnis nach § 28 Abs. 3 AMG mehr Gebrauch gemacht werden könnte. Dem würde durch eine weniger strenge Auslegung des unbestimmten Rechtsbegriffs „Arzneimittel, das einen großen therapeutischen Wert haben kann“, durch die Zulassungsbehörde Rechnung getragen. Hierzu ist jedoch anzumerken, daß diese Vorschrift aus Gründen der medizinischen Verantwortung und im Interesse des Patientenschutzes keine extensive Auslegung erlaubt.

Von seiten der pharmazeutischen Industrie wird auch die Auflagenbefugnis nach § 28 Abs. 2 Nr. 3 AMG angesprochen, wonach die Zulassungsbehörde allgemein aus Gründen der Arzneimittelsicherheit, der Transparenz oder der rationellen Arbeitsweise unter anderem in der Packungsbeilage und in der Fachinformation einheitliche und allgemein verständliche Begriffe und die Verwendung eines einheitlichen Wortlautes anordnen kann. Solche Aufлагentexte werden vom Bundesgesundheitsamt als „Muster“ erstellt. Es wird darauf aufmerksam gemacht, daß diese Muster häufig entweder von den Monographien der Aufbereitungskommissionen abweichen oder Abschriften von Zulassungen sind, die eine über diese Einzelzulassung hinausgehende übergeordnete Betrachtungsweise vermissen lassen.

Diese mitgeteilten Punkte sind fachlicher Natur, die in der Praxis der Zulassungsbehörde mit den betrof-

fenen Antragstellern erörtert und überprüft werden müssen.

Es hat sich im Zusammenhang mit Arzneimittelrisikoproblemen die Frage gestellt, ob die von § 28 AMG der Zulassungsbehörde eingeräumten Befugnisse, Auflagen anzuordnen, im Hinblick auf die Notwendigkeit der Anordnung bestimmter Anforderungen, Maßnahmen und Verfahren bei der Herstellung und Kontrolle von Arzneimitteln (z. B. Virusinaktivierungs- und Testverfahren sowie deren Validierung bei Blutprodukten) ergänzungswürdig sind.

Auch ist festzustellen, daß keine unmittelbare gesetzliche Anordnung der sofortigen Vollziehbarkeit von Auflagen besteht, die zur Risikoabwehr erforderlich sind.

Änderungsbedarf wird zur Zeit nicht gesehen.

Jedenfalls besteht nach der geltenden Rechtslage die Möglichkeit, die Zulassung wegen Bedenklichkeit zu widerrufen, wenn die Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht gewährleistet ist.

Es ist von seiten der Bundesländer vorgeschlagen worden, besondere Auflagenbefugnisse für die Anwendung und den Vertrieb von bestimmten Arzneimitteln, wie z. B. Schwangerschaftsabbruchsmittel, in das Arzneimittelgesetz aufzunehmen. Die Bundesregierung sieht die Notwendigkeit einer Anwendungs- und Vertriebsregelung für derartige Arzneimittel erst dann, wenn ein Antrag auf Zulassung gestellt worden ist und sich abzeichnet, daß ein solches Arzneimittel zugelassen werden kann. Dann wird auch diese Fragestellung fachlich in Verbindung mit dem Zulassungsantrag zu prüfen sein.

2.2.15 Neue Anzeigepflichten

§ 29 AMG ist im wesentlichen unter zwei Gesichtspunkten geändert worden:

- Neue Regelung der Anzeigepflicht bei Verdachtsfällen (§ 29 Abs. 1 AMG)
- Neugestaltung der Vorschriften über eine Neuzulassung von Arzneimitteln, bei denen sich nach einer zuvor bereits erteilten Zulassung bestimmte Änderungen ergeben haben, die eine Neuzulassung verlangen.

Mit den in den genannten Punkten geänderten Vorschriften wird das Ziel verfolgt, Erfordernisse der Arzneimittelsicherheit einerseits und der effektiven Verwaltungstätigkeit durch Reduzierung von Verwaltungsaufwand andererseits miteinander in Einklang zu bringen.

2.2.15.1 Anzeigepflicht bei Verdachtsfällen

Nach § 29 Abs. 1 Satz 2 AMG hat der pharmazeutische Unternehmer, der einen Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels gestellt hat, unverzüglich jeden ihm bekanntgewordenen Verdachtsfall einer Nebenwirkung oder einer Wechselwirkung mit anderen Mitteln anzuzeigen, wenn dadurch die Gesundheit geschädigt werden kann. Bei Arzneimitteln je-

doch, die bekannte Stoffe enthalten und deshalb nicht der Verschreibungspflicht nach § 49 AMG unterliegen, sind nach der Erteilung der Zulassung nur diejenigen Verdachtsfälle anzuzeigen, die sich auf schwerwiegende, im Krankheitsverlauf unerwartete und in den Angaben zu dem Arzneimittel nicht enthaltene Nebenwirkungen oder in den Angaben zu dem Arzneimittel nicht enthaltene Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beziehen. Außerdem verzichtet das Gesetz nach Erteilung der Zulassung auf die Anzeige solcher Verdachtsfälle, die im Ausland beobachtet wurden, sofern das Arzneimittel bereits mit den entsprechenden Angaben versehen ist.

Im Hinblick auf die Differenzierung der mitzuteilenden Verdachtsfälle bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln nach schwerwiegenden bzw. nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen gehen die Meinungen bei den Vollzugsbehörden und den Fach- und Verkehrskreisen auseinander.

Von seiten der pharmazeutischen Industrie wird die Regelung unter Abwägung der Arzneimittelsicherheitsaspekte für akzeptabel gehalten. Das Bundesgesundheitsamt sieht die Vorteile der Regelung vor allem in der Abnahme des Anteils redundanter Informationen. Dadurch wird es dem Amt ermöglicht, sich stärker auf die ihm übermittelten relevanten Daten zu konzentrieren. Durch raschere und effizientere Bewertung von Verdachtsfällen wird ein Zuwachs an Arzneimittelsicherheit gewonnen.

Fachkreise, insbesondere die Ärzteschaft, sehen die Notwendigkeit, alle Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu melden. So wird z. B. im Falle einer plötzlichen Häufung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln die Notwendigkeit einer neuen Nutzen-/Risikoabwägung gesehen.

Das Paul-Ehrlich-Institut hält bei immunbiologischen Arzneimitteln in jedem Einzelfall die Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen für erforderlich, auch wenn sie bereits in der Gebrauchsinformation genannt sind. Bei diesen Arzneimitteln, deren Eigenschaften natürlichen Schwankungen unterworfen sind, können auch die Nebenwirkungen chargenbezogen und insbesondere hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere unterschiedlich sein.

Da die Meldepflichten für Arzneimittelrisiken nach dem Arzneimittelgesetz mit den Anforderungen übereinstimmen müssen, die nach Gemeinschaftsrecht für das künftige Zulassungssystem der Europäischen Gemeinschaft gelten werden, ist der Abschluß der Arbeiten an diesem Vorhaben abzuwarten. Dieser Abschluß ist in Kürze zu erwarten.

Von seiten einiger Bundesländer wird empfohlen, die Anzeigepflicht nach § 29 Abs. 1 AMG nicht auf den „Antragsteller“ zu beschränken, sondern sie auf den „pharmazeutischer Unternehmer“ zu erstrecken. Auf diese Weise könnten auch der Mitvertreiber sowie der Parallel- und Reimporteur von der Verpflichtung erfaßt werden.

Die Umsetzung dieser Empfehlung wird im Hinblick auf den Mitvertrieb zur Zeit geprüft.

Parallel- und Reimporteure von Arzneimitteln aus EG-Mitgliedstaaten sind immer dann Antragsteller, wenn sie solche Arzneimittel importieren, die sich auf nach § 25 Abs. 1 AMG zugelassene Arzneimittel beziehen. Für derartige Importe ist eine Zulassung beim Bundesgesundheitsamt zu beantragen. Bei solchen Importen, die auf fiktiv zugelassene Arzneimittel Bezug nehmen, ist lediglich eine Anzeige bei der Zulassungsbehörde erforderlich. In diesen Fällen muß der Parallel- oder Reimporteur dem Inhaber der fiktiven Zulassung gleichgestellt werden, um Sinn und Zweck von § 29 Abs. 1 AMG gerecht zu werden und der Arzneimittelsicherheit zu genügen.

2.2.15.2 Neuzulassung

Mit der Neuregelung der Vorschriften in § 29 Abs. 3 AMG ist ein Verzicht auf die Pflicht zur Neuzulassung eines Arzneimittels bei Änderungen der wirksamen, nicht aber der arzneilich wirksamen, Bestandteile und bei Änderungen in eine mit der zugelassenen vergleichbare Darreichungsform verbunden.

Beim Bundesgesundheitsamt hat diese Neuregelung zu einer Reduzierung der Neuzulassungsanträge und damit zu einer Entlastung der Zulassungssituation geführt. Fachlich notwendiger Prüfaufwand bleibt jedoch bestehen, weil die genannten Fälle nunmehr im Rahmen von § 29 Abs. 2a AMG als zustimmungsbedürftige Änderungsanzeigen bearbeitet werden müssen.

Von seiten der pharmazeutischen Industrie werden Probleme im Hinblick auf die Abgrenzung einer Änderung der Darreichungsform im Sinne von § 29 Abs. 3 Nr. 3 AMG, die eine Neuzulassung erforderlich macht, zur Änderung in eine mit der zugelassenen vergleichbaren Darreichungsform im Sinne von § 29 Abs. 2a Nr. 3 AMG, die nur eine Anzeige mit Zustimmungsvorbehalt der Behörde nach sich zieht, mitgeteilt. Das Bundesgesundheitsamt hat in zwei Bekanntmachungen über die Zulassung von Arzneimitteln sowie andere Amtshandlungen, nämlich zum Vollzug des Dritten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 20. Juli 1988 und über die Verlängerung der Zulassungen nach Artikel 3 § 7 AMNG (6. Bekanntmachung) vom 23. Oktober 1990, erläutert, was unter „vergleichbare Darreichungsformen“ zu verstehen ist.

Die in der „Sechsten Bekanntmachung“ formulierte Definition lautet:

„Allgemein kann von einer Vergleichbarkeit verschiedener Darreichungsformen im Regelfall nur dann ausgegangen werden, wenn Aggregatzustand, Anwendungsart und -ort identisch sind und eine in etwa gleiche Freisetzung und Bioverfügbarkeit der arzneilich wirksamen Bestandteile gewährleistet sind.“

Diese Formulierung repräsentiert den Stand des Wissens und wird als geeignet angesehen, eine sachgerechte Abgrenzung zwischen den hier zu unterscheidenden Darreichungsformen zu ermöglichen.

Seitens der pharmazeutischen Industrie wird ange-regt, § 29 Abs. 3 Nr. 1 AMG in der Weise zu gestalten,

daß auch regulär zugelassene Arzneimittel lediglich durch eine Änderungsanzeige analog den fiktiv zugelassenen Arzneimitteln nach Art oder zumindest Menge der Bestandteile geändert werden können, wenn diese Änderung in Anpassung an eine Aufbereitungsmonographie erfolgt. Dieser Anregung sollte nach Auffassung der Bundesregierung aus Gründen der Arzneimittelsicherheit und wegen der Entwicklung im EG-Arzneimittelrecht (künftiges Zulassungssystem) nicht gefolgt werden. Die für die fiktiv zugelassenen Arzneimittel geschaffenen Anpassungsvorschriften in Artikel 3 § 7 Abs. 3a AMNG gelten nur übergangsweise und werden mit Abschluß der sogenannten Nachzulassung ihren Zweck erfüllt haben.

2.2.16 Bekanntmachung von Verwaltungsakten

Durch das 4. Änderungsgesetz ist § 34 Abs. 2 AMG eingefügt worden, der eine öffentliche Bekanntmachung von Verwaltungsakten sowie sonstigen Mitteilungen der zuständigen Bundesoberbehörde insbesondere auch zu Anhörungen nach § 28 Abs. 1 des Verwaltungsverfahrensgesetzes vorsieht, wenn mehr als 50 Adressaten betroffen sind.

Die Erfahrungen mit dieser Vorschrift sind unterschiedlich. In den Fach- und Verkehrskreisen werden Probleme bei der Anwendung der Vorschrift gesehen, die sich wie folgt darstellen:

- Die Bekanntmachungen lassen oft die Adressaten nicht klar erkennen.
- Die Ärzteschaft sollte direkter und ausführlicher informiert werden.
- Patienten und Verbraucher werden bei Bekanntmachungen von Stufenplan-Maßnahmen der Stufe I frühzeitig verunsichert.
- Bei Stufenplan-Maßnahmen der Stufe II, bei denen es um konkrete Maßnahmen durch Verwaltungsakt geht, sollten die davon Betroffenen eindeutig und unmittelbar unterrichtet werden.
- Es besteht die Gefahr, daß über eine öffentliche Bekanntmachung die Betroffenen zu spät informiert werden.
- Aufgrund moderner Kommunikationstechniken sollten bei Anhörungen und dem Erlass von Verwaltungsakten die Betroffenen direkt unterrichtet werden.

Von einem Bundesland wird mitgeteilt, daß aufgrund der verspäteten Unterrichtung von durch Maßnahmen der zuständigen Bundesoberbehörde Betroffenen erhöhter Handlungsbedarf durch die Überwachungsbehörden entsteht.

Das Bundesgesundheitsamt macht insbesondere im Stufenplanverfahren von der Möglichkeit der Bekanntmachung im Bundesanzeiger Gebrauch. Diese bringt nicht nur eine erhebliche Entlastung im Hinblick auf den Verwaltungsaufwand, sondern auch in finanzieller und personeller Hinsicht mit sich, die auch im Vergleich zum Einsatz moderner Bürotechniken bei der Einzelzustellung im Massenverfahren

deutlich spürbar ist. Wer von der Bekanntmachung betroffen ist, muß allerdings hinreichend bestimmbar sein.

Sofern die mitgeteilten Probleme rein organisatorischer Art sind, dürften sie durch entsprechende Maßnahmen zu beheben sein. Die frühzeitige Unterrichtung der Öffentlichkeit von möglichen Arzneimittelrisiken liegt im Interesse der Arzneimittelsicherheit. Fragen, die bei Verbrauchern und Patienten auftreten, können im Wege der Beratung durch den Arzt oder Apotheker beantwortet werden.

Bei der Abwägung der positiven Effekte bei der Zulassungsbehörde und den mitgeteilten Bedenken erscheint es vertretbar, den positiven Effekten Vorrang einzuräumen. Die Entlastung der Zulassungsbehörden kommt den Fach- und Verkehrskreisen und der Allgemeinheit insofern zugute, als die wesentlichen Aufgaben der Zulassungsbehörden wie die Arzneimittelzulassung und die Risikoerfassung besser erfüllt werden und damit die Arzneimittelversorgung und die Arzneimittelsicherheit eher und besser sichergestellt werden können.

2.2.17 Homöopathische Arzneimittel

Die Vorschriften für die Registrierung homöopathischer Arzneimittel (§§ 38, 39 AMG) sollen hier unter zwei Gesichtspunkten erörtert werden:

- Freistellung von der Registrierungspflicht für homöopathische Arzneimittel, die von einem pharmazeutischen Unternehmer in Mengen bis zu 1000 Packungen in einem Jahr in den Verkehr gebracht werden (§ 38 Abs. 1 Satz 3 AMG),
- Registrierungs-Versagungsgrund, wenn die Anwendung als homöopathisches oder anthroposophisches Arzneimittel nicht allgemein bekannt ist (§ 39 Abs. 2 Nr. 7a AMG).

2.2.17.1 Freistellungsregelung

Die Regelung hat zu einer großen Anzahl von Rücknahmen von Anträgen auf Verlängerung der Registrierung beim Bundesgesundheitsamt geführt. Dadurch ist das Amt in seiner Arbeit entlastet worden. Auf der anderen Seite werden vom Amt Gefahren gesehen, die mit dem Inverkehrbringen dieser ungeprüften Arzneimittel verbunden sein können. Jedoch erscheint diese Ausnahme von der Registrierung vertretbar, weil es sich bei diesen Arzneimitteln in dieser Größenordnung um eine Art industrielle Rezeptur handelt und ihre Herstellung in kleinen Mengen ohne anschließendes aufwendiges Registrierungsverfahren ermöglicht werden soll, um auch speziellen Wünschen homöopathischer Ärzte nachkommen zu können.

Die Belange der Arzneimittelsicherheit werden dadurch gewahrt, daß auch diese Arzneimittel grundsätzlich den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes unterliegen und damit u.a. auch von der Überwachung durch die zuständigen Behörden erfaßt werden. Außerdem finden auf die Herstellung auch

dieser Arzneimittel das Homöopathische Arzneibuch und die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer Anwendung. Darüber hinaus geht die Bundesregierung davon aus, daß der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen seiner Eigenverantwortung für diese Arzneimittel die Anforderungen aus § 39 Abs. 2 AMG selbst beachtet.

2.2.17.2 Versagungsgrund „nicht allgemein bekannt“

Die Bestimmung dessen, was „allgemein bekannte Anwendung“ ist oder nicht, hat zu Schwierigkeiten geführt. Insbesondere für solche homöopathischen Arzneimittel, die zwar in keinem homöopathischen Arzneibuch monographisch beschrieben sind, sich jedoch in der Therapie bewährt haben, war die Zuordnung nicht immer einfach. Es wird deshalb von Fachkreisen eine Konkretisierung gewünscht.

Der Vorschlag der Fachkreise geht dahin, konkret zu definieren, in welchen Fällen die Anwendung als homöopathisches oder anthroposophisches Arzneimittel allgemein bekannt ist. So sollen auch solche Arzneimittel darunter fallen, die zwar in keinem homöopathischen Arzneibuch monographisch beschrieben worden sind, sich jedoch in der Therapie bewährt haben.

Nach Auffassung der Bundesregierung ist ein wesentliches Kriterium für die Bekanntheit eines homöopathischen oder anthroposophischen Arzneimittels darin zu sehen, daß der Stoff oder die Zubereitung im Homöopathischen Arzneibuch der Bundesrepublik Deutschland oder Frankreichs oder — soweit vorhanden — eines anderen EG-Mitgliedstaates monographisch beschrieben ist. Aber auch wenn dies nicht der Fall ist, kann die Bekanntheit des Arzneimittels angenommen werden, wenn es sich in der Therapie bewährt hat und entsprechende Literatur zur Verfügung steht. Auf diese Weise kann auch ein nicht in einem homöopathischen Arzneibuch monographiertes homöopathisches oder anthroposophisches Arzneimittel in den Status der Bekanntheit hineinwachsen, wenn es hinreichend in der Literatur beschrieben wird. In Zweifelsfällen kann das Bundesgesundheitsamt die Kommissionen C oder D um gutachterliche Stellungnahme bitten.

Für die Bundesregierung ist der Beleg für die Bekanntheit der Anwendung des Arzneimittels durch ausreichende Literatur unverzichtbar. Stoffe, die für die Anwendung in der Homöopathie oder Anthroposophie noch keine Tradition haben, können für eine Registrierung als homöopathische oder anthroposophische Arzneimittel nicht in Betracht kommen. Dies entspricht der EG-Richtlinie für homöopathische Arzneimittel.

2.2.18 Neue Regelung des Selbstbedienungsverbotes

Die neue Regelung des Verbots der Selbstbedienung mit freiverkäuflichen Arzneimitteln gem. § 52 AMG wurde notwendig, nachdem das Bundesverfassungsgericht mit Beschluß vom 14. April 1987 entschieden hatte, daß es mit dem Gleichbehandlungsgrundsatz in Artikel 3 Abs. 1 GG unvereinbar ist, die Zulässig-

keit der Selbstbedienung mit freiverkäuflichen Arzneimitteln für Apotheken und für den übrigen Einzelhandel unterschiedlich zu regeln (vgl. auch Gliederungsnummer 2.1.9 dieses Berichts).

Die Vorschrift des § 52 AMG erlaubte vor der Neuregelung ausdrücklich die Selbstbedienung mit freiverkäuflichen Arzneimitteln im Einzelhandel, wenn eine Person mit Sachkenntnis nach § 50 AMG zur Verfügung stand. Diese Erlaubnis galt jedoch nicht für die Abgabe von Arzneimitteln in Apotheken. Ein entsprechendes ausdrückliches Verbot ist in § 17 Abs. 3 der Apothekenbetriebsordnung von 1987 geregelt. Diese Verordnung wird z. Z. novelliert.

Nach der Änderung durch das 4. Änderungsgesetz sieht § 52 AMG nunmehr ein grundsätzliches Verbot der Selbstbedienung mit Arzneimitteln vor (§ 52 Abs. 1 AMG). Das Verbot bezieht sich auf Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 AMG.

Die Zulässigkeit der Abgabe der von dem grundsätzlichen Verbot betroffenen Arzneimittel im Wege der Selbstbedienung ist nunmehr als Ausnahme in § 52 Abs. 3 AMG geregelt. Danach dürfen Arzneimittel, die für den Verkehr außerhalb der Apotheken freigegeben sind, durch Selbstbedienung in den Verkehr gebracht werden, wenn eine Person mit Sachkenntnis nach § 50 AMG zur Verfügung steht. Durch diese Ausnahmegesetz ist nunmehr klargestellt, daß derartige freiverkäufliche Arzneimittel im gesamten Einzelhandel, also auch in der Apotheke, zur Selbstbedienung angeboten werden dürfen.

Sofern es aus Gründen der Arzneimittelsicherheit geboten ist, kann durch Rechtsverordnung nach § 46 AMG eine Überführung von einzelnen freiverkäuflichen Arzneimitteln in die Apothekenpflicht vorgenommen werden. Damit fällt die Möglichkeit der Selbstbedienung insgesamt, also auch in der Apotheke, weg. Darüber hinaus dürfen solche freiverkäuflichen Arzneimittel nicht zur Selbstbedienung angeboten werden, die von einem Arzt verschrieben worden sind (§ 43 Abs. 3 AMG).

2.2.19 Einfuhrzertifikate

§ 72a AMG schreibt für zulassungspflichtige Arzneimittel und bestimmte fiktive Arzneimittel sowie Wirkstoffe vor, daß durch ein Zertifikat die Einhaltung der Grundregeln für die Herstellung und die Sicherung der Qualität (GMP) bestätigt wird, wenn sie aus Ländern eingeführt werden, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften sind.

2.2.19.1 Wirkstoffe

Soweit die Vorschrift Wirkstoffe betrifft, sind dazu Ausführungen in Gliederungsnummer 2.2.2.2 dieses Berichts gemacht worden. Soweit für Wirkstoffe, für die wegen des hohen Aufwands kein Zertifikat beantragt wird, die Forderung erhoben wird, vorzusehen, daß eine vorläufige Bescheinigung ausgestellt werden kann, bis eine Fremdspektion in dem Herkunftsland stattgefunden hat, wird dem von seiten der Bundesregierung zunächst nicht weiter nachgegangen. Bis die Regelung Anwendung findet (ab

1. Januar 1994), soll geklärt werden, ob dem vorge-tragenen Anliegen im Rahmen des geltenden Rechts abgeholfen werden kann.

2.2.19.2 Arzneimittel

In Deutschland zugelassene Dentalprodukte, die in den USA hergestellt und von dort importiert werden, bedürfen eines Einfuhrzertifikats gemäß § 72a AMG. Die Zertifikate der zuständigen US-Behörde FDA sind in der Bundesrepublik Deutschland grundsätzlich nicht gegenseitig anerkannt. Deshalb bedarf es zur Anerkennung dieser Zertifikate der vorherigen Fremdinspektion in den USA. Es wird von interessierter Seite vorgeschlagen, auch hier die Möglichkeit für eine vorläufige Bescheinigung zu schaffen, bis die Fremdinspektion durchgeführt worden ist.

Die Bundesregierung verweist darauf, daß die Dentalwerkstoffe künftig dem Geltungsbereich der EG-Richtlinie über Medizinprodukte und des beabsichtigten Medizinproduktegesetzes unterfallen und damit anderen Gesichtspunkten einer vereinfachten Vermarktung unterliegen werden (vgl. Gliederungsnummer 2.2.20.6).

Ähnliche Probleme wie bei den Dentalprodukten werden von seiten der Bundesländer für in-vitro-Diagnostika, Arzneimittel zur klinischen Prüfung und für ärztliche Einmalinstrumente mitgeteilt. Es wird deshalb von dieser Seite vorgeschlagen, bei den ausländischen Gesundheitsbehörden darauf hinzuwirken, GMP-Inspektionen auf Wunsch der entsprechenden Hersteller durchzuführen. Die Bundesregierung hat diesem Wunsch entsprochen.

Probleme werden auch darin gesehen, daß die Arzneimitteldefinition im Ausland häufig eine andere ist, als in der Bundesrepublik Deutschland (vgl. hierzu Gliederungsnummer 2.2.20.6 dieses Berichts).

Schwierigkeiten ergeben sich auch, wenn ein Arzneimittel, das in einem Drittland hergestellt wurde, über einen anderen EG-Mitgliedstaat in die Bundesrepublik Deutschland eingeführt werden soll. Es ist oft zwischen Überwachungsbehörde und dem Einführer strittig, gegenüber welcher Behörde die Erfüllung der Voraussetzungen des § 72a AMG nachgewiesen werden muß. Die Bundesregierung wird eine Regelung in der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes anstreben, wenn diese Verwaltungsschwierigkeiten nicht fachlich gelöst werden können.

2.2.20 Verbringungsverbot

§ 73 Abs. 1 AMG schreibt vor, daß zulassungs- und registrierungspflichtige Arzneimittel grundsätzlich nur eingeführt werden dürfen, wenn sie zugelassen oder registriert sind und der vorgeschriebene Vertriebsweg (z. B. zum Großhändler oder Apotheker) eingehalten ist.

Ausnahmen von dem grundsätzlichen Einfuhrverbot sind in § 73 Abs. 2 und Abs. 3 AMG geregelt. Die mit-

teilenswerten Besonderheiten dazu werden nachfolgend dargestellt.

2.2.20.1 Eigenbedarf von Forschung und Wissenschaft (§ 73 Abs. 2 Nr. 2 AMG)

Diese Vorschrift nimmt solche Arzneimittel von dem Einfuhrverbot aus, die für den Eigenbedarf der Einrichtungen von Forschung und Wissenschaft bestimmt sind und zu wissenschaftlichen Zwecken benötigt werden. Hierzu ist mitgeteilt worden, daß unklar sei, ob die klinische Prüfung in einer Hochschuleinrichtung unter diese Regelung fällt. Nach Auffassung der Bundesregierung ist dies nicht der Fall, weil die Durchführung einer klinischen Prüfung, auch wenn sie in einer Hochschuleinrichtung stattfindet, nicht mehr als Eigenbedarf für wissenschaftliche Zwecke angesehen werden kann.

2.2.20.2 Anschauungsmuster (§ 73 Abs. 2 Nr. 2a AMG)

Diese mit dem 4. Änderungsgesetz eingefügte Ausnahme von dem Einfuhrverbot betrifft Arzneimittel, die in geringen Mengen von einem pharmazeutischen Unternehmer als Anschauungsmuster oder zu analytischen Zwecken benötigt werden. Diese Ausnahmeregelung wird als praktikabel angesehen und hat in der Überwachung zu keinen Problemen geführt.

2.2.20.3 Einfuhr durch Privatpersonen (§ 73 Abs. 2 Nr. 6a AMG)

Diese Ausnahmeregelung wurde mit dem 4. Änderungsgesetz aufgenommen, nachdem der Europäische Gerichtshof (EuGH) mit Urteil vom 7. März 1989 in der Rechtssache 215/87 entschieden hatte, daß der Arzneimittelimport durch Privatpersonen für den persönlichen Bedarf aus Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften nicht behindert werden dürfe, auch nicht, wenn es sich dabei um Arzneimittel handelt, die in dem Einfuhr-Mitgliedstaat noch nicht zugelassen sind. Dieser Rechtsprechung des EuGH ist der deutsche Gesetzgeber mit der genannten Ausnahmeregelung nachgekommen, allerdings mit der vom EuGH zunächst noch nicht entschiedenen Einschränkung, daß es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Auch diese Einschränkung ist Gegenstand einer Klage vor dem EuGH gewesen mit dem Ergebnis, daß auch sie eine unzulässige Behinderung des freien Warenverkehrs in der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft nach Artikel 30 EWG-Vertrag darstellt (Urteil des EuGH vom 8. April 1992 in der Rechtssache C-62/90). Dieses Urteil ist im Lichte des einheitlichen europäischen Binnenmarktes zu sehen und berücksichtigt die Tatsache, daß das europäische Arzneimittelrecht weitgehend harmonisiert ist und eine gegenseitige Anerkennung der Berufsausbildungen für Arzt und Apotheker in der Gemeinschaft gegeben ist. Das EuGH-Urteil vom 8. April 1992 löst unmittelbare Rechtswirkungen aus und soll förmlich im 5. Änderungsgesetz in nationales Recht

umgesetzt werden. Schon jetzt dürfen folglich verschreibungspflichtige Arzneimittel durch Privatpersonen aus dem EG-Ausland für den eigenen Bedarf eingeführt werden (auch durch Postversand), ohne daß das von den Behörden beanstandet werden dürfte.

Von seiten der Überwachungsbehörden wird mitgeteilt, daß es gelegentlich schwierig ist, festzustellen, ob das durch Privatpersonen eingeführte Arzneimittel auch im Herkunftsland verkehrsfähig ist.

2.2.20.4 Einzeleinfuhr durch Apotheke (§ 73 Abs. 3 AMG)

Die Vorschrift nimmt solche nicht zugelassenen Arzneimittel von dem grundsätzlichen Einfuhrverbot aus, die im Herkunftsland in den Verkehr gebracht werden dürfen und von Apotheken im Einzelfall und in geringen Mengen auf ärztliche Verschreibung bestellt und abgegeben werden.

Die Frage, ob diese Ausnahmegesetzgebung, die den Import nicht zugelassener oder nicht registrierter Arzneimittel im Einzelfall begünstigen soll, auch auf die Einfuhr bereits zugelassener und registrierter Arzneimittel Anwendung findet, wird von der Bundesregierung bejaht. Es kollidiert nicht mit Sinn und Zweck dieser Vorschrift, wenn so verfahren wird. Aspekte der Arzneimittelsicherheit werden davon nicht berührt.

Dem mitgeteilten Versuch, die Ausnahmegesetzgebung zur Umgehung der Einfuhrvorschriften der §§ 72, 72a AMG in Anspruch zu nehmen, muß durch die Überwachung entgegengewirkt werden.

Es wird im übrigen auf die Ausführungen in Gliederungsnummer 2.1.10.3 dieses Berichts verwiesen.

2.2.20.5 Einfuhrbescheinigung (§ 73 Abs. 6 AMG)

Diese Vorschrift verlangt für die zollamtliche Abfertigung zum freien Verkehr in der Bundesrepublik Deutschland eine Bescheinigung der zuständigen Behörde, aus der sich ergibt, daß die betroffenen Arzneimittel zugelassen sind und der vorgeschriebene Vertriebsweg eingehalten wird.

Dieses an sich wirksame Instrument der Kontrolle des Arzneimittelverkehrs mußte mit Beginn des europäischen Binnenmarktes aufgegeben werden, weil ab diesem Zeitpunkt (1. Januar 1993) prinzipiell Kontrollen des Warenverkehrs an den Binnengrenzen nicht mehr zulässig sind. Dies ergibt sich aus Artikel 8a Satz 2 des EWG-Vertrages, wonach der Binnenmarkt einen Raum ohne Binnengrenzen umfaßt, in dem der freie Verkehr von Waren, Personen, Dienstleistungen und Kapital gemäß den Bestimmungen des Vertrages gewährleistet ist. Unabhängig von diesem Datum hat die EG-Kommission schon vorher die fragliche Vorschrift für unvereinbar mit Artikel 30 des EWG-Vertrages angesehen und die Bundesrepublik Deutschland mit einem Vertragsverletzungsverfahren überzogen.

In Übereinstimmung mit den für die Durchführung des Arzneimittelgesetzes und die Überwachung des Arzneimittelverkehrs zuständigen Bundesländern

hat die Bundesregierung der EG-Kommission mitgeteilt, daß die Vorschrift des § 73 Abs. 6 AMG ab dem 1. Januar 1993 außer Vollzug gesetzt wird. Über die Konsequenzen für die Überwachung des Arzneimittelverkehrs werden zwischen der Bundesregierung und den Bundesländern Gespräche geführt.

Im Zollverwaltungsgesetz wird die Einrichtung von mobilen Einsatzgruppen geregelt, die bei der Überwachung des Warenverkehrs tätig werden könnten. Ihr Einsatz kommt auch im Bereich der Arzneimittelüberwachung in Betracht. Zusätzlich könnte zur Kompensation der wegfallenden Einfuhrbescheinigung die Zollfahndung in Anspruch genommen werden.

Im Falle krimineller Praktiken im Arzneimittelverkehr werden zusätzlich die zuständigen Polizeibehörden eingeschaltet.

Im Referentenentwurf des 5. Änderungsgesetzes wird eine entsprechende Änderung des § 73 Abs. 6 AMG vorgeschlagen. Für Drittlandimporte bleibt die Vorschrift bestehen.

2.2.20.6 Dentalprodukte

Bestimmte Dentalprodukte wie Zahnfüllungswerkstoffe werden in der Bundesrepublik Deutschland als zulassungspflichtige Arzneimittel angesehen und bedürfen daher vor dem Inverkehrbringen der Zulassung durch das Bundesgesundheitsamt. Da im Ausland, auch im EG-Ausland, diese Produkte zu meist nicht als zulassungspflichtige Arzneimittel betrachtet werden, wird das deutsche Zulassungserfordernis als Handelshemmnis angesehen. Die EG-Kommission hat deshalb die Bundesrepublik Deutschland mit einem Vertragsverletzungsverfahren überzogen und verlangt, daß diese Produkte unter einfacheren Bedingungen verkehrsfähig sein sollen.

Die Bundesregierung hat gegenüber der EG-Kommission die rechtliche Einstufung der Zahnfüllungswerkstoffe in der Bundesrepublik Deutschland verteidigt. Diese Produkte fallen zur Zeit noch unter den weiten Arzneimittelbegriff der EG-Richtlinie 65/65/EWG, den der deutsche Gesetzgeber in das Arzneimittelgesetz übernommen hat (§ 2 Abs. 1 AMG).

Die Bundesregierung hält diesen Arzneimittelbegriff für sachgerecht und notwendig, um Grauzonen für Produktgruppen zu vermeiden, die ungeprüft und unkontrolliert eine Gefährdung für die Gesundheit von Mensch und Tier darstellen können. Die EG-Definition des Arzneimittelbegriffs ist im Arzneimittelgesetz korrekt umgesetzt. Der Europäische Gerichtshof hat mit seinem Urteil vom 20. Mai 1992 in der Rechtssache C-290/90 (Augenspüllösungen) festgestellt, daß in diesem Fall der Arzneimittelbegriff zutreffend angewendet worden ist.

Die Bundesregierung hat gegenüber der EG-Kommission zum Ausdruck gebracht, daß sie angesichts der Beratung der EG-Richtlinie für Medizinprodukte, die die Dentalprodukte erfaßt, bereit ist, eine Vorabregelung für diese Produktgruppe zu prüfen. Die Bundesregierung beabsichtigt, mit den Bun-

desländern eine Regelung zu treffen, mit der die Dentalprodukte bereits vor einer gesetzlichen Regelung unter den Voraussetzungen der Richtlinie in den Verkehr gebracht werden dürfen. Diese würden insoweit dann nicht mehr ausschließlich den Zulassungs- oder Nachzulassungsvorschriften des deutschen Arzneimittelrechts, sondern alternativ den Konformitätsbewertungsverfahren der EG-Richtlinie unterliegen. Die Bundesregierung erwartet, daß die EG-Kommission auf Grund dieses Entgegenkommens das Vertragsverletzungsverfahren einstellt (vgl. auch Gliederungsnummern 2.1.14.5, 2.2.19.2 dieses Berichts).

Mit dem beabsichtigten Verfahren bei den Dentalprodukten werden auch andere Probleme gelöst, die mitgeteilt worden sind. Wenn künftig die Dentalprodukte in der Europäischen Gemeinschaft gleich behandelt werden, bedarf es keiner Ausnahmenvorschrift mehr für sogenannte Retouren, d. h. für solche Dentalprodukte, die ohne deutsche Zulassung im Ausland vermarktet werden und im Falle von Reklamationen nicht rückimportiert werden dürfen, weil sie für den Geltungsbereich des deutschen Arzneimittelgesetzes nicht zugelassen sind.

Mit der Anwendung der EG-Richtlinie für Medizinprodukte wird auch das mitgeteilte Problem der Einfuhr solcher Produkte für Messen und Ausstellungen behoben sein. Artikel 4 Abs. 3 der Richtlinie sieht vor, daß das Ausstellen von Produkten, insbesondere auf Messen, Ausstellungen und Vorführungen, die nicht mit der Richtlinie in Einklang stehen, nicht behindert werden darf, sofern ein sichtbares Schild deutlich darauf hinweist, daß diese Produkte noch nicht in Verkehr gebracht sind. Eine solche Ausnahmenvorschrift sieht das Arzneimittelgesetz nicht vor.

2.2.21 Ausfuhrvorschriften

Der neu eingefügte § 73a AMG regelt in engen Grenzen die Ausfuhr solcher Arzneimittel, deren Inverkehrbringen im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes auf Grund der Vorschriften der §§ 5 und 8 AMG grundsätzlich verboten ist. Die Ausfuhr ist in solchen Fällen nur dann zulässig, wenn die zuständige Behörde des Bestimmungslandes die Einfuhr genehmigt hat. Aus der Einfuhrgenehmigung muß hervorgehen, daß der zuständigen Behörde des Bestimmungslandes die Versagungsgründe bekannt sind, die dem Inverkehrbringen im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes entgegenstehen.

Mit dieser Vorschrift hat die Ausfuhrpraxis mit dertartigen Arzneimitteln einen gesetzlich festgelegten engen Rahmen erhalten.

Nach Auskunft der Überwachungsbehörden werden die Ausfuhrvorschriften generell konsequent beachtet. Nur in Einzelfällen waren Maßnahmen erforderlich, um den gesetzlichen Anforderungen für die vorzulegende Einfuhrgenehmigung gerecht zu werden.

Der Weltverband der pharmazeutischen Industrie hat einen Verhaltenskodex für die Ausfuhr von Arzneimitteln, insbesondere in die Entwicklungsländer,

beschlossen. Dieser Kodex statuiert Verhaltensregeln für das Marketing und legt die Verantwortung des Konzerns für das Handeln der Tochtergesellschaften fest.

Seit dem 1. Januar 1993 hat die zuständige Behörde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers oder der Behörde des Bestimmungslandes ein Zertifikat entsprechend dem Zertifikatsystem der WHO auszustellen. Diese Regelung hat sich auf freiwilliger Basis schon früher bewährt.

2.2.22 Tierarzneimittel

Mit dem 4. Änderungsgesetz sind Vorschriften für Tierarzneimittel und Fütterungsarzneimittel in das Arzneimittelgesetz eingefügt worden, die bereits im wesentlichen den Regelungen der EG-Richtlinie 90/676/EWG vom 13. Dezember 1990 zur Änderung der Richtlinie 81/851/EWG zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel gerecht werden. Einige Regelungen dieser Richtlinie müssen noch umgesetzt werden (z. B. zum Verfalldatum). Dies ist im Rahmen des 5. Änderungsgesetzes beabsichtigt.

Das 4. Änderungsgesetz hat folgende Vorschriften eingefügt:

- Einschränkung der Herstellung von nach § 21 Abs. 2 Nr. 4 AMG zulassungsfreien verschreibungspflichtigen Tierarzneimitteln für Einzeltiere in Apotheken oder in tierärztlichen Hausapotheken (§ 21 Abs. 2a AMG),
- Bekanntmachung der angewendeten Rückstandsnachweisverfahren durch die zuständige Bundesoberbehörde (§ 23 Abs. 4 AMG),
- Sondervorschriften für die Verschreibung, Abgabe und Anwendung von Arzneimitteln durch Tierärzte (§§ 56a AMG),
- Zusätzliche Vorschriften zur klinischen Prüfung und Rückstandsprüfung bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen (§ 59 Abs. 2 und 3 AMG), und für Bezug und Abgabe von bestimmten Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen durch Tierärzte (§ 59a Abs. 2 AMG),
- Vorschriften zum Rückstandsnachweisverfahren (§ 59b AMG)
- Probenahme bei Tieren (§ 65 Abs. 1 Satz 2 AMG)
- Arzneimittelverkehr durch Tierärzte im kleinen Grenzverkehr (§ 73 Abs. 5 Satz 2 AMG)
- Nachweis der Grenzen für Rückstandskonzentrationen bei Tierarzneimitteln (Artikel 3, 4. Änderungsgesetz).

Nach den Erkenntnissen der betroffenen Fach- und Verkehrskreise, der Zulassungsbehörden und der Überwachungsbehörden der Bundesländer haben sich die Vorschriften grundsätzlich bewährt. Nachfolgend werden die wichtigsten mitgeteilten Problempunkte dargestellt.

2.2.22.1 Fütterungsarzneimittel, Vormischungen

Fütterungsarzneimittel sind u. a. als Arzneimittel definiert, die aus einem Mischfuttermittel und einer zugelassenen Arzneimittel-Vormischung hergestellt werden und die dazu bestimmt sind, zur Anwendung bei Tieren in den Verkehr gebracht zu werden (§ 4 Abs. 10 AMG). Die bloße Verbindung Futtermittel/Arzneimittel ist nicht als Herstellung eines Fütterungsarzneimittels in diesem Sinne anzusehen. Von seiten der Überwachungsbehörden der Bundesländer wird mitgeteilt, daß die Erfahrungen zeigen, daß entgegen den arzneimittelrechtlichen Bestimmungen diese unzulässige Herstellungsweise praktiziert wird.

Nach Auffassung der Bundesregierung muß durch die Überwachung sichergestellt werden, daß die arzneimittelrechtlichen Vorschriften eingehalten werden.

Zu Vormischungen wird aus dem Bereich der Überwachungsbehörden darauf aufmerksam gemacht, daß fiktiv zugelassenen Vormischungen besondere Aufmerksamkeit zu schenken ist. Die Nachzulassung solle beschleunigt erfolgen, weil viele Vormischungen auf Grund der Zusammensetzung, Anwendungsgebiete und Wartezeiten im Vergleich zu den Angaben in den Aufbereitungsmonographien der Kommission F als irreführend zu beurteilen seien. Es wird auch auf erhebliche Qualitätsunterschiede zwischen fiktiv zugelassenen und nach §§ 21 ff. AMG zugelassenen Vormischungen aufmerksam gemacht. Das Bundesgesundheitsamt wird bei der Nachzulassung auf diese Hinweise achten.

Es wird aus Fachkreisen empfohlen, daß die routinemäßig durchführbare Kontrollmethode (§ 23 Abs. 2 AMG) nicht nur in den Zulassungsunterlagen dokumentiert, sondern auch beim Fütterungsarzneimittelhersteller durch Kontrollen bestätigt wird. Die Bundesregierung prüft, ob im Rahmen einer Betriebsverordnung für die Herstellung von Fütterungsarzneimitteln dieser Vorschlag umgesetzt werden soll.

2.2.22.2 Verschreibungspflichtige Tierarzneimittel

Es ist von seiten der Überwachungsbehörden festgestellt worden, daß Tierhalter sich verschreibungspflichtige Tierarzneimittel für Tiere, die der Lebensmittelgewinnung dienen, ohne tierärztliche Verschreibung in Apotheken im benachbarten EG-Ausland beschaffen.

Hier muß die Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofes berücksichtigt werden, die die Privateinfuhr von Humanarzneimitteln zum persönlichen Gebrauch zuläßt. Hieraus könnten auch Rückschlüsse auf die Frage der Privateinfuhr von Tierarzneimitteln gezogen werden.

Unverzichtbar ist allerdings, daß die in den EG-Mitgliedstaaten bestehende Verschreibungspflicht beachtet wird. Eine Angleichung der Kriterien für die Verschreibungspflicht in der Gemeinschaft ist durch die Richtlinie 90/676/EWG zur Änderung der Tierarzneimittelrichtlinie erfolgt. Die Bundesregie-

rung strebt auf EG-Ebene an, daß die bisher vorliegende Liste der nicht verschreibungspflichtigen Tierarzneimittel durch ein Gemeinschaftsverzeichnis der verschreibungspflichtigen Stoffe ersetzt wird. Diese Liste wäre innergemeinschaftlich zu harmonisieren.

2.2.22.3 Kleiner Grenzverkehr

Tierärzte dürfen nach § 73 Abs. 5 AMG bei der Ausübung ihres Berufes im kleinen EG-Grenzverkehr hier nicht zugelassene Arzneimittel in kleinen Mengen mit sich führen, soweit vergleichbare Arzneimittel hier zugelassen sind. Dabei darf der Tierarzt diese Arzneimittel nur selber anwenden, nicht aber dem Tierhalter überlassen. Letzteres wird jedoch von den zuständigen Überwachungsbehörden immer wieder beobachtet.

Risiken für die Arzneimittelsicherheit dürften sich bei dieser Praxis dann nicht ergeben, wenn die Anwendung der Tierarzneimittel prinzipiell unter der Aufsicht des Tierarztes erfolgt. Im übrigen ist es Angelegenheit der zuständigen Behörden, eine rechtswidrige Praxis zu unterbinden.

2.2.22.4 Rückstandsnachweisverfahren

Von den Überwachungsbehörden eines Bundeslandes wird es für wünschenswert gehalten, daß die Analyseverfahren zum Rückstandsnachweis nicht nur dem Bundesgesundheitsamt, sondern auch den zuständigen lebensmittelchemischen Überwachungsbehörden mitgeteilt werden. Dadurch werde die Überprüfung von Lebensmitteln im Rahmen der Lebensmittelüberwachung erleichtert.

Nach Auffassung der Bundesregierung wird dieser Forderung dadurch Rechnung getragen, daß das Bundesgesundheitsamt nach § 23 Abs. 4 AMG die Rückstandsnachweisverfahren im Bundesgesundheitsblatt bekannt macht.

Die Tierarzneimittelhersteller weisen darauf hin, daß die EG-Verordnung Nr. 2377/90 (Höchstmengenverordnung) vom 26. Juni 1990 Änderungen gegenüber bereits vom Bundesgesundheitsamt festgelegten Nachweisgrenzen im Einzelfall erforderlich macht, die einen kostspieligen Aufwand zur Umarbeitung der bereits erstellten Unterlagen für Rückstandsnachweisverfahren nach sich gezogen haben.

Von seiten der Vormischungshersteller wird mitgeteilt, daß es in der fachlichen Abstimmung über die Rückstandsnachweisverfahren zwischen dem Bundesgesundheitsamt und den Herstellern Meinungsverschiedenheiten gegeben hat. Die Hersteller erwarten Durchführungsrichtlinien und Kontrollmethoden für derartige Verfahren und eine zügige Bearbeitung der eingereichten Unterlagen.

2.2.22.5 Ausnahme der Tierimpfstoffe vom Anwendungsbereich des Arzneimittelgesetzes

Nach § 80 Nr. 1 AMG findet das Arzneimittelgesetz u. a. keine Anwendung auf Tierimpfstoffe. Für diese

Arzneimittel gilt insbesondere die aufgrund des Tierseuchengesetzes erlassene Tierimpfstoffverordnung.

Die vollständige Ausgrenzung der Tierimpfstoffe aus dem Anwendungsbereich des Arzneimittelgesetzes wirkt im Hinblick auf das Deutsche Arzneibuch (§ 55 AMG) folgendes Problem auf: das Europäische Arzneibuch (Teilabkommen des Europarates, dem die Bundesrepublik beigetreten ist) beschreibt Anforderungen für Tierimpfstoffe in Monographien. Diese Monographien könnten nach § 55 Abs. 2 AMG in das Deutsche Arzneibuch übernommen werden, wenn § 80 Nr. 1 AMG entsprechend geändert und damit der Anwendungsbereich des Arzneimittelgesetzes insoweit auf Tierimpfstoffe erstreckt würde. Es käme auch eine entsprechende Ermächtigung im Tierseuchengesetz in Betracht. Welches der geeignete Regelungsort ist, wird zur Zeit fachlich geklärt.

2.2.23 Neue Anpassungsvorschriften für das Nachzulassungsverfahren

Mit Artikel 3 § 7 Abs. 3a AMNG sind neue Möglichkeiten zur Anpassung fiktiv zugelassener Arzneimittel an den Stand des Wissens, insbesondere an Monographien der Aufbereitungskommissionen nach § 25 Abs. 7 AMG oder Muster, geschaffen worden. Die Vorschriften haben zum Ziel, bereits im Zeitraum vor der sogenannten Nachzulassung die betroffenen Arzneimittel durch Anpassung an den Erkenntnisstand sicherer zu machen und die Nachzulassung durch das Bundesgesundheitsamt zu erleichtern.

Herauszuheben ist die Vorschrift des Artikel 3 § 7 Abs. 3a Nr. 5 AMNG, die vorsieht, daß eine Änderung des Arzneimittels auch in der Art der arzneilich wirksamen Bestandteile erfolgen kann, wenn das geänderte Arzneimittel u. a. innerhalb des gleichen Anwendungsbereichs und der gleichen Therapierichtung bleibt und insgesamt einer Aufbereitungsmonographie oder einem vom Bundesgesundheitsamt vorgelegten Muster für ein Arzneimittel angepaßt worden ist. Diese Vorschrift ist in besonderem Maße genutzt worden, weil sie die weitestgehende Änderungsmöglichkeit bietet. Sie soll aus zwei Gesichtspunkten beleuchtet werden:

- Praktikabilität
- Arzneimittelsicherheit.

2.2.23.1 Praktikabilität der Anpassungsvorschriften

Nach Mitteilung des Bundesgesundheitsamtes hat die Vorschrift zu einem erheblichen Arbeitsaufwand bei der Beurteilung der Änderungsanzeigen und der Nachzulassungsanträge, auf die sie sich beziehen, geführt. Das ergibt sich vor allem daraus, daß wiederholte Änderungen bereits erfolgte Bearbeitungen im Rahmen der Nachzulassung des Arzneimittels wertlos machen. Nach Beobachtungen des Amtes finden Anpassungen an Monographien häufig

nicht aus Sicherheitsaspekten, sondern aus reinen Marketing-Gesichtspunkten statt.

Die Bundesregierung ist der Auffassung, daß das „Herausändern“ aus bereits im Rahmen der Nachzulassung abgeschlossenen Bearbeitungsschritten, ohne daß dabei Sicherheitsaspekte erkennbar sind, zu Unsicherheit im Status des Arzneimittels und zu nicht zu rechtfertigender Verzögerung des Nachzulassungsverfahrens insgesamt führt. Die Bundesregierung hält es deshalb für notwendig, zeitliche Einschränkungen der Anpassungsmöglichkeiten vorzusehen. Dies wird im Referentenentwurf des 5. Änderungsgesetzes zur Diskussion gestellt.

2.2.23.2 Arzneimittelsicherheit der Anpassungsänderungen

Die Anpassung von Arzneimitteln an die Aufbereitungsergebnisse nach Artikel 3 § 7 Abs. 3a Nr. 5 AMNG erfolgte zum Teil auf der Basis von Aufbereitungsmonographien, die nicht vollständig das angepaßte Arzneimittel abdecken. Die Nachzulassungsvorschriften lassen aber eine Anpassung nur zu, wenn das angepaßte Arzneimittel insgesamt und damit vollständig der Aufbereitungsmonographie entspricht.

Auf diesen Umstand hat das Bundesgesundheitsamt in seiner 6. Bekanntmachung über die Verlängerung der Zulassungen nach Artikel 3 § 7 des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 23. Oktober 1990 hingewiesen. Damit wird zugleich verdeutlicht, daß es auch nicht zulässig ist, eine Anpassung nach Artikel 3 § 7 Abs. 3a Nr. 5 AMNG auf der Grundlage der Einzelmonographien zu den im angepaßten Arzneimittel enthaltenen arzneilich wirksamen Bestandteilen vorzunehmen.

Nach den Anpassungsvorschriften sind geänderte Arzneimittel so zu bezeichnen, daß sie deutlich von ihren Vorformen unterscheidbar sind, also die neue Identität des Arzneimittels aus seiner Bezeichnung ersichtlich wird. Eine solche Klarstellung ist aus Gründen der Anwendungssicherheit bei Ärzten, Apothekern und Patienten unerlässlich. Hinweise für eine klar unterscheidbare Bezeichnung gibt die Bekanntmachung des Bundesgesundheitsamtes über Hinweise und Empfehlungen zur Vermeidung von irreführenden Arzneimittelbezeichnungen vom 22. August 1991, die mit den Verbänden der pharmazeutischen Industrie abgesprochen worden ist. Es erscheint erforderlich, im Arzneimittelgesetz die Notwendigkeit hinreichend unterscheidungskräftiger Bezeichnungen zu verdeutlichen. Eine entsprechende Regelung wird im Referentenentwurf des 5. Änderungsgesetzes vorgeschlagen.

2.2.23.3 Wirksamkeitsnachweis in der Nachzulassung

Nach der geltenden Rechtslage ist die Nachzulassung zu versagen, wenn die therapeutische Wirksamkeit fehlt. Dies wird von der Zulassungsbehörde vor allem dann festzustellen sein, wenn in einer Aufbereitungsmonographie die vom pharmazeutischen Unternehmer in Anspruch genommene Indikation

nicht bestätigt worden ist. Diese Regelung weicht von der grundsätzlichen Gestaltung des Zulassungsverfahrens ab, nach der der pharmazeutische Unternehmer bei Antragstellung die Wirksamkeit nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu begründen hat. Die Regelung erleichtert den Inhabern fiktiver Zulassungen das Verfahren. Ziel war bei der Konzeption des Arzneimittelneuordnungsgesetzes, das wissenschaftliche Erkenntnismaterial zu Arzneimitteln, die bereits lange auf dem Markt waren, systematisch aufzubereiten, so daß nicht jeder pharmazeutische Unternehmer für sein Produkt den Wirksamkeitsnachweis einzeln zu führen hätte.

Da es sich um bereits lange angewandte und grundsätzlich bewährte Arzneimittel handelt, wurde zunächst bis zum Zeitpunkt der Durchführung des Nachzulassungsverfahrens davon ausgegangen, daß Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gegeben sind.

In diesem Zusammenhang hat der Stand der Aufbereitung gezeigt, daß sich das System der Erarbeitung von Monographien durch die jeweils zuständige Aufbereitungskommission bewährt hat und grundsätzlich zu einer sachgerechten Bewertung der Wirksamkeit der beurteilten Arzneimittel führt. Das Aufbereitungsverfahren gestaltet sich dabei als Zusammenwirken von Antragstellern, die eigene Dokumentationen hierfür zur Verfügung stellen, dem Bundesgesundheitsamt und den mit umfangreichem Sach- und Erfahrungswissen ausgestatteten Kommissionsmitgliedern. Die derart gewonnenen Erkenntnisse repräsentieren somit weitgehend den Stand aller verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse. Wenn auch der Stand der Aufbereitung noch nicht vollständig den Markt abdeckt, so haben die Erfahrungen doch gezeigt, daß das System der Aufbereitung zu sachgerechten Wirksamkeitsaussagen führt.

Es wird davon ausgegangen, daß für Arzneimittel, für die ein Antrag auf Nachzulassung gestellt wurde, die aber einen negativ monographierten Stoff enthalten, oder für die Indikationen beansprucht werden, die bisher nicht Gegenstand einer Aufbereitung waren, im eigenen unternehmerischen Interesse weiteres Erkenntnismaterial eingereicht werden kann. Auf diese Weise wäre entweder eine Revision der Monographie zu veranlassen oder ein begründetes Abweichen von der Monographie gemäß § 25 Abs. 7 Satz 5 AMG durch die Zulassungsbehörde zu ermöglichen.

Ist das in diesen Fällen eingereichte Material genügend aussagekräftig, kommt auch dieses Arzneimittel für eine Nachzulassung in Betracht.

Den Belangen der Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen wird in besonderem Maße durch diesen Arzneimittelgruppen entsprechenden Wirksamkeitsanforderungen Rechnung getragen.

Weiterhin sind für solche Arzneimittel, bei denen das Wissen aus einer langjährigen Anwendungserfahrung zu berücksichtigen ist, die jedoch aus pharmakologisch-toxikologischer Sicht eher als unauffällig zu bewerten sind, besondere Wirksamkeits-

nachweise vorgesehen. Hier ist im Rahmen des § 26 Abs. 2 AMG und der Arzneimittelprüfrichtlinie die Möglichkeit geschaffen worden, daß für diesen Arzneimittelkreis tradierte und dokumentierte Erfahrung als Erkenntnismaterial verwertet werden kann.

2.2.24 Traditionelle Anwendung freiverkäuflicher Arzneimittel

Mit der Überleitungsvorschrift des Artikel 3 § 11 Abs. 3 AMNG ist für fiktiv zugelassene freiverkäufliche Arzneimittel eine besondere Kennzeichnung eingeführt worden. Sie sieht vor, daß die traditionellen außerhalb der Apotheke freiverkäuflichen Arzneimittel nur mit folgenden Hinweisen in den Verkehr gebracht werden dürfen:

„Traditionell angewendet:

- a) zur Stärkung oder Kräftigung,
- b) zur Besserung des Befindens,
- c) zur Unterstützung der Organfunktion,
- d) zur Vorbeugung,
- e) als mild wirkendes Arzneimittel.“

Diese Kennzeichnungsvorschrift findet keine Anwendung, wenn es sich um nach § 25 Abs. 1 AMG zugelassene Arzneimittel handelt oder Indikationen angegeben werden, die sich im Rahmen einer Aufbereitungsmonographie (§ 25 Abs. 7 Satz 1 AMG) halten.

Die Absicht der Vorschrift ist es, die Verbraucher über die Besonderheiten dieser Arzneimittel und über die ihrer Anwendung zugrundeliegenden Erfahrungen zu informieren sowie ihre Einsatzgrenzen zu verdeutlichen. Die Angabe der genannten Hinweise ist auch nach der Nachzulassung möglich, wenn die Nachzulassungsentscheidung — ggf. auf der Grundlage von Monographien — solche Aussagen zuläßt.

Die Vorschrift wird von den Fach- und Verkehrskreisen überwiegend positiv eingeschätzt. Kritische Anmerkungen bestehen darin, daß

- ein Wettbewerbsvorteil gegenüber zugelassenen oder auf einer Aufbereitungsmonographie basierenden Arzneimitteln bestehe, weil der Hinweis „traditionell angewendet“ von den Verbrauchern als positiv aufgenommen werde, z. B. bei natürlichen Heilwässern,
- der Traditionsnachweis problematisch sein könne,
- die Bezeichnung „mild wirkendes Arzneimittel“ im Zusammenhang mit Arzneimitteln nicht tragbar sei,
- die Vorschrift dahingehend ergänzt werden sollte, daß auch die Zugrundelegung von Mustern des Bundesgesundheitsamtes die genannten Hinweise entbehrlich macht,
- auch die Zugrundelegung von Standardzulassungen gemäß § 36 AMG eine Ausnahme von der Angabe der genannten Hinweise nach sich ziehen müsse.

Während die drei ersten Anmerkungen eher allgemeine Meinungsäußerungen enthalten, werden in den beiden zuletzt aufgeführten Anmerkungen Vorschläge gemacht, denen weiter nachgegangen wird.

Eine grundsätzlichere Fragestellung ergibt sich daraus, daß es sich bei den durch den Zusatz „traditionell angewendet“ gekennzeichneten Arzneimitteln um Präparate handelt, die nach den Zulassungs- und Nachzulassungsvorschriften des Arzneimittelrechts wegen ihrer Besonderheiten eines Wirksamkeitsnachweises im Wege einer kontrollierten klinischen Prüfung nicht bedürfen. Das Bundesgesundheitsamt und die Aufbereitungskommission E (Phytotherapeutische Arzneimittel) haben die Vorstellung entwickelt, für die nachzuzulassenden Arzneimittel i. S. von § 44 Abs. 1 AMG einen ergänzenden Hinweis verbindlich zu machen, der auf den genannten Umstand aufmerksam macht. Hierin sehen die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen einen Ansatz für eine mögliche Diskriminierung, die auf die Besonderheiten der hier fraglichen Arzneimittel keine Rücksicht nimmt. Es wird auf § 26 Abs. 2 AMG und die Arzneimittelprüfrichtlinien vom 14. Dezember 1989 hingewiesen, die in Nr. 4 des Fünften Abschnitts vorsehen, daß für die hier fraglichen Arzneimittel auch tradierte und dokumentierte Erfahrung als Erkenntnismaterial verwertet werden kann. Dies muß in der Formulierung der Anwendungsgebiete erkennbar gemacht werden.

Die genannten Grundlagen für die Bewertung der hier angesprochenen freiverkäuflichen Arzneimittel tragen den Besonderheiten dieser Arzneimittel Rechnung. Da es sich um schwach wirksame, aus pharmakologisch-toxikologischer Sicht unauffällige Arzneimittel handelt, für die eine längere Anwendung in der Selbstmedikation geltend gemacht werden kann und bei denen Risiken nicht beobachtet worden sind, sind die Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis im Verhältnis zu den beanspruchten Indikationen nicht zu hoch anzusetzen. Andererseits lassen die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes keinen Zweifel daran, daß auch bei diesen Arzneimitteln die Wirksamkeit belegt sein muß. Sofern aus fachlichen Gesichtspunkten die Verkehrsfähigkeit dieser Arzneimittel nur durch einen Hinweis, wie er vom Bundesgesundheitsamt und der Kommission E beabsichtigt ist, vertretbar erscheint, wird das Bundesgesundheitsamt eine Formulierung erarbeiten, die der Arzneimittelsicherheit und den Besonderheiten der betroffenen Arzneimittel Rechnung trägt. Eine solche Formulierung wird derzeit entwickelt.

Zur Bewertung von nach § 44 Abs. 1 AMG frei verkäuflichen Phytopharmaka hat die Kommission E 1989 eine Stellungnahme zur Diskussion gestellt (Bundesgesundheitsblatt 3/89, Seite 122—123). Eine Arbeitsgruppe der Kommission E hat darüber hinaus für einzelne Arzneipflanzen in bestimmten Zubereitungen und Anwendungsarten dokumentierte, tradierte Anwendungsgebiete aufgelistet. Es handelt sich um 123 traditionell angewandte Drogen. Das Bundesgesundheitsamt wird diese Unterlagen im Rahmen der Nachzulassung zur Bewertung entsprechender Phytopharmaka berücksichtigen.

2.2.25 Rechtscharakter des Deutschen Arzneibuches (DAB)

Das Deutsche Arzneibuch ist eine Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln. Es ist aufgrund der Ermächtigung in § 55 Abs. 2 AMG als Rechtsverordnung erlassen worden und nach den jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnissen durch Rechtsverordnung zu ändern oder zu ergänzen. Die Rechtsverordnungen ergehen mit Zustimmung des Bundesrates.

Das Instrument der Rechtsverordnung zur Änderung und Ergänzung des Arzneibuches hat sich in der Vergangenheit als schwerfällig erwiesen. Für die häufigen Nachträge aufgrund der Monographien des Europäischen Arzneibuches ist eine zügige Umsetzung nicht gewährleistet.

Deshalb erscheint es erwägenswert, das Deutsche Arzneibuch nach dem Vorbild des Deutschen Lebensmittelbuches als amtliche Sammlung ohne den Verbindlichkeitsgrad einer Rechtsnorm zu gestalten. Den Anforderungen des Arzneibuches wird durch seinen Empfehlungs-Charakter ausreichend Rechnung getragen. Sachlich ist die Rechtsform der Rechtsverordnung nicht geboten.

Mit der Umstellung auf eine amtliche Sammlung würde auch der internationalen Entwicklung Rechnung getragen, weil im Rahmen des Europäischen Arzneibuches zunehmend Inhalte mit reinem Empfehlungscharakter verabschiedet werden. Die Bundesrepublik Deutschland würde sich im übrigen den anderen EG-Mitgliedstaaten anpassen, die ebenfalls ihre Arzneibücher als amtliche Sammlungen veröffentlichten und nicht als Rechtsverordnung erlassen.

Eine entsprechende Änderung des Arzneimittelgesetzes wird in dem Referentenentwurf des 5. Änderungsgesetzes vorgeschlagen.

2.2.26 Verfahrensregelungen in Verwaltungsvorschriften und Rechtsverordnungen

Erfahrungen bei der Erarbeitung von Verwaltungsvorschriften zu Arzneimittelprüfrichtlinien haben gezeigt, daß die fachlichen Anforderungen zur Prüfung von Arzneimitteln zunehmend auf internationaler Ebene vorbereitet und verbindlich vorgegeben werden. Die Beteiligung von Sachverständigen bei der Umsetzung derartiger Anforderungen in Verwaltungsvorschriften, wie es in § 26 Abs. 1 AMG vorgesehen ist (Anhörung von Sachverständigen), erscheint unter den genannten Umständen nicht mehr vertretbar. Die Sachverständigen haben in diesem Stadium praktisch keine Möglichkeit, auf den Inhalt der Verwaltungsvorschriften Einfluß zu nehmen. Es müssen Mechanismen entwickelt werden, die eine frühzeitige Mitwirkung des nationalen Sachverständigen bei der Vorbereitung sicherstellt.

Es könnte deshalb erwogen werden, von der Anhörung von Sachverständigen in den dargelegten Fällen abzusehen.

In § 26 Abs. 1 AMG ist festgelegt, daß die Verwaltungsvorschriften zu Arzneimittelprüfrichtlinien für zulassungspflichtige Arzneimittel vom Bundesminister mit Zustimmung des Bundesrates zu erlassen sind. Die Ermächtigungsvorschrift für den Erlass einer entsprechenden Verwaltungsvorschrift für die Registrierung homöopathischer Arzneimittel findet sich in § 82 Satz 2 AMG. Als allgemeine Ermächtigung für Verwaltungsvorschriften ist dort vorgesehen, daß nicht der Bundesminister, sondern die Bundesregierung mit Zustimmung des Bundesrates die Verwaltungsvorschrift zu erlassen hat, sofern sie sich — wie hier gegeben — an die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesgesundheitsamt) richtet. Die im Hinblick auf die Zulassung von Arzneimitteln sachgerechte Regelung könnte auch für die Registrierung homöopathischer Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

Im Anschluß an die vorstehende Überlegung liegt die Erwägung nahe vorzusehen, daß künftig generell alle allgemeinen Verwaltungsvorschriften, die sich an die Bundesoberbehörden richten (Bundesgesundheitsamt, Paul-Ehrlich-Institut), vom Bundesminister (mit Zustimmung des Bundesrates) und nicht von der Bundesregierung erlassen werden.

Rechtsverordnungen, mit denen ausschließlich EG-Recht umgesetzt wird, bedürfen nach § 83 Abs. 2 AMG nicht der Zustimmung des Bundesrates. Die Bundesregierung sieht es als zweckmäßig an, eine entsprechende Regelung auch für den Erlass allgemeiner Verwaltungsvorschriften (§ 82 AMG) vorzusehen.

2.3 Heilmittelwerbegesetz

Mit dem 4. Änderungsgesetz ist in § 4 des Gesetzes über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens (HWG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 18. Oktober 1978 eine neue Vorschrift für die Öffentlichkeitswerbung in audiovisuellen Medien aufgenommen worden. § 4 Abs. 5 HWG schreibt vor, daß nach einer Werbung in audiovisuellen Medien folgender Text einzublenden ist, der im Fernsehen vor neutralem Hintergrund gut lesbar wiederzugeben und gleichzeitig zu sprechen ist: „Zu Risiken und Nebenwirkungen lesen Sie die Packungsbeilage und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker“. Auf Grund dieses Hinweises können die sogenannten Pflichtangaben gemäß § 4 Abs. 1 HWG entfallen. Die Vorschrift hat zum Ziel, die Arzneimittelwerbung in Funk und Fernsehen von überdimensionierten Angabeverpflichtungen zu entlasten und gleichzeitig bei Patienten und Verbrauchern die für Arzneimittel angebrachte Aufmerksamkeit wachzurufen.

Die Vorschrift hat ein breites Echo gefunden. Der Signet-Charakter des Hinweises hat sich durchgesetzt. Die Reaktionen der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer sind gleichwohl unterschiedlich, weil die Vorschrift bei der großen Palette der Arzneimittel differenziert gesehen werden muß.

Folgende Gesichtspunkte sind hervorzuheben:

2.3.1 Fehlende Risiken und Nebenwirkungen

Der in § 4 Abs. 5 HWG vorgeschriebene Hinweis geht da fehl, wo er für die Werbung bei Arzneimitteln verlangt wird, für die keine Risiken und Nebenwirkungen bekannt sind. Es handelt sich im wesentlichen um freiverkäufliche Arzneimittel nach § 44 Abs. 1 AMG, die überwiegend in Selbstmedikation angewendet und außerhalb der Apotheken im übrigen Einzelhandel erworben werden. In diesen Fällen kann der allgemeine Hinweis zu Verunsicherungen führen, weil insofern keine Veranlassung besteht, den Arzt oder Apotheker zu Risiken und Nebenwirkungen zu befragen.

Die Bundesregierung hält diesen Einwand für beachtlich. Eine entsprechende Ausnahme von der Verpflichtung zur Angabe des allgemeinen Hinweises bei den genannten Arzneimitteln wird in dem Referentenentwurf des 5. Änderungsgesetzes vorgeschlagen.

2.3.2 Fehlende Packungsbeilage

Artikel 3 § 11 Abs. 2 AMNG sieht für fiktiv zugelassene Arzneimittel eine Übergangsregelung dahingehend vor, daß die Packungsbeilage nach § 11 AMG erst ein Jahr nach der ersten Verlängerung der Zulassung oder der Registrierung des Arzneimittel beigegeben werden muß. Darüber hinaus sieht auch § 11 Abs. 6 AMG einen Verzicht auf die Packungsbeilage bei solchen Arzneimitteln vor, die ohne äußere Umhüllung in den Verkehr gebracht werden (z. B. Heilwässer).

Soweit aufgrund dieser Vorschriften keine Packungsbeilage vorhanden ist, geht der Hinweis, zu Risiken und Nebenwirkungen die Packungsbeilage zu lesen, fehl.

Eine Ausnahme von der Verpflichtung, wie unter Gliederungsnummer 2.3.1 dargestellt, dürfte im wesentlichen eine sachgerechte Regelung auch für diese Fallgestaltung beinhalten.

2.3.3 Werbung bei Fachkreisen

Sofern Kassetten und Filme zur Werbung für Arzneimittel bei Fachkreisen bestimmt sind, ist der Hinweis, zu Risiken und Nebenwirkungen den Arzt oder Apotheker zu fragen, verzichtbar. Nach Auffassung der Bundesregierung ergibt sich aus Sinn und Zweck der Vorschrift, daß dieser Hinweis in solchen Fällen nicht gegeben werden muß. Die Vorschrift betrifft erkennbar die audiovisuelle Werbung in der Öffentlichkeit und kann nur dort ihre Wirkung entfalten. Gegenüber den Fachkreisen macht der allgemeine Hinweis keinen Sinn. Die Bundesregierung prüft, ob eine gesetzliche Regelung erforderlich ist, die klarstellende Bedeutung hätte.

2.3.4 Magazinsendungen

In sogenannten Magazinsendungen werden u. a. im Hinblick auf Arzneimittel mehrere Produkte hinter-

einander beworben (Werbeblock), so daß es in Verkehrskreisen als ausreichend angesehen wird, wenn der allgemeine Hinweis nur einmal am Ende des Werbeblocks eingeblendet wird.

Nach Auffassung der Bundesregierung verstößt es nicht gegen den Wortlaut und den Sinn und Zweck der Vorschrift, wenn so verfahren wird.

2.3.5 Erinnerungswerbung

Es wird in verschiedenen Stellungnahmen der Verbände der pharmazeutischen Industrie eine Klarstellung dahingehend erwartet, daß der allgemeine Hinweis nach § 4 Abs. 5 HWG im Falle der Erinnerungswerbung entfällt.

Die Bundesregierung teilt diese Auffassung. Auch hier wäre an eine klarstellende Regelung zu denken.

2.3.6 Kaufentscheidung des Verbrauchers

Von seiten der Verbraucher wird kritisch angemerkt, daß mit dem Verzicht auf die Pflichtangaben nach § 4 Abs. 1 HWG in der audiovisuellen Werbung die Kaufentscheidung des Patienten und Verbrauchers beeinflußt wird, bevor er von dem Arzt oder Apotheker oder durch die Kennzeichnung oder Packungsbeilage des Arzneimittels von den Risiken und Nebenwirkungen des Arzneimittels Kenntnis erlangt hat.

Die Bundesregierung unterschätzt diesen Einwand nicht, hält aber mangels Praktikabilität der Pflichtangaben in den audiovisuellen Medien die bestehende Rechtslage grundsätzlich für sachgerecht.

2.3.7 Ausdehnung der Regelung in § 4 Abs. 5 HWG auf Printmedien

Aus dem Bereich der pharmazeutischen Industrie und der Werbewirtschaft wird gefordert, die Verpflichtung der Angabe des allgemeinen Hinweises bei der Werbung für Arzneimittel in den audiovisuellen Medien nach § 4 Abs. 5 HWG unter Verzicht auf die Pflichtangaben auch auf die Printmedien auszudehnen. Folgende Argumente werden angeführt:

- Herbeiführung eines einheitlichen Bildes in allen Medien,
- Verstärkung des Signet-Effektes,
- Verpflichtung zur Gleichbehandlung aller Medien (Artikel 3 Grundgesetz),
- ein Großteil der Anzeigenleser erinnert sich nicht an die Pflichtangaben,
- die Pflichtangaben werden häufig nicht oder mißverstanden,
- das mit den Pflichtangaben verfolgte gesetzliche Ziel wird nicht erreicht,

— wegen Unverhältnismäßigkeit der Vorschrift sind Artikel 5 und Artikel 12 des Grundgesetzes verletzt,

— die EG-Richtlinie über die Werbung mit Arzneimitteln (92/28/EWG vom 31. März 1992) steht einer Übernahme des allgemeinen Hinweises in die Printmedien nicht entgegen.

Die genannten Gründe stützen sich auf ein kommunikationswissenschaftliches Gutachten von Prof. Kepplinger und auf ein juristisches Gutachten von Prof. Ricker (beide Mainz).

Die Bundesregierung hat die genannten Argumente geprüft und mit den Aspekten des Verbraucherschutzes abgewogen. Sie ist zu dem Ergebnis gekommen, daß durch die bestehenden Informationsquellen, wie Kennzeichnung auf der Arzneimittelverpackung, Packungsbeilage, Befragung von Arzt oder Apotheker, das Informationsbedürfnis der Verbraucher und Patienten hinreichend zufriedengestellt werden kann, so daß die alleinige Angabe des Hinweises gemäß § 4 Abs. 5 HWG auch bei der Arzneimittelwerbung in den Printmedien ausreichend erscheint. Eine entsprechende Änderung des Heilmittelwerbegesetzes wird im Referentenentwurf des 5. Änderungsgesetzes vorgeschlagen.

2.4 Einigungsvertrag und EG-Recht-Überleitungsverordnung

Wie in Gliederungsnummer 1.3.5 dieses Berichtes ausgeführt, ist mit den arzneimittelrechtlichen Vorschriften des Einigungsvertrages vom 31. August 1990 und mit den EG-Recht-Überleitungsverordnungen vom 28. September 1990 und vom 18. Dezember 1990 das Ziel verfolgt worden, die Herstellung von Arzneimitteln in den neuen Bundesländern auf einer neuen Rechtsgrundlage weiter zu ermöglichen und das Inverkehrbringen der bisher in der DDR verkehrsfähigen Arzneimittel im Gebiet der neuen Bundesländer weiter zu gewährleisten. Das Ziel konnte im wesentlichen erreicht werden. Hervorzuheben ist vor allem, daß die Arzneimittel der ehemaligen DDR in Übereinstimmung mit Artikel 19 des Einigungsvertrages durch die EG-Recht-Überleitungsverordnungen für das Gebiet der neuen Bundesländer fiktiv zugelassen wurden und in die Systematik von Aufbereitung und Nachzulassung des Alt-Arzneimittelmarktes der alten Bundesländer einbezogen worden sind. Dadurch ist der Übergang dieser Arzneimittel in das System der alten Bundesländer erleichtert worden. Es sind jedoch auf Grund der vorgefundenen Produktionsbedingungen und Verhältnisse in den neuen Bundesländern Probleme aufgetreten, die nachfolgend skizziert werden:

2.4.1 Kennzeichnungspflicht

Durch den Einigungsvertrag sind in der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) Übergangsvorschriften für die Herstellung, Prüfung, Kennzeichnung und Verpackung der Arzneimittel der ehemaligen DDR aufgenom-

men worden. In § 18 Abs. 4 der PharmBetrV ist festgelegt, daß die genannten Arzneimittel noch bis zum 31. Dezember 1991 ohne die nach der Verordnung geforderte Kennzeichnung in den Verkehr gebracht werden durften.

Es hat sich herausgestellt, daß die Erfüllung der Kennzeichnungspflicht bis zu dem genannten Datum in der Regel äußerst schwierig war. Der Verordnungsgeber hatte jedoch einen derart knappen Zeitraum vorgesehen, um den Belangen der Arzneimittelsicherheit und dem Schutz der Patienten und Verbraucher Rechnung zu tragen.

2.4.2 Pharmazeutische Dokumentation

Die pharmazeutischen Unternehmer in den neuen Bundesländern haben mit der Erstellung der pharmazeutischen Dokumentation für ihre Arzneimittel auf Grund teilweise notwendiger Änderungen der Arzneimittel terminliche Schwierigkeiten gehabt. Der ursprünglich vom Bundesgesundheitsamt vorgesehene Aufruf zum Einreichen der Dokumentation zum 1. Oktober 1991 (1. „Ost-Takt“) ist auf Grund mehrerer Gespräche aller Betroffenen auf den 1. Oktober 1992 vereinbart worden. Das Bundesgesundheitsamt hat sich auch bereit erklärt, die nachfolgenden „Ost-Takte“ aufzuteilen (nicht nur ein Takt) und die Planung darüber mit den Verbänden der pharmazeutischen Industrie abzustimmen (zu der Taktplanung des BGA vgl. Anlagen 12 und 13).

2.4.3 Angabe aller Inhaltsstoffe

Im Hinblick auf die Verpflichtung, bis zum 1. Januar 1992 die Angabe aller Inhaltsstoffe eines Arzneimittels in der Packungsbeilage nach § 11 AMG aufzunehmen, sind ebenfalls Probleme mitgeteilt worden. Auch hier ist der Grund darin zu sehen, daß Änderungen in der Zusammensetzung der betroffenen Arzneimittel notwendig wurden. Darüber hinaus wird auf den Umstand hingewiesen, daß die in den alten Bundesländern fiktiv zugelassenen Arzneimittel erst ein Jahr nach der Verlängerung der Zulassung (Nachzulassung) mit einer Packungsbeilage versehen sein müssen. Zur Vermeidung erheblicher Schwierigkeiten ist dann aber mit den Überwachungsbehörden der neuen Bundesländer vereinbart worden, eine Verlängerung der vorgesehenen Anpassung um ein Jahr auf den 1. Januar 1993 zu dulden.

2.4.4 Angabe des Verfalldatums

Soweit die Änderung der Zusammensetzung der Arzneimittel erfolgt ist, sind neue Stabilitätsuntersuchungen erforderlich geworden. Aus diesem Grunde ist folgendes pragmatisches Vorgehen vorgesehen:

Es wird ab dem 1. Januar 1992 ein vorhersehbares Verfalldatum auf der Grundlage der bisher vorliegenden Stabilitätsuntersuchungen akzeptiert. Sobald die Ergebnisse der regulären Stabilitätsuntersuchungen vorliegen, hat der pharmazeutische Unternehmer erforderlichenfalls entsprechend zu han-

deln. Bei einer Verkürzung der Haltbarkeitsdauer muß das Arzneimittel zurückgerufen werden. Bei einer Verlängerung ist eine entsprechende Anzeige beim Bundesgesundheitsamt notwendig.

2.4.5 Anpassungsmöglichkeiten

Für den Austausch arzneilich wirksamer Bestandteile auch bei Arzneimitteln der ehemaligen DDR steht die Anpassungsmöglichkeit nach Artikel 3 § 7 Abs. 3a Nr. 5 AMNG unter den dort bestimmten Voraussetzungen zur Verfügung. Betroffen sind etwa 10 bis 20 Stoffe. Es wird der Weg über Muster des Bundesgesundheitsamtes für die Stoffe und Stoffkombinationen für gangbar gehalten.

2.4.6 Gesundheitspflegemittel

Gesundheitspflegemittel waren in der ehemaligen DDR keine Arzneimittel. Zum Teil sind sie auf Grund der Vorschriften des Arzneimittelgesetzes Arzneimittel geworden. Wegen der deklarierten Indikationsangaben würden sie teilweise der Apothekenpflicht unterliegen.

Auch hier ist mit den Verbänden der pharmazeutischen Industrie ein praktikables Vorgehen vereinbart worden, das darin besteht, daß Gesundheitspflegemittel, die nicht auf Grund ihrer stofflichen Zusammensetzung der Apothekenpflicht unterliegen, durch Änderung bzw. Korrektur der Indikation für den Verkehr außerhalb der Apotheken freigegeben sind (vgl. § 44 Abs. 1 AMG).

2.4.7 Anwendungsbereich der EG-Recht-Überleitungsverordnung

Über den Anwendungsbereich der Vorschriften in § 4 der Anlage 3 Kapitel II Nr. 1 der EG-Recht-Überleitungsverordnung vom 18. Dezember 1990 hat es Klärungsbedarf im Hinblick auf die sogenannten Anweisungs-Arzneimittel der ehemaligen DDR gegeben. Dabei ging es um jene Arzneimittel, die auf der Grundlage der Anweisung des Ministeriums für Gesundheitswesen der ehemaligen DDR vom 7. Juni 1990 in der Zeit vom 8. Juni 1990 bis zum 2. Oktober 1990 für den Verkehr in der ehemaligen DDR zugelassen wurden. Diese Anweisung betraf Arzneimittel aus den alten Bundesländern, die auf diese Weise bereits vor der deutschen Einigung in dem Gebiet der ehemaligen DDR verkehrsfähig gemacht wurden.

Sinn und Zweck der eingangs genannten Vorschrift bestehen darin, daß die Anweisungszulassungen mit dem Wirksamwerden des Beitritts am 3. Oktober 1990 keine eigenständige Wirkung mehr entfalten sollten. Es handelte sich bei dieser Anweisungszulassung lediglich um eine Vertriebsgenehmigung, die inhaltlich das Inverkehrbringen des in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Arzneimittels in der ehemaligen DDR ermöglichen sollte und daher mit Wirksamwerden des Beitritts in der bestehenden Zulassung für die alten Bundesländer aufging. Diese Auffassung hat das Bundesgesundheits-

amt in seiner im Bundesanzeiger veröffentlichten Bekanntmachung über die Zurückweisung von Anträgen auf Verlängerung der Zulassung nach § 4 der Anlage 3 Kapitel II Nr. 1 der EG-Recht-Überleitungsverordnung vom 25. Mai 1992 begründet.

2.4.8 Rechtsfragen zur Gültigkeit der EG-Recht-Überleitungsverordnung

In Wettbewerbsprozessen sind Zweifel an der Wirksamkeit der arzneimittelrechtlichen Vorschriften der EG-Recht-Überleitungsverordnung geäußert worden. Die Rechtsprechung ist in dieser Frage uneinheitlich. Es geht um die der Verordnung zugrunde liegende Ermächtigung in Artikel 4 des Einigungsvertragsgesetzes, nach der die Bundesregierung in Ausübung von Ermächtigungen des Rates der Europäischen Gemeinschaften oder gemäß entsprechenden Rechtsakten der Europäischen Gemeinschaften die Anwendung und Durchführung des europäischen Gemeinschaftsrechts oder des aufgrund dieses Rechts ergangenen Bundesrechts im Beitrittsgebiet zeitweise aufschieben kann. Dem liegt eine Regelung des Gemeinschaftsrechts (Artikel 1 der Richtlinie des Rates 90/657/EWG, vgl. Anlage III) zugrunde, die die Bundesrepublik Deutschland ermächtigt, im Gebiet der ehemaligen DDR die geltenden Rechtsvorschriften für die Erzeugnisse beizubehalten, die dort hergestellt wurden und werden. Insbesondere sind die Bestimmungen der Richtlinien 75/319/EWG und 81/851/EWG (vgl. Anlage III) mit Ausnahme des Kapitels IV bzw. V (Herstellung und Einfuhr mit Herkunft aus Drittländern) schrittweise auf die auf Grund früherer DDR-Vorschriften in den Verkehr gebrachten Arzneispezialitäten anzuwenden, so daß bis spätestens 31. Dezember 1995 alle Arzneispezialitäten angepaßt sind. Die Vorschriften über Herstellung und Einfuhr waren bis zum 31. Dezember 1992 zur Anwendung zu bringen. Zwei Gerichte (LG Berlin, LG Düsseldorf) gehen davon aus, daß mit den Regelungen der EG-Recht-Überleitungsverordnung über die Verkehrsfähigkeit von außerhalb der neuen Bundesländer hergestellten Arzneimitteln und über die Verkehrsfähigkeit von „DDR-Arzneimitteln“ in den alten Bundesländern die Verordnungsermächtigung überschritten worden sei mit der Folge einer Teilnichtigkeit der Verordnung. Das OLG Karlsruhe hat demgegenüber die Verordnung als formell gültiges Bundesrecht angesehen und es dahingestellt sein lassen, ob die hier einschlägige Vorschrift in § 4 der Anlage 3 Kapitel II Nr. 1 der EG-Recht-Überleitungsverordnung auf einer hinreichenden Rechtsgrundlage beruht.

Nach Auffassung der Bundesregierung ist die Verordnung wirksam. Die Ermächtigung im Einigungsvertragsgesetz wurde mit ihr nicht überschritten, weil die genannte Beschränkung der Verkehrsfähigkeit nur für die in der ehemaligen DDR hergestellten Produkte sowie die Beschränkung der Verkehrsfähigkeit auf die neuen Länder nur für solche Produkte gelten, die dem Gemeinschaftsrecht nicht entsprechen.

Die Bundesregierung geht davon aus, daß die von der zuständigen Behörde der ehemaligen DDR erteilte Zulassung materiell mit der nach dem Gemeinschaftsrecht erteilten Zulassung im wesentlichen gleichwertig ist. Das ergibt sich daraus, daß im Arzneimittelgesetz der ehemaligen DDR und in den entsprechenden Durchführungsbestimmungen ein Zulassungsverfahren vorgesehen war, in dem mit vergleichbaren Unterlagen die Arzneimittel auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüft wurden.

Abweichungen vom Gemeinschaftsrecht ergaben sich (teilweise) im Hinblick auf die Einhaltung der GMP-Bestimmungen. Deshalb wurde unter Inanspruchnahme der Ermächtigung in Artikel 4 des Einigungsvertragsgesetzes die Regelung über die Verkehrsfähigkeit der Produkte in § 4 der Anlage 3 Kapitel II Nr. 1 der EG-Recht-Überleitungsverordnung aufgenommen. Die Aussage über die Verkehrsfähigkeit in den alten Bundesländern bei GMP-gerechter Herstellung ist somit nicht konstitutiv, sondern deklaratorisch zu verstehen. Es handelt sich nicht um eine unzulässige Sonderbehandlung der Arzneimittel der ehemaligen DDR, sondern um eine Gleichbehandlung mit den Arzneimitteln aus den alten Bundesländern beim Vorliegen gleicher Voraussetzungen.

Im Hinblick auf die materielle Gleichwertigkeit der Arzneimittel der ehemaligen DDR ist ein Nachzulassungsverfahren aus der Sicht des Gemeinschaftsrechts nicht vorgeschrieben. Anpassungen an die (neuen) arzneimittelrechtlichen Vorschriften sind insbesondere bereits im Rahmen der Anwendung der Vorschriften über Kennzeichnung und Packungsbeilage vollzogen worden. Die Anwendung des Nachzulassungsverfahrens entsprechend dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts, die wegen des Sachzusammenhangs in der EG-Recht-Überleitungsverordnung geregelt wurde, erfolgt aus Gründen der Homogenität des deutschen Marktes (Gewährleistung gleicher Maßstäbe, insbesondere Anwendung der Aufbereitungsmonographien).

2.4.9 Befristete Ausnahmen

Der mit dem Einigungsvertrag eingefügte § 18 Abs. 5 PharmBetrV sieht vor, daß Betriebsräume und Einrichtungen pharmazeutischer Unternehmen in den neuen Bundesländern grundsätzlich bis zum 31. Dezember 1992 den Vorschriften der Verordnung entsprechen müssen. Die zuständige Behörde kann darüber hinaus befristete Ausnahmen zulassen, wenn ein wichtiger Grund vorliegt.

Ab dem 1. Januar 1993 ist die Vorschrift in § 4 Abs. 1 Satz 2 der Anlage 3 Kapitel II Nr. 1 der EG-Recht-Überleitungsverordnung bedeutungslos geworden, wonach die zunächst nur in den neuen Bundesländern verkehrsfähigen Arzneimittel auch in den alten Bundesländern in den Verkehr gebracht werden durften, wenn die zuständige Behörde durch ein entsprechendes Zertifikat bestätigt hat, daß die Arzneimittel GMP-gerecht hergestellt werden. Solche Zertifikate brauchen jetzt nicht mehr erteilt zu werden.

Die Bekanntmachung entsprechend hergestellter Arzneimittel im Bundesanzeiger entfällt.

Insgesamt hat der Bundesminister für Gesundheit 15 Bekanntmachungen dieser Art veröffentlicht, von denen 740 Arzneimittel erfaßt werden. Hierdurch kommt zum Ausdruck, daß die pharmazeutische Industrie erhebliche Anstrengungen vor allem in den Bereichen Fortbildung und Investitionen unternommen hat, um im Rahmen der vorgegebenen Fristen internationalen Standard für die ordnungsgemäße Herstellung der Arzneimittel der ehemaligen DDR zu erreichen.

Die Ausnahmenvorschrift in § 18 Abs. 5 Satz 2 PharmBetrV erlaubt es, das Weiterbestehen der Herstellungserlaubnis durch Ausnahmen zuzulassen. Durch eine praktikable Handhabung der Vorschrift soll den Schwierigkeiten der pharmazeutischen Unternehmen in den neuen Bundesländern im Hinblick auf die Anpassung der Produktion an die GMP-Erfordernisse Rechnung getragen werden. Solche befristete Ausnahmen berechtigen — ggfls. mit Auflagen — zum Inverkehrbringen der unter diesen Umständen hergestellten Arzneimittel im gesamten Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes.

3. Zusammenfassung und Schlußbemerkungen

Der vorliegende Bericht gibt eine Einschätzung zur Arzneimittelsicherheit in der Bundesrepublik Deutschland, stellt die Situation von Zulassung und Nachzulassung im vereinigten Deutschland dar, erläutert den Stand der Entwicklung des Arzneimittelrechts im Gebiet der Europäischen Gemeinschaften und faßt die Erfahrungen mit einer Vielzahl von Regelungen des 2., 3. und 4. Änderungsgesetzes zum Arzneimittelgesetz sowie des Einigungsvertrages und der EG-Recht-Überleitungsverordnung vom Dezember 1990 für das Inverkehrbringen der Arzneimittel der ehemaligen DDR zusammen.

Wie bereits eingangs des Berichts im Rahmen der allgemeinen Beurteilung der genannten gesetzlichen Regelungen ausgeführt (Gliederungsnummer 1.3), haben diese sich grundsätzlich bewährt. Gleichwohl enthält der Bericht Hinweise und Vorschläge für Weiterentwicklungen im Arzneimittelrecht, die dem wissenschaftlichen Kenntnisstand, administrativen Erfordernissen und der EG-Rechtsharmonisierung Rechnung tragen.

Die Hinweise und Vorschläge werden wie folgt zusammengefaßt:

- Grundsätzliche Zulassungspflicht für homöopathische Arzneimittel zur parenteralen Anwendung (z.B. Ampullen) — Gliederungsnummer 1.3.6 —; 5. Änderungsgesetz
- Änderung der Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln durch das Bundesgesundheitsamt vom 20. Juni 1990 (Gliederungsnummer 1.3.4).
- Änderung der Vorschriften zur Angabe des Verfalldatums bei Human- und Tierarzneimitteln und bei ärztlichen Einmalinstrumenten aufgrund der EG-Rechtsharmonisierung (Gliederungsnummer 2.1.2) — 5. Änderungsgesetz
- Herauslösung der Medizinprodukte (z.B. ärztliche Einmalinstrumente, Dentalprodukte) aus dem Arzneimittelgesetz und Übernahme in ein künftiges Medizinproduktegesetz aufgrund der EG-Rechtsharmonisierung (Gliederungsnummern 2.1.1, 2.1.14, 2.2.19.2, 2.2.20.6)

- Klarstellung des Verhältnisses von zusätzlichen Angaben in der Packungsbeilage, die der Gesundheitsaufklärung und der Erläuterung von Fachbegriffen dienen, und den Angaben mit Werbecharakter, die nach § 10 Abs. 1 Heilmittelwerbe-gesetz bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln verboten sind (Gliederungsnummer 2.1.3.1) — 5. Änderungsgesetz
- Berücksichtigung der Zahnärzte als Leiter der klinischen Prüfung von zahnärztlichen Werkstoffen im künftigen Medizinproduktegesetz (Gliederungsnummer 2.1.6.2)
- Anhebung der Höchstbeträge für die Probandenversicherung nach § 40 Abs. 3 AMG und für die Versicherung von Arzneimittelschäden (§ 88 AMG) — Gliederungsnummer 2.1.6.7; 5. Änderungsgesetz
- Regelung einer vereinfachten Abgabe von Arzneimitteln durch die Apotheke im Rahmen des § 73 Abs. 3 AMG (Gliederungsnummer 2.1.10.3) — 5. Änderungsgesetz
- Aufhebung der Vorschriften des Artikel 3 § 7a AMNG (Gliederungsnummer 2.2.1)
- Regelung einer Anzeigepflicht bei Wirkstoffherstellung (Gliederungsnummer 2.2.2.4) — 5. Änderungsgesetz
- Änderung der Kennzeichnungsvorschriften in § 10 AMG für kleine Behältnisse und Blisterverpackungen und zur Angabe aller Bestandteile bei bestimmten Arzneimitteln aufgrund der EG-Rechtsharmonisierung (Gliederungsnummern 2.1.14.2, 2.2.4) — 5. Änderungsgesetz
- Modifizierung der Zweitantragsteller-Regelung in § 24a AMG zur Vereinfachung des Verwaltungsvollzuges durch die Zulassungsbehörde (Gliederungsnummer 2.2.8) — 5. Änderungsgesetz
- Nichtbeachtung von Entscheidungen des EG-Ministerrates oder der EG-Kommission als Versagungsgrund bei der Zulassung von Arzneimitteln (Gliederungsnummer 2.2.10.2)

- Ermöglichung der Einfuhr verschreibungspflichtiger Arzneimittel durch Privatpersonen zum persönlichen Bedarf aufgrund der Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofes (Gliederungsnummer 2.2.20.3) — 5. Änderungsgesetz
 - Wegfall der Einfuhrbescheinigung nach § 73 Abs. 6 AMG für EG- und ggf. EWR-Importe aufgrund des EG-Rechts (Artikel 8a EWG-Vertrag) — Gliederungsnummer 2.2.20.5; — 5. Änderungsgesetz
 - Änderung der Ausnahmevorschrift in § 80 Nr. 1 AMG für Tierimpfstoffe zur Ermöglichung der Übernahme der europäischen Monographien für Tierimpfstoffe in das Deutsche Arzneibuch (Gliederungsnummer 2.2.22.5)
 - Zeitliche Einschränkung der Änderungsmöglichkeiten in den Anpassungsvorschriften des Artikel 3 § 7 Abs. 3a AMNG, um den Prozeß der Nachzulassung zu beschleunigen (Gliederungsnummer 2.2.23.1) — 5. Änderungsgesetz
 - Klarstellende Regelung zur eindeutig unterscheidbaren Bezeichnung der nach Artikel 3 § 7 Abs. 3a AMNG geänderten Arzneimittel (Gliederungsnummer 2.2.23.2) — 5. Änderungsgesetz
 - Umstellung des Rechtscharakters des Deutschen Arzneibuches von einer Rechtsverordnung auf Empfehlungscharakter (Gliederungsnummer 2.2.25) — 5. Änderungsgesetz
 - Verzicht auf die Anhörung von Sachverständigen bei Umsetzung verbindlicher internationaler Rechtsetzungsakte in Rechtsverordnungen oder Verwaltungsvorschriften (Gliederungsnummer 2.2.26)
 - Erlaß von Verwaltungsvorschriften, die sich an die Bundesoberbehörden richten, künftig nur noch durch den Bundesminister (nicht Bundesregierung) und Verzicht auf Zustimmungsbedürftigkeit durch den Bundesrat bei Verwaltungsvorschriften, die ausschließlich EG-Recht umsetzen (wie bei Rechtsverordnungen) — Gliederungsnummer 2.2.26 —
 - Verzicht auf den Hinweis, zu Risiken und Nebenwirkungen die Packungsbeilage zu lesen (§ 4 Abs. 5 Heilmittelwerbegesetz), bei audio-visueller Werbung für freiverkäufliche Arzneimittel, bei denen keine Risiken bekannt sind (Gliederungsnummern 2.3.1, 2.3.2) — 5. Änderungsgesetz
 - Verzicht auf den Hinweis nach § 4 Abs. 5 Heilmittelwerbegesetz in audio-visueller Werbung speziell bei Fachkreisen (Gliederungsnummer 2.3.3)
 - Klarstellende Regelung zum Wegfall des Hinweises nach § 4 Abs. 5 Heilmittelwerbegesetz bei audio-visueller Erinnerungswerbung (Gliederungsnummer 2.3.5).
 - Regelung der Angabe des Hinweises nach § 4 Abs. 5 Heilmittelwerbegesetz auch bei Arzneimittelwerbung in den Printmedien unter Verzicht auf die Pflichtangaben nach § 4 Abs. 1 Heilmittelwerbegesetz (Gliederungsnummer 2.3.7) — 5. Änderungsgesetz.
- Zu einigen Vorschriften des Arzneimittelgesetzes liegen noch keine Erfahrungen vor, weil sie noch nicht in Kraft getreten sind. Dies betrifft z. B. die Durchführung der Überwachung der Wirkstoffe (außer den gentechnologisch hergestellten) nach § 64 AMG sowie die Zertifikatregelung für Wirkstoffe nach § 72a AMG, die erst zum 1. Januar 1994 wirksam werden. Die Vorschrift des § 73a Abs. 2 AMG ist erst am 1. Januar 1993 in Kraft getreten (Zertifikate für die Ausfuhr).
- Die Bundesregierung wird die Entwicklung des Arzneimittelmarktes in den neuen Bundesländern, der ab dem 1. Januar 1993 weitgehend den Herstellungsbedingungen in den alten Bundesländern angepaßt ist, genau beobachten. Auch wird der Prozeß der Nachzulassung der ehemaligen DDR-Arzneimittel weiterhin von besonderem Interesse sein.
- Die Bundesregierung wird außerdem sehr sorgfältig die Entwicklung des europäischen Arzneimittelmarktes nach Verwirklichung des EG-Binnenmarktes am 1. Januar 1993 verfolgen. Ggf. wird sie Initiativen ergreifen, um eine Fortentwicklung des EG-Rechts im Arzneimittelbereich zu ermöglichen (z. B. bei den homöopathischen Arzneimitteln). Nach Einschätzung der Bundesregierung bietet der europäische Binnenmarkt gerade für die deutschen Arzneimittel günstige Entfaltungschancen, weil das Angebot vielfältig ist und die Produkte den hohen Anforderungen an die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität entsprechen.

Bundesrat**zu Drucksache 302/86**

27. 06. 86

G

Beschluß**des Deutschen Bundestages****zum Zweiten Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes**

Der Deutsche Bundestag hat in seiner 225. Sitzung am 26. Juni 1986 zu dem von ihm verabschiedeten Zweiten Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes — Drucksachen 10/5112, 10/5732 — den anliegenden Entschließungsantrag in Drucksache 10/5732 — Nummer 4 der Beschlußempfehlung — angenommen.

Mit der Verabschiedung der Zweiten Novelle zum Arzneimittelgesetz ist ein weiterer Schritt zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit eingeleitet worden. In diesem für die Gesundheitspolitik bedeutsamen Bereich ist es geboten, die Anwendung und Durchführung der neuen Vorschriften ständig zu beobachten, um sicherzustellen, daß die getroffenen Regelungen mit der Entwicklung in Wissenschaft und Technik Schritt halten.

I. Der Deutsche Bundestag hatte bei der Verabschiedung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts im Jahre 1976 die Bundesregierung gebeten, bis spätestens 1981 einen Bericht über die Erfahrungen mit dieser Neuordnung zu erstatten. Der aufgrund dieses Beschlusses vorgelegte Bericht der Bundesregierung, der die Auswirkungen der wichtigsten Gesetzesänderungen eingehend untersuchte, war Anlaß zur jetzt zu verabschiedenden Gesetzesnovelle. Auch sie bringt wiederum wesentliche Neuerungen im Arzneimittelrecht; es ist daher geboten, die hierbei gewonnenen Erfahrungen abermals durch den Gesetzgeber zu prüfen. Der Bundestag fordert daher die Bundesregierung auf, ihm über die Auswirkungen des Zweiten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes bis zum 31. März 1991 zu berichten.

II. Der Deutsche Bundestag hat bei der Verabschiedung des Gesetzes zur Neuordnung des

Arzneimittelrechts im Jahre 1976 zum Ausdruck gebracht, daß auf dem Gebiet der Arzneimitteltherapie mehrere Therapierichtungen nebeneinander bestehen, die von unterschiedlichen theoretischen Denkansätzen und wissenschaftlichen Methoden ausgehen. Er hat weiterhin bekundet, daß es nicht Aufgabe des Gesetzgebers sei, durch die einseitige Festlegung bestimmter Methoden für den Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels eine der miteinander konkurrierenden Therapierichtungen in den Rang eines allgemein verbindlichen „Standes der wissenschaftlichen Erkenntnis“ und damit zum ausschließlichen Maßstab für die Zulassung eines Arzneimittels zu erheben. Die Zielsetzung war, daß sich im Zulassungsbereich der in der Arzneimitteltherapie vorhandene Wissenschaftspluralismus deutlich widerspiegeln muß.

An diesem Ziel wird unverändert festgehalten.

Von dieser Zielsetzung ausgehend, fordert der Deutsche Bundestag die Bundesregierung auf,

- a) bei der Berufung der Mitglieder der Transparenzkommission aus der Ärzteschaft und seitens der Hersteller die besonderen Therapierichtungen angemessen zu berücksichtigen,
- b) die nach § 39 d des Entwurfes eines Zweiten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes zu erlassende Rechtsverordnung für die Transparenzkommission so zu gestalten, daß Expertengruppen für die besonderen Therapierichtungen vorgesehen werden, die der Transparenzkommission zurarbeiten.

Für die Berufung der Mitglieder dieser Expertengruppen soll § 25 Abs. 6 Sätze 4—6

und Abs. 7 Satz 2 entsprechende Anwendung finden.

- III. Der Deutsche Bundestag fordert die Bundesregierung auf, beim Prozeß von Aufbereitung und Nachzulassung des Marktes der als zugelassen geltenden Arzneimittel festzustellen, ob und in welchem Umfange sich hieraus unvertretbare Auswirkungen, z.B. für Arzneimittel mit vorbeugender Wirkung oder Phytotherapeutika, ergeben. Ein entsprechender Erfahrungsbericht ist dem Deutschen Bundestag unabhängig vom Bericht zu I. bis zum 1. Januar 1989 vorzulegen.
- IV. Der Deutsche Bundestag ersucht die Bundesregierung, in ihrem Bericht zu I. die weitere Entwicklung der Werbung und des Verbrauchs von nicht rezeptpflichtigen Arzneimitteln darzulegen und die Wirksamkeit von Maßnahmen der freiwilligen Selbstkontrolle mit einzubeziehen.
- V. Ein Ausufern der Abgabe von Arzneimitteln auf dem Wege der Selbstbedienung ist nicht wünschenswert. Der Deutsche Bundestag fordert daher die Bundesregierung auf, die weitere Entwicklung der Abgabe von Arzneimitteln in Selbstbedienung sorgsam zu beobachten und in ihrem Bericht zu I. zu behandeln.
- VI. Der Deutsche Bundestag hält den einheitlichen Apothekenabgabepreis als Festpreis aus gesundheitspolitischen Gründen für unverzichtbar. Er fordert daher die Bundesregierung auf, dies durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen.
- VII. Der Deutsche Bundestag fordert die Bundesregierung auf, die Entwicklung bei der Abgabe von Arzneimittelmustern aufgrund der neuen Regelung zu beobachten um gegebenenfalls bei mißbräuchlicher Anwendung entsprechende Maßnahmen zu veranlassen.

Bundesrat**zu Drucksache 201/90**

16. 03. 90

G

**Beschluß
des Deutschen Bundestages****zum Vierten Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes**

Der Deutsche Bundestag hat in seiner 199. Sitzung am 7. März 1990 zu dem von ihm verabschiedeten Vierten Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes — Drucksachen 11/5373, 11/6283, 11/6575 —

- a) die nachstehende EntschlieÙung in Drucksache 11/6283 — Nummer II. der BeschluÙempfehlung — und
- b) den nachstehenden EntschlieÙungsantrag in Drucksache 11/6590

angenommen:

- a) 1. Die Bundesregierung wird aufgefordert sicherzustellen, daß bei der Behandlung von Arzneimitteln der Organotherapeutika in den indikationsbezogen arbeitenden Aufbereitungskommissionen mindestens zwei stimmberechtigte Personen mitwirken, die aus dem Bereich der Organotherapie zu benennen sind.
2. Der Deutsche Bundestag sieht es als unbedingt notwendig an, daß der beim Arzneimittelinstitut des Bundesgesundheitsamtes durch den unerwartet hohen Eingang von Zulassungsanträgen entstandene Antragsstau so schnell wie möglich abgebaut wird. Bis 1993 muß erreicht werden, daß die gesetzlichen Zulassungsfrieten wieder eingehalten werden können.
3. Die mit dem Dritten Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes und aufgrund der Vorschläge des Bundesbeauftragten für Wirtschaftlichkeit in der Verwaltung getroffenen Maßnahmen, die durch das vorliegende Gesetz weiter ergänzt werden, reichen dafür allein nicht aus.
4. Der Deutsche Bundestag fordert die Bundesregierung auf, unverzüglich die notwendigen organisatorischen und infrastrukturellen Maßnahmen im Bundesgesundheitsamt zu veranlassen, damit eine zügige und reibungslose Bearbeitung aller Zulassungsanträge und Registrierungen gewährleistet wird. Zusätzlich sind die Voraussetzungen dafür zu schaffen, daß die notwendige Verstärkung der Personalausstattung und der Infrastruktur des Bundesgesundheitsamtes vorgenommen werden kann. Er ist der Auffassung, daß dafür alle haushaltsrechtlich gegebenen Möglichkeiten schon im Laufe des Jahres 1990 ausgeschöpft werden müssen.
5. Die Kosten der Arzneimittelzulassung einschließlich leistungsgerechter Entgelte der Sachverständigen sind nach dem Prinzip der Kostendeckung durch die Gebühren in vollem Umfang aufzubringen. Die Bundesregierung wird aufgefordert, nötigenfalls eine entsprechende Änderung der Kostenordnung unverzüglich vorzulegen.
- b) Die Bundesregierung wird aufgefordert, bei der Erstellung von EG-Richtlinien und -Verordnungen sowie bei deren Umsetzung zu bewirken, daß der naturheilkundliche Arzneimittelschatz voll erhalten bleibt.

Anlage 3

Stand der Bearbeitung der Zulassungsanträge

	Anträge gesamt	Unbearbeitete bzw. nach Vorprüfung nicht verteilt	1. Phase	Beim Antragsteller	2. (u.w.) Phasen
Neue Stoffe					
a) nationale	716	129	253	63	271
b) EG	159	—	←	159	→
Bekannte Stoffe					
a) nationale	4675	785	2529	790	571
b) EG	224	—	←	224	→
	*) 5774	914	2782	1236	841

*) ohne Arzneimittel entsprechend AMRadV und den Radiopharmazeutika.

Anlage 4

Zulassungs-/Registrierungsanträge
Antragseingänge

1992	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez	Σ
gesamt	95	178	180	264	211	208	178	194	119	138	119	134	2018
Zulassungs-Anträge	94	149	143	256	197	176	178	184	99	138	111	124	1849
§ 49	16	33	45	25	67	46	74	46	19	30	17	9	427
bekannt	78	116	98	231	130	130	104	138	80	108	94	115	1422
Registrierungs-Anträge ...	1	1	1	2	14	11	—	6	20	—	7	5	68
Anträge (§ 1 II S. 1 Nr. 4 AMRadV)	—	28	36	6	—	21	—	4	—	—	1	5	101

Anlage 5

Bearbeitungsstatistik von Zulassungs-/Registrierungsanträgen

1992	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez	Σ
Antragseingänge	95	178	180	264	211	208	178	194	119	138	119	134	2018
Zulassungen (human)	130	139	137	88	105	102	134	146	127	111	118	78	1415
§ 49	4	7	14	22	19	14	19	29	16	9	33	26	212
bekannt	110	124	119	61	82	73	112	112	101	83	57	27	1061
bekannt – § 7a	16	8	4	5	4	15	3	5	10	19	28	25	142
Zulassungen (vet)	5	1	4	—	4	6	6	3	1	11	4	5	50
§ 49	—	—	—	—	—	—	1	1	—	5	—	—	7
bekannt	5	1	4	—	4	6	5	2	1	6	4	5	43
Registrierungen	10	3	21	15	7	23	13	25	12	3	5	1	138
Zulassungen (§ 1 II S. 1 Nr. 4 AMRadV)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—	10
Versagungen	74	101	61	391	38	55	78	49	56	38	63	84	1088
§ 49	4	5	5	6	2	8	16	11	8	8	6	5	84
bekannt	70	96	56	385	36	47	62	38	48	30	57	79	1004
Rücknahmen	64	50	75	42	59	43	69	78	113	104	56	59	812
§ 49	14	2	17	6	14	2	17	15	15	6	1	2	111
bekannt	50	48	58	36	45	41	52	63	98	98	55	57	701
abschließend bearbeitet ...	283	294	298	536	213	229	300	301	309	267	256	227	3513

Anlage 6

**Arzneimittelmarkt für Humanarzneimittel
in der Bundesrepublik Deutschland**

Stand: 14. Mai 1993

Zugelassene Arzneimittel ab 1978	10816
Registrierte Homöopathika	1469
Fiktiv zugelassene Arzneimittel nach Artikel 3 § 7 AMNG neue Bundesländer	30112
	3802
Fiktiv (registrierte) Homöopathika nach Artikel 3 § 7 AMNG	8750
Summe	54949

Anlage 7

**Anträge auf Nachzulassung nach Artikel 3 § 7 AMNG
(ohne neue Bundesländer)**

Stand: 14. Mai 1993

Mittel insgesamt	32387
Humanarzneimittel	30112
Tierarzneimittel	2275
Löschung/Rücknahme	2072
Humanarzneimittel gesamt	30112
Monopräparate	13235 (44 %)
Kombinationen	16877 (56 %)

Humanarzneimittel chem. definiert	18882 (63 %)
Monopräparate	10281 (54 %)
Kombinationen	8601 (46 %)

**Anträge auf Nachzulassung nach Artikel 3 § 7 AMNG
(ohne neue Bundesländer)**

Stand: 14. Mai 1993

Homöopathika	4020 (13 %)
Monopräparate	361 (9 %)
Kombinationen	3659 (91 %)

Anthroposophika	1698 (6 %)
Monopräparate	771 (45 %)
Kombinationen	927 (55 %)

Phytopharmaka	5512 (18 %)
Monopräparate	1822 (33 %)
Kombinationen	3690 (67 %)

**Anträge für Human-Arzneimittel auf Registrierung
nach Artikel 3 § 7 AMNG**

Stand: 14. Mai 1993

Anträge insgesamt	8750
Monopräparate	5383 (61,5 %)
Kombinationen	3367 (38,5 %)

Anlage 8

Ergebnisse der Aufbereitung

Stand: 4. Mai 1993

Kommission		Gesamt	Monographien	
			BAZ	Vorveröff.
B 1	Angiologie, Kardiologie, Nephrologie ...	68	54	14
B 2	Rheumatologie	85	63	22
B 3	Neurologie, Psychiatrie	142	101	41
B 4	Endokrinologie, Gynäkologie	80	72	8
B 5	Gastroenterologie, Stoffwechsel	142	110	32
B 6	Infektionskrankheiten, Onkologie, Immunologie, Pulmologie	199	135	64
B 7	Dermatologie, Hämatologie	90	71	19
B 8	Balneologie	123	63	60
B 9	Zahnheilkunde	96	85	11
B 10	Infusion und Transfusion	123	34	89
B 11	Röntgenologie und Nuklearmedizin	46	28	18
Summe		1 194	816	378
C	Antroposophische Therapierichtung	650	597	53
D	Homöopathische Therapierichtung	1 626	1 228	398
E	Phytotherapeutische Therapierichtung ..	338	298	40
F	Tierarzneimittel	169	139	30
Summe		2 783	2 262	521
Gesamtsumme		3 977	3 078	899

Anlage 9

Anträge für Monopräparate in der Nachzulassung, für die ein Aufbereitungsergebnis (Monographie/Monographie-Entwurf) vorliegt

Stand: 29. April 1993

Bereich	Anträge auf Nachzulassung	
	gesamt	mit Aufbereitungsergebnis
Kommission B 1–B 7	10 281	5 342 (52 %)
Kommission E	1 822	1 395 (77 %)

Anlage 10

**Stand der Aufbereitung nach WIDO-LISTE
Kommission B 1–B 7**

WIDO-Liste		Monopräparate					Kombinationspräparate				
Kommission		Gesamt	BAZ	in %	Vorpub.	in %	Gesamt	BAZ	in %	Vorpub.	in %
B 1	Angiologie, Kardiologie, Nephrologie	179	87	49	10	11	92	8	9	0	0
B 2	Rheumatologie	93	70	75	2	2	58	8	14	3	5
B 3	Neurologie, Psychiatrie	206	101	49	29	14	64	35	55	1	2
B 4	Endokrinologie, Gynäkologie	108	46	43	6	6	28	4	14	3	11
B 5	Gastroenterologie, Stoffwechsel	127	72	57	12	9	81	14	17	8	10
B 6	Infektionskrkh, Onkologie, Immunologie, Pulmologie	273	95	35	90	33	168	20	12	36	21
B 7	Hämatologie, Dermatologie	154	93	60	14	9	127	78	61	3	4
Gesamt		1 140	564	49	163	14	618	167	27	54	9

Bearbeitet 727 von 1 140 Monopräparaten der WIDO-Liste = 64 %
(vorher: 77 %)

Bearbeitet 221 von 618 Kombinationspräparaten der WIDO-Liste = 36 % (vorher: 55 %)

Anlage 11

**Stand der Aufbereitung nach WIDO-Liste,
Kommissionen D und E**

WIDO-Liste		Monopräparate					Kombinationspräparate				
Kommission		Gesamt	BAZ	in %	Vorpubl.	in %	Gesamt	BAZ	in %	Vorpubl.	in %
D	Homöopathische Therapierichtung	2	2	100	keine		34	32	94	2	6
E	Phytotherapeutische Therapierichtung	53	38	72	1	2	78	56	72	1	1
Gesamt		55	40	73	1	2	92	88	96	3	3

Bearbeitet 41 von 55 Monopräparaten der WIDO-Liste = 75 %
(vorher: nur KOM. E 85,5 %)

Bearbeitet 91 von 92 Kombinationspräparaten der WIDO-Liste = 99 % (vorher: nur KOM. E: 77 %)

Anlage 12**NACHZULASSUNG von Humanarzneimitteln IN TAKTEN****I. WEST-TAKTE**

- I. Bereits aufgerufene Takte 1—9 WEST, einschließlich 1 a und 1 b sowie 5 a und 5 WEST
(Für die Takte 1—4 liegen dem Amt bereits Unterlagen vor)

Takt 1:

2. Mai 1990 bis 31. August 1990

Takt 2:

1. März 1991 bis 31. Juli 1991

Takt 3:

1. November 1991 bis 2. März 1992

Takt 1 a:

1. März 1992 bis 30. Juni 1992

Takt 1 b:

1. April 1992 bis 31. Juli 1992

Takt 4 (Bäder-Takt):

20. August 1992 bis 20. Dezember 1992

Takt 5:

15. Dezember 1992 bis 15. April 1992

Alle Monopräparate, die eine Monographie haben und bisher nicht aufgerufen wurden, sowie einige Kombinationspräparate (fixe Arzneimittelkombinationen) für deren Bestandteile Monographien vorliegen.

Takt 5 a:

15. März 1993 bis 15. Juli 1993

Alle Arzneimittel der anthroposophischen, homöopathischen und phytotherapeutischen Therapierichtung, die Zubereitungen aus allen Arten der folgenden Gattungen enthalten:

Beinwell (Symphytum)

Boretsch (Borago)

Brachylottis

Cineraria

Färberkraut (Alkanna)

Feuerkraut (Erechthites)

Huflattich (Tussilago)

Hundszunge (Cynoglossum)

Kreuzkraut (Senecio)

Kunigundenkraut (Eupatorium außer E. perfoliatum)

Ochsenzunge (Anchusa)

Pestwurz (Petasites)

Sonnenwendkraut (Heliotropium)

Steinsame (Lithospermum)

Takt 5 b:

15. März 1993 bis 15. Juli 1993

Alle bisher nicht aufgerufenen Infusionslösungen aus dem Zuständigkeitsbereich der Kommission B 10 (Infusion und Transfusion) sowie Lösungen zur Peritonealdialyse.

Takt 6:

5. April 1993 bis 9. August 1993

Alle Monopräparate, die bis Takt 5 nicht aufgerufen wurden (außer Organotherapeutika, Arzneimittel nach § 44 Abs. 1 AMG und Arzneimittel der homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtung) und alle Kombinationspräparate (fixe Arzneimittelkombinationen) mit bis zu 3 Bestandteilen, die bisher nicht aufgerufen wurden (ausgenommen Kombinationen, deren Bestandteile verschiedenen Therapierichtungen angehören und ausgenommen Organotherapeutika,

Arzneimittel nach § 44 Abs. 1 AMG und Arzneimittel der homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtung).

Takt 7:

30. April bis 31. August 1993

Alle Kombinationspräparate mit bis zu 8 Bestandteilen, ausgenommen Kombinationen, deren Bestandteile verschiedenen Therapierichtungen angehören und ausgenommen Organotherapeutika, Arzneimittel nach § 44 Abs. 1 AMG und Arzneimittel der homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtung.

Anlage 13

NACHZULASSUNG von Humanarzneimitteln IN TAKTEN

II. OST-TAKTE

1. Bereits aufgerufene Takte

(Für die Takte 1 OST-„Radiopharmaka“ liegen dem Amt bereits Unterlagen vor)

Takt 1 OST-„Radiopharmaka“:

1. August 1992 bis 30. November 1992

Takt 1 a OST:

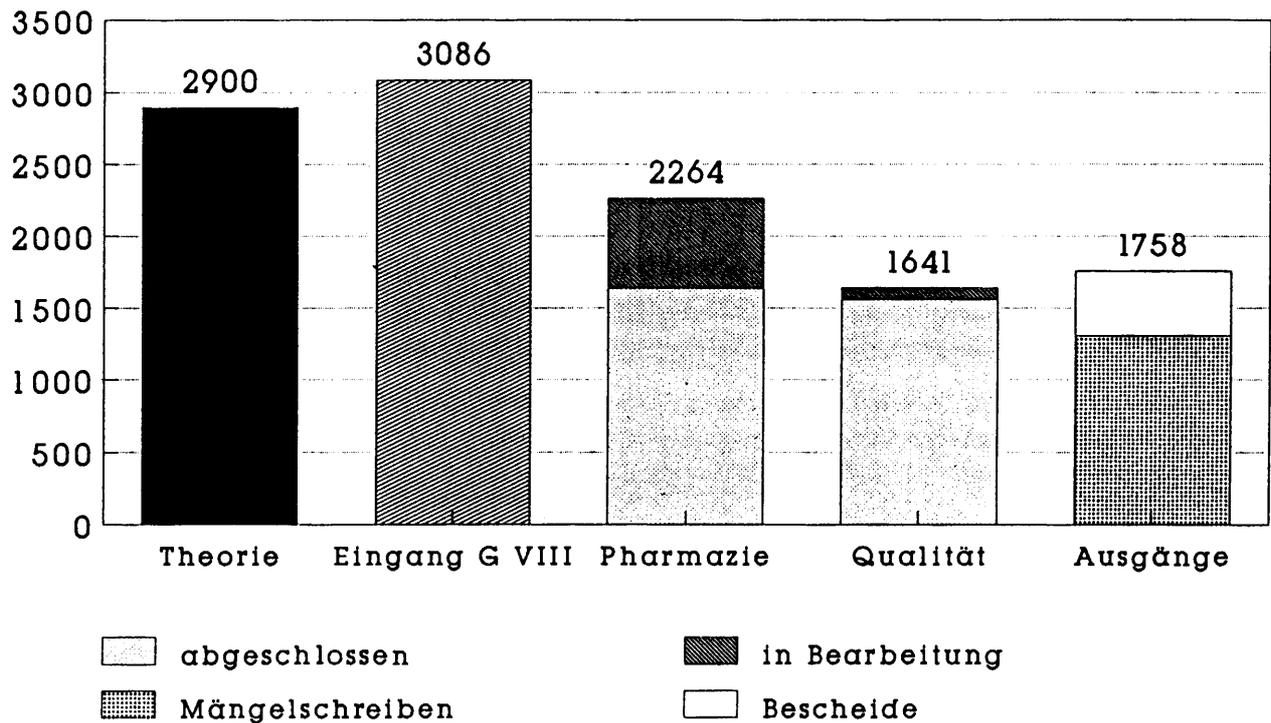
1. Februar 1993 bis 1. Juni 1993

weitere OST-Takte sind in der Planung.

Anhang 14

Takt 1

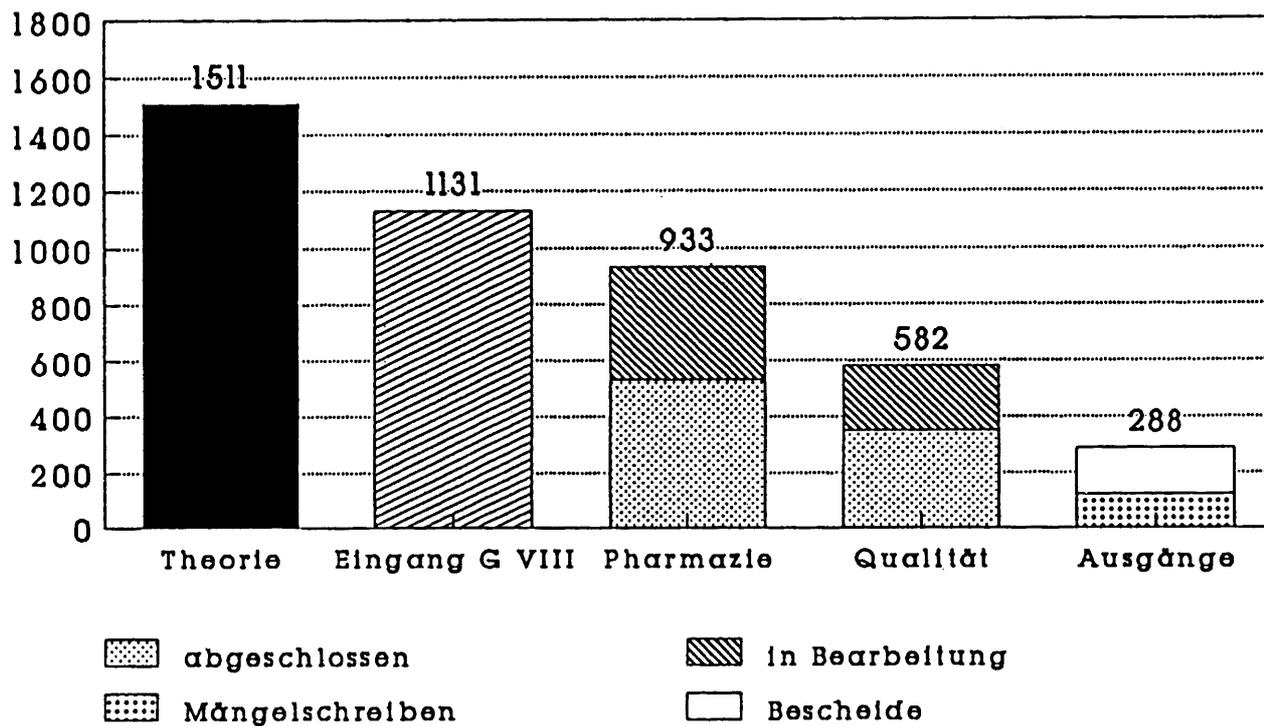
Human und TAM



Stand: 01. Mai 1993 Differenz Theorie/Eingang: Änderungsanzeigen nach Taktaufruf

Takt 2

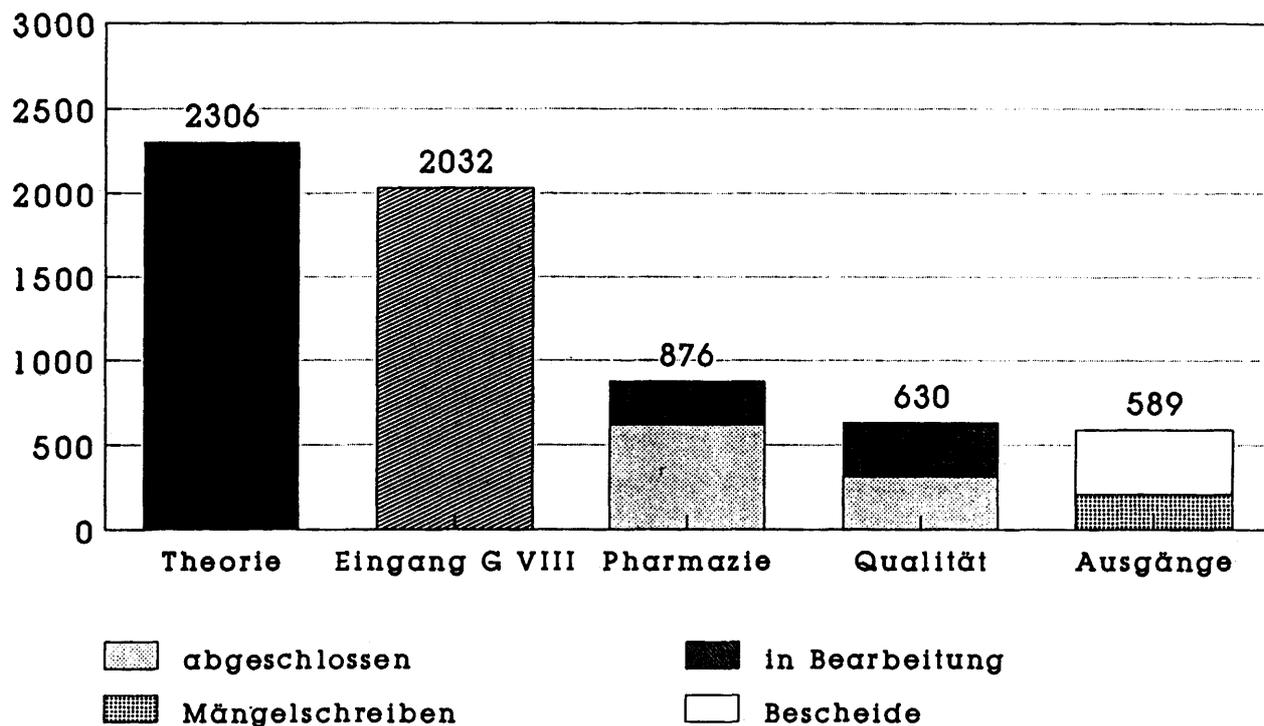
Human



Stand: 1. Oktober 1992

Anhang 15a

Takt 3 Human



Stand: 01. Mai 1993

Transparenzliste

	Anl. BAnz. Nr./vom	Status	GKV-Umsatz ²⁾ (ca. Wert in %)
Koronare Herzkrankheit (4. Auflage) .	182 26. September 1992	aktuell	3,7
Herzrhythmusstörungen (4. Auflage) .	135 23. Juli 1992	aktuell	1,4
Arterielle Hypertonie (3. Auflage)	183 29. September 1992	aktuell	14,2 ³⁾
Kreislaufinsuffizienz (1. Auflage)	102 4. Juni 1983	(8 Expertensitzungen 3 Anhörungen) ¹⁾	1,2
Periphere arterielle Durchblutungs- störungen (1. Auflage)	169 9. September 1983	(6 Expertensitzungen 5 Anhörungen) ¹⁾	6,1
Akute zerebrale Durchblutungs- störungen (1. Auflage)	122 8. Juli 1987	(formal aktualisiert)	
Migräne (1. Auflage)	107 12. Juni 1987	(formal aktualisiert)	0,4
Periphere venöse Durchblutungs- störungen (1. Auflage)	22 1. Februar 1985	(6 Expertensitzungen 4 Anhörungen) ¹⁾	2,9
Hämorrhoidalleiden (2. Auflage)	215 17. November 1990	(aktualisiert)	0,4
Herzmuskelinsuffizienz (4. Auflage) . .	134 22. Juli 1992	aktuell	1,8
Andere Arzneimittel für kardiovasku- läre Indikationen (2. Auflage)	218 24. November 1990	(aktualisiert)	
Diabetes mellitus (2. Auflage)	136 24. Juli 1992	aktuell	2,9
Fettstoffwechselstörungen (2. Auflage)	229 5. Dezember 1992	aktuell	2,5
Gicht und Hyperurikämie (2. Auflage)	196 19. Oktober 1990	(aktualisiert)	0,6
Fettsucht (2. Auflage)	121 4. Juli 1990	(aktualisiert)	0,0
Rheumatische Erkrankungen	(1993)	aktuell	9,0
			47,1

¹⁾ Aktualisierungsversuche seit der Erstauflage

²⁾ ermittelt aus Schwabe/Paffrath (Hg), Arzneiverordnungs-Report '90 (gemäß Hauptgruppen der Roten Liste)

³⁾ einschließlich Diuretika, Aldosteronantagonisten, Betarezeptorenblocker und Calciumantagonisten

Anlage I

Übersicht und Fundstellennachweis über die im Bericht genannten Gesetze, Verordnungen und Verwaltungsvorschriften

Gesetze

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2448), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 26. Februar 1993 (BGBl. I S. 278)
- Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445), zuletzt geändert durch Anlage I Kapitel X Sachgebiet D Abschnitt II Nr. 23 des Gesetzes vom 23. September 1990 (BGBl. II S. 1084)
- Zweites Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 16. August 1986 (BGBl. I S. 1296)
- Drittes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 20. Juli 1988 (BGBl. S. 1050)
- Gesetz zur Änderung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 22. Dezember 1989 (BGBl. I S. 2462)
- Viertes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 11. April 1990 (BGBl. I S. 717)
- Gesetz zu dem Vertrag vom 31. August 1990 zwischen der Bundesrepublik Deutschland und der Deutschen Demokratischen Republik über die Herstellung der Einheit Deutschlands — Einigungsvertragsgesetz — und der Vereinbarungen vom 18. September 1990 (BGBl. II S. 885) — hier: Anlage I Kapitel X Sachgebiet D Abschnitt II Nr. 23 ff.
- Gesetz über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens — HWG — i. d. F. der Bekanntmachung vom 18. Oktober 1978 (BGBl. I S. 1677), zuletzt geändert durch Artikel 5 des Gesetzes vom 11. April 1990 (BGBl. I S. 717)
- Gesetz zur Sicherung und Strukturverbesserung der gesetzlichen Krankenversicherung (Gesundheitsstrukturgesetz) vom 21. Dezember 1992 (BGBl. I S. 2266)
- Sozialgesetzbuch, Fünftes Buch (V), Gesetzliche Krankenversicherung, vom 20. Dezember 1988 (BGBl. I S. 2477), zuletzt geändert durch Artikel 1 und 2 des Gesetzes vom 21. Dezember 1992 (BGBl. I S. 2266)
- Tierseuchengesetz i. d. F. der Bekanntmachung der Neufassung des Tierseuchentzugesetzes vom 29. Januar 1993 (BGBl. I S. 116)
- Tierschutzgesetz i. d. F. der Bekanntmachung vom 17. Februar 1993 (BGBl. I S. 254)
- Verwaltungsgerichtsordnung (VwGO) vom 21. Januar 1960 (BGBl. I S. 17), zuletzt geändert durch Gesetz — 4. VwGOÄndG — vom 17. Dezember 1990 (BGBl. I S. 2809)
- Verwaltungskostengesetz (VwKostG) vom 23. Juni 1970 (BGBl. I S. 821)
- Verwaltungsverfahrensgesetz (VwVfG) vom 25. Mai 1976 (BGBl. I S. 1253), zuletzt geändert durch Artikel 7 des Gesetzes vom 12. September 1990 (BGBl. I S. 2002)
- Gesetz über die Entschädigung von Zeugen und Sachverständigen i. d. F. der Bekanntmachung vom 1. Oktober 1969 (BGBl. I S. 1756), zuletzt geändert durch Artikel 7 des Gesetzes vom 17. Dezember 1990 (BGBl. I S. 2847)
- Zollverwaltungsgesetz vom 21. Dezember 1992 (BGBl. I S. 2125)

Verordnungen

- Verordnung über Sera, Impfstoffe und Antigene nach dem Tierseuchengesetz (Tierimpfstoffverordnung) vom 2. Januar 1978 (BGBl. I S. 15), zuletzt geändert durch Artikel 9 der Verordnung vom 29. Mai 1991 (BGBl. I S. 809)
- Verordnung über die Bezeichnung der Art der wirksamen Bestandteile von Fertigarzneimitteln (Bezeichnungsverordnung) vom 15. September 1980 (BGBl. I S. 1736), zuletzt geändert durch Artikel 3 der Verordnung vom 25. Juni 1984 (BGBl. I S. 809)
- Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147)
- Kostenverordnung für die Registrierung homöopathischer Arzneimittel durch das Bundesgesundheitsamt vom 3. Dezember 1982 (BGBl. I S. 1603), zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 19. November 1990 (BGBl. I S. 2536)
- Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) vom 8. März 1985 (BGBl. I S. 546), zuletzt geändert durch Anlage I Kapitel X Sachgebiet D, Abschnitt II Nr. 27 des Gesetzes vom 23. September 1990 (BGBl. II S. 1085)
- Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV) i. d. F. der Bekanntmachung vom 3. Mai 1985 (BGBl. I S. 752), zuletzt geändert durch Anlage I Kapitel X Sachgebiet D Abschnitt II Nr. 32 des Gesetzes vom 23. September 1990 (BGBl. II S. 1086)
- Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung — ApBetrO) vom 9. Februar 1987 (BGBl. I S. 547), zuletzt geändert durch Anlage I Kapitel X Sachgebiet D Abschnitt II Nr. 22a des Gesetzes vom 23. September 1990 (BGBl. II S. 1083)
- Betriebsverordnung für Arzneimittelgroßhandelsbetriebe vom 10. November 1987 (BGBl. I

- S. 2370), zuletzt geändert durch Anlage I Kapitel X Sachgebiet D Abschnitt II Nr. 28 des Gesetzes vom 23. September 1990 (BGBl. II S. 1086)
- Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln durch das Bundesgesundheitsamt vom 2. November 1987 (BGBl. I S. 2357)
 - Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln durch das Bundesgesundheitsamt vom 20. Juni 1990 (BGBl. I S. 1196)
 - Verordnungen zur Überleitung des Rechts der Europäischen Gemeinschaften auf das in Artikel 3 des Einigungsvertrages genannte Gebiet (EG-Recht-Überleitungsverordnung) vom 28. September 1990 (BGBl. I S. 2117) und vom 18. Dezember 1990 (BGBl. I S. 2915)
 - Verordnung über die Angabe von Arzneimittelbestandteilen vom 4. Oktober 1991 (BGBl. I S. 1968)

Verwaltungsvorschriften

- Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV) vom 25. April 1983 (BAnz. Nr. 163, S. 6948), geändert durch die Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (1. AMGVwVÄndVwV) vom 7. Dezember 1990 (BAnz. Nr. 235, S. 6660)
- Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien vom 14. Dezember 1989 (BAnz. Nr. 243 a, S. 3)
- Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Registrierung homöopathischer Arzneimittel vom 18. Dezember 1992 (BAnz. Nr. 244, S. 9704)

Anlage II

Übersicht und Fundstellennachweis über die im Bericht genannten Bekanntmachungen des Bundesministeriums für Gesundheit und des Bundesgesundheitsamtes

- Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vom 9. Dezember 1987 (BAnz., Nr. 243, S. 16617)
- Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln sowie andere Amtshandlungen (Vollzug des 3. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes) vom 20. Juli 1988 (BAnz., Nr. 139, S. 3367)
- 6. Bekanntmachung über die Verlängerung der Zulassungen nach Artikel 3 § 7 des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 23. Oktober 1990 (BAnz., Nr. 206, S. 5827)
- Bekanntmachung über die Verlängerung der Zulassungen von Arzneimitteln aus der ehemaligen DDR nach § 2 Nr. 2 Anlage 3 Kapitel II Nr. 1 § 4 der EG-Recht-Überleitungsverordnung vom 5. März 1991 (BAnz., Nr. 50, S. 1732)
- Bekanntmachung über Hinweise und Empfehlungen zur Vermeidung von irreführenden Arzneimittelbezeichnungen vom 9./22. April 1991 (BAnz., Nr. 185, S. 6971)
- Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln sowie anderen Amtshandlungen (Vollzug des 4. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes) vom 22. Januar 1992 (BAnz., Nr. 26, S. 770)
- Bekanntmachung über die Zurückweisung von Anträgen auf Verlängerung der Zulassung nach § 4 der Anlage 3 Kapitel II Nr. 1 der EG-Recht-Überleitungsverordnung vom 25. Mai 1992 (BAnz., Nr. 116, S. 5120)
- 3. Bekanntmachung über die Verlängerung der Zulassungen von Arzneimitteln aus der ehemaligen DDR nach § 2 Nr. 2 Anlage 3 Kapitel II Nr. 1 § 4 der EG-Recht-Überleitungsverordnung vom 31. August 1992 (BAnz., Nr. 174, S. 7771)
- Bekanntmachung zur Möglichkeit des Ersatzes der Prüfung auf Pyrogene durch die Prüfung auf Bakterien-Endotoxine nach DAB 10 (Parenteralia; Prüfung auf Reinheit) vom 25./30. November 1992 (BAnz. 1993, Nr. 2, S. 57)
- Bekanntmachung über das Erlöschen fiktiver Zulassungen nach Artikel 3 § 7 Abs. 3 Satz 1 des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts (AMNG) vom 28. August 1992 (BAnz., Nrn. 235 a bis 238 a)

Anlage III

Übersicht und Fundstellennachweis über die im Bericht genannten Richtlinien, Verordnungen und Empfehlungen der Europäischen Gemeinschaften**Richtlinien**

- Richtlinie des Rates 65/65/EWG vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten
(ABl. Nr. 22 vom 9. Februar 1965)
- Richtlinie des Rates 75/319/EWG vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten
(ABl. Nr. L 147 vom 9. Juni 1975)
- Richtlinie des Rates 75/318/EWG vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten
(ABl. Nr. L 147 vom 9. Juni 1975)
- Richtlinie des Rates 81/851/EWG vom 28. September 1981 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel
(ABl. Nr. L 317/1 vom 6. November 1981)
- Richtlinie des Rates 87/22/EWG vom 22. Dezember 1986 zur Angleichung der einzelstaatlichen Maßnahmen betreffend das Inverkehrbringen technologisch hochwertiger Arzneimittel, insbesondere aus der Biotechnologie
(ABl. Nr. L 15 vom 17. Januar 1987)
- Richtlinie des Rates 89/341/EWG vom 3. Mai 1989 zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten
(ABl. Nr. L 142 vom 25. Mai 1989)
- Richtlinie des Rates 89/342/EWG vom 3. Mai 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für aus Impfstoffen, Toxinen oder Seren und Allergenen bestehende Immunologische Arzneimittel
(ABl. Nr. L 142 vom 25. Mai 1989)
- Richtlinie des Rates 89/381/EWG vom 14. Juni 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten und zur Festlegung besonderer Vorschriften für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma
(ABl. Nr. L 181 vom 28. Juni 1989)
- Richtlinie des Rates 90/657/EWG vom 4. Dezember 1990 über die Übergangsmaßnahmen, die in Deutschland im Zusammenhang mit der Harmonisierung der technischen Vorschriften anwendbar sind
(ABl. Nr. L 353/65 vom 17. Dezember 1990)
- Richtlinie des Rates 90/676/EWG vom 13. Dezember 1990 zur Änderung der Richtlinie 81/851/EWG zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel
(ABl. Nr. L 373/15 vom 31. Dezember 1990)
- Richtlinie der Kommission 91/356/EWG vom 13. Juni 1991 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Arzneimittel
(ABl. Nr. L 193 vom 17. Juli 1991)
- Richtlinie des Rates 92/25/EWG vom 31. März 1992 über den Großhandelsvertrieb von Humanarzneimitteln
(ABl. Nr. L 113/1 vom 30. April 1992)
- Richtlinie des Rates 92/26/EWG vom 31. März 1992 zur Einstufung bei der Abgabe von Humanarzneimitteln
(ABl. Nr. L 113/5 vom 30. April 1992)
- Richtlinie des Rates 92/27/EWG vom 31. März 1992 über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln
(ABl. Nr. L 113/8 vom 30. April 1992)
- Richtlinie des Rates 92/28/EWG vom 31. März 1992 über die Werbung von Humanarzneimitteln
(ABl. Nr. L 113/13 vom 30. April 1992)
- Richtlinie des Rates 92/73/EWG vom 22. September 1992 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für homöopathische Arzneimittel
(ABl. Nr. L 297/8 vom 13. Oktober 1992)
- Richtlinie des Rates 92/74/EWG vom 22. September 1992 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinie 81/851/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Tierarzneimittel und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für homöopathische Tierarzneimittel
(ABl. Nr. L 297/12 vom 13. Oktober 1992)

- Richtlinie des Rates 93/42/EWG über Medizinprodukte*)
 - Vorschlag der EG-Kommission für eine Verordnung (EWG) des Rates zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Zulassung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln
 - Vorschlag der EG-Kommission für eine Richtlinie (EWG) des Rates zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG betreffend Arzneimittel*)
 - Vorschlag der EG-Kommission für eine Richtlinie (EWG) des Rates zur Änderung der Richtlinien 81/851/EWG und 81/852/EWG betreffend Tierarzneimittel*)
 - Vorschlag der EG-Kommission für eine Richtlinie (EWG) des Rates zur Aufhebung der Richtlinie 87/22/EWG zur Angleichung der einzelstaatlichen Maßnahmen betreffend das Inverkehrbringen technologisch hochwertiger Arzneimittel, insbesondere aus der Biotechnologie*)
- (Dok. KOM (90) 283 endg. — SYN 309 bis 312 — Bundesratsdrucksache 882/90)

Verordnungen

- Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates vom 26. Juni 1990 zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs
- (ABl. Nr. L 224/1 vom 18. August 1990)
- Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 des Rates vom 18. Juni 1992 über die Schaffung eines ergänzenden Schutzzertifikates für Arzneimittel
- (ABl. Nr. L 182/1 vom 2. Juli 1992)

Empfehlungen

- Empfehlungen der EG-Kommission für Gute klinische Praxis für die klinische Prüfung von Arzneimitteln in der Europäischen Gemeinschaft
- (The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Vol. I, 1989, Catalogue No. CB-55-89-706-EN-C, ISBN 92-825-9563-3)

Anlage IV

Übersicht und Fundstellennachweis über die im Bericht genannten internationalen Vereinbarungen

- Revidierte Grundregeln der Weltgesundheitsorganisation für die Herstellung von Arzneimitteln und die Sicherung ihrer Qualität von 1975 (GMP-Richtlinie) Bekanntmachung des BMJFG vom 1. Dezember 1977 — BAnz. Nr. 1 vom 3. Januar 1978)
- Übereinkommen vom 8. Oktober 1970 zur gegenseitigen Anerkennung von Inspektionen betreffend die Herstellung von pharmazeutischen Produkten (Pharmazeutische-Inspektions-Convention-PIC) — Ratifiziert durch Gesetz vom 10. März 1983 (BGBl. II S. 158)
- Übereinkunft zur gegenseitigen Anerkennung von Bewertungsberichten über pharmazeutische Produkte (PER-Scheme) vom 13. Juni 1979 (revidiert im Juni 1986) — Bekanntmachung des BGA vom 25. Mai 1987 (BAnz. S. 14079)

*) Vom Rat am 14. Juni 1993 endgültig verabschiedet (noch nicht im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften veröffentlicht)

