



Das AMG im Rechtssystem zivil-, straf- und öffentlich-rechtlicher Normen

Rechtsanwalt Burkhard Sträter

ANWALTSKANZLEI STRÄTER

Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn

Tel. : ++49-228-93454-0

Fax. : ++49-228-93454-54

Mail@kanzleistraeter.de

www.kanzleistraeter.de



Rechtssystematische Einordnung der Regelungssysteme des AMG

<ul style="list-style-type: none"> - Zulassung und Verbot von Arzneimitteln §§ 21, 28, 30 - Kontrolle der Herstellung und des Vertriebs § 69 - Kontrolle der klinischen Prüfung §§ 40, 69 	<p>Gefährdungshaftung §§ 84 ff</p> <ul style="list-style-type: none"> - für schädliche Wirkungen - für unzureichende Gebrauchsinformation <p>Deckungsvorsorge § 94 Versicherungspflicht, Haftung § 823 BGB</p>	<p>Straf- und Bußgeldvorschriften</p> <ul style="list-style-type: none"> - § 95 Abs. 1 Nr. 1; § 5 - § 97 Abs. 2 Nr. 4 + 5 - § 96 Abs. 1 Nr. 10
--	--	---

Verwaltungsrecht

Zivilrecht

Strafrecht

Polizei- und Ordnungsrecht

Spezialgesetz zur Gefahrenabwehr von Stoffen i. d. R. industrieller Fertigung

wie: ChemG
LMBG
PfSchG
BtMG

- Haftungsrecht
- Versicherungsrecht

- Tötung und Körperverletzungsdelikte
- Nebenstrafrecht
- Sanktionierung von Verfahrensverstößen

Arzneimittel sind

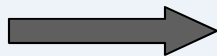
Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper

Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden

zu heilen, zu lindern oder zu verhüten

die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers zu beeinflussen

Mittel, die als Arzneimittel zugelassen, registriert oder von der Registrierung freigestellt sind



**§ 2 Abs. 1 Nr. 1 und Nr. 5 und
Abs. 4 Satz 1 AMG**

Arzneimittelbegriff § 2

Definition:

echte AM

Stoffe nach
§ 2 Abs. 1

fiktive AM

§ 2 Abs. 2

keine AM

§ 2 Abs. 2

§ 2 Abs. 2

kraft Zulassung
durch BfArM

Nr. 1

Gegenstände mit
AM'n nach 2 I

Nr. 2 - 4

- Gegenstände¹⁾
- Verbandsstoffe¹⁾
- Stoffe ohne Anwendung am oder im Tier¹⁾
- Nr. 1 a Spritzen
Einmalartikel¹⁾

- LM (LMBG)
- Kosmetika (LMBG)

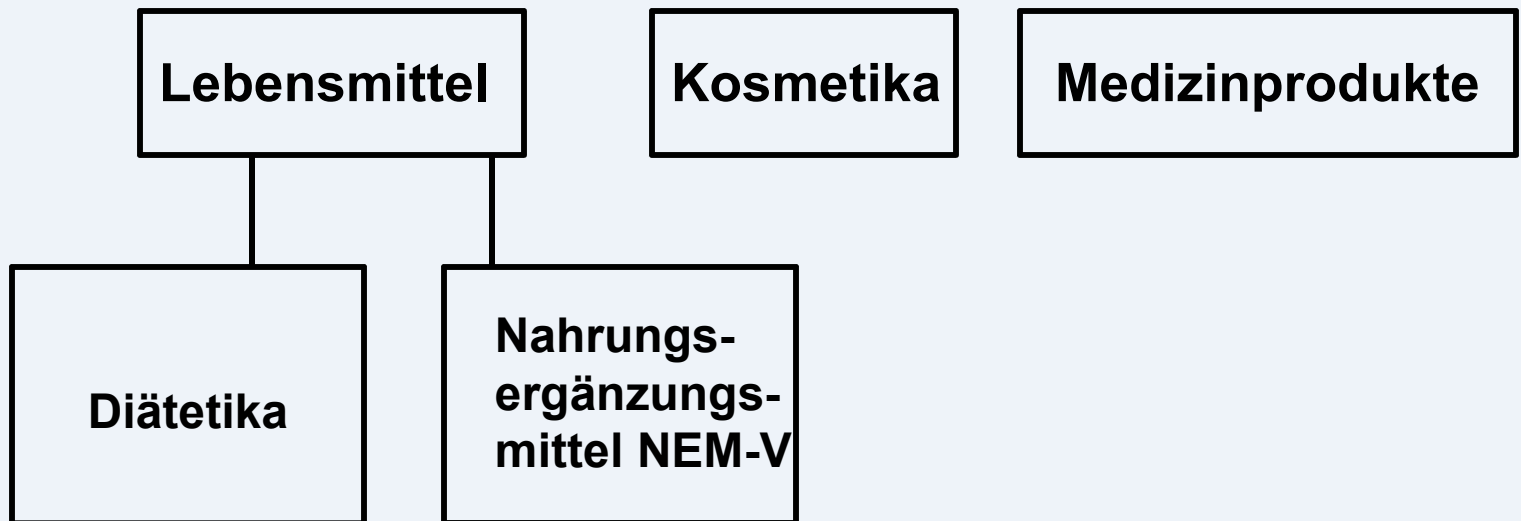
- Medizinprodukte
einschl. Zubehör
(MPG)

Rechtsfolgen:

- Zulassung 21
- Deckungsvorsorge 94
- Herstellungserlaubnis 13
- Pharmaberater

¹⁾ seit 01.01.1995 auf tierärztl. Zweckbestimmung beschränkt, bei Anwendung am Menschen seit 01.01.1995 → MPG

Arzneimittel sind nicht:



→ § 2 Abs. 3 AMG

In dubio pro pharmako(n) ?

Art. 2, Abs. 2 RL 2001/83 EG

- **Im Zweifel gilt das AMG**
- **aber nicht wenn Zuordnung zu anderen Gesetzen eindeutig**

Nr. 7 Amtl. Begr. zur RL 2004/27/EG

~ Regelung in 14. AMG-Novelle zu erwarten

Verschreibungspflichtige Arzneimittel

Automatische Verschreibungspflicht nach § 49 Abs. 1 AMG

- neue Stoffe
oder
bekannte Stoffe, die
in ihren Wirkungen
nicht allgemein be-
kannt sind

Verschreibungspflicht nach § 48



Rechtsverordnung

- Gefährdung von
Gesundheit
- Missbrauch

Abgabe: Verordnung über verschreibungspflichtige AM

Verschreibungspflicht-VO

§ 1 Definition der Verschreibungspflicht

§ 2 - 7 Bedingungen für Abgabe

Anlage: Stoffliste mit Differenzierungen nach Zubereitungen, Stärken und Indikationen

Verschreibungspflicht-VO

§ 2 Abs. 1 Die Verschreibung muss enthalten:

1. **Name, Berufsbezeichnung und Anschrift des verschreibenden Arztes, Zahnarztes oder Tierarztes,**
2. **Datum und Ausfertigung,**
3. **Name der Person, für die das Arzneimittel bestimmt ist; bei tierärztlichen Verschreibungen Name des Tierhalters und Zahl und Art der Tiere, bei der das Arzneimittel angewendet werden soll,**
4. **Indikation, Arzneimittelbezeichnung, Dosierung pro Tier und Tag, Dauer der Anwendung und die Wartezeit bei Arzneimitteln, die für Tiere bestimmt sind, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen,**

Verschreibungspflicht-VO

§ 2 Abs. 1 Die Verschreibung muss enthalten:

5. abzugebende Menge des verschriebenen Arzneimittels,
6. Gebrauchsanweisung bei Arzneimitteln, die in der Apotheke hergestellt werden sollen,
7. Gültigkeitsdauer der Verschreibung,
8. eigenhändige Unterschrift des Verschreibenden.

Verschreibungspflicht-VO

§ 2 Abs. 2 - 6

- Praxisbedarf Abs. 2
- Abtreibungspille Abs. 3
- im Zweifel die kleinste Packung

§ 3 keine wiederholte Abgabe

§ 4 Abgabe an Ärzte

§ 6 Ausnahmen

Vertriebswege

Grundsatz:

**Apothekenpflicht
§ 43 AMG**

Ausnahme:

**freiverkäufliche
Arzneimittel**

**Arzneimittel für die klinische
Prüfung, Arzneimittelmuster usw.
§ 47 Abs. 1 + 3, 4 AMG**

**Vorbeugemittel,
Heilwässer usw.
§ 44 Abs. 1+2 AMG**

**Rechtsverordnung
nach § 45 AMG**

Abgabe: Apothekenbetriebsordnung

Freiverkäufliche Arzneimittel

Vorbeugemittel , Heilwässer usw.
§ 44 Abs. 1 + 2 AMG

Arzneimittel, die in der Rechts-
verordnung nach § 45 AMG von
der Apothekenpflicht ausgenommen
sind

aber nie:

verschreibungspflichtige Arzneimittel
§§ 48, 49 Abs. 1 AMG

Arzneimittel, die in der Rechtsverordnung
nach § 46 AMG der Apothekenpflicht
unterstellt sind



Arten und Bedeutung von Zulassungen

Rechtsanwalt Burkhard Sträter

ANWALTSKANZLEI STRÄTER

Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn

Tel. : ++49-228-93454-0

Fax. : ++49-228-93454-54

Mail@kanzleistraeter.de

www.kanzleistraeter.de

System der Gefahrenabwehr

Rechtliche Grundprinzipien des Verwaltungsrechts

**Erlaubnis mit
Verbotsvorbehalt**

z. B. Gew.O. ...

größere Freiheit
höheres Risiko?

→ Eigenverantwortung!

**Verbot mit
Erlaubnisvorbehalt**

z. B. AtomG, AMG, GenTechG, BTMG

größere Sicherheit
geringeres Risiko?

→ Verantwortung beim Staat?

Subsidiaritätsprinzip

Verfahren zur Abwehr von Arzneimittelrisiken

Präventive Kontrolle - BOB

Zulassungsverfahren gem. §§ 22 ff

Prüfung auf

Qualität
Wirksamkeit
Unbedenklichkeit

Kontrolle des Arzneimittelmarktes - BOB

1. Nachzulassung der Altarzneimittel
2. Verlängerung der Neuzulassungen im 5-Jahres-Turnus gem. § 31
3. Stufenplanverfahren, § 63

Überwachung und Maßnahmen durch die **Bundesländer**

Arten von Zulassungsverfahren

1. Normalzulassung durch Nachweis der erforderlichen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels (§§ 22 Abs.1, 2 AMG)

Erleichterungen:

- a) "Literaturzulassungen", § 22 Abs. 3 AMG
- b) Bezugnahme auf Unterlagen eines Vorantragstellers
gem. §§ 24a, 24 c AMG (sog. Zweitanmelderregelungen)

1. Standardzulassungen (§ 36 AMG)

Freistellung bestimmter Arzneimittel von der Zulassungspflicht durch Rechtsverordnung



Arten von Zulassungsverfahren

1. Nachzulassung der sich am 01.09.1976 in Verkehr befindlichen Arzneimittel (sog. Nachzulassungsverfahren)

Besonderheiten:

- a) Erlöschen am 1.2.2001, wenn sog. ex ante Unterlagen nicht vorliegen
- b) Bewertung nach Kriterien der Neuzulassung für AM mit bekannten Stoffen

Arten von Zulassungsverfahren

4. Nachzulassung für traditionelle Arzneimittel gem. §§ 109 Abs. 3, 109a AMG

Besonderheit:

Wesentliche Erleichterung bei dem Nachweis der erforderlichen Qualität und Wirksamkeit

5. Registrierung von homöopathischen Arzneimitteln gem. §§ 38, 39 AMG

6. EU-Zulassungsverfahren

Zulassungspflicht nach § 21 AMG (I)

1. Arzneimittel i. S. d. § 2 Abs. 1, Abs. 2 Nr. 1 AMG

Problem: Arzneimittelbegriff

Abgrenzung Arzneimittel-Lebensmittel/Kosmetika-Medizinprodukte

2. In Form eines Fertigarzneimittels i. S. d. § 4 Abs. 1 AMG

Problem: Abgrenzung Fertig-AM/Rezeptur (bzw. Specific)

- Herstellung im Voraus
- Inverkehrbringen in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung

Cave: 14. AMG-Novelle Änderung der Zulassungspflicht

Zulassungspflicht nach § 21 AMG (II)

3. Nur für das Inverkehrbringen im Geltungsbereich des AMG

d.h.

- nicht für Export
- aber § 5 und 8 AMG gelten für Export, Ausnahme:
§ 73 a, Abs. 1
- Zulassung aber für „Heimatschein“ erforderlich
§ 73 a Abs. 2 AMG

Zulassungspflicht nach 14. AMG-Novelle

In Umsetzung von EG-Recht:

Art. 2, Abs. 1 Richtlinie 2001/83/EG

→ **Zulassungspflicht**

**bei gewerblicher oder industrieller Zubereitung
(Herstellung?)**

Problem: Ist Herstellung in Apotheke gewerblich?

Zulassungspflicht nach § 21 AMG

Ausnahmen:

1. Ausnahmen von der Zulassungspflicht (§ 21 Abs. 2 AMG) insbesondere

a) Apothekendefektur

Problem:

- Mengenbegrenzung
- wesentliche Herstellungsschritte müssen in der Apotheke erfolgen

b) für Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung beim Menschen bestimmt sind

2. Sonderregeln für

a) STADA-Präparate, § 21 Abs. 3 Satz 2 AMG

b) unechte Hausspezialitäten, § 23 Abs. 3 Satz 3 AMG

Bindungswirkung von Arzneimittelzulassungen nach § 21 ff AMG

Tatbestandswirkungen:

Eröffnung der Verkehrsfähigkeit

Therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sind Voraussetzungen der Zulassung, werden aber von der Gestaltungswirkung nicht erfasst_

Feststellungswirkungen:

**mangels spezialgesetzlicher Regelungen sind nicht gegeben;
Eigenverantwortung von Arzt und pharmazeutischem Unternehmer,
Therapiefreiheit**

Bindungswirkung von Arzneimittelzulassungen nach § 21 ff AMG

Beweislastumkehr:

Wer im Rahmen der Zulassungsentscheidung handelt, für den streitet die Vermutung, nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse

- jedenfalls nicht schuldhaft – fehlerhaft gehandelt zu haben.

Wirtschaftlichkeitsgebot nach SGB V:

- Zulassung Voraussetzung für Leistung der GKV
- Off-label-use-Urteil des BSG → Leistung nur in Ausnahmefällen
- Systematische Prüfung auf Erheblichkeit des Nutzens in Negativ- und Positivlisten durch IA-GKV

Nachzulassung

Rechtsanwalt Burkhard Sträter

ANWALTSKANZLEI STRÄTER

Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn

Tel. : ++49-228-93454-0

Fax. : ++49-228-93454-54

Mail@kanzleistraeter.de

www.kanzleistraeter.de

Beurteilungskriterien für Arzneimittel

Bei Einzelzulassung (EZ)
 Nachzulassung (NZ)
 Standardzulassung (SZ)

<u>EZ</u>	<u>SZ</u>	<u>NZ</u>
Q	Q	Q
W	W	W
U	U	U

durch VO

Freistellung
von der EZ

Cave: 10. AMG-Novelle
sog. Ex-ante-
Verpflichtungen



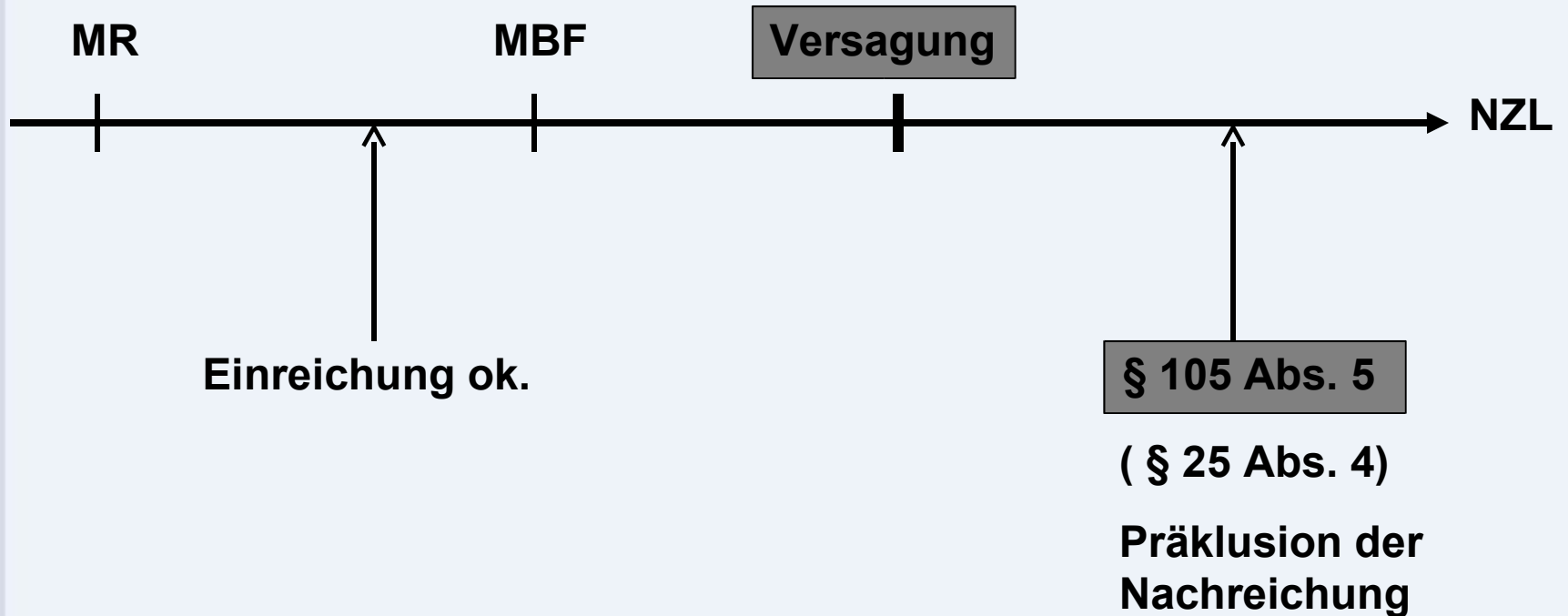
**Materielle Beurteilungskriterien sind identisch;
die Verfahren ihrer Überprüfung differieren**

Zulassung	Verlängerung der Zulassung	Nachzulassung von "Alt-Arzneimitteln"		
<p>§ 22 Abs. 1 Abs. 2 Q U W</p> <p>Abs. 3 U Erkenntnis material o. W Bezugnahme auf Aufbereitung</p> <p>§ 22 Abs. 3a Kombinationen</p>	<p>§ 31 Abs. 2:</p> <p>Nachweis über das Inverkehrbringen, ggf. Bericht</p> <p>§ 22 Abs: 3a</p>	<p>§ 105 Abs. 4</p> <p>Nachweis über das Inverkehrbringen</p> <p>+ Q</p> <p>10. AMG Novelle !</p> <p>+ <table border="1" data-bbox="1464 753 1561 919"> <tr><td>W</td></tr> <tr><td>U</td></tr> </table></p>	W	U
W				
U				
<p>Versagung nach § 25 Abs. 2 Nr. 1-7</p> <p>Standardzulassung Nr. 8 Kombinations-AM Nr. 5a</p>	<p>Versagung nach § 31 Abs. 3 i. V. m. § 25 Abs. 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - inkl. Nr. 5a . Kombi! - exkl. Nr. 2 	<p>Versagung nach § 105 Abs. 4f i.V. m. § 25 Abs. 2</p> <p>Wie in der Neuzulassung § 31 Abs. 3</p> <p>10. AMG Novelle</p>		



NZL nach der 10. AMG-Novelle

Einreichung von Unterlagen - Präklusion



Rechtsschutzverkürzung in der NZL

1. Entscheidung über die Nachzulassung

- § 105 Abs. 5 b Satz 1 - Vorverfahren findet nicht statt
- § 105 Abs. 5 b Satz 2 - Sofortvollzug soll angeordnet werden
 - Nur praktisch bei Versagung nach § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG oder anderen Gesundheitsrisiken oder gravierenden Mängeln!?

1. Rechtsbehelfe → Klage VG Köln

§ 80 Abs. 1 VwGO
aufschiebende Wirkung, wenn kein Sofortvollzug

Cave: Rechtsschutzverkürzung im Verwaltungsprozess nach Gesetz zur Beschleunigung

Rechtsschutzverkürzung im Verwaltungsprozess - Klageverfahren

1. Anfechtungsklage

→ § 80 Abs. 1 VwGO aufschiebende Wirkung

2. Ende der aufschiebenden Wirkung

§ 80 b VwGO

→ 3 Monate nach Ablauf der gesetzlichen
Begründungspflicht

d. h.: § 124 VwGO 1 Monat nach Zustellung
des Urteils 1. Instanz

→ 4 Monate nach Zustellung

1. Berufung § 124 VwGO

Grds.: nur nach Zulassung durch das OVG

Änderung nationaler Zulassungen

Rechtsanwalt Burkhard Sträter

ANWALTSKANZLEI STRÄTER

Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn

Tel. : ++49-228-93454-0

Fax. : ++49-228-93454-54

Mail@kanzleistraeter.de

www.kanzleistraeter.de

System der Gefahrenabwehr

Rechtliche Grundprinzipien des Verwaltungsrechts

**Erlaubnis mit
Verbotsvorbehalt**

z. B. Gew.O. ...

größere Freiheit
höheres Risiko?

→ Eigenverantwortung!

**Verbot mit
Erlaubnisvorbehalt**

z. B. AtomG, AMG, GenTechG, BTMG

größere Sicherheit
geringeres Risiko?

→ Verantwortung beim Staat?

Subsidiaritätsprinzip

§ 29 AMG

Änderung von Zulassungen

Einordnung in das System der Gefahrenabwehr

Verbot mit Erlaubnisvorbehalt

§ 29 Abs. 3
Neuzulassung

§ 29 Abs. 2
genehmigungspflichtige
Änderungsanzeige
90 Tage Genehmigungs-
fiktion

- Änderung der arznei-
lich wirksamen Be-
standteile
- nicht vergleichbare
Darreichungsform
- Erweiterung der An-
wendungsgebiete über
den Anwendungsbe-
reich
- gen.-tech. Herstellung
- Verkürzung der Warte-
zeit

- für Altarzneimittel nur
begrenzt § 105 Abs. 3a
- Änderung der
- Packungsbeilage zu-
gunsten des PU
 - Packungsgröße
 - Herstellung bei Sera,
Impfstoffen pp.

Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt

§ 29 Abs. 2
Änderungsanzeige +
Veröffentlichung im
Bundesanzeiger

§ 29 Abs. 1
Änderungsanzeige

- Bezeichnung des
Arzneimittels

Rest

Verlängerung von Zulassungen

Rechtsanwalt Burkhard Sträter

ANWALTSKANZLEI STRÄTER

Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn

Tel. : ++49-228-93454-0

Fax. : ++49-228-93454-54

Mail@kanzleistraeter.de

www.kanzleistraeter.de

Rechtliche Grundlagen – Verlängerung von Arzneimittelzulassungen

Grundsatz: § 31 Abs. 1 Nr. 3

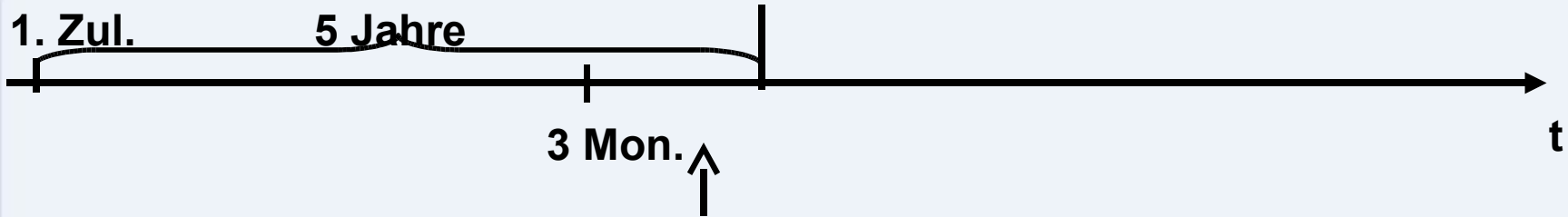
- Erlöschen der Zulassung nach fünf Jahren
- es sei denn
 - Antrag auf Verlängerung drei Monate vor Ablauf der Fünf-Jahres-Frist

Bedeutung der Fristen:

- Fünf-Jahres-Frist – sog. materielle Ausschlussfrist
 - Erlöschen
 - aber Abverkauf nach § 31 Abs. 4
Veröffentlichung im Bundesanzeiger
- Drei-Monats-Frist - Antragsfrist

**Wiedereinsetzung in den vorigen Stand § 32 VwVfG
nur bis Ablauf der Fünf-Jahres-Frist**

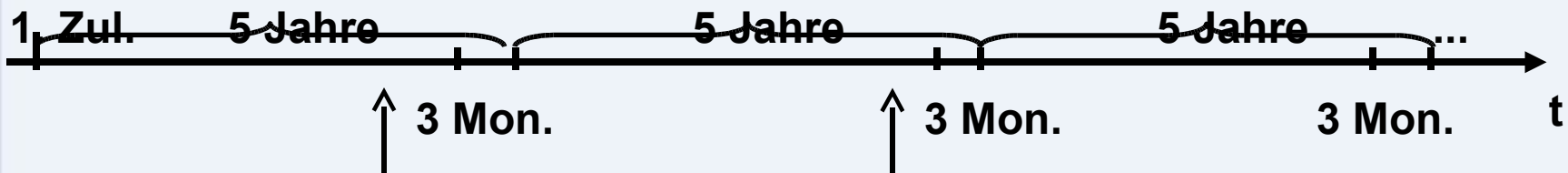
Fristen – Verlängerung Arzneimittelzulassung



1. Antrag auf Verlängerung
2. Antrag auf Wiedereinsetzung in den vorigen Stand
§ 32 VwVfG
 - zwei Wochen nach Wegfall des Hindernisses
 - Glaubhaftmachung "ohne Verschulden gehindert", die Frist einzuhalten – sehr strenge Anforderungen!
 - versäumte Handlung nachholen!!
d. h. Verlängerungsantrag stellen (wenn noch nicht geschehen)
3. Bei Ablehnung - Widerspruch zulässig
4. Beachte Abverkauf nach § 31 Abs. 4



Fristen – Verlängerung Arzneimittelzulassung



1. Verlängerungsantrag
falls (-)
→ § 31 Abs. 1 Nr. 3
Erlöschen

2. Verlängerungsantrag
Cave: Selbst, wenn Verlänge-
rungsbescheid

- noch nicht
- oder später
erlassen wurde

Cave: 14. AMG-Novelle nur noch eine Verlängerung (in der Regel)

Verlängerung von Arzneimittelzulassungen

Versagungsgründe:	§ 31 Abs. 3
-------------------	-------------

Zwingend

—>	§ 25 Abs. 2	Nr. 3 - 8
----	-------------	-----------

Cave: Nr. 2 nicht !

d. h. kein neuer Nachweis von W + U

**aber Nr. 3 → laufende Anpassung an
pharmazeutische Anforderungen**

Zwingend: → § 30 Abs. 1 Satz 2 Wirksamkeit fehlt

**Ermessen: → § 30 Abs. 2 Nr. 1 falsche oder unvollständige
Angaben**

Nr. 2 → § 25 Abs. 2 Nr. 2 nachträglich

Beauftragte nach dem AMG

Rechtsanwalt Burkhard Sträter

ANWALTSKANZLEI STRÄTER

Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn

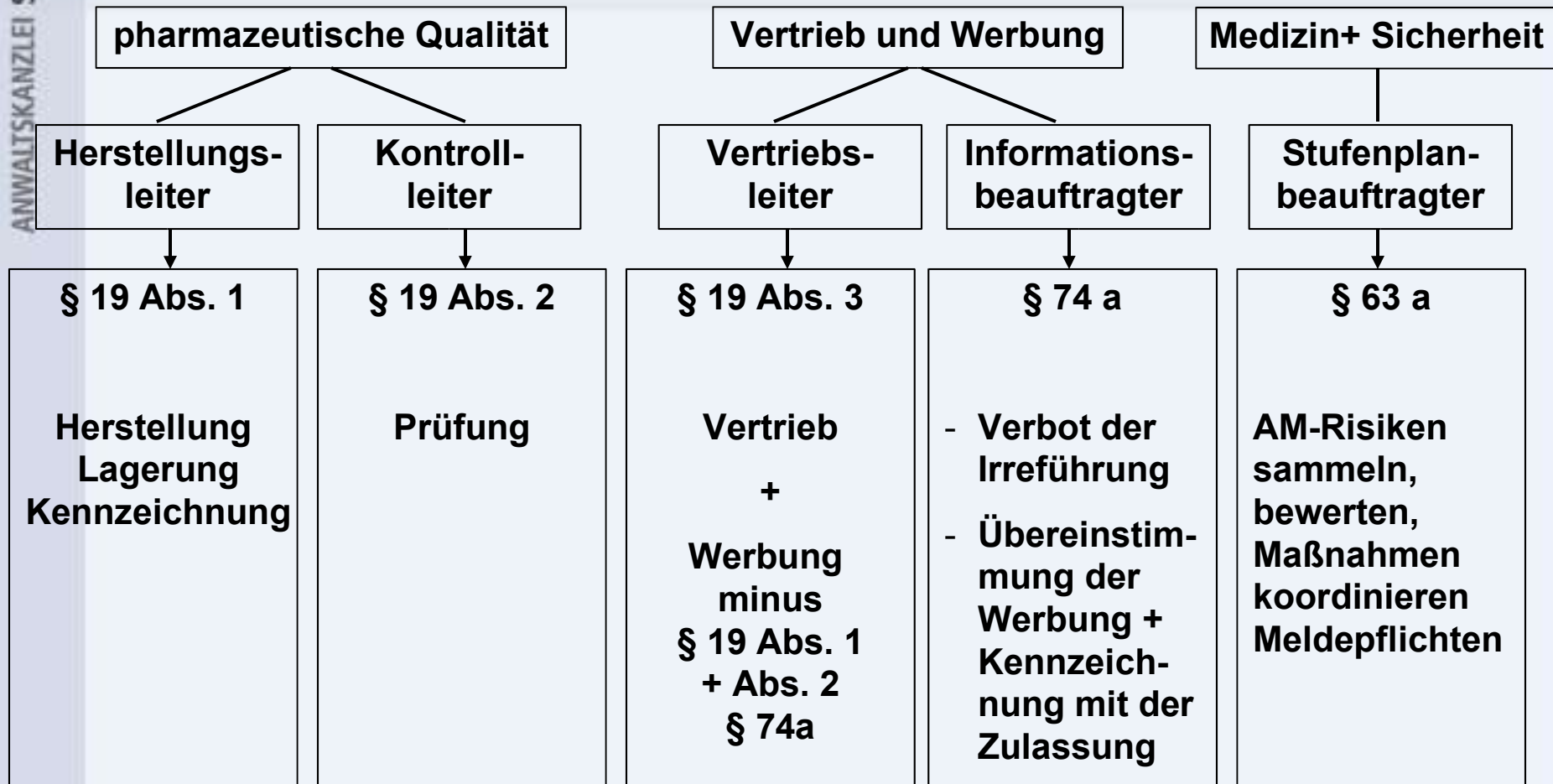
Tel. : ++49-228-93454-0

Fax. : ++49-228-93454-54

Mail@kanzleistraeter.de

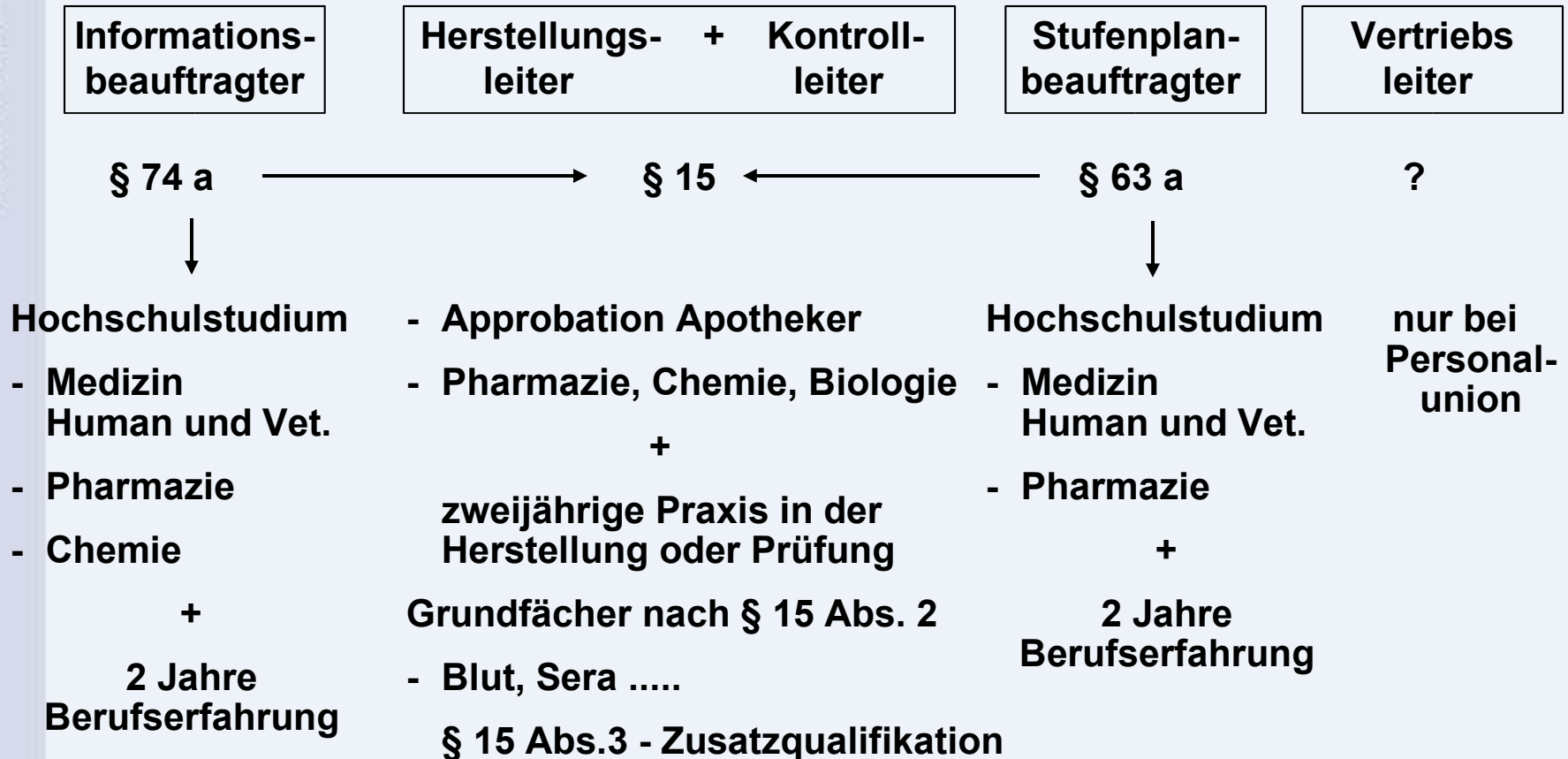
www.kanzleistraeter.de

Verantwortungsbereiche § 19 AMG





Verantwortungsbereiche – Qualifikation



Verantwortungsbereiche – Personalunion

§ 74 Abs. 2
Satz 2

Informations-
beauftragter



Stufenplan-
beauftragter

§ 63a Abs. 2
Satz 2

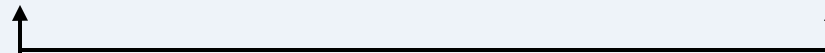
Herstellungs-
leiter

Kontroll-
leiter

Vertriebs-
leiter

§ 14 Abs. 2 Satz 2

Umfüllen, Abpacken, Kennzeichnen



§ 14 Abs. 2 Satz 1 – immer möglich



Heilwässer, Pelloide, med. Gase
und Pflanzengewinnung

Pflichten des Informationsbeauftragten

- § 74 a AMG
 - Irreführungsverbot
 - § 8 Abs. 1 Nr. 2 AMG
 - § 3a HWG

 - Übereinstimmung der Kennzeichnung, Packungsbeilage, Fachinfo und der Werbung mit der Zulassung
 - Was ist Werbung?
 - § 3 HWG - Keine Werbung vor der Zulassung
 - § 4 HWG - Pflichtangaben



Verantwortungsbereiche Vertriebsleiter- Informationsbeauftragter Abgrenzung

Informationsbeauftragter

§ 74 a

- Verbot der Irreführung
§ 8 Abs. 1 Nr. 2
- Beachtung der
Zulassung
in
 - Packungsbeilage
 - Fachinfo
 - Werbung

Vertriebsleiter

§ 19 Abs. 3

- Vertrieb - Beachtung des AMG
- Werbung - Beachtung des HWG

es sei denn,
§ 74a

d. h.
Vertrieb und Werbung
minus § 74 a



Marketing Authorisation (MA)

Impact on liability for pharmaceuticals

Burkhard Sträter

ANWALTSKANZLEI STRÄTER

Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn

Tel.: ++49-228-93454-0

Fax.: ++49-228-93454-54

Mail@kanzleistraeter.de

www.kanzleistraeter.de

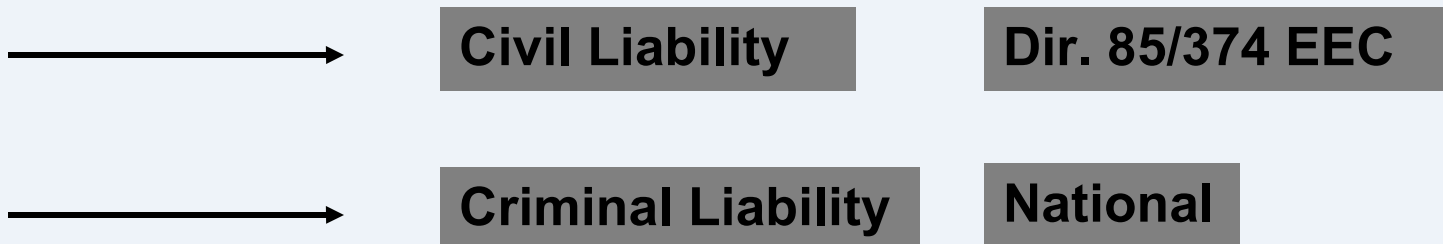
Liability - Pharmacovigilance - MA

Art 25 Dir 2001/83 EC

Authorization shall not affect the **civil** and **criminal liability** of the manufacturer and, where applicable, of the Marketing Authorisation Holder

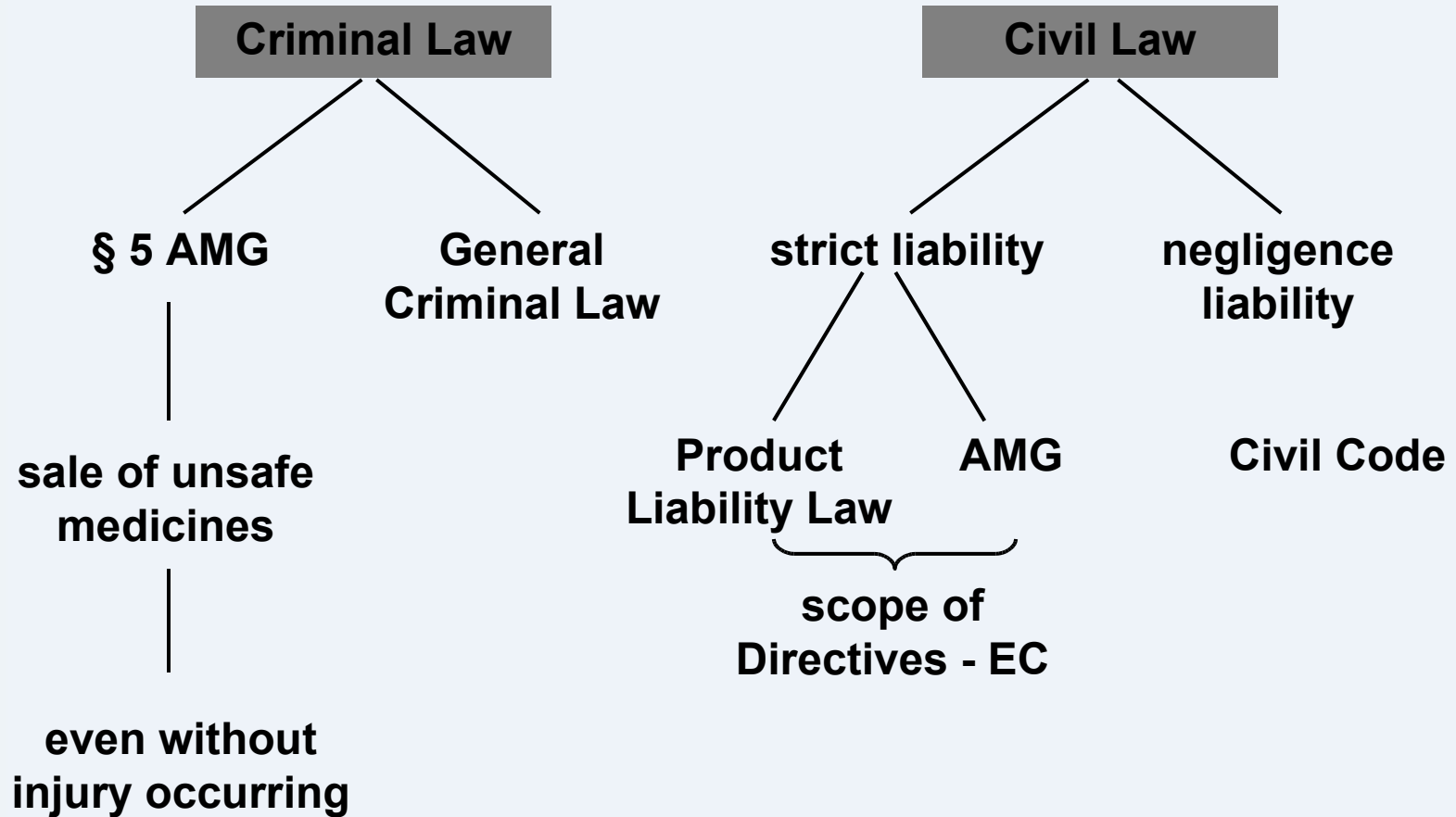
Art 14 EU Reg 2309/93

The granting of authorization shall not diminish the **general civil** and **criminal liability** in the Member States of the manufacturer and, where applicable, of the person responsible for placing the product on the market.





Product Liability in FRG



Marketing Authorisation (MA) – Impact on Advertising

Who defines the content of the SmPC?

- **Regulatory authorities**

→ Wording differs greatly throughout the world

- **Inconsistencies cause a higher risk of liability**

MA does not exclude liability of companies

Liability - Pharmacovigilance

Consequence:

Need to restrict the variety of wording throughout the world

- in the marketing authorisation procedures
- and in the maintenance of MAs

Tool: Company Core Data Sheet – CCDS

Company Core Safety Information - CCSI

→ Drug Safety Department

Liability - Pharmacovigilance

Definition of CCDS and CCSI

Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Vol. 9

Company Core Data Sheet – CCDS

A document prepared by the marketing authorisation holder (MAH) containing, in addition to safety information, material relating to indications, dosing, pharmacology and other information concerning the product.

Liability - Pharmacovigilance

Company Core Safety Information – CCSI

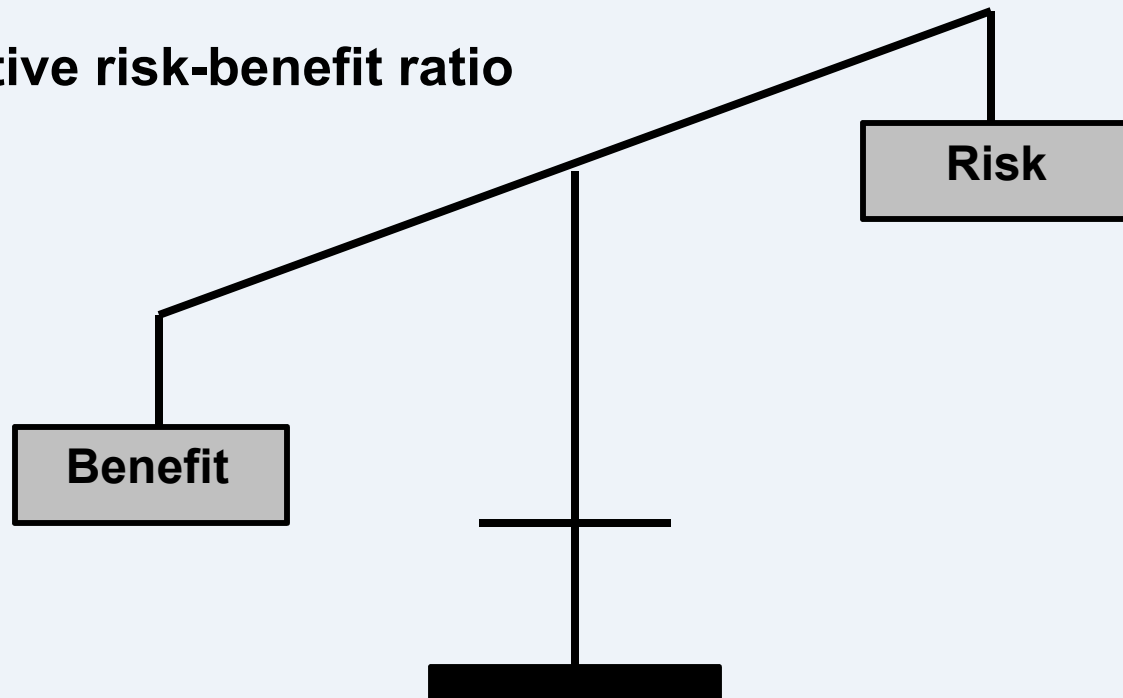
All relevant safety information contained in the company core data sheet (CCDS) prepared by the marketing authorisation holder (MAH) **and which the MAH requires to be listed in all countries** where the company markets the drug, except when the local regulatory authority specifically requires a modification.

➔ the responsibility for inconsistencies is with the authorities

Relevant Information on Benefit and Safety

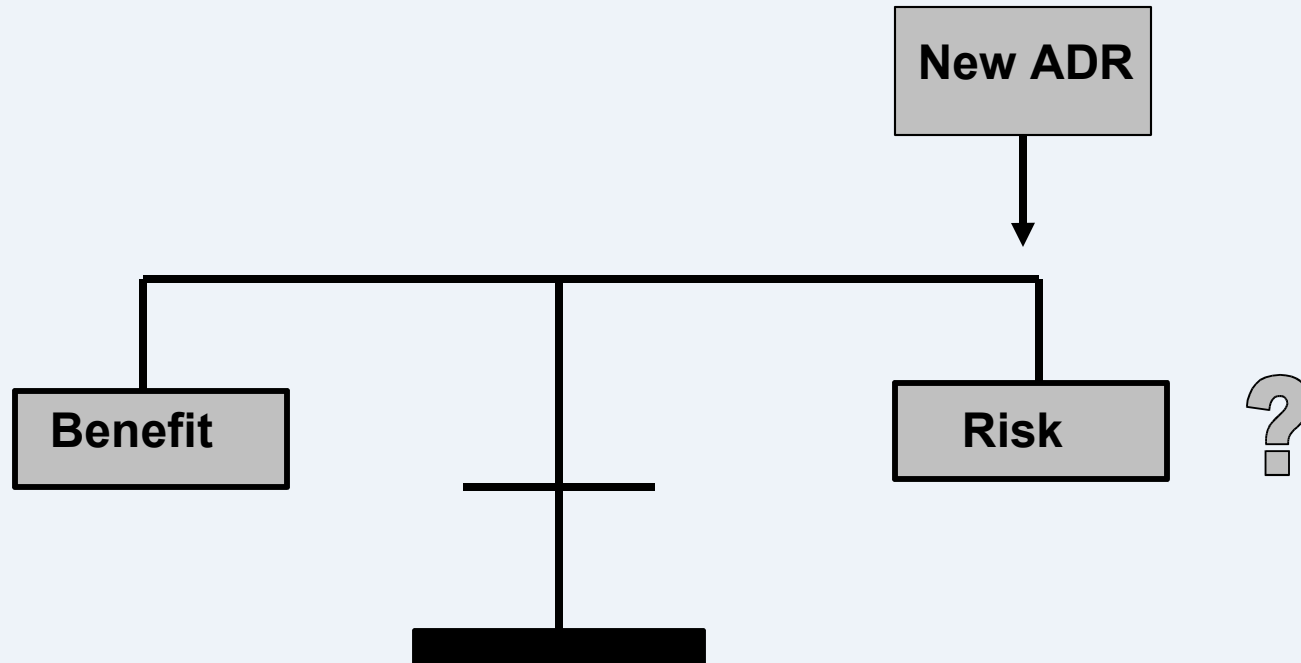
What is a safe product?

Positive risk-benefit ratio



As described in the CCDS + SmPC

New information on risk can affect the risk-benefit ratio



Which new ADR's need to be included in the risk-benefit assessment and consequently in the CCSI and the SmPC?

e.g. → Posicor case

New Risk to be included in CCSI

In a thalidomide case the Criminal Court of Aachen in Germany was required to decide whether the employees of Grünenthal acted negligently in launching or failing to withdraw the product earlier from the market.

The assessment of causality was the key issue.

The Criminal Court of Aachen concluded:

Thalidomide Judgement of the Criminal Court of Aachen

It is **not justifiable** to wait until there is sufficient evidence on causal relationship.

If there is a **reasonable suspicion of causal relationship** the company must react – otherwise the behaviour of the employees is negligent.

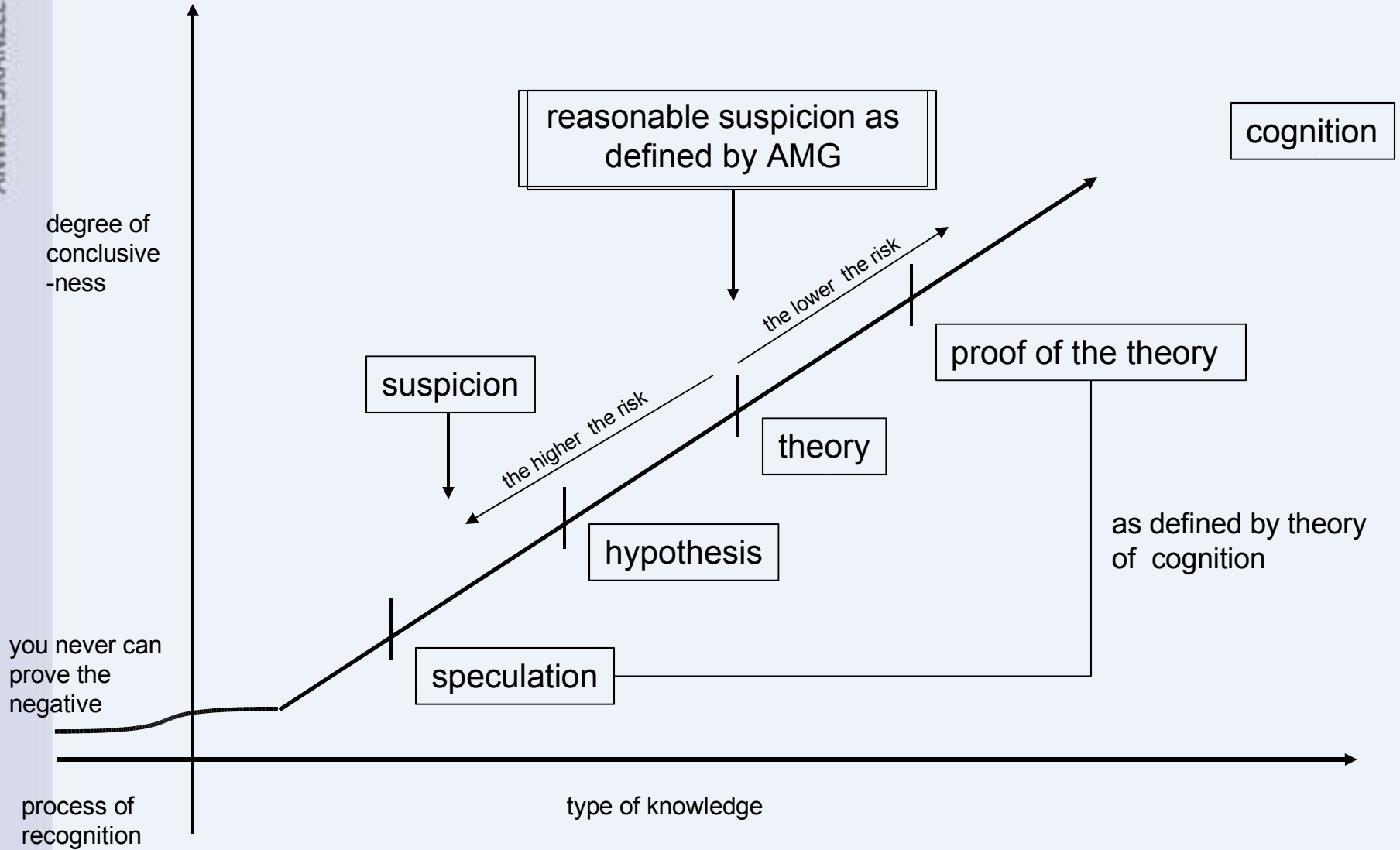
- **Company liable under civil law**
- **Employees are liable under criminal law**



What is a reasonable suspicion of an adverse drug reaction?



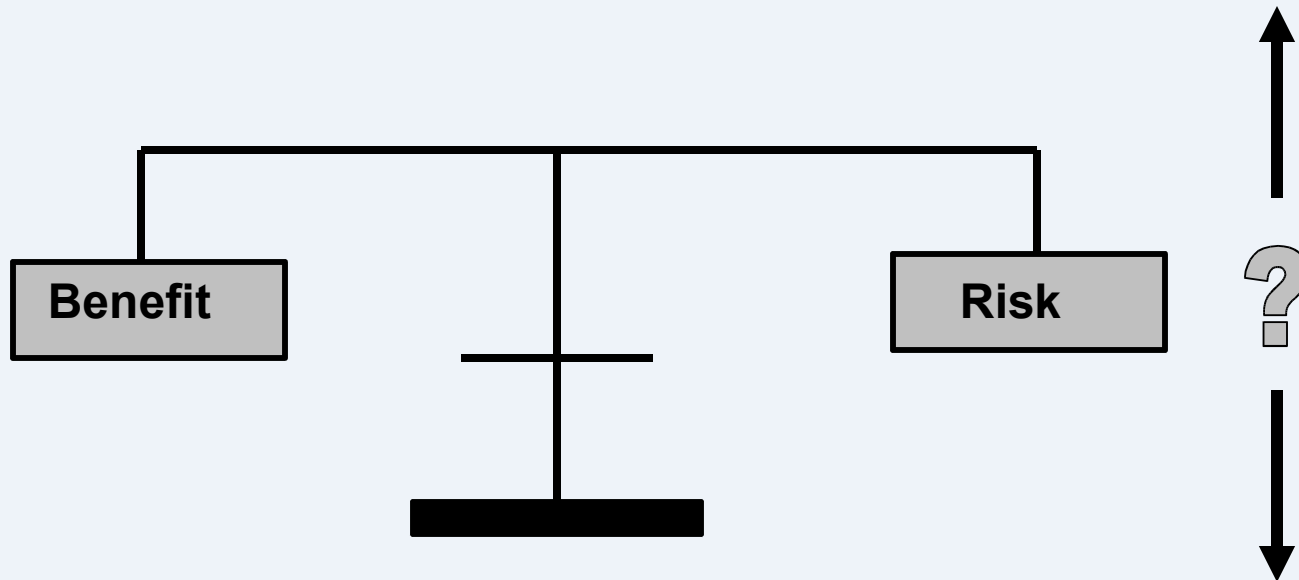
In Case of Doubt: Pro Risk





Acceptability of Risk

What is a safe product – Positive risk-benefit ratio



➔ Which risk is acceptable?

e.g. → Roacutane, Posicor case

Acceptability of Risk

- Assessment:**
- 1. Benefit**
proven?
~ importance
 - 2. Risk**
- degree of risk
~ assessment of causality
~ importance
 - 3. Comparison between 1. + 2.**
 - 4. Comparison with other medicinal or medical treatment alternatives**
 - 5. Provisions for risk reduction may result in a balanced**

Risk-benefit ratio

Provisions for Risk Reduction

Reduction to an acceptable degree

I. Restriction with respect to indications

- #### I. Exclusion of patients at risk by
- contra-indications, warnings
 - interactions, posology
 - Dear Doctor letters

e.g. →

- Roacutane (Pregnancy Prevention Programme
- ~~PPP~~ Lipobay – warning about interaction instead of recall ?!

III. Restriction with respect to distribution

- pharmacies, prescription (narcotic)
- hospitals

- IV. Withdrawal only: → if I. - III. are not sufficient and alternatives have a lower risk and - at least - equivalent benefit**

Side Effects

The side effects described in the CCSI and SmPC characterise the

tolerable risk

of the drug.

If the risk becomes reality:

- the company would not be liable if the risk has been adequately described.

Information on New Risks Timely Implementation

- In cases in which instructions for patients, physicians and pharmacists are absent (e.g. contraindications, warnings, interactions)
 - ➔ The patient can provide evidence on the claim more easily: he would not have taken the drug if he had been informed properly.
 - ➔ Risk of liability is increased, significantly!
- e.g. → GSK – Paxil case: information on results from CTs in children

Conclusion:

CCDS and SmPC define the conditions for promotion

- ➔ Follow the marketing authorisation procedures alongside the ongoing pharmacovigilance procedures carefully**
- ➔ Cooperation within the company is required**

Consequences I

Strong cooperation and coordination between

