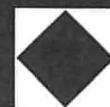


Wolfgang Voit (Hrsg.)

## Transparenz/Neue Produkte

18. Marburger Gespräche zum Pharmarecht



**Nomos**

# Pharmakovigilanz-Regulierung, Referralverfahren und haftungsrechtliche Implikationen

*Dr. iur. Dr. med. Adem Koyuncu<sup>1</sup>*

## *Inhaltsübersicht*

1. Zur Pharmakovigilanz-Regulierung allgemein	256
2. Regulierungsebenen der Pharmakovigilanz	258
3. Regulierungsinstrumente in der Pharmakovigilanz	260
4. Zunehmende Transparenz in der Pharmakovigilanz	261
5. Sanktionsrisiken nach der Verordnung (EG) Nr. 658/2007 bei Verstößen gegen Pharmakovigilanz-Pflichten	263
6. Referralverfahren und haftungsrechtliche Implikationen	264
a) Referralverfahren in der Pharmakovigilanz	264
b) Haftungsrechtliche Implikationen der Referralverfahren	265
7. Schlussbemerkungen	269

Aufgrund der jüngsten Rechtsetzungsaktivitäten auf europäischer und nationaler Ebene widmet sich dieser Beitrag den letzten Entwicklungen im Bereich der Pharmakovigilanz-Regulierung. Dabei werden auch verschiedene Aspekte aus der Praxis der Pharmakovigilanz erörtert. Nicht zuletzt werde ich anhand eines exemplarischen Referralverfahrens die Nähe zwischen der Pharmakovigilanz und dem Haftungsrecht aufzeigen. Die Regulierung und Praxis der Pharmakovigilanz hat intensive haftungsrechtliche Implikationen.

---

<sup>1</sup> Der Verfasser ist Rechtsanwalt und Arzt und Partner der Kanzlei Covington & Burling LLP. Er ist zugelassen in Brüssel und bei der RAK Düsseldorf. Der Vortrag wurde erweitert und aktualisiert und um Fußnoten ergänzt.

## 1. Zur Pharmakovigilanz-Regulierung allgemein

Bevor ich auf die einzelnen Themen eingehe, möchte ich kurz aufzeigen, was unter »Pharmakovigilanz« überhaupt zu verstehen ist. Eine Legaldefinition des Begriffs fehlt sowohl im AMG als auch in der Richtlinie 2001/83/EG,<sup>2</sup> dem europäischen Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel. Daher greife ich zur Beantwortung dieser Frage auf die Definition der WHO zurück. Diese definiert die Pharmakovigilanz als die »Wissenschaft und alle Aktivitäten, die sich mit der Aufdeckung, Bewertung, dem Verstehen und der Prävention von Nebenwirkungen oder von anderen Arzneimittel-bezogenen Problemen und Risiken befassen«.

Die Hauptaufgabe der Pharmakovigilanz besteht in der kontinuierlichen Überwachung und Sicherstellung der positiven Nutzen- und Risikobilanz der betreffenden Arzneimittel. Diese Tätigkeiten lassen sich weiter in unterschiedliche Arbeitsschritte unterteilen, angefangen bei der (1) Bearbeitung von Informationen aus der Einzelfall-Berichterstattung, die im Unternehmen eingehen, über die darauf basierende (2) Signal-Generierung bis hin zur (3) Entscheidung über erforderliche Risikoabwehrmaßnahmen und deren (4) Umsetzung durch das Unternehmen.

Diese vier Tätigkeiten benötigen als Fundament eine organisatorische Untermauerung sowie entsprechende interne Prozesse und Verfahrensanweisungen (auch Standard Operating Procedures oder nur »SOP« genannt). Mithin muss der pharmazeutische Unternehmer die angemessene Organisation der Pharmakovigilanz durch entsprechend definierte Ziele und Prozesse, eine organisatorische Infrastruktur sowie ausreichende Ressourcen sicherstellen. Diese Pflichten treffen den pharmazeutischen Unternehmer bzw. Zulassungsinhaber und sind Bestandteil der übergeordneten Pflicht zur Einrichtung und Pflege eines wirksamen Pharmakovigilanz-Systems.

Diese hier grob aufgezeigten Pflichten werden zwischenzeitlich in großer Detailtiefe in den sog. GVP-Modulen weiter spezifiziert.<sup>3</sup> Diese Module konkretisieren als behördliche Leitlinien die Erwartungen der Regulierungsbehörden an die Ausgestaltung der Pharmakovigilanz in der Pra-

2 Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel.

3 GVP steht für »Good Pharmacovigilance Practices«. Die GVP-Module werden in Art. 108a der Richtlinie 2001/83/EG als »Leitlinien zur guten Praxis im Bereich der Pharmakovigilanz« umschrieben.

xis. Die Rechtsgrundlage der GVP-Module findet sich in Art. 108a der Richtlinie 2001/83/EG. Damit die Durchführung von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten in der EU erleichtert wird, soll die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hiernach in Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden und anderen interessierten Kreisen »Leitlinien zur guten Praxis im Bereich der Pharmakovigilanz« für die zuständigen nationalen Behörden und die Zulassungsinhaber erstellen. Die EMA veröffentlicht auf Ihrer Webseite die aktuell gültigen GVP-Module sowie die Entwürfe neuer GVP-Module zur öffentlichen Konsultation und Kommentierung.<sup>4</sup> Auf die GVP-Module wird im Laufe des Vortrages noch weiter eingegangen.

Nach der Erörterung des Begriffs und der Arbeitsweise der Pharmakovigilanz lässt sich zur rechtlichen Entwicklung feststellen, dass die Pharmakovigilanz-Regulierung auf der europäischen Ebene durch die Reformen in den Jahren 2010 und 2012 und deren nationale Umsetzung im AMG (überwiegend im Jahre 2012) eine signifikante Erweiterung und zugleich Verdichtung erfahren hat.

Hinsichtlich ihrer Ausrichtung hat sich die Pharmakovigilanz von einem früher eher reaktiv konzipierten System zu einem mehr proaktiven Arbeitsbereich geändert, bei dem der Gesetzgeber und die Regulierungsbehörden anscheinend davon ausgehen, dass die Pharmaunternehmen ein kontinuierliches »Life-Cycle-Benefit-Risk-Assessment« durchführen werden. Auch die Instrumente der Pharmakovigilanz-Arbeit sind damit korrespondierend proaktiver geworden.

In der Praxis der Pharmakovigilanz-Inspektionen der Behörden ist zu beobachten, dass die inspizierten Pharmaunternehmen vermehrt ganzheitlich betrachtet und inspiziert werden. Das spiegelt sich etwa darin wieder, dass neben dem einzelnen Unternehmen auch das Management, die Schnittstellen zu den Tochtergesellschaften, Dienstleistern und zu Lizenzpartnern inspiziert und überprüft werden. Auch das ist ein Aspekt, der dazu geführt hat, dass in der Pharmakovigilanz nunmehr das Thema »Vertragsmanagement« eine eigenständige Aufgabe einnimmt, da von den Unternehmen verlangt wird, diese internen und externen Schnittstellen schriftlich zu regeln.

Die Pharmakovigilanz hat allgemein zwei rechtliche Regulierungsebenen, nämlich die europäische und die nationale Ebene. Hierbei gibt es ei-

4 Die aktuell gültigen GVP-Module sind vollständig abrufbar unter: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp) (letzter Abruf: 27. Dezember 2015).

nige nationale Besonderheiten, die von den europäischen Vorgaben etwas abweichen, wie etwa in Deutschland die Regelung des Stufenplanverfahrens in einer gesonderten Verwaltungsvorschrift. Supranational gilt es zudem die Leitliniendokumente der ICH (»International Conference on Harmonisation«)<sup>5</sup> und des CIOMS (»Council for International Organization of Medical Sciences«)<sup>6</sup> zu beachten.

Es gibt des Weiteren neben der Rechts- und Gesetzgebung eine sehr aktive und detaillierte Leitlinien-Praxis der Behörden, vor allem der EMA, aber auch nationale Bekanntmachungen wie etwa die des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (»BfArM«). Diese interpretieren das Gesetz und gehen in ihrer Interpretation stellenweise auch darüber hinaus, so dass sich in der Praxis für Unternehmen bei und nach Pharmakovigilanz-Inspektionen gelegentlich die Frage stellt, welcher rechtliche Maßstab eigentlich für sie verbindlich ist.

## 2. Regulierungsebenen der Pharmakovigilanz

Im Folgenden sollen die einzelnen Regulierungsebenen der Pharmakovigilanz weiter aufgefächert werden.

Auf Ebene der europäischen Rechtsquellen bilden die Richtlinie 2001/83/EG (der Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel) und die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 die übergeordnete rechtliche Basis der Pharmakovigilanz-Regulierung. Beide Rechtsquellen wurden durch das EU-Pharmapaket 2012 erheblich erweitert. So sind alleine 17 neue Artikel als Art. 107 a-q in der Richtlinie 2001/83/EG hinzugekommen, welche unter anderem die Erfassung und Meldung vermuteter Nebenwirkungen sowie Nutzen-Risiko-Bewertungen regeln.

Ebenfalls als Folge des Pharmapakets ist etwas später im Jahre 2012 die Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012<sup>7</sup> mit konkreten praktischen Anforderungen für die Pharmakovigilanz-Tätigkeiten ergangen. Diese ist

5 Vgl. <http://www.ich.org> (letzter Abruf: 27. Dezember 2015).

6 Vgl. <http://www.cioms.ch> (letzter Abruf: 27. Dezember 2015).

7 Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012 der Kommission vom 19. Juni 2012 über die Durchführung der in der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates und der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vorgesehenen Pharmakovigilanz-Aktivitäten.

in ihrem Pharmakovigilanz Regelungsgehalt deutlich spezifischer als der Gemeinschaftskodex 2001/83/EG.

Neben dem Bereich der zugelassenen Produkte findet sich die Pharmakovigilanz bekanntlich auch bei den klinischen Prüfungen wieder, wo etwa konkrete Meldepflichten in der GCP-<sup>8</sup>Richtlinie 2001/20/EG,<sup>9</sup> geändert durch die Richtlinie 2005/28/EG, geregelt sind.<sup>10</sup>

Auf europäischer Ebene wurden bereits die GVP-Module angesprochen, so dass diese an dieser Stelle erneut kurz erwähnt werden. Wie die Titel der bereits in Kraft getretenen Module zeigen, regeln diese Leitlinien einerseits Anforderungen auf der systematisch-organisatorischen Ebene der Pharmakovigilanz-Arbeit im Unternehmen und in Behörden. Daneben spezifizieren die Module auch Anforderungen und Vorgaben an einzelne Pharmakovigilanz-Tätigkeiten. Die Leitlinien verfolgen damit einen ganzheitlichen Ansatz und regeln nahezu alle relevanten Pharmakovigilanz-Tätigkeiten von der Sammlung von Einzelfällen über Signal Management und Risk Minimisation Measures. Die GVP-Module zeichnen ersichtlich die eingangs beschriebenen Arbeitsschritte und organisatorische Anforderungen an die Pharmakovigilanz nach.

Die Pharmakovigilanz-Regulierung hat auch eine nationale Dimension und es finden sich entsprechende Regeln im AMG und verschiedenen Verordnungen, die auf dem AMG beruhen. Hinzuweisen ist insbesondere auf die §§ 62-63j AMG. Das AMG hat durch die sog. 16. AMG-Novelle<sup>11</sup> zur Umsetzung der EU-Vorgaben ebenfalls erhebliche Erweiterungen erfahren. Schon die Begriffsbestimmungen im ersten Abschnitt des AMG wurden um mehrere neue Definitionen ergänzt. Auch wurden existierende Legaldefinitionen wie »Nebenwirkungen« neu formuliert, wodurch etwa der Anwendungsbereich des Begriffs »Nebenwirkung« vergrößert wurde. Da-

8 Die Abkürzung GCP steht für „Good Clinical Practice“.

9 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 Humanarzneimitteln.

10 Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte.

11 Vgl. Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 19.10.2012, BGBII S. 2192 (bekannt geworden als sog. »16. AMG-Novelle«).

rüber hinaus regeln nationale Vorschriften weitere Pflichten und enthalten nationale Besonderheiten (wie z.B. § 19 AMWHV, oder der »Stufenplan« als Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken nach § 63 AMG).

Auch auf nationaler Ebene fließen die Pharmakovigilanz-Regeln bei klinischen Prüfungen mit in die Pharmakovigilanz-Regulierung ein. Diese finden sich vornehmlich in der nationalen GCP-Verordnung.

### 3. Regulierungsinstrumente in der Pharmakovigilanz

Die zentralen Regulierungsinstrumente in der Pharmakovigilanz lassen sich untergliedern in (1) unternehmensbezogene Anforderungen, wie die Einrichtung und das Führen eines Pharmakovigilanz-Systems, (2) prozedurale Organisationspflichten, wie die Pflicht, regelmäßige Audits durchzuführen, aber auch (3) personenbezogene Regulierungsinstrumente, wie die Benennung der sogenannten »Qualified Person for Pharmacovigilance« (EU-Ebene) oder auf nationaler Ebene den Stufenplanbeauftragten (Deutschland) bzw. »Pharmacien Responsable« (Frankreich).

Des Weiteren gibt es stellenweise Pflichtenzuweisungen, die parallel an das Unternehmen und die verantwortlichen Personen gerichtet sind. So findet sich etwa die Organisation des Pharmakovigilanz-Systems im § 63a AMG zunächst als personenbezogene Pflicht für den Stufenplanbeauftragten, wird aber in § 63b AMG sodann auch dem Zulassungsinhaber als unternehmensbezogene Pflicht auferlegt. Möglicherweise wollte der Gesetzgeber hier bewusst eine doppelgleisige Verantwortlichkeit für das Pharmakovigilanz-System festschreiben.

Des Weiteren gehören zum Instrumentarium der Pharmakovigilanz-Praxis speziell produktbezogene Pflichten, wie etwa die Risk Management Systeme, die konkret ein einzelnes Produkt betreffen.

Behördlich hat sich die Pharmakovigilanz-Tätigkeit auf der EU-Ebene auf einen spezialisierten Ausschuss bei der EMA gebündelt, nämlich dem sog. »Pharmacovigilance Risk Assessment Committee« (PRAC).<sup>12</sup> Das PRAC stellt gewissermaßen die zentrale Instanz dar, die für die Überwachung und Bewertung von Arzneimittelrisiken auf europäischer Ebene

12 Vgl. die offiziellen Erläuterungen zu dem PRAC und seiner Zusammensetzung unter: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000537.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp)

verantwortlich ist und Bewertungen ausarbeitet. Aus der bisherigen Praxis kann man sehen, dass die EMA und im Anschluss daran auch die Europäische Kommission in den meisten Fällen den PRAC-Bewertungen folgen.

Wenn man die Pharmakovigilanz-Regulierungsinstrumente noch weiter auffächert, gibt es natürlich viele konkretisierte Melde-, Berichts- und Dokumentationspflichten mit entsprechenden Voraussetzungen und Fristen (u.a. Einzelfälle, PSUR, DSUR). Auch können Arzneimittel unter besondere Beobachtung gestellt werden (dann als »Medicines under Additional Monitoring«). Die Pharmakovigilanz-Arbeit umfasst auch weitere (selbsterklärende) Einzeltätigkeiten, wie Informationsmanagement, Pharmakovigilanz-Verträge, behördliche Anordnungen, Pharmakovigilanz-Inspektionen und »Post-Inspection-Enforcement« durch Behörden. Auf diese wird hier nicht im Einzelnen eingegangen.

### 4. Zunehmende Transparenz in der Pharmakovigilanz

Ein weiterer Punkt – und dieser stellt gewissermaßen die Brücke zwischen diesem Vortrag und dem übergeordneten Thema des Tages, der »Transparenz« dar – ist, dass auch in der Pharmakovigilanz Transparenz immer größer geschrieben wird. So kann man beispielsweise auf der EMA-Webseite die Risikobewertungen des PRAC sowie Bewertungen von Zulassungsanträgen einsehen. Auch die Referralverfahren sind sehr transparent. Die Transparenz dieser Daten und der Risikoinformationen ist damit auch nutzbar in Haftungsfällen, wenn etwa Geschädigte darlegen möchten, dass ein Pharmaunternehmen Risikoinformationen nicht adäquat mitgeteilt oder nicht deutlich genug hervorgehoben habe. Das gilt im Übrigen auch umgekehrt zugunsten der Pharmaunternehmen, die sich gegen Vorwürfe verteidigen möchten und dafür jetzt auch diese veröffentlichten Angaben nutzen können.

Es ist aber zu betonen, dass im Bereich der Pharmakovigilanz-Regulierung viele Einzelfragen noch offen sind. Einige dieser Fragen werden nachfolgend näher besprochen.

So ist unter anderem ungeklärt, wann ein Einzelfallbericht als sogenannter »Unsolicited Report«, also Spontanbericht, und wann er als »Solicited Report« einzustufen ist, mithin als ein Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus organisierten Projekten zur Sammlung von entsprechenden Daten. Die Einstufung hat Folgewirkungen und ist von erheblicher rechtlicher Relevanz. Die Abgrenzung gestaltet sich aber häufig

schwierig, zumal zwischen Juristen und Behörden stellenweise unterschiedliche Auffassungen herrschen, ob etwa bei den sog. Investigator Initiated Trials (IITs) gefundene Nebenwirkungen aus Sicht des Unternehmens als »Unsolicited Reports« einzustufen sind.

Ferner ist der Umfang der rechtlichen Monitoring-Pflichten des Unternehmens, wie zum Beispiel im Bereich der Social Media, nicht abschließend geklärt. Dies war bereits vor zwei Jahren Thema eines Vortrags von mir bei den Marburger Gesprächen, wo es um Social Media ging.<sup>13</sup> Hier ist insbesondere noch unklar, inwiefern das Unternehmen seine Beobachtungspflichten ausüben muss; ob nur die eigenen unter der Kontrolle des Unternehmens stehenden Seiten oder auch Seiten, die zwar nicht vom Unternehmen selbst kontrolliert werden, von denen das Unternehmen aber weiß, dass dort über das Produkt gesprochen wird, oder sogar das gesamte Internet Bestandteil der Monitoring-Pflichten ist.

Ein aktuelles »hot topic« der Pharmakovigilanz-Praxis ist »Educational Material«, welches am Ende von Referralverfahren häufig erforderlich wird. Unternehmen werden verpflichtet, Änderungen etwa bei den Produkttexten vorzunehmen und daneben auch begleitendes Educational Material für die Kommunikation und Information der Fachkreise und mitunter auch Patientengruppen bereit zu stellen.

Weitere Punkte, die in der Pharmakovigilanz-Praxis häufig zu Diskussionen führen, sind unter anderem die Anforderungen an das Management der Schnittstellen im Unternehmen, aber auch außerhalb des Unternehmens und das Informationsmanagement mit den verschiedenen internen und externen Partnern sowie die Audit-Pflichten bei Dienstleistern. Allerdings findet sich in den Pharmakovigilanz-Berichten häufig die Vorgabe der Behörden, dass etwa eine jährliche Auditierung erfolgen soll, was sich bei Produkten, die ein geringes Risikoprofil, demnach ein hohes Sicherheitsprofil haben, mitunter nicht mehr als risikoangemessen herausstellt.

Das führt zu der Frage, welcher rechtliche Maßstab für die Anforderungen im Zusammenhang mit der Wahrnehmung der Pharmakovigilanz-Pflichten maßgeblich ist. Wird dieser durch den Gesetzestext oder durch die behördlichen Leitlinien (GVP-Module) festgesetzt? Welchen rechtlichen Stellenwert nehmen die GVP-Module ein und wie verbindlich kön-

13 Koyuncu, Rechtliche Fragestellungen im Zusammenhang mit Social Media in Bezug auf Information, Werbung und Pharmakovigilanz; in: Voit (Hrsg.), 2013, Kommunikation und Transparenz im Gesundheitswesen. 15. Symposium von Wissenschaft und Praxis.

nen sie angewandt bzw. behördlich zugrunde gelegt werden? Wie viel Auslegungsspielraum und Ermessen verbleiben (bei der Regelungsdichte in Gesetz/Richtlinie und GVP-Modulen) für die jeweiligen Pharmakovigilanz-Inspektoren? In der Praxis führen diese Fragen – insbesondere die Interpretation des Pharmakovigilanz-Rechts und der GVP-Module durch Inspektoren – zu erheblichen Spannungen.

#### 5. Sanktionsrisiken nach der Verordnung (EG) Nr. 658/2007 bei Verstößen gegen Pharmakovigilanz-Pflichten

Aktuell ist die Fragestellung, wie weit die Pharmakovigilanz-Pflichten eines Unternehmens gehen, Gegenstand eines Falles nach der Verordnung (EG) Nr. 658/2007 über finanzielle Sanktionen bei Verstößen gegen bestimmte Verpflichtungen im Zusammenhang mit zentralen Zulassungen (sog. »Penalties Regulation«).<sup>14</sup>

Diese Verordnung ist schon deshalb auch aus Pharmakovigilanz-Sicht wichtig, weil tatbestandsmäßig Pharmakovigilanz eine Vielzahl an Pflichten umfasst, deren Verletzung die Eröffnung eines solchen Verfahrens zur Folge haben und erhebliche finanzielle Sanktionen nach sich ziehen kann.

In der Tat sind die Geldbußen nach dieser Verordnung erheblich. So ist eine Geldbuße von bis zu 5 % des gemeinschaftsweiten Umsatzes des Zulassungsinhabers im vorausgegangenen Geschäftsjahr möglich; bei einem fortgesetzten Verstoß ein Zwangsgeld pro Tag von bis zu 2,5 % des durchschnittlichen Tagesumsatzes. Ferner ist bei einer »fehlenden Bereitschaft zur Mitarbeit« – ein dehnbarer Begriff – auch eine Geldbuße bis zu 0,5 % des Umsatzes des vorausgegangenen Geschäftsjahrs festgesetzt. Es lässt sich mithin festhalten, dass die Schärfe der Verordnung (EG) Nr. 658/2007 sehr einschneidend ist.

Die Verletzung der Pharmakovigilanz-Pflichten kann mithin auch den Anwendungsbereich dieser sehr scharfen EU-Verordnung eröffnen. In dem aktuell laufenden Verfahren nach dieser Verordnung hat die Europäische Kommission noch keine Entscheidung über mögliche Sanktionen ge-

14 Siehe die Pressemitteilung der EMA: »Update on infringement procedure against Roche Registration Ltd.« unter: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2014/04/news\\_detail\\_002\\_073.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/04/news_detail_002_073.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

troffen. Pharmaunternehmen sollten den weiteren Gang des Verfahrens sorgfältig beobachten.

## 6. Referralverfahren und haftungsrechtliche Implikationen

### a) Referralverfahren in der Pharmakovigilanz

Nach der Pharmakovigilanz-Regulierung richten wir den Blick nun auf die sog. Referralverfahren, also den Verfahren zur Bewertung und Klärung auftretender sicherheitsrelevanter Fragen. Auch die haftungsrechtlichen Implikationen der Verfahren werden nachfolgend besprochen.

Es gibt im EU-Arzneimittelrecht verschiedene Referralverfahren (mit entsprechend unterschiedlicher Praxisrelevanz). Der Fokus soll im Folgenden auf den Pharmakovigilanz-bezogenen Referralverfahren liegen, welche in Art. 31 und Art. 107 i-k der Richtlinie 2001/83/EG sowie in Art. 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 geregelt sind.

Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG stellt das Standardverfahren im Bereich der Pharmakovigilanz dar, wenn ein »community interest« betroffen ist. Dieser Begriff wird weit ausgelegt, so dass ein europaweites Interesse sehr schnell bei Produkten, die in mehreren Mitgliedsstaaten vorkommen, bejaht wird. Art. 107 i-k derselben Richtlinie betreffen das Eilverfahren, »Urgent Union Procedure«, während Art. 20 der Verordnung 726/2004 nur die Fälle betrifft, in denen nur zentral zugelassene Arzneimittel Gegenstand des Referralverfahrens sind.

Zudem sind die nationalen Behörden ermächtigt, bei Gefahrenlagen außerordentliche Eilmaßnahmen zu ergreifen, ohne den Ausgang des Referralverfahrens abwarten zu müssen.

Als Beispiel für ein Referralverfahren, welches gemäß Art. 107i der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt wurde, sei hier ein Fall skizziert, der vor zwei Jahren eingeleitet wurde und dessen Ablauf auf der offiziellen EMA-Webseite einsehbar ist. Es ging in dem Verfahren um das Schmerzmittel Flupirtin, das von vielen Unternehmen vermarktet wurde.

Das BfArM leitete das Verfahren zu Flupirtin Ende Februar 2013 ein und äußerte insbesondere die Bedenken, dass die Indikation zu weit gefasst sei und das Produkt in seiner Anwendungsdauer auf maximal zwei Wochen beschränkt werden müsse, anstatt es wie in der Vergangenheit auch über mehrere Monate einzusetzen. Unter anderem würde es zu Leberversagen führen. Das PRAC bestätigte diese Bedenken im Juni 2013 in

seiner Bewertung und Empfehlung. Dieser Bewertung schloss sich der zentrale Ausschuss für Humanarzneimittel bei der EMA an, so dass schließlich die Europäische Kommission diese Entscheidung im September 2013 offiziell erlies. Als Ergebnis des Referralverfahrens wurden u.a. die Produkt-Anwendungsgebiete signifikant eingeschränkt, wöchentliche Leberwertkontrollen angeordnet und die Anwendung der Substanz auf eine Last-Resort-Indikation limitiert. Ferner wurde die maximale Dauer der Behandlung auf zwei Wochen begrenzt.

Zu der zeitlichen Begrenzung der Behandlungsdauer auf 14 Tage ist allerdings anzumerken, dass bis zum Datum der Kommissionsentscheidung bereits Produktpackungen mit zum Teil 84 Tabletten im Verkehr waren, die also einer Behandlungsdauer von 84 Tagen bzw. zwölf Wochen entsprachen. Zudem sah man seinerzeit im Verschreibungsverhalten der Ärzte, dass stellenweise trotz Einleitung des Referralverfahrens weiterhin an dem bis dahin gewohnten Verordnungs-Verhaltens festgehalten wurde. Dies führte möglicherweise dazu, dass einige Patienten trotz der zwischenzeitlichen PRAC-Empfehlung und Kommissionsentscheidung noch die längere Therapiedauer verschrieben bekamen und auch die Packungsbeilage über diesen Zeitraum hinweg nicht aktualisiert wurde. Auch ist damit zu rechnen, dass die neu angeordneten wöchentlichen Leberwertkontrollen vermutlich nicht bei allen Patienten vorgenommen wurden.

Nach der Entscheidung der Kommission hat das BfArM trotz einer 1-Monatsfrist zur Umsetzung der Entscheidung diese erst drei Monate später umgesetzt. Es wurde dann auch noch eine Abverkaufs-Frist von weiteren drei Monaten gewährt. Mithin mussten erst zum 1. März 2014 alle Packungen mit Flupirtin den neuen Text mit den neuen Beschränkungen etc. enthalten, so dass im Ergebnis also gut ein Jahr zwischen Einleitung des Referralverfahrens und der Umsetzung der Entscheidung verging. Der für das Unternehmen wichtige Rote-Hand-Brief wurde im Übrigen etwa einen Monat nach der PRAC-Empfehlung im Juli 2013 versandt.

### b) Haftungsrechtliche Implikationen der Referralverfahren

Wenn man sich nun die haftungsrechtlichen Implikationen vor Augen führt und hier einmal unterstellt, es hätte sich ein Schadensfall ereignet, ist es wichtig, nach den verschiedenen Beteiligten rechtlich zu differenzieren.

Für das Pharmaunternehmen findet sich zunächst eine spezialgesetzliche Arzneimittelhaftung im AMG, ausgestaltet als Gefährdungshaftung,

die sich aufschlüsselt in eine Haftung für das Inverkehrbringen unvertretbar schädlicher Arzneimittel (gemäß § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 AMG) und in eine Haftung für Schäden durch nicht den medizinisch Erkenntnissen entsprechende Arzneimittelinformation (gemäß § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 AMG).<sup>15</sup> Aber auch eine Verschuldenshaftung gemäß § 823 BGB, der Produzentenhaftung, ist möglich. Des Weiteren kommt eine persönliche Haftung der Unternehmensorgane und AMG-Verantwortlichen, wie beispielsweise des Stufenplanbeauftragten, in Betracht. Auch strafrechtliche Risiken spielen mit in die haftungsrechtlichen Implikationen rein.

Subsumiert man den soeben angesprochenen Fall unter diese beiden Haftungsgründe des § 84 Abs. 1 AMG, müssen die verschiedenen Zeitstadien im Referralverfahren gesondert betrachtet werden, da diese zu jeweils unterschiedlichen Haftungsrisiken führen. Setzt man den Zeitstrahl an dem Punkt an, an dem die PRAC-Empfehlung veröffentlicht wurde, wo also der aktuelle Stand der medizinischen Kenntnisse offiziell kundgetan wurde, stellt sich die Frage, wie sich die Haftungssituation von diesem Tag an bis zum nächsten Schritt, der Mitteilung des Rote-Hand-Briefes, verhält. Wenn in dieser Zwischenzeit, in der die Packungen mit nicht mehr fachgerechten Informationen vertrieben wurden, ein Patient ein Leberversagen erlitten hätte, kommt eine Haftung gemäß § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 AMG in Betracht. Das liegt insbesondere daran, dass in diesem Intervall vom Pharmaunternehmen ein Produkt in den Verkehr gebracht wurde, bei dem der bestimmungsgemäße Gebrauch, der laut Packungsbeilage u.a. nicht auf zwei Wochen begrenzt ist, nicht mehr vertretbare schädliche Wirkungen birgt.

Verordnet nun ein Arzt seinem Patienten in diesem Zeitfenster unter Berufung auf die Fachinformation, in der u.a. die Empfehlung zur wöchentlichen Leberwertkontrolle fehlt und die Therapiedauer nicht auf 14 Tage beschränkt ist, etwa eine 42er Packung des Arzneimittels und tritt dann nach der fünften Woche ein Schaden auf, dürfte dies ein Schaden sein, für den die nicht den medizinischen Erkenntnissen entsprechende Information zumindest mit kausal war. Damit kommt auch hier § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 AMG ins Spiel. Die Mitverursachung des Schadens durch das Arzneimittel bzw. seine Produktinformation reicht für die Haftung nach § 84 AMG aus.

15 Vgl. *Koyuncu*, Haftung aus dem Arzneimittelgesetz, in: Kullmann/Pfister/Stöhr/Spindler, Produzentenhaftung Kommentar, Kennzahl 3800 ff., umfassend zur Arzneimittelhaftung.

Geht man nun noch einen Schritt weiter und betrachtet die haftungsrechtliche Situation zwischen dem Zeitpunkt der Versendung der Rote-Hand-Briefe und der letztendlichen Anpassung der Produkt-Texte, gelangt man zu der Situation, dass das Pharmaunternehmen zwar die Fachkreise über die neuen Einschränkungen informiert und damit den bestimmungsgemäßen Gebrauch eingeschränkt hat, die Packungsbeilagen für die Patienten aber immer noch nicht aktualisiert waren. In dieser Fallkonstellation entfällt eine Haftung des Unternehmens aus § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 AMG. Die Patienten, die aber mangels Hinweis und Aufklärung z.B. nicht die notwendige wöchentliche Leberwertkontrolle wahrnehmen, und bei denen ein Leberversagen eintrat, könnten geltend machen, dass ihr Schaden durch die veraltete Packungsbeilage (zumindest mit) verursacht wurde und damit Ansprüche aus § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 AMG geltend machen. Inwieweit das Pharmaunternehmen dann einwenden kann, dass es mit dem Rote-Hand-Brief den aktuellen Erkenntnisstand kommuniziert hat und dem Arzt für die Zeit bis zur Anpassung der Produkttexte die Verantwortung zur Patienteninformation zukommt, ist bisher noch nicht abschließend entschieden.

Für diese rechtlichen Folgerungen sind verschiedene Aspekte zu bedenken: Der § 84 AMG ist als Gefährdungshaftung ausgestaltet und dem Gesetzgeber ist bewusst, dass Situationen aufkommen können, wo ohne Verschulden des Unternehmens Risiken geschaffen werden, deren Verantwortlichkeit und Schadenskompensation in die Sphäre des Unternehmens verlagert werden. Auch aus diesem Grund besteht etwa die gesetzliche Deckungsvorsorgepflicht nach § 94 AMG. Hierbei stellt eine Verzögerung von Abläufen etwa durch behördliche Verfahrensschritte ein industrietypisches Risiko dar. Auch bei sonstigen Änderungsanzeigen kommt es zu einer Latenz zwischen der Anzeige bzw. neuen Erkenntnislage und der Aushändigung einer aktualisierten Packungsbeilage.

Nun kann man die Diskussion dahin erweitern, dass es sich in den Fällen, wo der Arzt den Patienten nicht über (z.B.) das Erfordernis wöchentlicher Leberwertkontrollen aufgeklärt hat, eher um ein Arzthaftungsproblem handelt und nicht um ein Produkthaftungs-Thema des Pharmaunternehmens. In der Tat liegt in diesen Fällen die Haftung des Arztes nahe, denn für ihn gelten strenge Anforderungen für die Aufklärung über Arzneimittel. So darf er sich dabei nicht ausschließlich auf die Packungsbeila-

ge verlassen.<sup>16</sup> Steht man aber im Produkthaftungsprozess vor Gericht, ist es aus Sicht des Unternehmens aus naheliegenden Gründen schwierig, den dort als Zeugen geladenen oder benannten Arzt in die Pflicht zu nehmen und auf seinen Fehler bei der Verordnung und Aufklärung hinzuweisen.

Zudem besteht nach der PRAC-Empfehlung keine Möglichkeit, die Empfehlung des Gremiums isoliert anzufechten. Es muss vielmehr die Entscheidung der Europäischen Kommission im gestuften Verfahren angefochten werden. Dieses Verfahren und seine Dauer bewirken, dass Ärzte und andere Fachkreisangehörige schon durch diese PRAC-Empfehlung beeinflusst werden. Auch der Stand der medizinischen Erkenntnisse wird in gewissem Umfang durch diese Bewertung des Expertengremiums konkretisiert. Für das Unternehmen gilt nach dem AMG und dem EU-Arzneimittelrecht das Prinzip, dass die Zulassung nicht die haftungs- und strafrechtliche Verantwortlichkeit des Unternehmens unterbricht,<sup>17</sup> so dass besonderes Augenmerk auf die Kommunikation während eines Referralverfahrens über das Produkt gegenüber den Fachkreisen geboten ist.

Auch die Werbeaussagen für die betreffenden Arzneimittel sollten genau geprüft werden, da in der Praxis die Werbung nicht selten trotz eingeleiteter Referralverfahren zunächst weiterläuft. Dabei werden möglicherweise nicht mehr haltbare Werbeaussagen getätigt oder Anwendungen beworben, die im Schadensfall haftungsbegründend sein können. In diesem Fall wäre die Verschuldenshaftung nach § 823 BGB anwendbar, weil Werbeaussagen nicht in den Anwendungsbereich von § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 AMG fallen.

Bei den Arzneimitteln, die Gegenstand laufender Referralverfahren sind, kommt es also zu einer mitunter komplexen Gemengelage zwischen der ärztlichen Verantwortung für eine ordnungsgemäße Patientenaufklärung und der Verantwortung des Pharmaunternehmens für das Arzneimittel und die Produktinformationen. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass während eines laufenden Referralverfahrens eine haftungsrechtlich besonders sensible Zeit besteht.

Für die Unternehmen, ihre Leitungsorgane und Compliance-Verantwortlichen ist es in dieser Phase wichtig, eine engmaschige Überwachung der Risikolage einzurichten, in deren Bewertung auch die Rechtsabteilungen einzubeziehen sind. Generell empfiehlt sich gerade in diesem Stadium

16 Koyuncu, *Der pharmaceutical informed consent*. Das Modell zur Aufklärung und Information des Patienten vor der Arzneitherapie; PharmR 2006, 343.

17 Vgl. § 25 Abs. 10 AMG.

eine enge Kooperation zwischen der Rechtsabteilung und den Pharmakovigilanz-Verantwortlichen. Diese Empfehlung ist auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass die verantwortlichen Mitarbeiter und die Organe des Unternehmens neben den zivilrechtlichen Haftungsrisiken auch ihre persönliche Absicherung vor strafrechtlichen Risiken im Blick behalten müssen.

## 7. Schlussbemerkungen

Abschließend möchte ich noch einmal auf die erhebliche Komplexität und Dichte der mittlerweile anzutreffenden Pharmakovigilanz-Regulierung hinweisen. Diese lässt aber weiterhin viele Fragen offen. Die rechtliche Bedeutung der Compliance mit den Pharmakovigilanz-Pflichten ist gestiegen. Dies gilt im Lichte der möglichen Haftungsrisiken, aber auch angesichts der vielen zugehörigen Sanktionsnormen im AMG (vgl. §§ 95 ff. AMG).

Ferner zeigt sich nun, dass Verstöße gegen die Pharmakovigilanz-Pflichten auch nach der sog. »Penalties Regulation« (EG) Nr. 658/2007 verfolgt werden. Die behördliche Inspektionsaktivität und Verfolgungsbereitschaft bei Verstößen gegen Pharmakovigilanz-Pflichten ist EU-weit gestiegen. Auch außerhalb der EU ist Pharmakovigilanz eines der zentralen Themen der aktuellen Arzneimittelregulierung.

Pharmakovigilanz ist eine zentrale Unternehmensfunktion jedes pharmazeutischen Unternehmens, das Arzneimittel vertreibt. Die ordnungsgemäße Organisation der Pharmakovigilanz und Beachtung der Pharmakovigilanz-Pflichten schützt die Arzneimittel des Unternehmens ebenso wie das Unternehmen und seine verantwortlichen Mitarbeiter und Organe. Dies gilt besonders im Lichte der intensiven Interdependenz zwischen Pharmakovigilanz und dem Haftungsrecht.