

Unterrichtung
durch die Bundesregierung

Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz

KOM(2008) 665 endg.; Ratsdok. 17502/08

Übermittelt vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie am 5. Januar 2009 gemäß § 2 des Gesetzes über die Zusammenarbeit von Bund und Ländern in Angelegenheiten der Europäischen Union vom 12. März 1993 (BGBl. I S. 313), zuletzt geändert durch das Föderalismusreform-Begleitgesetz vom 5. September 2006 (BGBl. I S. 2098).

Die Kommission der Europäischen Gemeinschaften hat die Vorlage am 17. Dezember 2008 dem Bundesrat zugeleitet.

Die Vorlage ist von der Kommission am 17. Dezember 2008 dem Generalsekretär/Hohen Vertreter des Rates der Europäischen Union übermittelt worden.

Der Europäische Wirtschafts- und Sozialausschuss wird an den Beratungen beteiligt.

Hinweis: vgl. AE-Nr. 992131,
Drucksache 1117/01 = AE-Nr. 014048,
AE-Nr. 080059 und AE-Nr. 080073

BEGRÜNDUNG

1. KONTEXT DES VORSCHLAGS

1.1. Gründe und Ziele des Vorschlags

Arzneimittel sind für die Gesundheit der Bürger in der EU sehr wichtig. Die Entwicklung und Verwendung von Arzneimitteln verbessert die Lebensqualität, verkürzt Krankenhausaufenthalte und rettet Leben. Allerdings können Arzneimittel auch Nebenwirkungen haben, die die öffentlichen Gesundheitssysteme in beträchtlichem Maße belasten. Man schätzt, dass auf Nebenwirkungen von Arzneimitteln 5 % der Klinikeinweisungen zurückgehen, dass 5 % aller Krankenhauspatienten darunter leiden und dass sie die fünfthäufigste Todesursache in Krankenhäusern sind.

Manche Nebenwirkungen werden erst nach der Genehmigung (Zulassung) des Arzneimittels festgestellt und das vollständige Unbedenklichkeitsprofil eines Arzneimittels kann ohnehin erst nach seinem Inverkehrbringen erkannt werden. Zum Schutz der öffentlichen Gesundheit muss es daher Pharmakovigilanzvorschriften geben, damit Arzneimittelnebenwirkungen abgewehrt, erkannt und beurteilt werden können.

Die bislang erlassenen gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften leisten bereits jetzt einen wichtigen Beitrag zur Verwirklichung des Ziels, die für das Inverkehrbringen auf dem Gemeinschaftsmarkt zugelassenen Arzneimittel fortlaufend auf ihre Unbedenklichkeit hin zu überwachen. Die dabei gewonnenen Erfahrungen sowie eine von der Kommission durchgeführte Beurteilung des gemeinschaftlichen Pharmakovigilanzsystems haben jedoch klar gezeigt, dass neue Maßnahmen nötig sind, um die Durchführung der Gemeinschaftsvorschriften für die Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln zu verbessern.

Zweck der Vorschläge ist daher die Stärkung und Rationalisierung des gemeinschaftlichen Pharmakovigilanzsystems für Humanarzneimittel durch die Änderung der beiden maßgeblichen Rechtsakte mit dem Ziel, die öffentliche Gesundheit besser zu schützen, das ordnungsgemäße Funktionieren des Binnenmarktes sicherzustellen und die derzeit geltenden Vorschriften und Verfahren zu vereinfachen. Es werden folgende Einzelziele verfolgt:

- Übertragung klar umrissener Aufgaben und Zuständigkeiten an die Verantwortlichen mit entsprechenden eindeutigen Verpflichtungen;
- Rationalisierung der Entscheidungsverfahren in der EU in Fragen der Arzneimittelsicherheit zur Verabschiedung von Maßnahmen, die für alle betroffenen Arzneimittel und in der gesamten Gemeinschaft ohne Unterschiede vollständig umgesetzt werden können, damit Patienten nicht unnötig gefährdet werden;
- Stärkung von Transparenz und Kommunikation im Bereich der Arzneimittelsicherheit, damit Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe über die Sicherheit von Arzneimitteln besser Bescheid wissen und mehr Vertrauen haben und damit wichtige Warnhinweise mehr Beachtung finden;
- Ausbau und fortlaufende Verbesserung der Pharmakovigilanz-Systeme der Unternehmen bei gleichzeitiger Reduzierung des Verwaltungsaufwands;
- Gewährleistung der vorausschauenden und verhältnismäßigen Sammlung hochwertiger Daten, die für die Sicherheit von Arzneimitteln relevant sind, durch

Risikomanagement und strukturierte Datenerhebung in Form von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung sowie durch rationalisierte Verfahren für Einzelfallberichte und die regelmäßige Berichterstattung über vermutete Nebenwirkungen;

- Einbeziehung der von der Pharmakovigilanz betroffenen Kreise durch direkte Patientenmeldungen über vermutete Nebenwirkungen und Beteiligung von Patienten und Fachkräften des Gesundheitswesens an den Entscheidungsverfahren;
- Vereinfachung der gemeinschaftlichen Pharmakovigilanz-Verfahren zur Erzielung von Effizienzgewinnen sowohl für die pharmazeutische Industrie als auch die Regulierungsbehörden.

1.2. Allgemeiner Kontext

Der Begriff Pharmakovigilanz bezeichnet die Wissenschaft und die Tätigkeiten zur Ermittlung, zur Beurteilung, zum Verständnis und zur Abwehr von Arzneimittelnebenwirkungen.

Gemeinschaftsvorschriften für die Pharmakovigilanz gibt es seit 1965. Bisher wurden diese Vorschriften, ihr Funktionieren und ihre Wirkung auf die öffentliche Gesundheit noch nicht systematisch überprüft. Daher gaben die Dienststellen der Kommission 2004 eine unabhängige Studie zum Funktionieren des gemeinschaftlichen Pharmakovigilanzsystems in Auftrag. Der unabhängige Bericht sowie eine daran anschließende breit angelegte öffentliche Konsultation brachten verschiedene Schwachstellen an den Tag.

1.3. Bestehende Rechtsvorschriften auf diesem Gebiet

Harmonisierte Gemeinschaftsvorschriften für die Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln sind in folgenden Rechtsakten enthalten:

- Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur¹ (für von der Kommission nach dem Verfahren dieser Verordnung, dem so genannten „zentralisierten Verfahren“, zugelassene Arzneimittel);
- Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel² (allgemeine Vorschriften für Humanarzneimittel und besondere Vorschriften für von den Mitgliedstaaten zugelassene Arzneimittel).

Die Vorschriften sind zwar inhaltlich weitgehend gleich, es gibt jedoch einige Unterschiede, und manche Vorschriften finden sich in beiden Rechtsakten. Es ist angezeigt, diese Rechtsvorschriften zu rationalisieren und zu vereinfachen, indem alle allgemeinen Vorschriften im Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel (Richtlinie 2001/83/EG) zusammengefasst und Querverweise darauf in die Verordnung aufgenommen werden, die das zentralisierte Verfahren regelt (Verordnung (EG) Nr. 726/2004) und die nur noch in

¹ ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1.

² ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

begründeten Fällen besondere Vorschriften für Arzneimittel enthalten soll, die nach dem zentralisierten Verfahren zugelassen wurden.

1.4. Vereinbarkeit mit den anderen Politikbereichen und Zielen der Union

Die Vorschläge stehen im Einklang mit dem übergeordneten Ziel des Humanarzneimittelrechts der Gemeinschaft, nämlich Unterschiede zwischen einzelstaatlichen Vorschriften zu beseitigen, um das ordnungsgemäße Funktionieren des Binnenmarktes für solche Produkte und gleichzeitig die öffentliche Gesundheit sowie die Gesundheit der Menschen auf hohem Niveau zu schützen. Sie entsprechen ferner Artikel 152 Absatz 1 des Vertrags zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft, der vorsieht, dass bei der Festlegung und Durchführung aller Gemeinschaftspolitiken und -maßnahmen ein hohes Gesundheitsschutzniveau sichergestellt wird.

Die Vorschläge stehen außerdem im Einklang mit der Kommissionsinitiative zur Patientensicherheit³ und den Arbeiten der Kommission zur Förderung der Innovation in der Pharma-Industrie unter dem 7. Rahmenprogramm im Allgemeinen und der Technologieinitiative für innovative Arzneimittel⁴ im Besonderen. Außerdem sind sie mit den Gemeinschaftsprojekten zur Entwicklung und Validierung innovativer IT-Tools zur Ermittlung von Arzneimittelnebenwirkungen⁵ vereinbar.

2. ANHÖRUNG VON INTERESSIERTEN KREISEN UND FOLGENABSCHÄTZUNG

2.1. Anhörung von interessierten Kreisen

Es wurden alle interessierten Kreise, insbesondere Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe, zuständige Behörden der Mitgliedstaaten und Branchenverbände, ausführlich zu diesem Vorschlag konsultiert. Die Anhörung fand auf mehreren Wegen statt, nämlich in Form von zwei Konsultationen der Öffentlichkeit über das Internet, in Arbeitskreisen zum Thema, mit Fragebogen und in bilateralen Zusammenkünften.

Weitere Einzelheiten zu diesen Anhörungen sind in der Folgenabschätzung enthalten, die diesem Vorschlag beigefügt ist. Die ausführlichen Ergebnisse beider Teile der Anhörung, einschließlich der individuellen Antworten, sind zu finden unter: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance/pharmacovigilance_key.htm

2.2. Folgenabschätzung

Eine ausführliche Folgenabschätzung enthält das Arbeitspapier der Kommission „Folgenabschätzung“ in der Anlage zu diesem Vorschlag.

Kurz zusammengefasst ergibt die Folgenabschätzung, dass die Verbesserung von Klarheit, Wirksamkeit und Qualität des Pharmakovigilanzsystems der EU durch die Änderung des geltenden gemeinschaftlichen Rechtsrahmens zu beträchtlichen Verbesserungen für die

³ Siehe: http://ec.europa.eu/health/ph_overview/patient_safety/consultation_en.htm.

⁴ Siehe: http://imi.europa.eu/documents_en.html.

⁵ Im Rahmen einer Reihe von Gemeinschaftsprojekten wird ermittelt, wie die Pharmakovigilanz durch die IT-gestützte Analyse elektronisch gespeicherter Patientendaten verbessert werden kann; dazu gehören auch Projekte, die unter dem 7. Forschungsrahmenprogramm kofinanziert werden.

öffentliche Gesundheit und zu Kosteneinsparungen für die Pharma-Industrie in der Europäischen Union führen dürfte.

3. RECHTLICHE ASPEKTE

3.1. Zusammenfassung der vorgeschlagenen Maßnahmen

Die Schlüsselemente des Vorschlags lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Aufgaben und Zuständigkeiten

Im geltenden Recht gibt es mehrere Fälle von Überschneidungen oder nicht eindeutig geklärten Zuständigkeiten im Bereich der Pharmakovigilanz.

Die **in den Rechtsvorschriften festgeschriebenen Aufgaben und Zuständigkeiten der beteiligten Stellen** (Mitgliedstaaten, Agentur, Genehmigungsinhaber) werden präzisiert und kodifiziert und für alle an der Pharmakovigilanz Beteiligten wird das Konzept der „Guten Überwachungspraxis“ (GÜP) eingeführt und dessen Anwendungsbereich festgelegt. Die Kernaufgaben der Arzneimittel-Agentur im Bereich der Pharmakovigilanz, die in der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 festgelegt sind, werden insgesamt beibehalten, die Rolle der Agentur als zentrale Koordinatorin des gemeinschaftlichen Pharmakovigilanzsystems wird jedoch gestärkt. Die Mitgliedstaaten sollten weiterhin eine Schlüsselrolle bei der Pharmakovigilanz in der Gemeinschaft spielen; ihre Zusammenarbeit und die Mechanismen der Arbeitsteilung werden intensiviert werden. Außerdem werden die Zuständigkeiten der Genehmigungsinhaber im Bereich der Pharmakovigilanz präzisiert, insbesondere in Bezug auf ihre Pflicht, die Unbedenklichkeit ihrer Produkte fortlaufend zu überwachen und sicherzustellen, dass alle verfügbaren Informationen den Behörden gemeldet werden.

Bei der Agentur wird einen **neuer wissenschaftlicher Ausschuss für Pharmakovigilanz** eingesetzt, der die Bezeichnung „Beratender Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz“ trägt. Dieser Ausschuss soll bei den Pharmakovigilanz-Beurteilungen in der Gemeinschaft eine zentrale Rolle spielen, indem er sowohl den Ausschuss für Humanarzneimittel bei der Agentur (zuständig für Gutachten über Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Humanarzneimitteln im Rahmen der Gemeinschaft) als auch die Koordinierungsgruppe der Mitgliedstaaten unterstützt, die durch die Richtlinie 2001/83/EG eingesetzt wurde (nationale Genehmigungsverfahren).

Das **Mandat der Koordinierungsgruppe**, die sich aus Vertretern der Mitgliedstaaten zusammensetzt und durch Artikel 27 der Richtlinie 2001/83/EG eingesetzt wurde, wird im Sinne einer engeren Zusammenarbeit zwischen den Mitgliedstaaten im Bereich der Pharmakovigilanz und einer weiter gehenden Arbeitsteilung gestärkt.

Für das **Gemeinschaftsverfahren zur Beurteilung schwerwiegender Sicherheitsbedenken gegen auf nationaler Ebene zugelassene Arzneimittel** wird eine Straffung durch harmonisierte Maßnahmen mit gemeinschaftsweiter Geltung angestrebt; das soll geschehen durch Einführung klarer und für die Mitgliedstaaten verbindlicher Kriterien für die Einleitung eines solchen Verfahrens, durch Vorschriften, die sicherstellen, dass alle betroffenen Arzneimittel berücksichtigt werden, durch ein Beurteilungsverfahren des „Beratenden Ausschusses für Risikobeurteilung im Bereich der Pharmakovigilanz“ sowie durch Vorschriften für Folgemaßnahmen bezüglich der Genehmigungen.

Transparenz und Kommunikation

Größere Transparenz und bessere Kommunikation im Bereich der Arzneimittelsicherheit dürften dazu führen, dass die Patienten und die Angehörigen der Gesundheitsberufe über die Sicherheit von Arzneimitteln und das Arzneimittelrecht besser Bescheid wissen und mehr Vertrauen haben. Klar formulierte und auf EU-Ebene koordinierte Hinweise auf besondere Sicherheitsrisiken werden die sichere Verwendung von Arzneimitteln verbessern.

Der Ausbau der EudraVigilance-Datenbank zur einzigen Annahmestelle von Pharmakovigilanz-Informationen über in der Gemeinschaft zugelassene Humanarzneimittel würde es allen zuständigen Behörden ermöglichen, die Informationen gleichzeitig zu erhalten, darauf zuzugreifen und sie zu nutzen, wobei sichergestellt sein muss, dass diese die entsprechenden Zugriffsrechte auf die Daten in der **EudraVigilance-Datenbank** erhalten.

Die Kommunikation über Fragen der Arzneimittelsicherheit durch die Gemeinschaft soll koordiniert und es soll ein europäisches Webportal für Arzneimittelsicherheit geschaffen werden. Im Gemeinschaftsrecht sollten die Grundsätze für Mitteilungen über wichtige neue Fragen der Arzneimittelsicherheit oder über Änderungen festgelegt werden. Sind Wirkstoffe betroffen, die in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen sind, sollte die Agentur die Mitteilungen der Mitgliedstaaten koordinieren. Außerdem sollte die Agentur ein europäisches Webportal für Arzneimittelsicherheit einrichten und pflegen, das als Hauptplattform für gemeinschaftsweite Bekanntmachungen zur Sicherheit von Arzneimitteln dienen sollte und Links zu den Webportalen der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten enthält.

In die **Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) und die Packungsbeilage**, die jedem Arzneimittel beiliegen, das in der Gemeinschaft in Verkehr gebracht wird, soll ein neuer Abschnitt mit den „Wesentlichen Informationen“ aufgenommen werden.

Pharmakovigilanz-Pflichten der Genehmigungsinhaber

Nach geltendem Recht müssen Genehmigungsanträge eine detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanzsystems enthalten, die für jede einzelne Zulassung aktualisiert werden muss. Die Vorschläge vereinfachen die derzeit geltende Vorschrift.

Pharmakovigilanz-Stammdokumentation (*Pharmacovigilance system master file*): Im Genehmigungsantrag sollen nur die Kernelemente des Pharmakovigilanzsystems dargestellt werden; stattdessen gibt es eine neue Vorschrift, nach der Unternehmen ein ausführliches Dossier in ihren Betrieben führen müssen.

Risikomanagementplanung und nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudien

Die Rationalisierung der Risikomanagementplanung soll sicherstellen, dass die Bewertung der Sicherheit von Arzneimitteln prospektiv erfolgt (d. h. auf der Grundlage einer Risikomanagementplanung) und dass im Falle begründeter Sicherheitsbedenken hochwertige Unbedenklichkeitsstudien, die nicht Werbezwecken dienen, durchgeführt werden.

Nach geltendem Recht können die Antragsteller ein **Risikomanagementsystem für spezielle Arzneimittel** vorsehen, wenn dies angezeigt ist; es besteht jedoch keine explizite Rechtsgrundlage, auf der die zuständigen Behörden dies fordern könnten. In den Vorschlägen ist ein Risikomanagementsystem für jedes einzelne Arzneimittel, das in der Gemeinschaft

erstmalig zugelassen wird (oder für bestehende Mittel im Falle von Sicherheitsbedenken), vorgesehen; dieses System sollte in einem angemessenen Verhältnis zu den ermittelten Risiken, den potenziellen Risiken und dem zusätzlichen Informationsbedarf stehen.

Eingeführt werden **harmonisierte Leitlinien sowie ein Verfahren zur Überwachung nicht-interventioneller Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung**, d. h. von Studien zur Unbedenklichkeit zugelassener Arzneimittel, bei denen es sich nicht um klinische Prüfungen handelt (insbesondere um sicherzustellen, dass sie nicht Werbezwecken dienen), sowie zur Überwachung der Folgemaßnahmen hinsichtlich der aus solchen Studien hervorgehenden Sicherheitsdaten.

Fallberichte über Arzneimittelnebenwirkungen

Die derzeitigen Berichtsvorschriften gelten gleichermaßen für alle Arzneimittel, unabhängig von den bekannten Risiken, die Fallberichte werden mehreren Behörden vorgelegt, falls das betreffende Arzneimittel in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen ist, und verursachen Doppelbeurteilungen, da nicht vorgesehen ist, Beurteilungen nach Arzneimitteln oder Wirkstoffen zusammenzufassen. Im Übrigen steht der Begriff Nebenwirkungen für diejenigen Nebenwirkungen, die unter normalen Verwendungsbedingungen entstehen; Nebenwirkungen aufgrund anderer Verwendungen (z. B. durch Medikationsfehler oder Überdosierung) werden nicht unbedingt gemeldet. Die Vorschläge zielen darauf ab, die Berichterstattung in ein angemessenes Verhältnis zu den Risiken zu bringen, Patienten in die Lage zu versetzen, die von ihnen empfundenen Nebenwirkungen aller Art zu melden und sicherzustellen, dass Überdosierungen und Medikationsfehler gemeldet werden.

Die Meldung von Nebenwirkungen soll vereinfacht werden. Es wird vorgeschlagen, die Meldevorschriften erheblich zu vereinfachen, indem vorgeschrieben wird, dass die Genehmigungsinhaber und die Mitgliedstaaten alle Daten über Nebenwirkungen direkt in die EudraVigilance-Datenbank eingeben. Durch dieses neue Meldesystem ist es nicht mehr erforderlich, unterschiedliche Meldevorschriften für zentral und für in den Mitgliedstaaten zugelassene Arzneimittel vorzusehen.

Die Auswertung der Fachliteratur sowie die Eingabe von Fallberichten über Nebenwirkungen in die EudraVigilance-Datenbank werden der Agentur als neue Aufgaben übertragen.

Medikationsfehler, die zu Nebenwirkungen führen, sollten der zuständigen Arzneimittelbehörde gemeldet werden. Die Definition des Begriffs „Nebenwirkungen“ sollte präzisiert werden, um klarzustellen, dass Unternehmen Medikationsfehler mit anschließenden Nebenwirkungen den zuständigen Arzneimittelbehörden melden, und um sicherzustellen, dass alle zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten die Daten weitergeben (auch die Arzneimittelbehörden an die für die Patientensicherheit zuständigen Behörden).

Die **Rechtsgrundlage, auf der Patienten** vermutete Arzneimittelnebenwirkungen **melden**, wird präzisiert.

Regelmäßige aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln und andere sicherheitsbezogene Beurteilungen

Derzeit führen die regelmäßigen aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln die Nebenwirkungen in Form von Line-Listings auf und werden genau wie die

Meldungen von Nebenwirkungen für sämtliche Arzneimittel vorgelegt. Da eine Zusammenfassung von Vorlagen und Beurteilungen nach Arzneimitteln oder Wirkstoffen nicht vorgesehen ist, führt dies zu Doppelvorlagen und –beurteilungen. Die Aktualisierung der Produktinformation im Anschluss an diese Beurteilungen ist derzeit nicht im Detail gesetzlich geregelt. Die Vorschläge erleichtern der Industrie die Vorlage regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte und bringen diese in ein angemessenes Verhältnis zu dem Wissen über die Unbedenklichkeit/die Risiken des Arzneimittels, führen neue Mechanismen für die Arbeitsteilung bei den Beurteilungen ein, wobei in allen Fällen der Beratende Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz eine führende Rolle spielt, und sorgen durch klare Verfahren für eine raschere Aktualisierung der Produktinformation.

Da alle Nebenwirkungen direkt in die EudraVigilance-Datenbank eingegeben werden, enthalten die **regelmäßigen aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln keine ausführliche Darstellung der Einzelfallberichte** mehr, sondern eine Analyse des Risiko-/Nutzen-Verhältnisses eines Arzneimittels. Daneben werden die **Anforderungen an regelmäßige aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln** in ein angemessenes Verhältnis zu den Risiken gebracht, die mit Arzneimitteln verbunden sind, und Routinemeldungen für Arzneimittel mit geringen Risiken oder Doppelmeldungen sind nicht mehr nötig (allerdings können sie auch für diese Arzneimittel ad hoc angefordert werden).

Es wird explizit geregelt, welche **rechtlichen Maßnahmen sich an die Beurteilungen der regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte** anschließen, um eine eindeutige Verbindung zwischen Pharmakovigilanz-Bewertungen und der Überprüfung und Aktualisierung gemeinschaftlicher Arzneimittelgenehmigungen herzustellen.

Die Vorschläge schaffen einen Rahmen für die **gemeinsame Nutzung von Ressourcen durch zuständige Behörden bei Beurteilungen und Folgemaßnahmen im Anschluss an regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte** unter umfassender Einbeziehung des bei der Agentur tätigen Beratenden Ausschusses für Risikobeurteilung im Bereich der Pharmakovigilanz. Es ist vorgesehen, dass die regelmäßigen aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln, die in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen sind, nur einmal beurteilt werden (dies gilt auch für alle Mittel mit demselben Wirkstoff). Damit das System effizienter wird, würde auch in Pharmakovigilanz-Fragen, die von den Mitgliedstaaten und von der Kommission zugelassene Arzneimittel betreffen, eine einzige Beurteilung durchgeführt.

3.2. Rechtsgrundlage

Der Vorschlag stützt sich auf Artikel 95 EG-Vertrag. Artikel 95, in dem das Mitentscheidungsverfahren nach Artikel 251 vorgeschrieben wird, bildet die Rechtsgrundlage für die Verwirklichung der Ziele, die in Artikel 14 EG-Vertrag formuliert sind; zu ihnen gehört der freie Warenverkehr (Artikel 14 Absatz 2), also im vorliegenden Fall der freie Verkehr von Humanarzneimitteln.

In Anbetracht dessen, dass Vorschriften über Arzneimittel grundsätzlich das Ziel verfolgen müssen, die öffentliche Gesundheit zu gewährleisten, wurden seit Inkrafttreten des Vertrags von Amsterdam sämtliche einschlägigen Rechtsvorschriften des Europäischen Parlaments und

des Rates auf der Grundlage des Artikels 95 erlassen, darunter auch die Richtlinie 2001/83/EG und die Verordnung (EG) Nr. 726/2004⁶, da die Unterschiede zwischen den nationalen Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel den innergemeinschaftlichen Handel behindern können und daher das Funktionieren des Binnenmarktes direkt betreffen. Maßnahmen zur Förderung von Entwicklung und Genehmigung von Arzneimitteln finden daher auf europäischer Ebene ihre Rechtfertigung in der Vermeidung oder Beseitigung derartiger Behinderungen.

3.3. Subsidiaritätsgrundsatz

Im Bereich der Pharmakovigilanz bieten Gemeinschaftsvorschriften den bestmöglichen Schutz der öffentlichen Gesundheit in der gesamten Gemeinschaft ohne Unterschiede. Unterschiedliche Maßnahmen der Mitgliedstaaten würden die uneingeschränkte gemeinsame Nutzung von Unbedenklichkeitsdaten behindern und den Verwaltungsaufwand für die zuständigen Behörden und die Industrie erhöhen. Eine mangelnde Koordinierung würde den Mitgliedstaaten den Zugriff auf das bestgeeignete wissenschaftliche und medizinische Fachwissen zur Bewertung der Unbedenklichkeit von Arzneimitteln und zur Risikominimierung verwehren.

Die Folgenabschätzung hat ergeben, dass die laufenden Bemühungen zur Optimierung des gemeinschaftlichen Pharmakovigilanzsystems durch eine bessere Durchführung des derzeitigen Rechtsrahmens das System zwar tatsächlich verbessern würden, aber nicht die ausschlaggebenden Verbesserungen erzielen könnten, die erforderlich sind, um die gravierende Belastung der öffentlichen Gesundheit durch Arzneimittelnebenwirkungen zu verringern.

3.4. Grundsatz der Verhältnismäßigkeit

Der Vorschlag wurde zum besseren Schutz der öffentlichen Gesundheit ohne unnötigen Verwaltungsaufwand im engen Dialog mit den interessierten Kreisen entworfen, insbesondere mit denjenigen, denen aus den Rechtsvorschriften und mittelbare Verpflichtungen erwachsen. Er basiert auf bestehenden Strukturen (darunter die Europäische Arzneimittel-Agentur und die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten), Verfahren (darunter die geltenden Verfahren zur Berichterstattung und zur Befassung des zuständigen Ausschusses), Ressourcen (darunter die Gemeinschaftsdatenbank für die Pharmakovigilanz) und Praktiken (darunter Arbeitsteilung unter den Mitgliedstaaten). Mit dem Vorschlag sollen die Wirksamkeit der Verfahren sowie die Qualität der zusammengetragenen Daten und die Qualität der auf ihrer Grundlage getroffenen Entscheidungen zum größtmöglichen Nutzen der öffentlichen Gesundheit optimiert werden. Indem sie die Wirksamkeit des gemeinschaftlichen Pharmakovigilanzsystems steigern, setzen die Vorschläge Ressourcen frei, die derzeit zur Erfüllung sich überschneidender und komplizierter Verwaltungsvorschriften aufgewendet werden; diese können stattdessen für Tätigkeiten zum unmittelbaren Nutzen und Schutz der öffentlichen Gesundheit, u. a. für eine bessere Vermittlung der Vorteile und Risiken von Arzneimitteln, eingesetzt werden.

Der Vorschlag geht nicht über das hinaus, was notwendig ist, um das angestrebte Ziel zu erreichen, nämlich das gemeinschaftliche Pharmakovigilanz-System zu stärken und zu

⁶ Die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 basiert in Bezug auf die Vorschriften für Tierarzneimittel außerdem auf Artikel 152 Absatz 4 Buchstabe b, die aber nicht Gegenstand der vorliegenden Vorschläge sind.

straffen. Die Folgenabschätzung sagt Kosteneinsparungen für die Industrie, jedoch Kostensteigerungen für die Regulierungsbehörden (die zuständigen nationalen Behörden und die Agentur) voraus; Letztere werden durch Gebühren der Industrie gedeckt. Gegenüber den voraussichtlichen Einsparungen für die Gesellschaft aufgrund einer niedrigeren Zahl der durch Nebenwirkungen von Arzneimitteln verursachten stationären Behandlungen und langen Krankenhausaufenthalte nehmen sich diese Kostensteigerungen eher bescheiden aus.

3.5. Wahl des Instruments

Zweck des Vorschlags ist es, die bestehenden Pharmakovigilanzvorschriften für Humanarzneimittel in der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und in der Richtlinie 2001/83/EG zu ändern; daher erscheinen eine Änderungsverordnung und eine Änderungsrichtlinie als die am besten geeigneten Rechtsinstrumente.

4. AUSWIRKUNGEN AUF DEN HAUSHALT

Der Vorschlag hat keine Auswirkungen auf den Gemeinschaftshaushalt.

5. WEITERE ANGABEN

5.1. Vereinfachung

Diese Initiative ist in der Agendaplanung der Kommission als 2008/ENTR/003 aufgeführt. Sie ist in Anhang 1 (Verzeichnis der strategischen und vorrangigen Initiativen) des Legislativ- und Arbeitsprogramms der Kommission für 2008 aufgeführt.⁷

Die Vorschläge enthalten Schlüsselemente zur Vereinfachung des gemeinschaftlichen Pharmakovigilanzsystems, darunter eine engere Zusammenarbeit zwischen den Behörden zur Maximierung des verfügbaren Fachwissens, Arbeitsteilung und eine Stärkung der Koordinierungsgruppe der Mitgliedstaaten zur effizienteren Nutzung knapper Ressourcen und zur Verringerung von Doppelarbeit, vereinfachte Verfahren zur Meldung von Nebenwirkungen und für die regelmäßigen aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit sowie die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation der Genehmigungsinhaber.

5.2. Europäischer Wirtschaftsraum

Der vorgeschlagene Rechtsakt ist von Bedeutung für den EWR.

⁷ http://ec.europa.eu/atwork/programmes/docs/clwp2008_en.pdf (siehe Seite 20).

Vorschlag für eine

RICHTLINIE DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz

(Text von Bedeutung für den EWR)

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION -

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft, insbesondere auf Artikel 95,

auf Vorschlag der Kommission⁸,

nach Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses⁹,

gemäß dem Verfahren des Artikels 251 EG-Vertrag¹⁰,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Mit der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel¹¹ werden innerhalb der Gemeinschaft harmonisierte Vorschriften für die Genehmigung (Zulassung), Überwachung und Pharmakovigilanz von Arzneimitteln festgelegt.
- (2) Zum Schutz der öffentlichen Gesundheit sind Pharmakovigilanz-Vorschriften erforderlich, damit Arzneimittelnebenwirkungen abgewehrt, entdeckt und beurteilt werden können, denn das vollständige Unbedenklichkeitsprofil eines Arzneimittels kann erst nach seiner Markteinführung erkannt werden.
- (3) Die dabei gewonnenen Erfahrungen sowie eine von der Kommission durchgeführte Beurteilung des gemeinschaftlichen Pharmakovigilanz-Systems haben klar gezeigt, dass Maßnahmen notwendig sind, um die Durchführung der Gemeinschaftsvorschriften für die Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln zu verbessern.
- (4) Zum einen sollten Vorschriften über Arzneimittel grundsätzlich auf den Schutz der öffentlichen Gesundheit abzielen, zum anderen sollte dieses Ziel so erreicht werden, dass der freie Verkehr von sicheren Arzneimitteln in der Gemeinschaft nicht behindert

⁸ ABl. C vom , S. .

⁹ ABl. C vom, S. .

¹⁰ ABl. C vom, S. .

¹¹ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

wird. Aus einer Beurteilung des gemeinschaftlichen Pharmakovigilanz-Systems ist hervorgegangen, dass voneinander abweichende Maßnahmen der Mitgliedstaaten in Fragen der Sicherheit von Arzneimitteln zu Hemmnissen für den freien Verkehr von Arzneimitteln führen. Um diesen Hindernissen vorzubeugen oder sie zu beseitigen, sollten die bestehenden gemeinschaftlichen Pharmakovigilanz-Vorschriften gestärkt und gestrafft werden.

- (5) Aus Gründen der Klarheit sollte die Definition des Begriffs „Nebenwirkungen“ so geändert werden, dass sichergestellt wird, dass er nicht nur schädliche und unbeabsichtigte Wirkungen bei zulassungsgemäßer Verwendung des Arzneimittels in normaler Dosierung umfasst, sondern auch Medikationsfehler und Verwendungen des Arzneimittels, die nicht der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) entsprechen, einschließlich unsachgemäßem Gebrauch und Missbrauch.
- (6) Um für die Beobachtung und Überwachung eines oder mehrerer seiner zugelassenen Arzneimittel zu sorgen, sollte der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Pharmakovigilanz-System einrichten, das in einer Pharmakovigilanz-Stammdokumentation festgehalten wird, die jederzeit inspiziert werden kann. Die zuständigen Behörden sollten diese Systeme überwachen. Deshalb sollte zusammen mit dem Genehmigungsantrag eine Zusammenfassung des Pharmakovigilanz-Systems eingereicht werden, einschließlich eines Verweises auf eine Website, auf der die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation für das betreffende Arzneimittel geführt wird und inspiziert werden kann.
- (7) Die Planung der Pharmakovigilanz-Maßnahmen für jedes einzelne Arzneimittel durch den Genehmigungsinhaber sollte im Rahmen eines Risikomanagement-Systems erfolgen und in einem angemessenen Verhältnis zu den ermittelten Risiken, den potenziellen Risiken und dem zusätzlichen Informationsbedarf stehen. Ferner sollten alle wichtigen Maßnahmen im Rahmen eines Risikomanagement-Systems als Bedingung in die Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgenommen werden.
- (8) Um die Erhebung von gegebenenfalls erforderlichen zusätzlichen Daten über die Unbedenklichkeit von zugelassenen Arzneimitteln zu gewährleisten, sollten die zuständigen Behörden die Befugnis erhalten, zum Zeitpunkt der Erteilung der Genehmigung oder später die Durchführung von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung zu verlangen; diese Auflage sollte als Bedingung in die Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgenommen werden.
- (9) Wird das Inverkehrbringen eines Arzneimittels vorbehaltlich der Durchführung einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung genehmigt oder gelten Bedingungen oder Beschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Verwendung des Arzneimittels, sollte dieses Arzneimittel auf dem Markt intensiv überwacht werden. Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe sollten dazu ermutigt werden, alle vermuteten Nebenwirkungen solcher Arzneimittel zu melden, und die durch die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer

Europäischen Arzneimittel-Agentur¹² geschaffene Agentur (nachstehend „die Agentur“ genannt) sollte eine von der Öffentlichkeit einsehbare Liste solcher Arzneimittel führen und auf dem neuesten Stand halten.

- (10) Um es Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten zu ermöglichen, die wichtigsten Informationen über die von ihnen verwendeten Arzneimittel leicht zu erkennen, sollten die Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale und die Packungsbeilage einen kurzen Abschnitt mit den wesentlichen Informationen über das Arzneimittel sowie Hinweise zu seiner optimalen Anwendung im Hinblick auf Risiken und Nutzen enthalten.
- (11) Die Erfahrung zeigt, dass die Zuständigkeiten der Genehmigungsinhaber hinsichtlich der Pharmakovigilanz zugelassener Arzneimittel präzisiert werden sollten. Der Genehmigungsinhaber sollte dafür zuständig sein, die Unbedenklichkeit seiner Arzneimittel laufend zu überwachen, zulassungsrelevante Änderungen den Behörden zu melden und zu gewährleisten, dass die Produktinformationen aktualisiert werden. Da Arzneimittel auch außerhalb der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen verwendet werden können, sollte der Genehmigungsinhaber ferner verpflichtet sein, alle verfügbaren Informationen, einschließlich der Ergebnisse klinischer Prüfungen oder sonstiger Studien, zu berücksichtigen, sowie Verwendungen des Arzneimittels, die nicht mit der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels übereinstimmen, zu melden. Ebenso sollte sichergestellt werden, dass alle zusammengetragenen relevanten Informationen zur Unbedenklichkeit des Arzneimittels bei einer Verlängerung der Genehmigung berücksichtigt werden.
- (12) Um im Bereich der Pharmakovigilanz für eine enge Zusammenarbeit zwischen den Mitgliedstaaten zu sorgen, sollte das Mandat der durch Artikel 27 der Richtlinie 2001/83/EG eingesetzten Koordinierungsgruppe auf die Prüfung von Fragen im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz aller von den Mitgliedstaaten zugelassenen Arzneimittel ausgeweitet werden. Damit die Koordinierungsgruppe ihre neuen Aufgaben auf einer soliden Basis wahrnehmen kann, sollten eindeutige Regelungen hinsichtlich des erforderlichen Fachwissens, der Verabschiedung von Gutachten, der Transparenz, der Unabhängigkeit und der beruflichen Schweigepflicht ihrer Mitglieder sowie der notwendigen Zusammenarbeit zwischen Gemeinschaftsstellen und nationalen Behörden getroffen werden.
- (13) Um sicherzustellen, dass auf gemeinschaftlicher Ebene und auf nationaler Ebene bei Entscheidungen über Pharmakovigilanz-Maßnahmen das fachliche Niveau gleichermaßen hoch ist, sollte sich die Koordinierungsgruppe bei ihren Tätigkeiten von dem bei der Agentur tätigen Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz beraten lassen können.
- (14) Um Doppelarbeit zu vermeiden, sollte bei Pharmakovigilanz-Beurteilungen von in mehreren Mitgliedstaaten zugelassenen Arzneimitteln nur ein einziges Gutachten von der Koordinierungsgruppe abgegeben werden. Ein Einvernehmen in der Koordinierungsgruppe sollte ausreichen, um die entsprechenden Pharmakovigilanz-Maßnahmen in der gesamten Gemeinschaft durchzuführen. Wird in der

¹²

ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1.

Koordinierungsgruppe kein Einvernehmen erzielt, so sollte die Kommission ermächtigt sein, eine an die Mitgliedstaaten gerichtete Entscheidung zu erlassen.

- (15) Auch bei Pharmakovigilanz-Fragen, die von den Mitgliedstaaten oder gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugelassene Arzneimittel betreffen, sollte nur eine einmalige Beurteilung vorgenommen werden. In solchen Fällen sollte die Kommission für alle betroffenen Arzneimittel harmonisierte Maßnahmen auf der Grundlage einer Gemeinschaftsbeurteilung erlassen.
- (16) Die Mitgliedstaaten sollten ein Pharmakovigilanz-System betreiben, um für die Überwachung von Arzneimitteln nützliche Informationen zu sammeln, einschließlich Informationen über vermutete Arzneimittelnebenwirkungen, unsachgemäßen Gebrauch, Missbrauch und Medikationsfehler, und sie sollten seine Qualität dadurch sicherstellen, dass Fällen vermuteter Nebenwirkungen nachgegangen wird.
- (17) Im Sinne einer besseren Koordinierung der Ressourcen der Mitgliedstaaten sollten diese die Möglichkeit erhalten, bestimmte Pharmakovigilanz-Aufgaben anderen Mitgliedstaaten zu übertragen.
- (18) Um die Meldung vermuteter Nebenwirkungen zu vereinfachen, sollten die Genehmigungsinhaber und die Mitgliedstaaten solche Meldungen nur an die gemeinschaftliche Pharmakovigilanzdatenbank und das EDV-Netz gemäß Artikel 57 Absatz 1 Buchstabe d der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (nachstehend „EudraVigilance-Datenbank“ genannt) übermitteln.
- (19) Um die Pharmakovigilanz-Abläufe transparenter zu gestalten, sollten die Mitgliedstaaten Webportale für Arzneimittelsicherheit einrichten und pflegen. Zu diesem Zweck sollten ferner die Genehmigungsinhaber die Behörden vorab über Bekanntmachungen zur Arzneimittelsicherheit informieren und die Behörden solche Informationen untereinander austauschen.
- (20) Gemeinschaftliche Pharmakovigilanz-Vorschriften sollten sich auch in Zukunft darauf stützen, dass die Angehörigen der Gesundheitsberufe in der Überwachung der Arzneimittelsicherheit die entscheidende Rolle spielen; dabei sollte aber berücksichtigt werden, dass auch die Patienten durchaus in der Lage sind, Nebenwirkungen zu melden. Deshalb sollte die Meldung vermuteter Nebenwirkungen von Arzneimitteln sowohl durch Angehörige der Gesundheitsberufe als auch durch Patienten vereinfacht werden, und ihnen sollten Methoden für die Meldung zur Verfügung gestellt werden.
- (21) Da alle Nebenwirkungen direkt in die EudraVigilance-Datenbank eingegeben werden, sollten die regelmäßigen aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln dahingehend geändert werden, dass sie eine Analyse des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels statt einer ausführlichen Darstellung der bereits in der Datenbank enthaltenen Einzelfallberichte umfassen.
- (22) Anforderungen an regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte sollten in einem angemessenen Verhältnis zu den mit den Arzneimitteln verbundenen Risiken stehen. Deshalb sollten regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte mit dem Risikomanagement-System für neu zugelassene Arzneimittel verbunden sein; Routinemeldungen sollten für Generika, bei allgemeiner medizinischer Verwendung, Einwilligung nach Aufklärung, homöopathischen Arzneimitteln oder traditionellen

pflanzlichen Arzneimitteln nicht erforderlich sein. Allerdings sollten die Behörden im Interesse der öffentlichen Gesundheit regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte auch für solche Arzneimittel vorschreiben, wenn die Notwendigkeit besteht, deren Risiken zu beurteilen oder die Angemessenheit der Produktinformationen zu überprüfen.

- (23) Die gemeinsame Nutzung von Ressourcen durch zuständige Behörden zur Beurteilung regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte muss intensiviert werden. Es sollte vorgesehen werden, dass bei in mehreren Mitgliedstaaten zugelassenen Arzneimitteln nur eine einmalige Beurteilung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte durchgeführt werden muss. Ferner sollten Verfahren eingeführt werden, die es ermöglichen, dass für alle Arzneimittel mit demselben Wirkstoff oder derselben Wirkstoffkombination dieselben Vorlagetermine und derselbe Vorlagerhythmus für die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte vorgegeben werden können.
- (24) Im Anschluss an eine einmalige Beurteilung von regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten sollten sämtliche daraus resultierenden Maßnahmen hinsichtlich der Beibehaltung, der Änderung, der Aussetzung oder des Widerrufs der betreffenden Genehmigungen im Rahmen eines Gemeinschaftsverfahrens getroffen werden, das zu harmonisierten Ergebnissen führt.
- (25) Die Mitgliedstaaten sollten bestimmte Fragen der Arzneimittelsicherheit automatisch der Agentur vorlegen und so eine Gemeinschaftsbeurteilung der Frage veranlassen. Deshalb sollten zur gemeinschaftsweiten Harmonisierung der Maßnahmen Vorschriften erlassen werden, um für ein Beurteilungsverfahren durch den Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz und für Folgemaßnahmen hinsichtlich der Bedingungen der Genehmigungen zu sorgen. Da dieses Verfahren auf der Grundlage einer Reihe von verbindlichen Kriterien eingeleitet wird, sollte es Vorrang vor anderen Verfahren haben, die ebenfalls für die Behandlung von Sicherheitsfragen angewendet werden könnten, wie z. B. die in den Artikeln 31 und 36 der Richtlinie 2001/83/EG erwähnten Verfahren.
- (26) Es ist erforderlich, harmonisierte Leitlinien sowie ein Verfahren zur behördlichen Überwachung nicht-interventioneller Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung einzuführen, die vom Genehmigungsinhaber initiiert, geleitet oder finanziert werden und in deren Rahmen Daten von Patienten oder Angehörigen der Gesundheitsberufe erhoben werden, weshalb sie nicht unter die Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln¹³ fallen. Die Überwachung solcher Studien sollte bei nur in einem Mitgliedstaat durchzuführenden Studien der zuständigen nationalen Behörde und bei in mehreren Mitgliedstaaten durchzuführenden Studien dem Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz obliegen. Es sollten ferner Vorkehrungen für eventuelle Folgemaßnahmen bezüglich der Bedingungen der Genehmigungen getroffen werden, um so zu gemeinschaftsweit harmonisierten Maßnahmen zu gelangen.

¹³ ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.

- (27) Um die Bestimmungen zur Pharmakovigilanz durchzusetzen, sollten die Mitgliedstaaten dafür sorgen, dass gegen Genehmigungsinhaber, die ihren Pharmakovigilanz-Verpflichtungen nicht nachkommen, wirksame, verhältnismäßige und abschreckende Sanktionen verhängt werden.
- (28) Zum Schutz der öffentlichen Gesundheit sollten angemessene Mittel für Pharmakovigilanz-Tätigkeiten der zuständigen nationalen Behörden bereitgestellt werden. Es sollte möglich sein, die angemessene Finanzierung von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten über die Erhebung von Gebühren sicherzustellen. Die Verwaltung dieser Mittel sollte jedoch ständig von den zuständigen nationalen Behörden kontrolliert werden, damit ihre Unabhängigkeit gewährleistet ist.
- (29) Es sollte den Mitgliedstaaten möglich sein, unter gewissen Bedingungen von bestimmten Vorschriften der Richtlinie 2001/83/EG in Bezug auf die Anforderungen an Etikettierung und Verpackung abzuweichen, um gravierende Lieferengpässe zu beseitigen, die dadurch entstehen, dass es keine zugelassenen oder in Verkehr gebrachten Arzneimittel gibt oder dass diese knapp sind.
- (30) Da das Ziel dieser Richtlinie, die Sicherheit von in der Gemeinschaft in Verkehr gebrachten Arzneimitteln auf eine zwischen den Mitgliedstaaten abgestimmte Weise zu verbessern, auf Ebene der Mitgliedstaaten nicht ausreichend verwirklicht werden kann und daher besser auf Gemeinschaftsebene zu verwirklichen ist, kann die Gemeinschaft im Einklang mit dem in Artikel 5 EG-Vertrag niedergelegten Subsidiaritätsprinzip tätig werden. Entsprechend dem in demselben Artikel genannten Verhältnismäßigkeitsprinzip geht diese Richtlinie nicht über das für die Erreichung dieses Ziels erforderliche Maß hinaus.
- (31) Bei den Bestimmungen über die Überwachung von Humanarzneimitteln in der Richtlinie 2001/83/EG handelt es sich um spezielle Bestimmungen im Sinne des Artikels 15 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 765/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. Juli 2008 über die Vorschriften für die Akkreditierung und Marktüberwachung im Zusammenhang mit der Vermarktung von Produkten und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 339/93 des Rates¹⁴.
- (32) Die Richtlinie 2001/83/EG sollte deshalb entsprechend geändert werden –

¹⁴ ABl. L 218 vom 13.8.2008, S. 30.

HABEN FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

Artikel 1
Änderung der Richtlinie 2001/83/EG

Die Richtlinie 2001/83/EG wird wie folgt geändert:

1. Artikel 1 wird wie folgt geändert:

a) Nummer 11 erhält folgende Fassung:

„(11) Nebenwirkung: Eine Reaktion auf das Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist.“

b) Nummer 14 erhält folgende Fassung:

„14. Vermutete Nebenwirkung: Eine Nebenwirkung, bei der ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden kann.“

c) Nummer 15 erhält folgende Fassung:

„(15) Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung: Jede Studie zu einem zugelassenen Arzneimittel, die durchgeführt wird, um eine Gesundheitsgefahr zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen oder die Effizienz von Risikomanagement-Maßnahmen zu messen.“

d) Folgende Nummern 28b, 28c und 28d werden eingefügt:

„28b. Risikomanagement-System: Eine Reihe von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten und -Maßnahmen, durch die Risiken im Zusammenhang mit Arzneimitteln ermittelt, beschrieben, vermieden oder minimiert werden sollen; dazu gehört auch die Bewertung der Wirksamkeit derartiger Maßnahmen.

28c. Pharmakovigilanz-System: System, das die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen und die Mitgliedstaaten anwenden, um den in Titel IX aufgeführten Aufgaben und Pflichten nachzukommen und das der Überwachung der Sicherheit zugelassener Arzneimittel und der Entdeckung sämtlicher Veränderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dient.

28d. Pharmakovigilanz-Stammdokumentation: Detaillierte Beschreibung des Systems der Pharmakovigilanz, das der Genehmigungsinhaber auf eines oder mehrere zugelassene Arzneimittel anwendet.“

2. Artikel 8 Absatz 3 wird wie folgt geändert:

a) Der Buchstabe ia erhält folgende Fassung:

„ia) Zusammenfassung des Pharmakovigilanz-Systems des Antragstellers, die Folgendes umfassen muss:

- Nachweis, dass der Antragsteller über eine qualifizierte Person verfügt, die für die Pharmakovigilanz verantwortlich ist,
- Angabe des Mitgliedstaats, in dem diese Person ansässig ist,
- Kontaktangaben zu dieser Person,
- vom Antragsteller unterzeichnete Erklärung, dass er über die notwendigen Mittel verfügt, um den in Titel IX aufgeführten Aufgaben und Pflichten nachzukommen,
- Angabe des Ortes, an dem die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation für das betreffende Arzneimittel geführt wird.“

b) folgender Buchstabe iaa wird eingefügt:

„iaa) Detaillierte Beschreibung des Risikomanagement-Systems, das der Antragsteller für das betreffende Arzneimittel einführen wird.“

c) Buchstabe l erhält folgende Fassung:

„l) Folgende Unterlagen:

- Kopien aller Genehmigungen für das betreffende Arzneimittel in einem anderen Mitgliedstaat, einschließlich einer Zusammenfassung der Daten aus den regelmäßigen Unbedenklichkeitsberichten und den Berichten über Nebenwirkungen, zusammen mit einer Liste der Mitgliedstaaten, in denen ein Antrag auf Genehmigung nach dieser Richtlinie geprüft wird;
- Kopien der vom Antragsteller gemäß Artikel 11 vorgeschlagenen bzw. durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß Artikel 21 genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Kopien der gemäß Artikel 59 vorgeschlagenen bzw. durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß Artikel 61 genehmigten Packungsbeilage;
- Einzelheiten aller Entscheidungen zur Versagung der Genehmigung, ob in der Gemeinschaft oder in einem Drittland, und die Gründe für diese Entscheidung;“

d) Buchstabe n wird gestrichen.

- e) Folgende Unterabsätze werden angefügt:

„Das Risikomanagement-System gemäß Unterabsatz 1 Buchstabe iaa muss in einem angemessenen Verhältnis zu den ermittelten und den potenziellen Risiken des Arzneimittels und dem Bedarf an Daten über die Unbedenklichkeit nach der Zulassung stehen.

Die in Unterabsatz 1 Buchstabe l) genannten Angaben sind in regelmäßigen Abständen auf den neuesten Stand zu bringen.“

3. Artikel 11 wird wie folgt geändert:

- a) Folgende Nummer 3a wird eingefügt:

„3a. Zusammenfassung der für eine sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels wesentlichen Informationen.“

- b) Folgender Unterabsatz wird angefügt:

„Für die Zwecke von Unterabsatz 1 Nummer 3a muss diese Zusammenfassung bei Arzneimitteln, die sich auf der Liste gemäß Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 befinden, folgende Erklärung enthalten: ‚Dieses Arzneimittel wird intensiv überwacht. Alle vermuteten Nebenwirkungen sollten <Name und Internetadresse der zuständigen nationalen Behörde> gemeldet werden.‘“

4. Artikel 16g Absatz 1 erhält folgende Fassung:

„1. Artikel 3 Absätze 1 und 2, Artikel 4 Absatz 4, Artikel 6 Absatz 1, Artikel 12, Artikel 17 Absatz 1, die Artikel 19, 20, 23, 24, 25, 40 bis 52, 70 bis 85 und 101 bis 108b, Artikel 111 Absätze 1 und 3, die Artikel 112, 116, 117, 118, 122, 123 und 125, Artikel 126 Unterabsatz 2 und Artikel 127 dieser Richtlinie sowie die Richtlinie 2003/94/EG der Kommission* gelten sinngemäß für jede Registrierung als traditionelles Arzneimittel nach diesem Kapitel.

*ABl. L 262 vom 14.10.2003, S. 22.“

5. Artikel 17 wird wie folgt geändert:

- a) In Absatz 1 Unterabsatz 2 wird die Zahl „27“ durch die Zahl „28“ ersetzt.

- b) In Absatz 2 wird die Zahl „27“ durch die Zahl „28“ ersetzt.

6. In Artikel 18 wird die Zahl „27“ durch die Zahl „28“ ersetzt.

7. In Artikel 21 erhalten die Absätze 3 und 4 folgende Fassung:

„3. Die zuständige nationale Behörde stellt der Öffentlichkeit zu jedem von ihr genehmigten Arzneimittel unverzüglich die Genehmigung für das Inverkehrbringen zusammen mit einer Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und den etwaigen Bedingungen gemäß den Artikeln 21a, 22 und 22a sowie den Fristen für ihre Einhaltung zur Verfügung.

4. Die zuständige nationale Behörde erstellt zu dem betreffenden Arzneimittel einen Beurteilungsbericht und eine Stellungnahme zum Dossier hinsichtlich der Ergebnisse von pharmazeutischen, vorklinischen und klinischen Versuchen sowie dem Risikomanagement- und dem Pharmakovigilanz-System. Der Beurteilungsbericht wird aktualisiert, wenn neue Informationen verfügbar werden, die für die Beurteilung der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels von Bedeutung sind.

Die zuständige nationale Behörde stellt der Öffentlichkeit unverzüglich den Beurteilungsbericht und die Begründung für das Gutachten nach Streichung aller vertraulichen Angaben kommerzieller Art zur Verfügung. Die Begründung wird für jede beantragte Indikation gesondert angegeben.“

8. Folgender Artikel 21a wird eingefügt:

„Artikel 21a

Eine Genehmigung kann vorbehaltlich einer oder mehrerer der folgenden Bedingungen erteilt werden:

- (1) Ergreifen bestimmter im Risikomanagement-System enthaltener Maßnahmen zur sicheren Verwendung des Arzneimittels;
- (2) Durchführung von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung;
- (3) Erfüllung von Anforderungen an die Erfassung oder Meldung von Nebenwirkungen, die strenger als die in Titel IX genannten sind;
- (4) etwaige sonstige Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Verwendung des Arzneimittels.

In der Genehmigung für das Inverkehrbringen werden gegebenenfalls Fristen für die Einhaltung dieser Bedingungen gesetzt.“

9. Artikel 22 erhält folgende Fassung:

„Artikel 22

In Ausnahmefällen und nach Konsultation des Antragstellers kann die Genehmigung vorbehaltlich der Verpflichtung des Antragstellers erteilt werden, bestimmte Bedingungen zu erfüllen, die insbesondere die Sicherheit des Arzneimittels, die Information der zuständigen nationalen Behörden über alle Zwischenfälle im Zusammenhang mit seiner Verwendung und die zu ergreifenden Maßnahmen betreffen.

Diese Genehmigung kann nur erteilt werden, wenn der Antragsteller nachweisen kann, dass er aus objektiven und nachprüfbaren Gründen keine vollständigen Auskünfte über die Wirksamkeit und Sicherheit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch erteilen kann, und muss auf einem der in Anhang I genannten Motive beruhen.

Die Aufrechterhaltung der Genehmigung ist von der jährlichen Neubeurteilung dieser Bedingungen abhängig.“

10. Folgende Artikel 22a und 22b werden eingefügt:

„Artikel 22a

1. Nach Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen kann die zuständige nationale Behörde von dem Inhaber der Genehmigung verlangen, dass er eine Unbedenklichkeitsstudie durchführt, falls Bedenken hinsichtlich der Risiken eines genehmigten Arzneimittels bestehen. Eine solche Auflage muss schriftlich erteilt werden und ausführlich begründet sein; dabei müssen die Ziele der Studie sowie ein Zeitrahmen für ihre Durchführung und Vorlage vorgegeben werden.

2. Die zuständige nationale Behörde räumt dem Inhaber der Genehmigung die Möglichkeit ein, sich innerhalb einer von ihr gesetzten Frist zu äußern, wenn der Inhaber der Genehmigung dies innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der schriftlichen Erteilung der Auflage beantragt.

3. Auf der Grundlage der Erläuterungen des Inhabers der Genehmigung zieht die zuständige nationale Behörde die Auflage zurück oder bestätigt sie. Bestätigt die zuständige nationale Behörde die Auflage, so wird die Genehmigung für das Inverkehrbringen geändert und die Auflage als Bedingung darin aufgenommen, und das Risikomanagement-System wird entsprechend aktualisiert.

Artikel 22b

1. Der Genehmigungsinhaber muss alle Bedingungen oder Auflagen nach den Artikeln 21a, 22 oder 22a in seinem Risikomanagement-System berücksichtigen.

2. Die Mitgliedstaaten unterrichten die Agentur über die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die sie unter den Bedingungen oder Auflagen gemäß Artikel 21a, 22 oder 22a erteilt haben.

Die Agentur nimmt die betreffenden Arzneimittel in die in Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannte Liste auf. Die Agentur streicht ein Arzneimittel von der Liste, wenn die zuständige nationale Behörde zu dem Schluss kommt, dass die Bedingungen oder Auflagen erfüllt worden sind und dass nach der Beurteilung der Daten, die aus der Erfüllung der Bedingungen oder Auflagen hervorgehen, das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv bleibt.

11. Artikel 23 erhält folgende Fassung:

„Artikel 23

1. Der Genehmigungsinhaber berücksichtigt nach Erteilung einer Genehmigung bezüglich der Herstellungs- und Überwachungsmethoden nach Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben d) und h) den Stand von Wissenschaft und Technik und nimmt gegebenenfalls die notwendigen Änderungen vor, um die Herstellung und Überwachung des Arzneimittels gemäß den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Methoden sicherzustellen.

Diese Änderungen unterliegen der Zustimmung durch die zuständige Behörde des betroffenen Mitgliedstaats.

2. Der Inhaber der Genehmigung teilt der zuständigen Behörde unverzüglich alle neuen Informationen mit, die die Änderung der Angaben und Unterlagen gemäß Artikel 8 Absatz 3, den Artikeln 10, 10a, 10b und 11 oder Artikel 32 Absatz 5 oder Anhang I nach sich ziehen könnten.

Insbesondere teilt er der zuständigen nationalen Behörde unverzüglich alle Verbote oder Beschränkungen durch die zuständigen Behörden jedes Landes, in dem das Humanarzneimittel in Verkehr gebracht wird, sowie alle anderen neuen Informationen mit, die die Beurteilung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Humanarzneimittels beeinflussen könnten. Zu diesen Informationen gehören sowohl positive als auch negative Ergebnisse von klinischen Prüfungen oder anderen Studien, die sich nicht nur auf die in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten, sondern auf alle Indikationen und Bevölkerungsgruppen beziehen können, sowie Angaben über eine Verwendung des Arzneimittels, die nicht der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entspricht.

3. Der Inhaber der Genehmigung sorgt dafür, dass die Produktinformationen auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand gehalten werden, zu dem auch die Schlussfolgerungen aus Beurteilungen und die Empfehlungen gehören, die auf dem nach Artikel 26 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichteten europäischen Webportal für Arzneimittelsicherheit veröffentlicht werden.
4. Damit das Nutzen-Risiko-Verhältnis kontinuierlich bewertet werden kann, kann die zuständige nationale Behörde vom Zulassungsinhaber jederzeit Daten anfordern, die belegen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin positiv ist.

Die zuständige nationale Behörde kann vom Inhaber der Genehmigung jederzeit die Vorlage einer Kopie der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation verlangen. Der Inhaber der Genehmigung muss diese Kopie spätestens sieben Tage nach Erhalt der Aufforderung vorlegen.”

12. Artikel 24 wird wie folgt geändert:

- a) Absatz 2 Unterabsatz 2 erhält folgende Fassung:

„Zu diesem Zweck legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der zuständigen nationalen Behörde spätestens neun Monate vor Ablauf der nach Absatz 1 vorgesehenen Gültigkeitsdauer der Genehmigung eine konsolidierte Fassung der Unterlagen in Bezug auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vor; darin sind Bewertungen von Daten aus den gemäß Titel IX vorgelegten Berichten über Nebenwirkungen und regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten sowie alle seit der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgenommenen Änderungen berücksichtigt.“

- b) Absatz 3 erhält folgende Fassung:

„3. Eine Genehmigung für das Inverkehrbringen, die verlängert wird, gilt ohne zeitliche Begrenzung, es sei denn, die zuständige nationale Behörde beschließt in begründeten Fällen im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz oder einer nicht ausreichenden Exposition gegenüber dem Produkt eine weitere Verlängerung um fünf Jahre gemäß Absatz 2.“

13. Der Titel „Kapitel 4 - Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisiertes Verfahren“ wird gestrichen.

14. Artikel 27 wird wie folgt geändert:

a) Absatz 1 erhält folgende Fassung:

„1. Es wird eine Koordinierungsgruppe für folgende Zwecke eingesetzt:

a) Prüfung aller Fragen im Zusammenhang mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels in zwei oder mehr Mitgliedstaaten nach den in Kapitel 4 vorgesehenen Verfahren;

b) Prüfung aller Fragen im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz von Arzneimitteln, die von den Mitgliedstaaten zugelassen worden sind, gemäß den Artikeln 107c, 107e, 107g, 107l und 107r;

c) Prüfung aller Fragen im Zusammenhang mit Änderungen der Bedingungen von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die von den Mitgliedstaaten erteilt worden sind, gemäß Artikel 35 Absatz 1.

Die Agentur übernimmt das Sekretariat dieser Koordinierungsgruppe.

Bei der Ausführung ihrer Pharmakovigilanz-Aufgaben wird die Koordinierungsgruppe von dem in Artikel 56 Absatz 1 Buchstabe aa) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz unterstützt.“

b) Absatz 2 werden folgende Unterabsätze angefügt:

„Die Mitglieder der Koordinierungsgruppe und die Sachverständigen stützen sich bei der Ausführung ihrer Aufgaben auf die Wissenschafts- und Regelungsressourcen, die den nationalen Genehmigungsbehörden zur Verfügung stehen. Jede zuständige nationale Behörde achtet auf das fachliche Niveau der durchgeführten Bewertungen und erleichtert den benannten Mitgliedern der Koordinierungsgruppe und den Sachverständigen die Arbeit.

Hinsichtlich der Transparenz und der Unabhängigkeit der Mitglieder der Koordinierungsgruppe gilt Artikel 63 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.“

c) Folgende Absätze 4, 5, 6 und 7 werden hinzugefügt:

„4. Der Verwaltungsdirektor der Agentur oder sein Vertreter und die Vertreter der Kommission dürfen an allen Sitzungen der Koordinierungsgruppe teilnehmen.

5. Die Mitglieder der Koordinierungsgruppe stellen eine angemessene Koordinierung zwischen den Aufgaben dieser Gruppe und der Arbeit der zuständigen nationalen Behörden, einschließlich der mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen befassten Beratungsorgane, sicher.

6. Sofern in der Richtlinie nicht anders vorgesehen, bemüht sich die Koordinierungsgruppe nach Kräften um eine einvernehmliche Beschlussfassung. Kann kein Einvernehmen erzielt werden, so gilt der Standpunkt der Mehrheit der Mitglieder.

7. Die Mitglieder der Koordinierungsgruppe dürfen auch nach ihrem Ausscheiden keine Informationen preisgeben, die unter das Berufsgeheimnis fallen.“

15. Nach Artikel 27 wird folgender Text eingefügt:

„Kapitel 4 - Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisiertes Verfahren“

16. Artikel 31 Absatz 1 wird wie folgt geändert:

a) Unterabsatz 1 erhält folgende Fassung:

„Die Mitgliedstaaten, die Kommission, der Antragsteller oder der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen befassen in besonderen Fällen von Gemeinschaftsinteresse den Ausschuss mit der Anwendung des Verfahrens nach Artikel 32, 33 und 34, bevor sie über einen Antrag auf Genehmigung, über die Aussetzung oder den Widerruf einer Genehmigung bzw. über jede andere Änderung der Bedingungen einer Genehmigung für das Inverkehrbringen, die für erforderlich gehalten wird, entscheiden.“

b) Nach Unterabsatz 1 wird folgender Unterabsatz eingefügt:

„Ist jedoch eines der in Artikel 107i Absatz 1 aufgeführten Kriterien erfüllt, so gilt das Verfahren der Artikel 107i bis 107l.“

17. In Artikel 36 Absatz 1 wird folgender Unterabsatz angefügt:

„Ist jedoch eines der in Artikel 107i Absatz 1 aufgeführten Kriterien erfüllt, so gilt das Verfahren der Artikel 107i bis 107l.“

18. Artikel 59 Absatz 1 wird wie folgt geändert:

a) Folgender Buchstabe aa wird eingefügt:

„aa) eine Zusammenfassung der für eine sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels wesentlichen Informationen.“

b) Folgende Unterabsätze 2 und 3 werden angefügt:

„Die Informationen gemäß Unterabsatz 1 Buchstabe aa) sind in einem schwarz umrandeten Kasten anzugeben. Neue oder geänderte Informationen müssen ein Jahr lang durch Fettdruck hervorgehoben werden, und ihnen müssen das Symbol ****** und der Hinweis „Neue Information“ vorangehen.“

Bei Arzneimitteln, die sich auf der Liste gemäß Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 befinden, muss folgende zusätzliche Erklärung aufgenommen werden: „Dieses Arzneimittel wird intensiv überwacht. Alle vermuteten Nebenwirkungen sollten <Name und Internetadresse der zuständigen nationalen Behörde> gemeldet werden.“

19. Artikel 63 Absatz 3 erhält folgende Fassung:

„3. Soll das Arzneimittel nicht direkt an den Patienten abgegeben werden oder handelt es sich um ein Arzneimittel, das erforderlich ist, um gravierende Lieferengpässe zu beseitigen, so können die zuständigen Behörden vorbehaltlich von Maßnahmen, die sie zur Gewährleistung

der menschlichen Gesundheit für notwendig halten, von der Verpflichtung absehen, dass die Etikettierung und die Packungsbeilage bestimmte Angaben aufweisen müssen und die Packungsbeilage in der Amtssprache bzw. den Amtssprachen des Mitgliedstaats, in dem das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird, abgefasst sein muss.“

20. In Artikel 65 wird folgender Buchstabe g angefügt:

„g) die Zusammenfassung der für eine sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels wesentlichen Informationen gemäß Artikel 11 Absatz 3 Buchstabe a) und Artikel 59 Absatz 1 Buchstabe aa).“

21. Titel IX erhält folgende Fassung:

*„TITEL IX
PHARMAKOVIGILANZ*

**KAPITEL 1
Allgemeine Bestimmungen**

Artikel 101

1. Um ihren Pharmakovigilanz-Aufgaben nachzukommen und an Pharmakovigilanz-Aktivitäten der Gemeinschaft teilzunehmen, betreiben die Mitgliedstaaten ein Pharmakovigilanz-System.

Das Pharmakovigilanz-System dient dazu, Informationen über die Risiken von Arzneimitteln für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit zusammenzutragen. Diese Informationen betreffen insbesondere Nebenwirkungen beim Menschen, die bei zulassungsgemäßer, aber auch jeder anderen Verwendung einschließlich Überdosierung, unsachgemäßem Gebrauch, Missbrauch und Medikationsfehlern entstehen oder im Verlauf von Arzneimittelstudien oder bei beruflicher Exposition gegenüber dem Arzneimittel auftreten.

2. Das Pharmakovigilanz-System gemäß Absatz 1 muss es den Mitgliedstaaten ermöglichen, sämtliche Informationen wissenschaftlich auszuwerten, Möglichkeiten der Risikominimierung und -vermeidung zu prüfen und gegebenenfalls rechtliche Maßnahmen zu ergreifen. Sie führen regelmäßige Audits ihrer Pharmakovigilanz-Systeme durch und erstatten der Kommission spätestens am [konkretes Datum einfügen – zwei Jahre nach dem in Artikel 3 Absatz 1 genannten Zeitpunkt der Umsetzung] und danach alle zwei Jahre Bericht.

3. Jeder Mitgliedstaat benennt eine für die Ausführung von Pharmakovigilanz-Aufgaben zuständige Behörde.

4. Die Kommission kann die Mitgliedstaaten dazu auffordern, unter der Koordination der Agentur an der internationalen Harmonisierung und Normung technischer Maßnahmen im Bereich der Pharmakovigilanz teilzunehmen.

Artikel 102

Die Mitgliedstaaten

- (1) treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit Ärzte, Apotheker und andere Angehörige der Gesundheitsberufe vermutete Nebenwirkungen den zuständigen nationalen Behörden oder den Genehmigungsinhabern melden;
- (2) stellen sicher, dass die Informationen in Berichten über Nebenwirkungen von höchster Qualität sind;
- (3) stellen sicher, dass sämtliche biologischen Arzneimittel, die in ihrem Hoheitsgebiet verschrieben, abgegeben oder verkauft werden und über deren Nebenwirkungen Berichte vorliegen, durch das Sammeln von Informationen und gegebenenfalls durch Folgemaßnahmen zu den Berichten identifiziert werden können;
- (4) treffen die erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass gegen Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen, die den Verpflichtungen dieses Titels nicht nachkommen, wirksame, verhältnismäßige und abschreckende Sanktionen verhängt werden.

Für die Zwecke von Absatz 1 Nummer 1 können die Mitgliedstaaten bestimmte Anforderungen an Ärzte, Apotheker und Angehörige der Gesundheitsberufe in Bezug auf die Meldung vermuteter schwerwiegender oder unerwarteter Nebenwirkungen erlassen.

Artikel 103

Ein Mitgliedstaat kann alle ihm im Rahmen dieses Titels überantworteten Aufgaben einem anderen Mitgliedstaat übertragen, falls dieser dem schriftlich zustimmt.

Der die Aufgaben übertragende Mitgliedstaat muss die Kommission, die Agentur und alle anderen Mitgliedstaaten schriftlich über die Übertragung unterrichten. Der übertragende Mitgliedstaat und die Agentur müssen diese Informationen veröffentlichen.

Artikel 104

1. Um seinen Pharmakovigilanz-Aufgaben nachzukommen, muss der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Pharmakovigilanz-System betreiben, das dem System gemäß Artikel 101 Absatz 1 entspricht.

2. Das in Absatz 1 genannte System muss es dem Genehmigungsinhaber ermöglichen, sämtliche Informationen wissenschaftlich auszuwerten, Möglichkeiten der Risikominimierung und -vermeidung zu prüfen und gegebenenfalls rechtliche Maßnahmen zu ergreifen.

Der Genehmigungsinhaber muss sein Pharmakovigilanz-System regelmäßigen Audits unterziehen. Er muss die wichtigsten Ergebnisse der Audits in seiner Pharmakovigilanz-Stammdokumentation vermerken und, nach Maßgabe der Auditergebnisse, sicherstellen, dass ein Aktionsplan zur Mängelbeseitigung ausgearbeitet und befolgt wird.

3. Im Rahmen seines Pharmakovigilanz-Systems muss der Genehmigungsinhaber

- a) ständig und kontinuierlich über eine für die Pharmakovigilanz verantwortliche, entsprechend qualifizierte Person verfügen;
- b) eine Pharmakovigilanz-Stammdokumentation führen und diese auf Anfrage zur Verfügung stellen;
- c) ein Risikomanagement-System für jedes einzelne Arzneimittel betreiben;
- d) die Ergebnisse von Maßnahmen zur Risikominimierung überwachen, die Teil des Risikomanagement-Plans sind oder die gemäß Artikel 21a, 22 oder 22a in der Genehmigung für das Inverkehrbringen als Bedingungen oder Auflagen genannt werden;
- e) Aktualisierungen des Risikomanagement-Systems beurteilen und Pharmakovigilanz-Daten überwachen, um zu ermitteln, ob es neue Risiken gibt, sich bestehende Risiken verändert haben oder sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln geändert hat.

Die in Unterabsatz 1 Buchstabe a) genannte qualifizierte Person muss in der Gemeinschaft ansässig sein und ist für die Einrichtung und die Führung des Pharmakovigilanz-Systems verantwortlich. Der Genehmigungsinhaber übermittelt der zuständigen Behörde und der Agentur den Namen und die Kontaktangaben der qualifizierten Person.

Artikel 104a

1. Abweichend von Artikel 104 Absatz 3 Buchstabe c) müssen Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die vor dem [konkretes Datum einfügen – in Artikel 3 Absatz 1 Unterabsatz 2 der Richtlinie .../.../EG genannter Zeitpunkt] erteilt wurden, dieses Risikomanagement-System nur dann betreiben, wenn die Bedingungen der Absätze 2, 3 und 4 dieses Artikels gegeben sind.
2. Die zuständige nationale Behörde kann von dem Genehmigungsinhaber verlangen, ein Risikomanagement-System gemäß Artikel 104 Absatz 3 Buchstabe c) zu betreiben, wenn Bedenken bestehen, dass die Risiken das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines zugelassenen Arzneimittels verändern könnten. Zu diesem Zweck verlangt die zuständige nationale Behörde vom Genehmigungsinhaber auch die Vorlage einer detaillierten Beschreibung des Risikomanagement-Systems, das er für das betreffende Arzneimittel einzuführen gedenkt.

Eine solche Auflage muss schriftlich ergehen und ausführlich begründet sein, und sie muss einen Zeitrahmen für die Vorlage der detaillierten Beschreibung des Risikomanagement-Systems vorgeben.
3. Die zuständige nationale Behörde räumt dem Genehmigungsinhaber die Möglichkeit ein, sich innerhalb einer von ihr gesetzten Frist zu dieser Auflage zu äußern, wenn er dies innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der schriftlichen Auflage beantragt.
4. Auf der Grundlage der Erläuterungen des Genehmigungsinhabers zieht die zuständige nationale Behörde die Auflage zurück oder bestätigt sie. Bestätigt die zuständige nationale Behörde die Auflage, wird die Genehmigung für das Inverkehrbringen entsprechend geändert, und es werden Maßnahmen im Rahmen des

Risikomanagement-Systeme als Genehmigungsbedingungen gemäß Artikel 21a Nummer 1 darin aufgenommen.

Artikel 105

Die Verwaltung der Mittel für die Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz, dem Betrieb der Kommunikationsnetze und der Marktüberwachung wird ständig von den zuständigen nationalen Behörden kontrolliert, damit ihre Unabhängigkeit gewährleistet ist.

Absatz 1 schließt nicht aus, dass von den Genehmigungsinhabern für die Ausführung dieser Tätigkeiten durch die zuständigen nationalen Behörden Gebühren erhoben werden können.

KAPITEL 2 Transparenz und Mitteilungen

Artikel 106

Jeder Mitgliedstaat schafft und pflegt ein nationales Webportal für Arzneimittelsicherheit, das mit dem nach Artikel 26 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichteten europäischen Webportal für Arzneimittelsicherheit verlinkt wird. Über die nationalen Webportale für Arzneimittelsicherheit veröffentlichen die Mitgliedstaaten mindestens Folgendes:

- (1) Risikomanagement-Systeme für Arzneimittel, die nach dieser Richtlinie genehmigt worden sind;
- (2) die Liste der Arzneimittel nach Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, die intensiv überwacht werden;
- (3) Web-Formulare für die Meldung vermuteter Nebenwirkungen durch Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten auf der Grundlage der in Artikel 25 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Formulare.

Artikel 106a

1. Sobald der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen beabsichtigt, Pharmakovigilanz-Bedenken gegen die Verwendung eines Arzneimittels öffentlich bekanntzumachen, muss er die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission davon in Kenntnis setzen, und zwar vor der öffentlichen Bekanntmachung.

Der Inhaber der Genehmigung muss dafür sorgen, dass Informationen für die Öffentlichkeit in objektiver und nicht irreführender Weise dargelegt werden.

2. Die Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission informieren sich gegenseitig mindestens vierundzwanzig Stunden vor einer öffentlichen Bekanntmachung von Pharmakovigilanz-Bedenken gegen die Verwendung eines Arzneimittels, es sein denn, zum Schutz der öffentlichen Gesundheit sind dringende öffentliche Bekanntmachungen erforderlich.

3. Bei Wirkstoffen von Arzneimitteln, die in mehreren Mitgliedstaaten genehmigt worden sind, ist die Agentur für die Koordinierung der Bekanntmachungen der verschiedenen zuständigen nationalen Behörden zur Arzneimittelsicherheit zuständig und stellt Zeitpläne für die zu veröffentlichenden Informationen auf.

Unter der Koordinierung der Agentur bemühen sich die Mitgliedstaaten in angemessener Weise darum, sich auf gemeinsame sicherheitsrelevante Mitteilungen und Zeitpläne für deren Verbreitung zu einigen. Auf Ersuchen der Agentur berät der Beratende Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz in Fragen solcher Bekanntmachungen zur Sicherheit von Arzneimitteln.

4. Veröffentlichen die Agentur oder die zuständigen nationalen Behörden in den Absätzen 2 und 3 genannte Informationen, so werden alle persönlichen Angaben oder vertraulichen Angaben kommerzieller Art gestrichen, es sein denn, ihre Offenlegung ist für den Schutz der öffentlichen Gesundheit erforderlich.

KAPITEL 3

Erfassung, Meldung und Beurteilung von Pharmakovigilanz-Daten

Abschnitt 1

Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen

Artikel 107

1. Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen müssen alle vermuteten Nebenwirkungen in der Gemeinschaft oder in Drittländern, die ihnen zur Kenntnis gebracht werden, erfassen, unabhängig davon, ob diese spontan von Patienten oder von Angehörigen der Gesundheitsberufe gemeldet werden oder im Rahmen von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung auftreten.

Die Genehmigungsinhaber müssen dafür sorgen, dass diese Meldungen an einer zentralen Stelle in der Gemeinschaft verfügbar sind.

Abweichend von Absatz 1 werden vermutete Nebenwirkungen, die im Verlauf klinischer Prüfungen auftreten, gemäß der Richtlinie 2001/20/EG erfasst und gemeldet.

2. Die Genehmigungsinhaber dürfen die Annahme elektronischer Meldungen von Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe über vermutete Nebenwirkungen nicht verweigern.

3. Die Genehmigungsinhaber müssen Informationen über sämtliche schwerwiegenden vermuteten Nebenwirkungen, die in der Gemeinschaft oder in Drittländern eintreten, binnen 15 Tagen nach Eingang einer Meldung oder nach dem Tag, an dem sie das Ereignis auf andere Weise zur Kenntnis genommen haben, elektronisch an die Datenbank und das EDV-Netz gemäß Artikel 24 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (nachstehend „EudraVigilance-Datenbank“ genannt) übermitteln.

Die Genehmigungsinhaber müssen Informationen über sämtliche vermuteten nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in der Gemeinschaft eintreten, binnen 90 Tagen nach

Eingang eines Berichts oder nach dem Tag, an dem sie das Ereignis zur Kenntnis genommen haben, elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank übermitteln.

Bei Arzneimitteln mit Wirkstoffen, auf die sich in der Liste von Veröffentlichungen bezogen wird, die die Agentur gemäß Artikel 27 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 überwacht, brauchen Genehmigungsinhaber die in der angeführten medizinischen Fachliteratur verzeichneten vermuteten Nebenwirkungen nicht an die EudraVigilance-Datenbank zu übermitteln, sie müssen jedoch die anderweitige medizinische Fachliteratur überwachen und alle vermuteten Nebenwirkungen melden.

4. Die Mitgliedstaaten greifen über die EudraVigilance-Datenbank auf die Meldungen über Nebenwirkungen zu und beurteilen die Qualität der von den Genehmigungsinhabern übermittelten Daten. Sie beteiligten gegebenenfalls Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe an Folgemaßnahmen zu allen Berichten, die sie erhalten, und fordern die Genehmigungsinhaber auf, Folgemaßnahmen zu solchen Berichten durchzuführen. Die Genehmigungsinhaber müssen sämtliche Informationen, die sie im Zuge von Folgemaßnahmen erhalten, in die EudraVigilance-Datenbank eingeben.

Artikel 107a

1. Die Mitgliedstaaten erfassen alle vermuteten Nebenwirkungen in ihrem Hoheitsgebiet, die ihnen von Angehörigen der Gesundheitsberufe oder von Patienten zur Kenntnis gebracht werden.

Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass solche Meldungen über die nationalen Webportale für Arzneimittelsicherheit erfolgen.

2. Die Mitgliedstaaten übermitteln die in Absatz 1 genannten Meldungen spätestens 15 Tage nach ihrem Eingang elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank.

Die Genehmigungsinhaber greifen über die EudraVigilance-Datenbank auf diese Meldungen zu.

3. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass Meldungen über Medikationsfehler, die sie im Rahmen der Meldung vermuteter Nebenwirkungen von Arzneimitteln erhalten, in die EudraVigilance-Datenbank eingegeben werden und allen in ihrem Hoheitsgebiet für die Patientensicherheit zuständigen Behörden zugänglich gemacht werden. Sie sorgen außerdem dafür, dass ihre für Arzneimittel zuständigen Behörden über alle vermuteten Nebenwirkungen in Kenntnis gesetzt werden, die ihren für die Patientensicherheit zuständigen Behörden gemeldet werden.

Abschnitt 2

Regelmäßige aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln

Artikel 107b

1. Die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen müssen der Agentur regelmäßige aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln übermitteln, die Folgendes enthalten:

- a) Zusammenfassungen von Daten, die für die Beurteilung des Nutzens und der Risiken eines Arzneimittels von Interesse sind;
- b) eine wissenschaftliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels;
- c) alle Daten im Zusammenhang mit dem Umsatzvolumen des Arzneimittels sowie alle ihnen vorliegenden Daten im Zusammenhang mit dem Verschreibungsvolumen.

Die unter Buchstabe b) erwähnte Bewertung muss auf sämtlichen verfügbaren Daten beruhen, darunter auch Daten aus klinischen Prüfungen an Bevölkerungsgruppen und für Indikationen, die nicht der Genehmigung entsprechen.

Die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte sind elektronisch einzureichen.

2. Die Agentur übermittelt die in Absatz 1 genannten Berichte an den Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz, den Ausschuss für Humanarzneimittel und die Koordinierungsgruppe.

3. Abweichend von Absatz 1 dieses Artikels müssen Inhaber von Genehmigungen für in den Artikeln 10, 10a oder 10c genannte Arzneimittel sowie Inhaber von Registrierungen von in den Artikeln 14 oder 16a genannten Arzneimitteln regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für solche Arzneimittel nur in folgenden Fällen vorlegen:

- a) wenn eine solche Verpflichtung gemäß Artikel 21a oder Artikel 22 Bestandteil der Genehmigung und Voraussetzung für deren Erteilung ist oder
- b) wenn gemäß Artikel 107c Absätze 3 und 4 unter den in Artikel 107c Absatz 5 genannten Bedingungen ein gemeinschaftlicher Stichtag und der entsprechende Vorlagerhythmus für die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte festgelegt worden sind.

Artikel 107c

1. In der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird angegeben, in welchem Rhythmus die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte vorzulegen sind.

Ausgangspunkt ist das Datum der Erteilung der Genehmigung.

2. Inhaber von Genehmigungen, die vor dem [konkretes Datum einfügen – in Artikel 3 Absatz 1 Unterabsatz 2 genannter Zeitpunkt] erteilt wurden, und für die Vorlagerhythmus und -termine für die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte festgelegt sind, legen ihre regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte gemäß Unterabsatz 2 dieses Absatzes vor, bis in den Genehmigungen für das Inverkehrbringen oder gemäß den Absätzen 3, 4, 5 oder 6 ein anderer Rhythmus oder andere Vorlagetermine festgelegt werden.

Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte werden den zuständigen Behörden unverzüglich auf deren Ersuchen oder in folgenden Fällen vorgelegt:

- a) wenn ein Arzneimittel noch nicht in Verkehr gebracht worden ist: mindestens alle sechs Monate nach der Genehmigung und bis zum Inverkehrbringen;
- b) wenn ein Arzneimittel in Verkehr gebracht worden ist: mindestens alle sechs Monate während der ersten beiden Jahre nach dem ersten Inverkehrbringen, einmal jährlich in den folgenden zwei Jahren und danach im Abstand von drei Jahren.

3. Bei Arzneimitteln, die denselben Wirkstoff oder dieselbe Wirkstoffkombination enthalten, aber verschiedenen Genehmigungen unterliegen, können Rhythmus und Termine für die Vorlage der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte gemäß den Absätzen 1 und 2 so geändert werden, dass für alle betroffenen Arzneimittel derselbe Vorlagerhythmus und ein einheitlicher gemeinschaftlicher Stichtag festgelegt werden, ab dem dieser Rhythmus gilt.

Folgende Gremien können nach Konsultation des Beratenden Ausschusses für Risikobeurteilung im Bereich der Pharmakovigilanz einen einheitlichen Rhythmus für die Vorlage der Berichte und einen einheitlichen gemeinschaftlichen Stichtag festsetzen:

- a) Der Ausschuss für Humanarzneimittel, wenn mindestens eine der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel mit dem betreffenden Wirkstoff nach dem Verfahren der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilt wurde;
- b) die Koordinierungsgruppe, wenn es sich um andere als die unter Buchstabe a) genannten Fälle handelt.

4. Im Sinne von Absatz 3 gilt als gemeinschaftlicher Stichtag für Arzneimittel, die denselben Wirkstoff oder eine Kombination daraus enthalten, eines der folgenden Daten:

- a) das Datum der Erteilung der Erstgenehmigung für ein Arzneimittel, das diesen Wirkstoff oder diese Wirkstoffkombination enthält, in der Gemeinschaft;
- b) falls das unter Buchstabe a) genannte Datum nicht ermittelt werden kann, das früheste bekannte Datum der Erteilung einer Genehmigung für ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff oder dieser Wirkstoffkombination.

5. Bei der Festlegung der gemeinschaftlichen Stichtage und des Vorlagerhythmus für die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte oder anschließend kann der Ausschuss für Humanarzneimittel bzw. die Koordinierungsgruppe verlangen, dass regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte auch für in Artikel 107b Absatz 3 genannte Arzneimittel vorgelegt werden, falls folgende Bedingungen erfüllt sind:

- a) Die Verpflichtung zur Vorlage der Berichte gilt für einen bestimmten Zeitraum, der vom Ausschuss bzw. von der Koordinierungsgruppe festgelegt wird, und
- b) die Verpflichtung erfolgt aus einem der folgenden Gründe im Zusammenhang mit dem Schutz oder der Förderung der öffentlichen Gesundheit:
 - (i) es liegen Belege dafür vor, dass die Produktinformationen hinsichtlich der sicheren Verwendung der betroffenen Arzneimittel veraltet sind;

- (ii) es wurde festgestellt, dass die Warnhinweise in den Produktinformationen aufgrund neuer Informationen aktualisiert werden müssen.

6. Genehmigungsinhaber können aus folgenden Gründen beim Ausschuss für Humanarzneimittel bzw. bei der Koordinierungsgruppe beantragen, dass gemeinschaftliche Stichtage festgelegt oder der Rhythmus der Vorlage regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte geändert werden:

- a) aus Gründen der öffentlichen Gesundheit;
- b) zur Vermeidung von Doppelbeurteilungen;
- c) im Hinblick auf eine internationale Harmonisierung.

Solche Anträge sind schriftlich einzureichen und hinlänglich zu begründen.

7. Die Agentur veröffentlicht über das europäische Webportal für Arzneimittelsicherheit eine Liste der gemeinschaftlichen Stichtage und des Vorlagerhythmus für regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte.

Etwaige Änderungen des in der Genehmigung für das Inverkehrbringen angegebenen Termins und Rhythmus für die Vorlage von regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten aufgrund der Anwendung der Absätze 3, 4, 5 und 6 treten sechs Monate nach ihrer Veröffentlichung in Kraft.

Artikel 107d

Die zuständigen nationalen Behörden beurteilen die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte dahingehend, ob es neue oder veränderte Risiken gibt oder sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln geändert hat.

Artikel 107e

1. Eine einmalige Beurteilung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte erfolgt bei Arzneimitteln, die in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen sind, und in den Fällen gemäß Artikel 107c Absätze 3 bis 6 bei Arzneimitteln, die denselben Wirkstoff oder dieselbe Wirkstoffkombination enthalten und für die ein gemeinschaftlicher Stichtag und ein Rhythmus für die Vorlage der Unbedenklichkeitsberichte festgelegt worden sind.

Die Beurteilung erfolgt entweder

- a) durch einen von der Koordinierungsgruppe benannten Mitgliedstaat, wenn keine der Genehmigungen nach dem Verfahren der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilt worden ist, oder
- b) durch einen vom Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ernannten Berichtersteller, wenn mindestens eine der Genehmigungen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilt worden ist.

Bei der Auswahl des Mitgliedstaats nach Unterabsatz 2 Buchstabe a) berücksichtigt die Koordinierungsgruppe, ob ein Mitgliedstaat als Referenzmitgliedstaat nach Artikel 28 Absatz 1 fungiert.

2. Der betreffende Mitgliedstaat oder Berichtersteller erstellt binnen 90 Tagen nach Erhalt des regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts einen Beurteilungsbericht, den er dem Genehmigungsinhaber und dem Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz übermittelt.

Der Genehmigungsinhaber kann binnen 30 Tagen nach Erhalt des Beurteilungsberichts gegenüber der Agentur dazu Stellung nehmen. Die Agentur leitet die Stellungnahmen an den betreffenden Mitgliedstaat oder den Berichtersteller sowie den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz weiter.

3. Auf seiner nächsten Sitzung nach Ablauf der Frist für die Einreichung der Stellungnahmen des Genehmigungsinhabers nach Absatz 2 verabschiedet der Beratende Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz den Beurteilungsbericht mit oder ohne Änderungen und berücksichtigt dabei alle gemäß diesem Absatz übermittelten Stellungnahmen.

Artikel 107f

Nach der Beurteilung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte prüfen die zuständigen nationalen Behörden, ob Maßnahmen hinsichtlich der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels erforderlich sind.

Dementsprechend erhalten sie die Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrecht oder ändern sie, setzen sie aus oder widerrufen sie.

Artikel 107g

1. Handelt es sich um eine einmalige Beurteilung von regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten, die mehrere Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 107e Absatz 1 betreffen, unter denen sich aber keine Genehmigung nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 befindet, so prüft die Koordinierungsgruppe den Bericht des Beratenden Ausschusses für Risikobeurteilung im Bereich der Pharmakovigilanz binnen 30 Tagen nach dessen Erhalt, verabschiedet ein Gutachten dazu, ob die betroffenen Genehmigungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen, und setzt zugleich eine Frist für die Umsetzung des Gutachtens.

2. Verabschiedet die Koordinierungsgruppe ihr Gutachten einvernehmlich, so stellt der Vorsitzende das Einverständnis fest und setzt den Genehmigungsinhaber davon in Kenntnis. Zur Umsetzung des Gutachtens innerhalb der gesetzten Frist erhalten die Mitgliedstaaten die betreffenden Genehmigungen aufrecht, ändern sie, setzen sie aus bzw. widerrufen sie, und informieren die Kommission und die Koordinierungsgruppe.

Wird kein Einvernehmen über das Gutachten erzielt, so wird das mehrheitlich verabschiedete Gutachten an die Kommission übermittelt, die das Verfahren der Artikel 33 und 34 anwendet.

3. Handelt es sich um eine einmalige Beurteilung von regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten, die mehrere Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 107e Absatz 1 betreffen, unter denen sich mindestens eine Genehmigung nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 befindet, so prüft der Ausschuss für Humanarzneimittel den Bericht des Beratenden Ausschusses für Risikobeurteilung im Bereich der Pharmakovigilanz binnen 30 Tagen nach dessen Erhalt und verabschiedet ein Gutachten dazu, ob die betroffenen Genehmigungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

4. Auf der Grundlage des in Absatz 3 genannten Gutachtens des Ausschusses für Humanarzneimittel geht die Kommission wie folgt vor:

- a) Sie erlässt eine an die Mitgliedstaaten gerichtete Entscheidung dazu, welche Maßnahmen hinsichtlich der von ihnen erteilten Genehmigungen, die unter das Verfahren dieses Abschnitts fallen, zu treffen sind, und
- b) falls dem Gutachten zufolge rechtliche Maßnahmen erforderlich sind, erlässt sie eine Entscheidung über die Änderung, die Aussetzung oder den Widerruf der gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilten und unter diesen Abschnitt fallenden Genehmigungen.

Für den Erlass der unter Unterabsatz 1 Buchstabe a) dieses Absatzes genannten Entscheidung und ihre Durchführung durch die Mitgliedstaaten gelten die Artikel 33 und 34 dieser Richtlinie.

Für die unter Unterabsatz 1 Buchstabe b) dieses Absatzes genannte Entscheidung gilt Artikel 10 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Erlässt die Kommission eine solche Entscheidung, kann sie außerdem eine an die Mitgliedstaaten gerichtete Entscheidung gemäß Artikel 127a dieser Richtlinie erlassen.

Artikel 107h

1. Hinsichtlich der Arzneimittel, die nach dieser Richtlinie genehmigt worden sind, treffen die Agentur und die zuständigen nationalen Behörden die folgenden Maßnahmen:

- a) sie überwachen die Ergebnisse von Maßnahmen zur Risikominimierung, die Teil von Risikomanagement-Systemen sind, und die Bedingungen oder Auflagen für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 21a, 22 oder 22a;
- b) sie beurteilen Aktualisierungen des Risikomanagement-Systems;
- c) sie überwachen die Daten in der EudraVigilance-Datenbank, um zu ermitteln, ob es neue oder veränderte Risiken gibt oder sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln geändert hat.

Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass auch die Genehmigungsinhaber die unter den Buchstaben a), b) und c) genannten Maßnahmen treffen.

2. Der Beratende Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz führt eine erste Prüfung von Anzeichen für neue oder veränderte Risiken oder für Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch und ermittelt die Prioritäten. Kommt er zu dem Schluss, dass Folgemaßnahmen erforderlich sein können, so sind für die Beurteilung dieser Anzeichen

und etwaige daraufhin zu ergreifende Maßnahmen hinsichtlich der Genehmigungen die Artikel 107d bis 107g maßgeblich.

3. Die Agentur und die zuständigen nationalen Behörden informieren sich gegenseitig und den Genehmigungsinhaber, falls entdeckt wird, dass neue oder veränderte Risiken bestehen oder dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln geändert hat.

Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die Genehmigungsinhaber die Agentur und die zuständigen nationalen Behörden informieren, falls entdeckt wird, dass neue oder veränderte Risiken bestehen oder dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln geändert hat.

Abschnitt 3 Gemeinschaftsverfahren

Artikel 107i

1. Ein Mitgliedstaat leitet das in diesem Abschnitt vorgesehene Verfahren ein, indem er in jedem der folgenden Fälle die anderen Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission informiert:

- a) wenn er erwägt, eine Genehmigung auszusetzen oder zu widerrufen;
- b) wenn er erwägt, die Abgabe eines Arzneimittels zu untersagen;
- c) wenn er erwägt, die Verlängerung einer Genehmigung zu verweigern;
- d) wenn er vom Genehmigungsinhaber darüber informiert wird, dass letzterer aus Sicherheitsbedenken das Inverkehrbringen eines Arzneimittels unterbrochen oder eine Genehmigung zurückgenommen hat oder solches beabsichtigt;
- e) wenn er der Ansicht ist, dass neue Gegenanzeigen aufgenommen, die Dosis verringert oder die Indikationen eingeschränkt werden sollten;
- f) wenn er bei einer Pharmakovigilanz-Inspektion auf schwere Mängel gestoßen ist.

2. Die in Absatz 1 genannten Informationen können sich auf einzelne Arzneimittel, eine Arzneimittelserie oder eine therapeutische Klasse beziehen.

Stellt die Agentur fest, dass die Angelegenheit mehr Arzneimittel betrifft, als in den Informationen erwähnt wurden, oder dass sie allen Arzneimitteln einer Serie oder therapeutischen Klasse gemeinsam ist, weitet sie den Geltungsbereich des Verfahrens entsprechend aus.

Betrifft der Geltungsbereich eines gemäß diesem Abschnitt eingeleiteten Verfahrens eine Arzneimittelserie oder eine therapeutische Klasse, so fallen darunter auch Arzneimittel dieser Serie oder Klasse, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genehmigt wurden.

3. Zum Zeitpunkt der Benachrichtigung gemäß Absatz 1 stellt der Mitgliedstaat der Agentur alle sachdienlichen wissenschaftlichen Erkenntnisse und alle etwaigen von ihm vorgenommenen Beurteilungen zur Verfügung.

Artikel 107j

1. Nach Einleitung des Verfahrens dieses Abschnitts kann ein Mitgliedstaat die Genehmigung für das Inverkehrbringen aussetzen oder die Verwendung eines Arzneimittels untersagen, falls dringend Maßnahmen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit getroffen werden müssen. Er hat die Agentur, die Kommission und die anderen Mitgliedstaaten spätestens am nächsten Arbeitstag darüber zu unterrichten.

2. Die Kommission kann die Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel genehmigt ist, zu jedem Zeitpunkt des Verfahrens nach diesem Abschnitt auffordern, sofort vorläufige Maßnahmen zu ergreifen.

3. Betrifft der gemäß Artikel 107i Absatz 2 festgelegte Geltungsbereich eines Verfahrens eine Arzneimittelerie oder eine therapeutische Klasse, zu denen auch Arzneimittel gehören, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genehmigt wurden, so kann die Kommission zu jedem Zeitpunkt des Verfahrens nach diesem Abschnitt sofort vorläufige Maßnahmen hinsichtlich dieser Genehmigungen ergreifen.

Artikel 107k

1. Nach der Benachrichtigung gemäß Artikel 107i Absatz 1 gibt die Agentur die Einleitung des Verfahrens durch das europäische Webportal für Arzneimittelsicherheit öffentlich bekannt.

In der Bekanntmachung sind der Gegenstand des Verfahrens sowie die betroffenen Arzneimittel und gegebenenfalls die betroffenen Stoffe zu nennen. Darin ist auf das Recht der Genehmigungsinhaber und der Öffentlichkeit hinzuweisen, der Agentur verfahrensrelevante Informationen zu übermitteln, und ist anzugeben, wie solche Informationen übermittelt werden können.

2. Der Beratende Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz beurteilt den Gegenstand des Verfahrens. Für die Zwecke der Beurteilung kann er eine öffentliche Anhörung veranstalten.

Öffentliche Anhörungen werden über das europäische Webportal für Arzneimittelsicherheit angekündigt. Bei der Ankündigung werden Informationen darüber gegeben, wie die Genehmigungsinhaber und die Öffentlichkeit teilnehmen können.

Die Agentur bietet allen Interessierten auf Anfrage die Möglichkeit, entweder persönlich oder mittels Web-Technologie an der Anhörung teilzunehmen.

Verfügt ein Genehmigungsinhaber oder eine andere Person, die Informationen vorzulegen wünscht, über verfahrensrelevante vertrauliche Angaben kommerzieller Art, so kann er beantragen, diese Angaben dem Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz in einer nichtöffentlichen Anhörung vorzulegen.

3. Binnen 60 Tagen nach Vorlage der Informationen gibt der Beratende Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz eine mit Gründen versehene Empfehlung ab. Darin kann er eine oder mehrere der nachstehenden Maßnahmen empfehlen:

- (a) Auf Gemeinschaftsebene ist keine weitere Bewertung oder Maßnahme erforderlich.
- (b) Der Genehmigungsinhaber sollte die Daten eingehender bewerten und die auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Bewertung erforderlichen Folgemaßnahmen treffen.
- (c) Der Genehmigungsinhaber sollte eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung und die auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie erforderlichen Folgemaßnahmen sponsern.
- (d) Die Mitgliedstaaten oder die Genehmigungsinhaber sollten Maßnahmen zur Risikominimierung ergreifen.
- (e) Die Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte ausgesetzt, widerrufen oder nicht verlängert werden.
- (f) Die Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte geändert werden.

Wird empfohlen, dass der Genehmigungsinhaber Maßnahmen im Sinne von Unterabsatz 1 Buchstabe d) ergreift, so sind in der Empfehlung die empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie die etwaigen Bedingungen oder Einschränkungen, die für die Genehmigung gelten sollten, anzugeben.

Wird im Sinne von Unterabsatz 1 Buchstabe f) empfohlen, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung oder die Packungsbeilage zu ändern oder zu ergänzen, so sind in der Empfehlung der Wortlaut der Änderung oder Ergänzung sowie die Stelle in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung oder der Packungsbeilage, an der dieser Wortlaut angebracht werden soll, vorzuschlagen.

Artikel 107l

1. Betrifft der gemäß Artikel 107i Absatz 2 festgelegte Geltungsbereich eines Verfahrens keine Genehmigung nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, so prüft die Koordinierungsgruppe die Empfehlung des Beratenden Ausschusses für Risikobeurteilung im Bereich der Pharmakovigilanz binnen 30 Tagen, verabschiedet ein Gutachten dazu, ob die betroffenen Genehmigungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen oder ihre Verlängerung verweigert werden soll, und setzt zugleich eine Frist für die Umsetzung des Gutachtens.

2. Verabschiedet die Koordinierungsgruppe ihr Gutachten einvernehmlich, so stellt der Vorsitzende das Einverständnis fest und setzt den Genehmigungsinhaber davon in Kenntnis. Zur Umsetzung des Gutachtens innerhalb der gesetzten Frist erhalten die Mitgliedstaaten die betreffende Genehmigung aufrecht, ändern sie, setzen sie aus bzw. widerrufen sie, und informieren die Kommission und die Koordinierungsgruppe.

Wird kein Einvernehmen über das Gutachten erzielt, so wird das mehrheitlich verabschiedete Gutachten an die Kommission übermittelt, die das Verfahren der Artikel 33 und 34 anwendet.

Abweichend von Artikel 34 Absatz 1 gilt jedoch das in Artikel 121 Absatz 2 genannte Verfahren.

3. Betrifft der gemäß Artikel 107i Absatz 2 festgelegte Geltungsbereich eines Verfahrens mindestens eine Genehmigung nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, so prüft der Ausschuss für Humanarzneimittel die Empfehlung des Beratenden Ausschusses für Risikobeurteilung im Bereich der Pharmakovigilanz binnen 30 Tagen, verabschiedet ein Gutachten, ob die betroffenen Genehmigungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen oder ihre Verlängerung verweigert werden soll.

4. Auf der Grundlage des in Absatz 3 genannten Gutachtens des Ausschusses für Humanarzneimittel geht die Kommission wie folgt vor:

- a) Sie erlässt eine an die Mitgliedstaaten gerichtete Entscheidung dazu, welche Maßnahmen hinsichtlich der von ihnen erteilten Genehmigungen, die unter das Verfahren dieses Abschnitts fallen, zu treffen sind, und
- b) falls dem Gutachten zufolge rechtliche Maßnahmen erforderlich sind, erlässt sie eine Entscheidung über die Änderung, die Aussetzung, den Widerruf oder die Verweigerung der Verlängerung für gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilte und unter den vorliegenden Abschnitt fallende Genehmigungen.

Für den Erlass der unter Unterabsatz 1 Buchstabe a) dieses Absatzes genannten Entscheidung und ihre Durchführung durch die Mitgliedstaaten gelten die Artikel 33 und 34 dieser Richtlinie. Abweichend von Artikel 34 Absatz 1 dieser Richtlinie gilt jedoch das in Artikel 121 Absatz 2 der Richtlinie genannte Verfahren.

Für die unter Unterabsatz 1 Buchstabe b) dieses Absatzes genannte Entscheidung gilt Artikel 10 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Abweichend von Artikel 10 Absatz 2 der genannten Verordnung gilt jedoch das in Artikel 87 Absatz 2 der Verordnung genannte Verfahren. Erlässt die Kommission eine solche Entscheidung, kann sie außerdem eine an die Mitgliedstaaten gerichtete Entscheidung gemäß Artikel 127a dieser Richtlinie erlassen.

Abschnitt 4 Veröffentlichung von Beurteilungen

Artikel 107m

Die Agentur veröffentlicht die Empfehlungen, Gutachten und Entscheidungen gemäß den Artikeln 107b bis 107l über das europäische Webportal für Arzneimittelsicherheit.

KAPITEL 4

Überwachung von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung

Artikel 107n

1. Dieses Kapitel gilt für nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung, die vom Genehmigungsinhaber freiwillig oder aufgrund einer Verpflichtung gemäß den Artikeln 21a oder 22a initiiert, geleitet oder finanziert werden und in deren Rahmen Daten von Patienten oder Angehörigen der Gesundheitsberufe erhoben werden.
2. Studien sind nicht zulässig, wenn durch ihre bloße Durchführung die Verwendung eines Arzneimittels gefördert wird.

Artikel 107o

1. Vor der Durchführung einer Studie legt der Genehmigungsinhaber den Entwurf des Studienprotokolls der zuständigen nationalen Behörde (bei Studien, die nur in einem Mitgliedstaat durchgeführt werden sollen) bzw. dem Beratenden Ausschusses für Risikobeurteilung im Bereich der Pharmakovigilanz (bei Studien, die in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt werden sollen) vor.
2. Binnen 60 Tagen nach Vorlage des Studienprotokollentwurfs kann die zuständige nationale Behörde oder der Beratende Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz Folgendes ausstellen:
 - a) ein ausführlich begründetes abschlägiges Schreiben in einem der folgenden Fälle:
 - (i) nach Ansicht der Behörde bzw. des Ausschusses handelt es sich bei der Studie um eine klinische Prüfung nach der Richtlinie 2001/20/EG;
 - ii) nach Ansicht der Behörde bzw. des Ausschusses soll durch die Studie die Verwendung eines Arzneimittels gefördert werden;
 - (iii) nach Ansicht der Behörde bzw. des Ausschusses können die Ziele der Studie mit dem Studiendesign nicht erreicht werden; oder
 - b) eine Empfehlung zum Entwurf des Studienprotokolls.
3. Nach Ablauf der in Absatz 2 genannten Frist kann der Genehmigungsinhaber mit der Studie beginnen. Wurde jedoch gemäß Absatz 2 Buchstabe a) ein abschlägiges Schreiben ausgestellt, so kann die Studie nur mit schriftlicher Zustimmung der zuständigen nationalen Behörde bzw. des Beratenden Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz eingeleitet werden.

Wurde eine Empfehlung gemäß Absatz 2 Buchstabe b) ausgesprochen, so hat der Genehmigungsinhaber diese Empfehlung vor Beginn der Studie zu berücksichtigen.

Artikel 107p

1. Nach Beginn einer Studie sind wesentliche Änderungen am Protokoll der zuständigen nationalen Behörde bzw. dem Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz vorzulegen.

2. Während der Durchführung einer Studie überwacht der Genehmigungsinhaber fortlaufend die gewonnenen Daten und deren Bedeutung für das Nutzen-Risiko-Verhältnis des betreffenden Arzneimittels.

Alle neuen Informationen, die sich auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels auswirken könnten, sind der zuständigen nationalen Behörde gemäß Artikel 23 zu melden.

3. Vergütungen für Angehörige der Gesundheitsberufe für deren Teilnahme an der Studie beschränken sich auf die Entschädigung für den Zeitaufwand und die angefallenen Kosten.

Artikel 107q

1. Nach Abschluss der Studie werden die abschließenden Studienberichte der zuständigen nationalen Behörde bzw. dem Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz binnen zwölf Monaten nach der letzten Patientensite vorgelegt, es sei denn, die zuständige Behörde bzw. der Beratende Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz haben schriftlich darauf verzichtet.

2. Der Genehmigungsinhaber muss prüfen, ob sich die Studienergebnisse auf die Bedingungen für die Genehmigung auswirken und gegebenenfalls bei der zuständigen nationalen Behörde die Änderung der Genehmigung beantragen.

3. Der Genehmigungsinhaber übermittelt der zuständigen nationalen Behörde bzw. dem Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz elektronisch eine Kurzdarstellung der Studienergebnisse.

Bei in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführten Studien kann der Beratende Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz beschließen, die Kurzdarstellung nach Streichung aller vertraulichen Angaben kommerzieller Art über das europäische Webportal für Arzneimittelsicherheit zu veröffentlichen.

Artikel 107r

1. Auf der Grundlage der Ergebnisse der Studie kann der Beratende Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz nach Anhörung des Genehmigungsinhabers mit Gründen versehene Empfehlungen zu den Bedingungen einer Genehmigung abgeben. Diese Empfehlungen werden über das europäische Webportal für Arzneimittelsicherheit veröffentlicht.

2. Werden gemäß Absatz 1 Empfehlungen zur Änderung, zur Aussetzung oder zum Widerruf einer Genehmigung eines von den Mitgliedstaaten gemäß dieser Richtlinie genehmigten Arzneimittels abgegeben, so gibt die Koordinierungsgruppe ein Gutachten dazu ab und setzt zugleich eine Frist für die Umsetzung des Gutachtens.

Verabschiedet die Koordinierungsgruppe ihr Gutachten einvernehmlich, so stellt der Vorsitzende das Einverständnis fest und setzt den Genehmigungsinhaber davon in Kenntnis. Zur Umsetzung des Gutachtens in der gesetzten Frist ändern die Mitgliedstaaten die betreffende Genehmigung oder setzen sie aus bzw. widerrufen sie und informieren die Kommission und die Koordinierungsgruppe.

Wird kein Einvernehmen über das Gutachten erzielt, so wird das mehrheitlich verabschiedete Gutachten an die Kommission übermittelt, die das Verfahren der Artikel 33 und 34 anwendet.

KAPITEL 5

Leitlinien, Anpassung und Überprüfung

Artikel 108

Nach Rücksprache mit der Agentur, den Mitgliedstaaten und den interessierten Kreisen verabschiedet und veröffentlicht die Kommission allgemeine Leitlinien für die gute Pharmakovigilanz-Praxis für gemäß Artikel 6 Absatz 1 genehmigte Arzneimittel, die für folgende Bereiche gelten:

- (1) die Einrichtung und Durchführung des Pharmakovigilanz-Systems durch den Genehmigungsinhaber und den Inhalt und die Führung der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation;
- (2) die Qualitätssicherung und –kontrolle der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten des Genehmigungsinhabers, der zuständigen nationalen Behörden und der Agentur;
- (3) die Verwendung der international anerkannten Terminologie, Formate und Standards für die Durchführung der Pharmakovigilanz;
- (4) die Methode zur Prüfung der Daten in der EudraVigilance-Datenbank auf neue oder veränderte Risiken;
- (5) das Format für die elektronische Meldung von Nebenwirkungen durch die Mitgliedstaaten und die Genehmigungsinhaber;
- (6) das Format der regelmäßigen aktualisierten elektronischen Unbedenklichkeitsberichte;
- (7) das Format von Protokollen, Kurzdarstellungen und Abschlussberichten von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung;
- (8) die Verfahren und Formate für Pharmakovigilanz-Mitteilungen.

In diesen Leitlinien werden die internationalen Harmonisierungsarbeiten auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz berücksichtigt; sie werden erforderlichenfalls an den technischen und wissenschaftlichen Fortschritt angepasst.

Artikel 108a

Die Kommission nimmt alle Änderungen vor, die zur Anpassung dieses Titels an den Stand von Wissenschaft und Technik erforderlich sind.

Diese Maßnahmen zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie werden nach dem in Artikel 121 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

Artikel 108b

Die Kommission veröffentlicht spätestens am [konkretes Datum einfügen: drei Jahre nach dem in Artikel 3 Absatz 1 genannten Zeitpunkt der Umsetzung] und danach alle drei Jahre einen Bericht über die Wahrnehmung von Pharmakovigilanz-Aufgaben durch die Mitgliedstaaten.“

22. Artikel 111 wird wie folgt geändert:

a) Absatz 1 wird wie folgt geändert:

(i) Unterabsatz 1 erhält folgende Fassung:

„Unter der Koordination der Agentur überzeugt sich die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats durch wiederholte und erforderlichenfalls unangemeldete Inspektionen sowie gegebenenfalls durch die Durchführung von Stichprobenkontrollen, mit denen ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor oder ein zu diesem Zweck benanntes Labor beauftragt wird, davon, dass die gesetzlichen Vorschriften über Arzneimittel eingehalten werden.“

ii) Unterabsatz 5 Buchstabe d erhält folgende Fassung:

„d) die Räumlichkeiten, Aufzeichnungen, Unterlagen und die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation der Genehmigungsinhaber oder anderer Unternehmen, die vom Genehmigungsinhaber mit den in Titel IX beschriebenen Tätigkeiten beauftragt wurden, zu inspizieren.“

b) Absatz 3 erhält folgende Fassung:

„3. Nach jeder der in Absatz 1 genannten Inspektionen erstattet die zuständige Behörde Bericht darüber, ob der Hersteller, Importeur oder Großhändler die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis gemäß Artikel 47 und der guten Vertriebspraxis gemäß Artikel 84 einhält bzw. ob der Genehmigungsinhaber die Anforderungen von Titel IX einhält.

Die zuständige Behörde, die die Inspektion durchgeführt hat, teilt dem Hersteller, Importeur, Genehmigungsinhaber oder Großhändler, der inspiziert wurde, den Inhalt dieser Berichte mit.

Bevor die zuständige Behörde den Bericht annimmt, gibt sie dem betroffenen Hersteller, Importeur, Genehmigungsinhaber oder Großhändler Gelegenheit zur Stellungnahme.“

c) Absatz 7 erhält folgende Fassung:

„7. Führt die Inspektion nach Absatz 1 Buchstaben a), b) und c) zu dem Ergebnis, dass der Hersteller die Grundsätze und Leitlinien des Gemeinschaftsrechts zur guten

Herstellungspraxis nicht einhält, so wird diese Information in der gemeinschaftlichen Datenbank nach Absatz 6 registriert.“

d) Folgender Absatz 8 wird angefügt:

„8. Führt die Inspektion nach Absatz 1 Buchstabe d) zu dem Ergebnis, dass der Genehmigungsinhaber die in der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation und in Titel IX genannten Anforderungen an das Pharmakovigilanz-System nicht erfüllt, so weist die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats den Genehmigungsinhaber auf die festgestellten Mängel hin und gibt ihm Gelegenheit zur Stellungnahme.

In einem solchen Fall informiert der betreffende Mitgliedstaat die anderen Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission.

Gegebenenfalls trifft der betreffende Mitgliedstaat die erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass gegen einen Genehmigungsinhaber wirksame, verhältnismäßige und abschreckende Sanktionen verhängt werden.“

23. Artikel 116 erhält folgende Fassung:

„Artikel 116

Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten setzen die Genehmigung aus, nehmen sie zurück, widerrufen oder ändern sie, wenn sie der Ansicht sind, dass das Arzneimittel schädlich ist oder dass seine therapeutische Wirksamkeit fehlt oder dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist oder dass das Arzneimittel nicht die angegebene quantitative und qualitative Zusammensetzung aufweist. Von einer fehlenden therapeutischen Wirksamkeit wird ausgegangen, wenn feststeht, dass sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen.

Die Genehmigung wird ebenfalls ausgesetzt, zurückgenommen, widerrufen oder geändert, wenn sich herausstellt, dass die den Antrag stützenden Angaben gemäß Artikel 8 oder den Artikeln 10 bis 11 unrichtig sind oder nicht gemäß Artikel 23 geändert wurden, wenn die Bedingungen oder Auflagen gemäß den Artikeln 21a, 22 oder 22a nicht erfüllt wurden oder wenn die in Artikel 112 vorgesehenen Kontrollen nicht durchgeführt wurden.“

24. Artikel 117 wird wie folgt geändert:

a) Absatz 1 wird wie folgt geändert:

(i) Buchstabe a erhält folgende Fassung:

„a) das Arzneimittel schädlich ist oder“

ii) Buchstabe c erhält folgende Fassung:

„c) das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist oder“

b) Folgender Absatz 3 wird angefügt:

„3. Die zuständige Behörde kann die Abgabe des Arzneimittels an neue Patienten untersagen.“

25. In Artikel 122 Absatz 2 wird folgender Unterabsatz angefügt:

„Die Mitgliedstaaten übermitteln der Agentur alle Inspektionsberichte auf elektronischem Wege.“

26. Artikel 123 Absatz 4 erhält folgende Fassung:

„4. Die Agentur veröffentlicht jedes Jahr ein Verzeichnis der in der Gemeinschaft verbotenen Arzneimittel.“

27. In Artikel 126a erhalten die Absätze 2 und 3 folgende Fassung:

„2. Macht ein Mitgliedstaat von dieser Möglichkeit Gebrauch, so trifft er die erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass die Anforderungen dieser Richtlinie, insbesondere die Anforderungen des Titels V mit Ausnahme von Artikel 63 Absätze 1 und 2 sowie der Titel VI, VIII, IX und XI, erfüllt sind.

3. Vor der Erteilung einer solchen Genehmigung unterrichtet der Mitgliedstaat den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in dem Mitgliedstaat, in dem das betreffende Arzneimittel genehmigt ist, von dem Vorhaben, gemäß diesem Artikel eine Genehmigung für das betreffende Arzneimittel zu erteilen.“

28. Artikel 127a erhält folgende Fassung:

„Artikel 127a

Soll ein Arzneimittel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genehmigt werden und verweist der Wissenschaftliche Ausschuss in seinem Gutachten auf empfohlene Bedingungen oder Beschränkungen im Sinne von Artikel 9 Absatz 4 Buchstaben c), ca) oder cb) jener Verordnung, so kann die Kommission eine an die Mitgliedstaaten gerichtete Entscheidung über die Umsetzung dieser Bedingungen oder Beschränkungen gemäß den Artikeln 33 und 34 dieser Richtlinie erlassen.“

*Artikel 2
Übergangsbestimmungen*

1. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die Vorschrift gemäß Artikel 11 Nummer 3a bzw. Artikel 59 Absatz 1 Buchstabe aa der Richtlinie 2001/83/EG in der Fassung der vorliegenden Richtlinie, derzufolge eine Zusammenfassung der für eine sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels erforderlichen wesentlichen Informationen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage aufzunehmen ist, auch für vor dem Datum gemäß Artikel 3 Absatz 1 Unterabsatz 2 dieser Richtlinie erteilte Genehmigungen gilt, sobald diese Genehmigungen verlängert worden sind oder sobald seit dem genannten Datum drei Jahre verstrichen sind, je nachdem, was zuerst eintritt.

2. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die Vorschrift gemäß Artikel 104 Absatz 3 Buchstabe b der Richtlinie 2001/83/EG in der Fassung der vorliegenden Richtlinie, derzufolge der Genehmigungsinhaber eine Pharmakovigilanz-Stammdokumentation für eines oder mehrere Arzneimittel zu führen und auf Anfrage zur Verfügung zu stellen hat, auch für vor dem Datum gemäß Artikel 3 Absatz 1 Unterabsatz 2 dieser Richtlinie erteilte Genehmigungen gilt, sobald seit dem genannten Datum drei Jahre verstrichen sind.
3. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass das Verfahren nach den Artikeln 107n bis 107r der Richtlinie 2001/83/EG in der Fassung der vorliegenden Richtlinie nur für Studien gilt, die nach dem in Artikel 3 Absatz 1 dieser Richtlinie genannten Zeitraum eingeleitet wurden.

Artikel 3
Umsetzung

1. Die Mitgliedstaaten erlassen und veröffentlichen bis zum [18 Monate nach dem Inkrafttreten] die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften, um dieser Richtlinie nachzukommen. Sie teilen der Kommission unverzüglich den Wortlaut dieser Rechtsvorschriften mit und fügen eine Tabelle der Entsprechungen zwischen der Richtlinie und diesen innerstaatlichen Rechtsvorschriften bei.

Sie wenden diese Vorschriften ab [18 Monate nach dem Inkrafttreten] an.

Bei Erlass dieser Vorschriften nehmen die Mitgliedstaaten in diesen Vorschriften selbst oder durch einen Hinweis bei der amtlichen Veröffentlichung auf diese Richtlinie Bezug. Die Mitgliedstaaten regeln die Einzelheiten der Bezugnahme.

2. Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission den Wortlaut der wichtigsten innerstaatlichen Rechtsvorschriften mit, die sie auf dem unter diese Richtlinie fallenden Gebiet erlassen.

Artikel 4
Inkrafttreten

Diese Richtlinie tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

Artikel 5
Adressaten

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu Brüssel am

Im Namen des Europäischen Parlaments
Der Präsident

Im Namen des Rates
Der Präsident

FINANZBOGEN**1. BEZEICHNUNG DER VORGESCHLAGENEN RECHTSAKTE**

Verordnung zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Richtlinie zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG über Pharmakovigilanz

2. ABM/ABB-RAHMEN

Politikbereich(e) und Tätigkeit(en):

Politikbereich(e): Binnenmarkt (Artikel 95 EG-Vertrag)

Tätigkeiten:

- Gemeinschaftsweite Verbesserung des Schutzes der öffentlichen Gesundheit hinsichtlich der Sicherheit von Arzneimitteln
- Unterstützung der Vollendung des Binnenmarktes im Arzneimittelsektor

3. HAUSHALTSLINIEN**3.1. Haushaltlinien (operative Linien sowie Linien für entsprechende technische und administrative Unterstützung (vormalige BA-Linien)), mit Bezeichnung:**

02 03 02 01 – Europäische Arzneimittel-Agentur – Haushaltszuschuss im Rahmen der Titel 1 und 2

02 03 02 02 – Europäische Arzneimittel-Agentur – Haushaltszuschuss im Rahmen des Titels 3

3.2. Dauer der Maßnahme und ihrer finanziellen Auswirkungen:

Das vorgeschlagene Paket aus einer Verordnung und einer Richtlinie zur Pharmakovigilanz wird voraussichtlich Ende 2011 (Jahr „n“) anwendbar. Die Berechnungen im Anhang wurden daher für die Jahre 2011 bis 2016 angestellt.

3.3. Haushaltstechnische Merkmale:

Haushaltslinie	Art der Ausgaben		Neu	EFTA-Beitrag	Beiträge von Bewerberländern	Rubrik der Finanziellen Vorausschau
02.030201	NOA	NGM ¹⁵	Nein	Ja	Nein	Nein 1a0203
02.030202	NOA	NGM	Nein	Ja	Nein	Nein 1a0203

¹⁵

Nicht getrennte Mittel

4. RESSOURCEN IM ÜBERBLICK

4.1. Mittelbedarf

4.1.1. Überblick über die erforderlichen Verpflichtungsermächtigungen (VE) und Zahlungsermächtigungen (ZE)

Entfällt.

Angaben zur Kofinanzierung

Entfällt.

4.1.2. Vereinbarkeit mit der Finanzplanung

Der Vorschlag ist mit der derzeitigen Finanzplanung vereinbar.

4.1.3. Finanzielle Auswirkungen auf die Einnahmen

Der Vorschlag hat keine finanziellen Auswirkungen auf die Einnahmen (siehe ausführliche Berechnung im Anhang).

4.2. Personalbedarf (Vollzeitäquivalent - Beamte, Zeitbedienstete und externes Personal)

Entfällt.

5. MERKMALE UND ZIELE

5.1. Kurz- oder längerfristig zu deckender Bedarf:

Im Rahmen einer von der Kommission in Auftrag gegebenen unabhängigen Studie, einer ausführlichen öffentlichen Konsultation (2006 und nochmals 2007) und einer eingehenden Analyse durch die Kommissionsdienststellen wurde festgestellt, dass das derzeitige Pharmakovigilanz-System beträchtliche Schwachstellen hat. Insgesamt gesehen bedeuten diese Probleme, dass die EU-Bürger nicht optimal geschützt sind und dass daher die Möglichkeit besteht, die durch Nebenwirkungen entstehende Belastung der öffentlichen Gesundheitssysteme durch eine Verbesserung der Pharmakovigilanz auf EU-Ebene zu reduzieren.

5.2. Durch die Gemeinschaftsintervention bedingter Mehrwert, Kohärenz des Vorschlags mit anderen Finanzinstrumenten sowie mögliche Synergieeffekte:

Da bereits einschlägiges EU-Recht besteht, das Funktionieren des Binnenmarktes gewährleistet sein muss und ein wachsender Anteil der Arzneimittel zentral zugelassen wird, lässt sich mit nationalen Maßnahmen allein keine vollständige gemeinschaftsweite Harmonisierung der Regeln für die Pharmakovigilanz erreichen; dieses Ziel kann nur durch eine Legislativmaßnahme auf Gemeinschaftsebene erreicht werden.

5.3. Ziele, erwartete Ergebnisse und entsprechende Indikatoren im Rahmen der ABM-Methodik:

Das Oberziel des Vorschlags ist ein besserer Schutz der öffentlichen Gesundheit in der Gemeinschaft durch Stärkung und Straffung des EU-Pharmakovigilanz-Systems bei gleichzeitiger Stärkung des Binnenmarktes. Das soll über folgende operative Ziele erreicht werden:

- Festlegung von klar umrissenen Aufgaben und Zuständigkeiten der Verantwortlichen;
- Straffung der Entscheidungsverfahren in der EU in Fragen der Arzneimittelsicherheit;
- Mehr Transparenz und bessere Kommunikation im Bereich der Arzneimittelsicherheit;
- Ausbau der Pharmakovigilanz-Systeme der Unternehmen;
- Gewährleistung der vorausschauenden und verhältnismäßigen Sammlung hochwertiger Daten;
- Einbeziehung der von der Pharmakovigilanz betroffenen Kreise.

Die Ziele des Vorschlags entsprechen den strategischen Zielen des Gemeinschaftsrahmens für die Genehmigung und Überwachung von Arzneimitteln, nämlich:

- Gewährleistung eines angemessenen Schutzes der öffentlichen Gesundheit in der gesamten Gemeinschaft
- Unterstützung der Vollendung des Binnenmarktes im Arzneimittelsektor

5.4. Durchführungsmodalitäten (indikative Angaben):

Zentrale Verwaltung

indirekt im Wege der Befugnisübertragung an:

die von den Gemeinschaften geschaffenen Einrichtungen im Sinne von Artikel 185 der Haushaltsordnung

6. ÜBERWACHUNG UND BEWERTUNG

6.1. Überwachungssystem

Die Kommission hat Verfahren für die Überwachung der Umsetzung in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten festgelegt.

Für ex-post-Bewertungen wird Folgendes für relevant, anerkannt, glaubwürdig, leicht und robust erachtet:

- Bewertung der Zuweisung von Aufgaben und Zuständigkeiten und der Vorgaben für die Erfüllung der Aufgaben: regelmäßige Berichte der Europäischen Kommission, Pharmakovigilanz-Inspektionen und EMEA-Audit;
- Bewertung der Straffung des EU-Entscheidungsverfahrens: Zeitplan für die Einrichtung der neuen EMEA-Ausschussstruktur und Zahl der Befassungen des EMEA-Pharmakovigilanz-Ausschusses;
- Bewertung der Transparenz und Kommunikation: Ermittlung der von den Mitgliedstaaten eingerichteten Websites zur Arzneimittelsicherheit, Inbetriebnahme des europäischen Webportals für Arzneimittelsicherheit bei der EMEA und deren Informationsumfang;
- Bewertung des Einblicks der Behörden in die Pharmakovigilanz-Systeme der Behörden: Inspektionen;
- Bewertung der vorausschauenden und verhältnismäßigen Sammlung hochwertiger Daten: Ermittlung der Zahl der vorgelegten Risikomanagementpläne und der Übereinstimmung zwischen den erforderlichen Studien;
- Bewertung der Meldung von Nebenwirkungen: Ermittlung der Zahl und Qualität der geprüften Meldungen unerwünschter Nebenwirkungen und Unbedenklichkeitsberichte;
- Bewertung der Einbeziehung der von der Pharmakovigilanz betroffenen Kreise: Ermittlung der Zahl und Häufigkeit der von Patienten gemeldeten Nebenwirkungen.

6.2. Bewertung

6.2.1. *Ex-ante-Bewertung:*

Während der Folgenabschätzung konsultierte die Kommission ausgiebig alle betroffenen Kreise unter Nutzung aller verfügbaren Kommunikationsmittel. Zwei öffentliche Konsultationen über das Internet wurden ergänzt durch Fragebogenaktionen und Workshops mit bestimmten Interessengruppen. Konsultiert wurden u. a. der Pharmazeutische Ausschuss der Kommission, die wissenschaftlichen Ausschüsse der EMEA und die Leiter der Arzneimittelagenturen des EWR. In den dienststellenübergreifenden Lenkungsgruppensitzungen von den Kommissionsdienststellen vorgebrachte Anmerkungen wurden in vollem Umfang berücksichtigt.

6.2.2. *Maßnahmen im Anschluss an Zwischen-/Ex-post-Bewertungen (unter Zugrundelegung früherer Erfahrungen):*

In der Studie „Beurteilung des Pharmakovigilanz-Systems der Europäischen Gemeinschaft“¹⁶ wurde speziell untersucht, wie die zentrale Arzneimittelagentur der EU und die nationalen Arzneimittelagenturen miteinander, mit den Genehmigungsinhabern und mit anderen

¹⁶

Siehe
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance_acs/docs/acs_consultation_final.pdf

Betroffenen zusammenarbeiten, um Nebenwirkungen von Arzneimitteln zu überwachen und um Empfehlungen für die Verbesserung des Systems zu erarbeiten.

6.2.3. *Modalitäten und Periodizität der vorgesehenen Bewertungen:*

In dem Vorschlag ist ausdrücklich vorgesehen, dass die Kommission alle 3 Jahre über die Pharmakovigilanz-Tätigkeit der Mitgliedstaaten Bericht erstattet und dass Pharmakovigilanz-Inspektionen und ein EMEA-Audit durchgeführt werden.

Inwieweit das Ziel „besserer Schutz der öffentlichen Gesundheit durch Stärkung und Rationalisierung der Pharmakovigilanz in der EU“ erreicht worden ist, kann durch eine externe Studie festgestellt werden.

Die beiden zu ändernden EU-Rechtsakte enthalten allgemeine Revisionsklauseln (Erfahrungsbericht der Kommission alle 10 Jahre), die auch für die geänderten Fassungen gelten werden.

7. BETRUGSBEKÄMPFUNGSMAßNAHMEN

Die Europäische Arzneimittel-Agentur verfügt über spezifische Haushaltskontrollmechanismen und -verfahren. Der Verwaltungsrat, der sich aus Vertretern der Mitgliedstaaten, der Kommission und des Europäischen Parlaments zusammensetzt, stellt den Haushaltsplan der Agentur fest (Artikel 66 Buchstabe f der Verordnung (EG) Nr. 726/2004) und verabschiedet die internen Finanzbestimmungen (Artikel 66 Buchstabe g). Der Europäische Rechnungshof prüft jedes Jahr die Ausführung des Haushaltsplans (Artikel 68 Absatz 3).

Im Hinblick auf Betrug, Korruption und sonstige rechtswidrige Handlungen gelten die Bestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 1073/1999 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Mai 1999 über die Untersuchungen des Europäischen Amtes für Betrugsbekämpfung (OLAF) ohne Einschränkung für die EMEA. Ferner wurde bereits am 1. Juni 1999 ein Beschluss über die Zusammenarbeit mit dem OLAF verabschiedet (EMEA/D/15007/99).

Das Qualitätssicherungssystem der Agentur ermöglicht eine kontinuierliche Überprüfung, mit der sichergestellt werden soll, dass die richtigen Verfahren angewandt werden und dass diese geeignet und effizient sind. In diesem Rahmen werden jedes Jahr mehrere interne Audits durchgeführt.

ANHANG Einzelheiten der Berechnung:
--

Einleitung

Diesem Finanzbogen liegt die Tatsache zugrunde, dass bei einer Verabschiedung der vorgeschlagenen Rechtsakte die Europäische Arzneimittelagentur EMEA erstmals für Pharmakovigilanz-Tätigkeiten Gebühren erheben kann. Dem Finanzbogen sowie den Berechnungen in diesem Anhang ist zu entnehmen, dass sämtliche Kosten, die durch ein Tätigwerden aufgrund des vorgeschlagenen Rechtsaktes entstehen, durch Gebühren gedeckt werden. Aus den Berechnungen im Anhang ergibt sich deshalb, dass von den vorgeschlagenen Maßnahmen keine wesentlichen Auswirkungen auf den Gemeinschaftshaushalt zu erwarten sind.

Mit Pharmakovigilanz- und damit verbundenen Unterhaltungstätigkeiten sind 13,5 % des Personals der Agentur (ca. 70 Vollzeitäquivalente) beschäftigt, und auf sie entfallen 14,54 % der Kosten der Agentur (25,2 Mio. EUR einschließlich Unterstützungsdienste). Die durchschnittlichen jährlichen Kosten einer vollzeitbeschäftigten AD-Kraft (laut Haushaltsentwurf 2007) werden von der EMEA London wie folgt beziffert: Gehalt: 112 113 EUR, Gehalt plus Nebenkosten: 161 708 EUR.

Für Gemeinschaftsbeurteilungen müssten Berichtersteller bestellt werden, die von der Agentur bezahlt werden. Es wurde angenommen, dass von den Gebühren 50 % von der EMEA einbehalten und 50 % an die Berichtersteller gezahlt werden.

Durch die EMEA von der pharmazeutischen Industrie erhobene Gebühren

Für die Pharmakovigilanz werden die Gebühren wie folgt geschätzt:

	Befassungen des Pharmakovigilanz-Ausschusses	Geprüfte Unbedenklichkeitsberichte	Geprüfte Studien	Geprüfte Risikomanagement-Systeme
(Anzahl/Jahr)	20	1000	300	100
Geschätzte Gebühr	€ 72 800	€ 6 100	€ 6 100	€ 12 100
Insgesamt	20 x € 72 800 = € 1 456 000	1000 x € 6 100 = € 6 100,000	300 x € 6 100 = € 1 830 000	100 x € 12 100 = € 1 210 000

Entsprechend den obigen Schätzungen belaufen sich die zusätzlichen jährlichen Gebühreneinnahmen der EMEA auf 10 596 000 EUR.

Zahlungen der EMEA an die Berichtersteller gemeinschaftlicher Pharmakovigilanz-Beurteilungen

Es wird angenommen, dass die Berichtersteller wissenschaftlicher Beurteilungen die Hälfte der Gebühren erhalten. Damit ergeben sich folgende Zahlungen der EMEA an die Berichtersteller:

	Befassungen des Pharmakovigilanz-Ausschusses	Geprüfte Unbedenklichkeitsberichte	Geprüfte Studien	Geprüfte Risikomanagement-Systeme
(Anzahl/Jahr)	20	1000	300	100
Geschätzte Zahlung an den Berichterstatter	€ 36 400	€ 3 050	€ 3 050	€ 6 050
Insgesamt	20 x € 36 400 = € 728 000	1000 x € 3 050 = € 3 050 000	300 x € 3 050 = € 915 000	100 x € 6 050 = € 605 000

Entsprechend den obigen Schätzungen belaufen sich die von der EMEA jährlich zu leistenden Zahlungen an Berichterstatter auf 6 230 100 EUR.

Auswertung der Fachliteratur:

Aufgrund der Angaben der EMEA (3 zusätzliche Informationsanalytiker bei Vergabe der Hauptarbeit nach außen) und eines privaten Auswerters von Fachliteratur¹⁷ (533 333 EUR jährlich für 3000 überwachte Stoffe, verdoppelt, um Unsicherheiten hinsichtlich der Zahl der Stoffe und der Verfahren Rechnung zu tragen) werden die der EMEA jährlich entstehenden zusätzlichen Kosten auf ca. 1,56 Mio. EUR geschätzt.

Neue Ausschussstruktur für die Pharmakovigilanz:

Die Änderung der bei der EMEA für die Pharmakovigilanz eingerichteten Ausschussstruktur (einschließlich Ersatz der bestehenden Arbeitsgruppe) wird voraussichtlich keine zusätzlichen Kosten verursachen.

Neue Bestimmungen für die Befassung des Pharmakovigilanz-Ausschusses:

Die Zahl der Befassungen des Pharmakovigilanz-Ausschusses wird auf 10 bis 30 jährlich geschätzt. Bei Zugrundelegung von 20 Befassungen und unter der Annahme, dass die Prüfungs-/Koordinierungskosten denen einer Zulassungsänderung des Typs II im zentralisierten Verfahren entsprechen, ergeben sich Zahlungen an die Berichterstatter von 20 x 36 400 EUR = 728 000 EUR und Gebühreneinnahmen von 20 x 72 800 EUR = 1,46 Mio. EUR.

Neue Bestimmungen für Transparenz und Kommunikation:

Die hiermit verbundenen Kosten belaufen sich auf 646 832 EUR jährlich und decken 4 Vollzeitäquivalente für die Verwaltung der Dokumente, die Betreuung der Website die Behandlung von Geheimhaltungsfragen und die Veröffentlichung dringlicher Sicherheitsmitteilungen.

¹⁷

Die einmaligen Kosten für die informationstechnische Ausstattung werden mit 1 000 000 EUR veranschlagt (siehe unter „Auswirkungen auf den Telematikhaushalt“).

Überwachung nicht-interventioneller Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung durch die Gemeinschaft

Die Zahl der von den EU-Ausschüssen zu prüfenden Protokolle kann auf 300, die entsprechenden Kosten können auf 485 124 EUR geschätzt werden (darin enthalten sind 3 Vollzeitäquivalente für die Koordinierung und Vorprüfung durch die EMEA). Aufgrund der o. g. Gebührensätzungen erbringen diese Prüfungen 1 830 000 EUR an Gebühreneinnahmen, wovon die Hälfte an die Berichterstatter zu zahlen ist und 915 000 EUR bei der EMEA verbleiben.

Überwachung der Risikomanagement-Systeme durch die Gemeinschaft

Die Zahl der zusätzlich von der Gemeinschaft durchzuführenden Bewertungen von Risikomanagementsystemen wird auf 100 pro Jahr geschätzt. Unter der Annahme, dass die Prüfungs-/Koordinierungskosten denen einer Erneuerung der Zulassung im zentralisierten Verfahren entsprechen, ergeben sich Zahlungen an die Berichterstatter von $100 \times 6\,050\,000\text{ EUR} = 605\,000\,000\text{ EUR}$ und Gebühreneinnahmen von $100 \times 12\,100\,000\text{ EUR} = 1,2\text{ Mio. EUR}$.

Verbesserungen der Gemeinschaftsdatenbank für die Pharmakovigilanz

Zusätzliche einmalige Kosten für Personal, Hardware und Software in Höhe von insgesamt 2 871 000 EUR (siehe unter „Auswirkungen auf den Telematikhaushalt“).

Erfassung und Verwaltung von Pharmakovigilanz-Daten

Für die industrieorientierte Erfassung und Verwaltung von Pharmakovigilanz-Daten (Daten zu Nebenwirkungen) in der Datenbank EudraVigilance werden zusätzliche Personalkosten in Höhe von 1,62 Mio. EUR (10 Vollzeitäquivalente) veranschlagt.

Arbeitsteilung bei der Beurteilung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte (PSUR)

Aufgrund der o. g. Gebührensätzungen erbringen diese Arbeiten 6 100 000 EUR an Gebühreneinnahmen, wovon die Hälfte an die Berichterstatter zu zahlen ist und 3 050 000 EUR bei der EMEA verbleiben.

Telematikhaushalt

In der aktuellen (im EMEA-Telematik-Masterplan enthaltenen) Planung der EMEA für „Entwicklungsausgaben“ im Telematikbereich sind Haushaltsmittel in folgender Höhe vorgesehen:

Jahr	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Ins-gesamt
Kosten der Pharmakovigilanzdatenbank (in Mio. EUR, auf eine Dezimalstelle gerundet)	1,3	1,4	1,0	1,5	1,7	1,0	8,0

Jährlicher IT-Gesamthaushalt (in Mio. EUR, auf eine Dezimalstelle gerundet)	12,6	11,9	13,1	13,1	12,8	10,4	74,1
---	------	------	------	------	------	------	------

Nach den von der EMEA übermittelten Informationen entstehen durch die im Vorschlag vorgesehenen Bestimmungen für Transparenz und Kommunikation einmalige Kosten für informationstechnische Ausstattung in Höhe von 1 Mio. EUR und einmalige Kosten für die Einrichtung der gemeinschaftlichen Pharmakovigilanz-Datenbank in Höhe von 2,87 Mio. EUR.

Von der EMEA kann verlangt werden, dass sie die für die Datenbank erforderlichen 2,87 Mio. EUR aus ihrem eigenen Telematikhaushalt aufbringt (wofür auch ein eventueller Hauhaltsüberschusses aus 2008 verwendet werden kann) und dass sie die Verbesserungen an der Datenbank vor dem Inkrafttreten der Rechtsakte (2011) vornimmt. Die durch die Bestimmungen für Transparenz und Kommunikation entstehenden einmaligen Kosten (1 Mio. EUR) sollten durch Gebühreneinnahmen (je 500 000 EUR 2012 und 2013) finanziert werden.

Auswirkungen auf den Haushalt der EMEA

Veranschlagt werden ein einmaliger erhöhter Mittelbedarf der EMEA von 3,9 Mio. EUR (für die Einrichtung des EU-Internetportals zur Arzneimittelsicherheit und die Verbesserung der EudraVigilance-Datenbank) und laufende jährliche Kosten in Höhe von 10,1 Mio. EUR für Zahlungen an die Berichterstatter, 23 zusätzliche Vollzeitäquivalente für Pharmakovigilanz-Aufgaben (+38 %) sowie die Sachkosten der Literaturobwertung (etwas über 1 Mio. EUR).

Geprüfte Optionen (gegebenenfalls korrigiert)	EMEA	Vollzeit-äquivalente	EMEA	EMEA	Zahlungen an die Berichterstatter	Gebühreneinnahmen
	Einmalige Zahlung		Gehälter jährlich	jährlich	jährlich	jährlich
Befassungen des Ausschusses					728 000	1 456 000
Transparenz und Kommunikation in Angelegenheiten der Arzneimittelsicherheit	1 000 000	4	646 832			
Überwachung der Unbedenklichkeitsstudien und Kodifizierung von Leitlinien hierzu		3	485 124		915 000	1 830 000
Entwicklung der EudraVigilance-Datenbank	2 871 000*					
Verarbeitung von Pharmakovigilanz-Daten		10	1 617 080			
Literaturobwertung durch die EMEA		3	485 124	1 066 667		
Arbeitsteilung bei der Bewertung der Unbedenklichkeitsberichte		3	485 124		3 050 000	6 100 000

Bewertung von Risikomanagement-Systemen					605 000	1 210 000
Insgesamt	3 871 000	23	3 719 284	1 066 667	5 298 000	10 596 000

**Aus dem bestehenden Telematikhaushalt, eventuell unter Verwendung eines Haushaltsüberschusses aus 2008.*

Die Auswirkungen auf den EMEA-Haushalt in den einzelnen Jahren sind nachstehend wiedergegeben.

Kosten für die EMEA	Jahr 2011	Jahr 2012	Jahr 2013	Jahr 2014	Jahr 2015	Jahr 2016
Einmalige Zahlung		500 000	500 000			
Vollzeitäquivalente	5	23	23	23	23	23
Gehälter jährlich	808 540	3 719 284	3 719 284	3 719 284	3 719 284	3 719 284
Sonstige jährliche Kosten		1 066 667	1 066 667	1 066 667	1 066 667	1 066 667
Berichterstatter		5 298 000	5 298 000	5 298 000	5 298 000	5 298 000
Gesamtkosten	808 540	10 583 951	10 583 951	10 083 951	10 083 951	10 083 951
Gebühreneinnahmen	0	10 596 000				
Saldo	-808 540	12 049	12 049	512 049	512 049	512 049

Bei den geschätzten Arbeitsvolumina und Gebühreneinnahmen ergeben sich ab 2012 Nettoeinnahmen, die es der EMEA ermöglichen, ihre im Interesse der öffentlichen Gesundheit notwendige Pharmakovigilanz-Tätigkeit aufrechtzuerhalten, obwohl ihre Einnahmen schwanken und einige ihrer Kosten (wie Gehaltskosten) Fixkosten sind. Da die Zahlen Durchschnittswerte sind, sind sie nicht indiziert.