

Stoffe mit einer anderen als der in Abs. 19 genannten Zweckbestimmung sind keine Wirkstoffe, 140 können aber aufgrund einer **Änderung der Zweckbestimmung** zu Wirkstoffen werden¹²⁸.

XX. Xenogene Arzneimittel (Abs. 21)

Mit der 12. AMG-Novelle wurde in Abs. 21 zunächst eine Begriffsbestimmung für **xenogene Zelltherapeutika** aufgenommen¹²⁹, wobei in der Begründung des Gesetzesentwurfs auf die Definition im „neuen und verbindlichen“ Anhang I der RL 2001/83/EG verwiesen wurde. Xenogene Zelltherapeutika stellen nach der Systematik des Anhangs I Teil IV in der zwischenzeitig in Kraft getretenen Fassung der RL 2009/120/EG – ebenso wie bereits nach Anhang I Teil IV i.F.d. RL 2003/63/EG – eine Fallgruppe der Arzneimittel für neuartige Therapien in Form von somatischen Zelltherapeutika dar.

Im Zuge der AMG-Novelle 2009 wurde Abs. 21 neu gefasst und der Begriff „xenogene Zelltherapeutika“ sowie die hieran anknüpfenden besonderen Regelungen in §§ 13 IV, 25 VIII, 42 I 6 und 9, 42 II 3 Nr. 3, II, 64 II 3, 77 II eliminiert. Neu aufgenommen wurde die Definition **xenogene Arzneimittel**. Mit der neuen Definition sollen auch solche Arzneimittel erfasst werden, die aus tierischem Gewebe (nicht nur Zellen) bestehen oder hergestellt sind¹³⁰. Xenogene Arzneimittel sind **zur Anwendung im oder am Menschen bestimmte Arzneimittel**. Unter der Anwendung „am Menschen“ ist jedwede extrakorporale Anwendung zu verstehen, so dass z.B. auch Bioreaktoren erfasst sind; xenogene Arzneimittel sind jedwede Humanarzneimittel, nicht nur solche i. S. d. § 2 I oder substanziiell bearbeitete Arzneimittel unabhängig davon, ob es sich um Arzneimittel für neuartige Therapien nach der VO (EG) Nr. 1394/2007 handelt¹³¹, **die lebende tierische Gewebe oder Zellen sind oder enthalten**. Keine xenogenen Arzneimittel sind jedoch solche Arzneimittel, die wie Blutegel oder Fliegenlarven als lebende Tiere am menschlichen Körper angewandt werden¹³².

Das AMG enthält in §§ 13 IIb 2 Nr. 1 und IV 2, 15 IIIa 2 Nr. 3, 25 VIII, 42 I 6, 9 und II, 64 II 3, 77 II besondere Regelungen für xenogene Arzneimittel. 143

Frischzellen sind nach § 1 III FrischZV tierische Zellen oder Gemische von tierischen Zellen oder Zellbruchstücken in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind. Frischzellen-Therapeutika, die lebende tierische Zellen enthalten und zum Zwecke der „Revitalisierung“ injiziert oder im Wege der Infusion verabreicht werden, sind xenogene Arzneimittel gem. Abs. 21. Das *BVerfG* hat mit Urteil vom 16. 2. 2000 entschieden, dass das in § 1 I FrischZV enthaltene Verbot, bei der Herstellung von zur Injektion oder Infusion bestimmten Arzneimitteln Frischzellen zu verwenden, wegen einer Überschreitung der Gesetzgebungskompetenz aus Art. 74 I Nr. 19 GG nichtig ist¹³³. Das in § 1 II FrischZV enthaltene Verbot, Arzneimittel in den Verkehr zu bringen, die zur Injektion oder Infusion bestimmt sind und unter Verwendung von Frischzellen hergestellt sind, ist nach wie vor gültig. § 1 II FrischZV steht daher dem Inverkehrbringen von xenogenen Zelltherapeutika entgegen, sofern es sich nicht um zugelassene, registrierte oder fiktiv zugelassene Arzneimittel handelt (§ 1 IV FrischZV). Das Verbot aus § 1 II FrischZV gilt im Übrigen gem. § 1 V FrischZV nicht für Arzneimittel zur Anwendung im Rahmen einer klinischen Prüfung nach § 40. Im Zuge der Föderalismusreform 2006¹³⁴ wurde Art. 74 I Nr. 19 GG dahingehend geändert, dass seither Gegenstand der konkurrierenden Gesetzgebung des Bundes nicht nur der „Verkehr mit Arzneien“, sondern „das Recht ... der Arzneien“ ist. Den auf die Gesetzgebungskompetenz des Bundes bezogenen verfassungsrechtlichen Bedenken gegen eine Regelung, die den Einsatz von Frischzellen bei der Herstellung von Arzneimitteln verbietet oder einschränkt, ist damit die Grundlage entzogen worden. 144

¹²⁸ Vgl. *OVG Niedersachsen*, ZLR 2003, 371, 382.

¹²⁹ Hiernach waren xenogene Zelltherapeutika „zur Anwendung am Menschen bestimmte Arzneimittel i. S. d. § 2 I, die genetisch modifizierte oder durch andere Verfahren in ihren biologischen Eigenschaften veränderte lebende tierische Körperzellen sind oder enthalten.“ Eine genetische Modifikation der tierischen Körperzellen erfolgt insbes. durch die genetische Veränderung der Spendertiere, mit der Abstoßreaktion des menschlichen Körpers gegen die Zellen einer anderen Spezies entgegengewirkt werden soll, vgl. hierzu und zu weiteren Anforderungen an die Entwicklung und Bewertung xenogener Zelltherapeutika CHMP, Guideline on Xenogenetic Cell-Based Medicinal Products, v. 22. 10. 2009, EMEA/CPWP/83 508/2009.

¹³⁰ Vgl. BT-Drucks. 16/12256, S. 42.

¹³¹ Vgl. BT-Drucks. 16/12256, S. 42.

¹³² Vgl. BT-Drucks. 16/12256, S. 42.

¹³³ Vgl. *BVerfG*, NJW 2000, 857. Vgl. hierzu *Vesting*, NJW 2001, 871, und *Haage*, NJW 2001, 1771. In Nordrhein-Westfalen wurde auf Grundlage des § 17 IV IfSG eine Landesarzneimittelverordnung (GV NRW 2000, 701) erlassen, die das Herstellen und Anwenden von Arzneimitteln aus tierischem Ausgangsmaterial von Rindern, Schafen und Ziegen im Rahmen der Ausübung der Heilkunde regelt.

¹³⁴ Gesetz zur Änderung des Grundgesetzes (Art. 22, 23, 33, 52, 72, 73, 74, 74 a, 75, 84, 85, 87 c, 91 a, 91 b, 93, 98, 104 a, 104 b, 105, 107, 109, 125 a, 125 b, 125 c, 143 c) v. 28. 8. 2006 (BGBl. I S. 2034).

XXI. Großhandel (Abs. 22)

- 145 **1. Europarechtliche Vorgaben. Art. 1 Nr. 17 RL 2001/83/EG** beschreibt den „**Großhandelsvertrieb von Arzneimitteln**“ als jede Tätigkeit, die in der Beschaffung, der Lagerung, der Lieferung oder der Ausfuhr von Arzneimitteln besteht, mit Ausnahme der Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit; diese Tätigkeiten werden mit den Herstellern oder deren Kommissionären, Importeuren oder sonstigen Großhändlern oder aber mit Apothekern und Personen abgewickelt, die in dem betr. Mitgliedstaat zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind.
- 146 **2. Definition von Großhandel.** Der Begriff des **Großhandels** mit Arzneimitteln bezieht sich auf bestimmte berufs- oder gewerbsmäßige Handelstätigkeiten im Hinblick auf Arzneimittel. Es wird hierdurch die Vertriebsstufe zwischen Hersteller bzw. Importeur und Apotheke bzw. Verbraucher erfasst. Eine Legaldefinition des Großhandel-Begriffs im AMG wurde erforderlich durch die in § 52a eingeführte Erlaubnispflicht für den Arzneimittel-Großhandel. Die Erlaubnispflicht nach § 52a ist wiederum bedingt durch die einschlägigen europarechtlichen Regelungen in RL 2001/83/EG und RL 2001/82/EG. Allerdings ist die Definition in Abs. 22 weiter gefasst als in den europarechtlichen Vorgaben, da sie – anders als die Definition in den RL 2001/83/EG und RL 2001/82/EG – den Begriff des Großhandels nicht auf bestimmte Bezugsquellen beschränkt¹³⁵.
- 147 Traditionell ist der Großhandel Zwischenhändler zwischen Hersteller und Apotheke. Zunehmend kommen allerdings auch **neue Formen des Großhandels** auf: So können Großhändler zugleich als pharmazeutische Unternehmer i. S. v. § 9 Abs. 1 tätig werden; sie beziehen dann beispielsweise Arzneimittel von Lohnherstellern und bringen diese unter eigenem Namen in Verkehr. Auch der Direktvertrieb von Arzneimitteln durch Hersteller gegenüber Apotheken und anderen Verbrauchern (z. B. Kliniken und Ärzten) nimmt in der Praxis zu.
- 148 **Berufsmäßig** ist jede auf Dauer angelegte, nicht nur vorübergehende, der Schaffung und Erhaltung einer Lebensgrundlage dienende Tätigkeit, soweit sie nicht gewerbsmäßiger Natur ist¹³⁶. Durch dieses Begriffsmerkmal werden jene Formen des Großhandels erfasst, die nicht gewerbsmäßig erfolgen (z. B. Großhandelsaktivität freiberuflicher Apotheker).
- 149 **Gewerbsmäßig** ist jede Handlung, die im Rahmen einer auf Erwerb gerichteten Tätigkeit ausgeübt wird¹³⁷. Entscheidend ist, dass die Handelstätigkeit eine Einnahmequelle auf unbestimmte Zeit schafft und nicht auf einmalige Vorgänge beschränkt ist.
- 150 **Handelstätigkeit** mit Arzneimitteln umfasst die Beschaffung, Lagerung, Abgabe und Ausfuhr von Arzneimitteln. Für die Qualifizierung als Großhandel müssen freilich nicht alle diese Tätigkeiten ausgeübt werden. Der Begriff der Handelstätigkeit ist weiter gefasst als der Begriff des Inverkehrbringens in Abs. 17, zumal der Begriff der Handelstätigkeit auch Vorbereitungshandlungen für den Handel mit umfasst¹³⁸. Dementsprechend sind auch Handlungen wie die Beschaffung von Arzneimitteln zum Zwecke des Großhandels erlaubnispflichtig¹³⁹.
- 151 **Beschaffung** ist jede Tätigkeit, durch welche Verfügungsmacht über Arzneimittel erworben wird. Eine tatsächliche Sachherrschaft über Arzneimittel ist insoweit nicht erforderlich. Auch reine Arzneimittelkontore ohne physischen Kontakt zu Arzneimitteln sind als Großhandel zu betrachten.
- 152 **Lagerung** ist jede unmittelbare oder mittelbare Besitzausübung über Arzneimittel, die über den reinen Transport hinausgeht. Entscheidend ist insoweit eine Aufbewahrung von Arzneimitteln an einem bestimmten Ort, wobei eine kurze Dauer der Aufbewahrung genügt. Transportunternehmer, die lediglich Arzneimittel ohne Zwischenlagerung von einem Ort zu einem anderen Ort verbringen, sind hingegen keine Großhändler.
- 153 **Abgabe** ist die Einräumung körperlicher Verfügungsgewalt an einen anderen durch Überlassung des Arzneimittels¹⁴⁰. Entscheidend ist hierbei, dass dem Empfänger die Verfügungsgewalt über Arzneimittel verschafft wird; dagegen ist es unerheblich, ob der Großhändler selbst ursprünglich eine eigene Verfügungsgewalt am Arzneimittel besessen hat.
- 154 Unter **Ausfuhr** ist die physische Verbringung von Arzneimitteln außerhalb des Geltungsbereichs des Gesetzes zu verstehen.
- 155 Großhandel bedeutet Handel mit anderen Unternehmern ebenso wie mit Verbrauchern. Von dem Begriff des Großhandels wird allerdings die **Abgabe an andere Verbraucher als Ärzte, Tierärzte oder Krankenhäuser** ausgenommen. Diese Abgabe stellt sich als klassische Apothekentätigkeit bzw. als Einzelhandel dar. Die Abgabe von Arzneimitteln durch Apotheken an Ärzte ist demnach also wiederum als Großhandel aufzufassen. Im apothekenüblichen Rahmen ist dieser Großhandel durch Apotheken allerdings erlaubnisfrei (s. § 52a Rn. 50 ff.).

¹³⁵ Kloesel/Cyran, § 4 Anm. 66¹³⁶ BVerwGE 1, 54; Kloesel/Cyran, § 4 Anm. 67.¹³⁷ BayObLG, DLR 1963, 297; Kloesel/Cyran, § 4 Anm. 68.¹³⁸ Zum Begriff des „Handeltreibens“ im betäubungsmittelrechtlichen Kontext BGH, NJW 2005, 1589.¹³⁹ Rehmann, § 4 Rn. 24.¹⁴⁰ BVerwG, NVwZ 2009, 60; OLG Düsseldorf, DAZ 1982, 706; OLG Stuttgart, DAZ 1967, 443; vgl. auch Kloesel/Cyran, § 4 Anm. 57.

XXII. Klinische Prüfung (Abs. 23)

1. Klinische Prüfungen (S. 1). Mit der 12. AMG-Novelle wurde erstmals eine Legaldefinition **156** in das deutsche AMG für den Begriff der **klinischen Prüfung** eingefügt. Bis dahin war die Einordnung einer klinischen Prüfung lediglich unter Heranziehung der Vorgaben der ICH-GCP-Leitlinie möglich. Art. 2 Buchst. a) RL 2001/20/EG definiert die klinische Prüfung. Die Definition wurde in § 4 XXIII 1 umgesetzt. Eine klinische Prüfung wird im Wesentlichen durch ihre Zielsetzung geprägt. Sie ist dazu bestimmt, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der **Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel** zu überzeugen¹⁴¹. In der Praxis werden für Untersuchungen mit Arzneimitteln häufig sehr unterschiedliche Bezeichnungen verwendet. Im Bereich der Onkologie werden Untersuchungen u. a. als Versorgungsforschung oder Therapieoptimierungsprüfung bezeichnet. Wenn allerdings Therapieoptimierungsprüfungen darauf angelegt sind, in einer prospektiven Prüfung Erkenntnisse zu gewinnen, die „über den einzelnen Anwendungsfall“ hinaus gehen, sind i. d. R. auch die Voraussetzungen der Legaldefinition der klinischen Prüfung erfüllt¹⁴². Daher sind Therapieoptimierungsprüfungen aufgrund ihres Designs und ihrer Zielsetzung i. d. R. auch als klinische Prüfung i. S. d. § 4 XXIII S. 1 AMG einzuordnen.

2. Abgrenzung (S. 2). Der deutsche Gesetzgeber hat sich entschlossen, mit der Legaldefinition **157** der klinischen Prüfung zugleich ein **negatives Abgrenzungsmerkmal** zu verknüpfen. Art. 1 I 2 RL 2001/20/EG legt fest, dass nichtinterventionelle Prüfungen nicht von der RL erfasst werden. Die Definition der klinischen Prüfung wird daher von dem negativen Abgrenzungsmerkmal der nichtinterventionellen Prüfung begleitet. Es kommt nicht allein darauf an, ob die Voraussetzungen einer klinischen Prüfung gem. § 4 XXIII 1 vorliegen, sondern ob die Voraussetzungen einer nichtinterventionellen Prüfung nicht gegeben sind. Nichtinterventionelle Prüfungen unterliegen nicht den Voraussetzungen der §§ 40 ff.

3. Nichtinterventionelle Prüfungen (S. 3, 1. Halbs.). Entsprechend den Vorgaben des Art. 2 **158** Buchst. c) RL 2001/20/EG definiert § 4 XXIII 3 spiegelbildlich zur klinischen Prüfung die **nichtinterventionelle Prüfung**. Allerdings wurde die europäische Vorgabe nicht wortgetreu in die Begriffsdefinitionen des AMG übernommen. § 4 XXIII 3 verwendet in Orientierung an den europäischen Vorgaben einheitlich den Begriff nichtinterventionelle Prüfung. Aus dieser begrifflichen Festlegung folgt bereits das einer solchen Untersuchung innewohnende **Prinzip der Nichtintervention**. Es handelt sich um eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden. Eine nichtinterventionelle Prüfung weist daher grundsätzlich einen Bezug zu einem konkreten Arzneimittel auf. Hierdurch unterscheidet sich die nichtinterventionelle Prüfung von einer rein epidemiologischen Forschung, welche i. d. R. keinen Produkt-, sondern einen Krankheitsbezug aufweist.

Zur weiteren Klarstellung legt § 4 XXXIII 3 fest, dass die Behandlung einschließlich der Diagnose **159** und Überwachung bei einer nichtinterventionellen Prüfung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der **ärztlichen Praxis** folgt. Selbstverständlich liegt auch einer nichtinterventionellen Prüfung ein wissenschaftlicher Plan zugrunde.

Ein typischer Unterfall der nichtinterventionellen Prüfung ist die **Anwendungsbeobachtung**. **160** § 67 VI enthält spezielle Anzeigepflichten für die Durchführung von Anwendungsbeobachtungen. Typischer Gegenstand von Anwendungsbeobachtungen gem. § 67 VI 1 sind Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln. Im Hinblick darauf ist der Begriff der Anwendungsbeobachtung sehr weit gefasst. Ein weiterer Hinweis auf Anwendungsbeobachtungen ist in § 28 IIIa enthalten, wonach die zuständige Bundesoberbehörde die systematische Sammlung, Dokumentation und Auswertung von Daten nach der Zulassung anordnen kann, wenn dies im Interesse der Arzneimittelsicherheit erforderlich ist. Die Einordnung der Anwendungsbeobachtung als Unterfall einer nichtinterventionellen Prüfung lässt jedoch lediglich eine Aussage darüber zu, wann die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln gem. §§ 40 ff. Anwendung finden¹⁴³. Umgekehrt darf jedoch aus dieser Systematik nicht geschlossen werden, dass jede Studie, die nicht unter die Definition einer nichtinterventionellen Studie gefasst werden kann, automatisch eine klinische Prüfung darstellt¹⁴⁴. Bedeutsam ist die Abgrenzung

¹⁴¹ Vgl. *VG Berlin*, Urt. v. 1. 4. 2009 – 14 A 25.07, BeckRS 2009, 36 703, zur Gebührenerhebung durch eine Ethik-Kommission und Zielsetzung einer klinischen Arzneimittelprüfung.

¹⁴² *Sträter* in: Studienstandort Deutschland: Wieviel Therapieoptimierung macht Sinn?, S. 25; vgl. auch die Bekanntmachung des BfArM, PEI und BMG vom 21. 10. 2009 zu nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen, welche teilweise auch als Therapieoptimierungsprüfungen bezeichnet werden.

¹⁴³ *Sträter/Wachenhausen*, PharmR 2008, 180.

¹⁴⁴ Vgl. hierzu auch den zutreffenden Beschluss des *VG Ansbach* vom 6. 4. 2009 – AN 16 S 08.01 751, zur Durchführung einer Anwendungsbeobachtung mit einem nicht zulassungspflichtigen Arzneimittel (Therapieallergen), welche nicht gem. §§ 40 ff. genehmigungs-, sondern lediglich gem. § 67 VI anzeigepflichtig ist.

von Anwendungsbeobachtungen zu klinischen Prüfungen der Phase IV. Der Unterschied zwischen einer Anwendungsbeobachtung und einer klinischen Prüfung der Phase IV besteht darin, dass für den Patienten bei einer Anwendungsbeobachtung über die reguläre therapeutische Praxis hinausgehend keine Risiken entstehen. Es muss grundsätzlich eine Orientierung daran stattfinden, ob die Durchführung der Studie die körperliche Integrität – und sei es auch nur geringfügig – über die reguläre Therapie hinausgehend gefährden kann¹⁴⁵.

- 161 Welche Rahmenbedingungen für die Durchführung von Anwendungsbeobachtungen einzuhalten sind, ist gesetzlich nicht geregelt. Einen wichtigen Orientierungspunkt bieten die Gemeinsamen Empfehlungen der Bundesoberbehörden (BfArM/PEI) zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 7. 7. 2010¹⁴⁶. Diese Empfehlungen haben die bisherigen Empfehlungen des BfArM vom 12. 11. 1998 abgelöst, da eine Anpassung aufgrund der 12. AMG-Novelle erforderlich geworden ist. Auf die Rahmenbedingungen von Anwendungsbeobachtungen wird in der Praxis inzwischen wegen möglicher strafrechtlicher Risiken auch durch Industriekodices eingewirkt¹⁴⁷.
- 162 Vor Beginn einer Anwendungsbeobachtung ist ein **Beobachtungsplan** unter Berücksichtigung des Stands der Wissenschaft und Technik sowie biometrischer Anforderungen zu erstellen¹⁴⁸. Darüber hinaus wird eine Anwendungsbeobachtung regelmäßig von entsprechenden Dokumentationsbögen begleitet, in welche die erhobenen Daten eingetragen werden. Da die arzneimittelrechtlichen Bestimmungen neben den **Anzeigepflichten** in § 67 IV keine weiteren Vorgaben für die Durchführung von Anwendungsbeobachtungen enthalten, sind bei der Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen insbesondere berufs- und datenschutzrechtliche Bestimmungen relevant. Daher ist bei einer Anwendungsbeobachtung festzustellen, ob und inwieweit krankheits- und personenbezogene Daten erhoben werden. Bei einer vollständigen Anonymisierung ist die Einwilligung des Patienten nicht notwendig. Ist ein Personenbezug vorgesehen, ist die Einwilligung des Patienten ggf. zusätzlich einzuholen. Gleiches gilt für die Durchführung von bestimmten Monitoringmaßnahmen (Source-Data-Verification). Unübersichtlich ist die Situation hinsichtlich der notwendigen Beteiligung von Ethik-Kommissionen. Die berufsrechtlichen Bestimmungen der einzelnen Bundesländer sind bisher nicht harmonisiert. Es ist zu beobachten, dass immer mehr **Ethik-Kommissionen** die Vorlage des Beobachtungsplans verlangen, um die teilnehmenden Ärzte aus berufsrechtlicher Sicht beraten und absichern zu können. Hierbei handelt es sich nicht um eine zustimmende Bewertung i. S. v. § 42 I, sondern allein um eine berufsrechtliche Beratung. Es ist zu erwarten, dass aufgrund der Aktivitäten der Industrieverbände zukünftig grundsätzlich die Involvierung einer Ethik-Kommission notwendig ist¹⁴⁹.
- 163 Zu den typischen aber nicht ausschließlichen Zielsetzungen einer Anwendungsbeobachtung gehört insbesondere das Vertiefen von Erkenntnissen zu bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter routinemäßiger Anwendung, das Gewinnen von Erkenntnissen zu bisher unbekanntem, insbesondere seltenen UAW und Wechselwirkungen. Diese sind ins Verhältnis zu setzen zu **Post-Authorisation Safety Studies** (PASS)¹⁵⁰. Eine PASS kann entweder als nichtinterventionelle Prüfung oder als klinische Prüfung durchgeführt werden. Teil I Kap. 7 des Vol. 9A (Guidelines of Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use) enthält detaillierte Regelungen zu Company-Sponsored PASS. PASS und Anwendungsbeobachtungen weisen sowohl Schnittstellen als auch Unterschiede auf¹⁵¹.
- 164 In den Kontext der nichtinterventionellen Prüfungen sind schließlich die **rein epidemiologischen Studien** einzuordnen. Rein epidemiologische Studien werden gesetzlich nicht definiert. Nach den Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP)¹⁵² ist Gegenstand epidemiologischer Studien die Untersuchung der Bedingungen von Gesundheit sowie von Ursachen, Auftreten, Verlauf und Folgen von Erkrankungen in menschlichen Populationen bzw. in definierten Bevölkerungsgruppen. Epidemiologische Untersuchungen haben primär einen be-

¹⁴⁵ Sträter/Ambrosius, in: Ambrosius/Bramlage/Claus, S. 17.

¹⁴⁶ Abrufbar unter www.bfarm.de.

¹⁴⁷ S. § 19 des Verhaltenskodexes Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V. für Fachkreise („FSA-Kodex Fachkreise“), vom 16. 2. 2004 (bekannt gemacht im Bundesanzeiger vom 22. 4. 2004, BAnz. Nr. 76, S. 8732), geändert am 2. 12. 2005 (bekannt gemacht im Bundesanzeiger vom 29. 3. 2006, BAnz. Nr. 62, S. 2220), geändert am 18. 1. 2008 (bekannt gemacht im Bundesanzeiger vom 7. 5. 2008, BAnz. Nr. 68, S. 1636); Kori-Lindner/Eberhardt, PharmInd 2007, 1239 ff.; Bericht in: KliFoRe 2007, 53 f.

¹⁴⁸ Mit dem AMG-ÄndG 2009 wurde in § 67 VI eingefügt, dass neben anderen Angaben auch der Beobachtungsplan der Anwendungsbeobachtung vorzulegen ist, um die Überwachung von Anwendungsbeobachtungen zukünftiger effektiver zu gestalten.

¹⁴⁹ Vgl. Bericht: VFA setzt neue Standards: Publizität von Anwendungsbeobachtungen nach strengen Regeln, KliFoRe 2007, 54; § 19 FS Arzneimittelindustrie-Kodex. Die Bundesoberbehörden empfehlen die Beratung durch eine Ethik-Kommission dringend, verweisen jedoch auf die berufsrechtlichen Bestimmungen der einzelnen Bundesländer, KliFoRe 2007, 97.

¹⁵⁰ Vgl. hierzu ausführlich Sträter/Wachenhausen, PharmR 2008, 177 ff.

¹⁵¹ Sträter/Wachenhausen, PharmR 2008, 180.

¹⁵² Abrufbar unter www.dmgms.de.

obachtenden Charakter und sind deshalb von randomisierten Interventionsstudien in der klinischen Forschung zu unterscheiden¹⁵³. Rein epidemiologische Studien sind daher anders als Anwendungsbeobachtungen nicht auf ein spezielles Arzneimittel und auf dessen Wirkungen bezogen.

4. Zulassungs- oder genehmigungspflichtige Arzneimittel (S. 3, 2. Halbs.). Nichtinterventionelle Prüfungen müssen entsprechend einer durch das AMG-ÄndG 2009 eingefügten Klarstellung nach den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben durchgeführt werden, soweit es sich um zulassungspflichtige oder nach § 21 a I genehmigungspflichtige Arzneimittel (z. B. Gewebepreparaten) handelt. Diese Klarstellung war erforderlich geworden, da sich die Definition der nichtinterventionellen Prüfung bisher pauschal auf die in der **Zulassung festgelegten Angaben** zur Anwendung bezogen hat, ohne danach zu differenzieren, ob das Arzneimittel überhaupt zulassungs- oder genehmigungspflichtig ist. Aus dem bisherigen Wortlaut wurde von den Behörden teilweise der fälschliche Rückschluss gezogen, dass mit Arzneimitteln, die beispielsweise von der Zulassungspflicht gem. § 21 I freigestellt sind, keine Anwendungsbeobachtung durchgeführt werden könne¹⁵⁴, da in diesem Fall die Tatbestandsvoraussetzungen des § 4 XXIII 3 nicht erfüllt seien. Diese starre Betrachtungsweise berücksichtigt jedoch nicht, dass auch nicht zulassungs- oder genehmigungspflichtige Arzneimittel über Angaben zu ihrer Anwendung verfügen und der üblichen ärztlichen Praxis entsprechend angewendet werden. Die gesetzliche Klarstellung stellt nun eine adäquate Auslegung des Begriffs der nichtinterventionellen Prüfung unabhängig vom jeweiligen Zulassungs- oder Genehmigungstatus sicher.

XXIII. Sponsor (Abs. 24)

§ 4 XXIII definiert den Begriff des Sponsors und setzt die europäische Vorgabe aus **Art. 2 Buchst. e) RL 2001/20/EG** in deutsches Recht um. Der Sponsor ist danach eine natürliche oder juristische Person, die die **Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung** beim Menschen übernimmt. Als Adressat der §§ 40 ff. entscheidet der Sponsor über den Beginn, die Art der Durchführung, den Abbruch und den Zeitpunkt der Beendigung der klinischen Prüfung und trägt damit als zentrale Figur einer klinischen Arzneimittelprüfung die Gesamtverantwortung.

Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf nur durchgeführt werden, wenn ein Sponsor oder ein Vertreter des Sponsors vorhanden ist (§ 40 I 3 1). Wegen der Gesamtverantwortung des Sponsors ist auch das Prinzip der **Einheitlichkeit des Sponsors** durchgehend einzuhalten. Das bedeutet, dass für eine klinische Prüfung auch nur ein Sponsor verantwortlich sein darf. Allerdings kann der Sponsor seine prüfbezogenen Verantwortlichkeiten ganz oder teilweise an eine Einzelperson, ein Unternehmen, eine Institution oder eine Einrichtung delegieren (Art. 7 I RL 2005/28/EG). Es ist übliche Praxis, dass der Sponsor vereinzelt Aufgaben oder Pflichten und Funktionen bis hin zum gesamten Aufgabenumfang innerhalb einer klinischen Prüfung an Dritte überträgt¹⁵⁵. Beispielsweise können die Zusammenstellung der Dokumentation und die Durchführung des Antragsverfahrens bei den Behörden und Ethik-Kommissionen, die Erstellung des Prüfplans, das Monitoring, die Pharmakovigilanz oder andere Detailaufgaben an Dritte übertragen werden¹⁵⁶. Häufig werden die Aufgaben auf sog. Contract Research Organisations (CRO) übertragen. Die Übertragung kann auch auf einen oder mehrere Dienstleister stattfinden. Der Sponsor kann sich jedoch von seiner Gesamtverantwortung im Rahmen einer Delegation einzelner oder aller Aufgaben an Dritte grundsätzlich nicht befreien. Dies ergibt sich bereits aus Art. 7 I RL 2005/28/EG, wonach auch bei einer Delegation dem Sponsor nach wie vor die Verantwortung obliegt sicherzustellen, dass sowohl die Durchführung der Prüfungen als auch die aus diesen Prüfungen hervorgehenden abschließenden Daten den Anforderungen der RL 2001/20/EG sowie der RL 2005/28/EG entsprechen¹⁵⁷. Die Person des Sponsors ist strikt zu trennen von der Person des gesetzlichen Vertreters gem. § 40 I 3 1. Der sog. **Legal Representative** ist aus haftungsrechtlichen Gründen entsprechend Art. 19 RL 2001/20/EG neben dem Sponsor verantwortlich, wenn dieser seinen Sitz außerhalb der Mitgliedstaaten der EU hat. Hierbei handelt es sich nicht um die Delegation einer Dienstleistung im Rahmen der klinischen Arzneimittelprüfung, sondern um die Implementierung einer zusätzlich verantwortlichen Person neben dem Sponsor mit Sitz innerhalb der EU-Mitgliedstaaten¹⁵⁸.

¹⁵³ Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) der Arbeitsgruppe Epidemiologischer Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE), Stand April 2004.

¹⁵⁴ Vgl. hierzu Beschluss des *VG Ansbach* vom 6. 4. 2009 – AN 16 S 08.01 751 – zu einer Anwendungsbeobachtung mit Therapieallergenen.

¹⁵⁵ Vgl. Vol. 10, Notice to Applicants (NtA), Questions & Answers, Clinical Trial Documents, ENTR/F/2/SF D (2009) 25 252, Version 4.0, Question 8.

¹⁵⁶ Vgl. beispielhafte Aufzählung in Vol. 10, Notice to Applicants (NtA), Questions & Answers, Clinical Trial Documents, SANCO/D/3/SF/cg (2011) 975683, Version 9.0, Question 2.3.

¹⁵⁷ Vgl. zur Delegation an Dritte ausführlich: *Bérézowsky/Wachenhausen*, PharmInd 2008, 1478 ff.

¹⁵⁸ Vgl. auch *Ziegler*, PharmInd 2006, 74 ff.

- 168 Da der Sponsor sowohl eine natürliche als auch eine juristische Person sein kann, ist es zulässig, dass der Prüfer selbst die Funktion eines Sponsors übernimmt¹⁵⁹. Dieser wird auch bezeichnet als **Sponsor-Investigator** und hat insbes. Bedeutung bei der Durchführung von nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen bzw. Investigator Initiated Trials (IIT). Handelt es sich bei dem Prüfer um einen in einer medizinischen Einrichtung angestellten Arzt, wird die Funktion des Sponsors häufig von der medizinischen Einrichtung übernommen. Zur Abwicklung von IIT haben viele Universitätskliniken Koordinationszentren (KKS) oder eigenständige Tochtergesellschaften gegründet, welche die Planung und Durchführung einer klinischen Arzneimittelprüfung übernehmen. IIT dürfen von pharmazeutischen Unternehmen finanziell unterstützt werden, ohne dass das pharmazeutische Unternehmen selbst die Rolle als Sponsor übernimmt. Wesentliches Kriterium für die Einordnung des Sponsors ist die Verantwortung für die Initiierung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung.

XXIV. Prüfer (Abs. 25)

- 169 **1. Prüfer (S. 1).** Die Definition des Prüfers ist in Umsetzung von **Art. 2 Buchst. f) RL 2001/20/EG** in deutsches Recht erfolgt. Durch diese Bestimmung wurde der bisher in Deutschland geltende **Arztvorbehalt** aufgelöst, da **Prüfer** nicht nur ein Arzt, sondern auch eine Person sein darf, die einen Beruf ausübt, der aufgrund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert. Im Rahmen des Gesetzgebungsverfahrens war allerdings die Aufhebung des Arztvorbehalts extrem umstritten. Daher ist jetzt vorgesehen, dass der Prüfer in der Regel ein verantwortlicher Arzt sein soll und nur in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person als Prüfer tätig werden darf. Die Entscheidung darüber, ob ein solch begründeter Ausnahmefall vorliegt, trifft unter Berücksichtigung der besonderen Gegebenheiten der Studie der Sponsor, der die Gesamtverantwortung für die Studie trägt. Da die Prüferqualifikation auch Gegenstand der zustimmenden Bewertung der Ethik-Kommission gem. § 42 I i.V.m. GCP-V ist, wird die zuständige Ethik-Kommission neben dem Sponsor ebenfalls prüfen, ob ein Ausnahmefall sowie eine entsprechende Qualifikation gem. § 4 XXV 1 vorliegt. Als mögliches Beispiel für einen in Frage kommenden nicht ärztlichen Beruf kann der des psychologischen Psychotherapeuten genannt werden¹⁶⁰. Heilpraktiker sind jedoch nicht für die Tätigkeit eines klinischen Prüfers qualifiziert, da sie nicht den in der RL 2001/20/EG geforderten wissenschaftlichen Hintergrund aufweisen. Bei Prüfpräparaten, die ausschließlich oder überwiegend in der Zahnmedizin eingesetzt werden, kann auch ein Zahnarzt Prüfer der klinischen Prüfung sein¹⁶¹.
- 170 Die Anforderungen für die Qualifikation eines Prüfers sind gesetzlich nicht festgelegt¹⁶². Da die zuständige Ethik-Kommission die **Qualifikation des Prüfers** gem. § 7 III Nr. 6 GCP-V auf der Grundlage der Lebensläufe und anderer geeigneter Qualifikationshinweise feststellen muss, sollten zumindest grobe Kriterien entwickelt werden, die ein Prüfer erfüllen muss¹⁶³. Allerdings sollte immer eine Orientierung an der konkreten klinischen Prüfung stattfinden, so dass die Kriterien nicht zu formal zu gestalten sind.
- 171 **2. Hauptprüfer (S. 2).** Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von mehreren Prüfern vorgenommen, so ist der verantwortliche Leiter der Gruppe der **Hauptprüfer**. Somit handelt es sich bei einem Hauptprüfer immer auch um einen Prüfer, so dass die Voraussetzung des § 4 XXV 1 grundsätzlich auch für den Hauptprüfer erfüllt sein muss. Eine Benennung eines Hauptprüfers ist nur dann erforderlich, wenn in einer Prüfstelle mehrere Prüfer die klinische Prüfung durchführen. Der Sponsor sollte bei der Planung einer klinischen Prüfung genau festlegen, wie viele Prüfer mit der entsprechenden Qualifikation in einer Prüfstelle benannt werden sollen. Dies hat unmittelbar auch Auswirkungen auf die Anzeigepflichten nach § 67 I 5, wonach sämtliche Prüfer, soweit erforderlich, auch mit Angabe der Stellung als Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung namentlich zu benennen sind (s. § 67 Rn. 13). Das bedeutet, dass bei der Anzeige nicht nur der Hauptprüfer namentlich zu benennen ist, sondern sämtliche Prüfer. Die Benennung des Hauptprüfers oder des Leiters der klinischen Prüfung ist lediglich als zusätzliche Funktionsbeschreibung einzuordnen.
- 172 **3. Leiter der klinischen Prüfung (S. 3).** Der **Leiter der klinischen Prüfung** war vor der 12. AMG-Novelle eine zentrale Figur der klinischen Arzneimittelprüfung. Diese Position ist durch die Einführung der Person des Sponsors abgelöst worden. Darüber hinaus war vor der 12. AMG-Novelle für den Leiter der klinischen Prüfung nicht erforderlich, dass dieser als Prüfer in einer Prüfstelle tätig ist, so dass der Sponsor häufig eigene ärztliche Mitarbeiter als Leiter der klinischen Prüfung eingesetzt hat. Dies ist gem. § 4 XXV 3 heute nicht mehr möglich, da der Leiter der klinischen Prü-

¹⁵⁹ BT-Drucks. 15/2109, S. 26.

¹⁶⁰ BT-Drucks. 15/2109, S. 26.

¹⁶¹ BT-Drucks. 15/2109, S. 26.

¹⁶² Vgl. hierzu *Lippert*, GesR 2008, 120; *Felder*, KliFoRe 2008, 103.

¹⁶³ Vgl. zur Prüferdefinition und den Kontrollmechanismen ausführlich *Graf von Kielmannsegg*, MedR 2008, 428.

fung ebenso wie der Hauptprüfer ein Prüfer in einer Prüfstelle sein muss. Die Benennung eines Leiters der klinischen Prüfung kommt nur dann in Betracht, wenn die klinische Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt wird. In diesem Fall handelt es sich um eine **multizentrische klinische Prüfung**, so dass sich die Zuständigkeit der Ethik-Kommission gem. § 42 I 2 nach dem Sitz des Leiters der klinischen Prüfung richtet. Der Leiter der klinischen Prüfung ist Anknüpfungspunkt für die Zuständigkeit der Ethik-Kommission bei multizentrischen klinischen Prüfungen (s. zum Wechsel des Leiters der klinischen Prüfung und dessen Auswirkungen § 42 Rn. 19). Der Leiter der klinischen Prüfung hat häufig neben den Aufgaben des Prüfers auch eine koordinierende Funktion, wenn dieser z. B. an der Organisation und Durchführung der Prüfartzttreffen beteiligt ist. In diesem Fall erbringt der Leiter der klinischen Prüfung zusätzlich zu den typischen Leistungen im Rahmen der klinischen Prüfungen weitere Dienstleistungen für den Sponsor, welche neben dem Prüfartzthonorar gesondert vergütet werden können.

XXV. Homöopathische Arzneimittel (Abs. 26)

1. Europarechtliche Vorgaben. Art. 1 Nr. 5 RL 2001/83/EG bestimmt den Begriff des homöopathischen Arzneimittels als jedes Arzneimittel, das sich nach einem im Europäischen Arzneibuch oder, in Ermangelung dessen, nach einem in den derzeit gebräuchlichen Pharmakopöen der Mitgliedstaaten beschriebenen homöopathischen Zubereitungsverfahren aus Substanzen hergestellt worden ist, die homöopathische Ursubstanzen genannt werden. Ein homöopathisches Arzneimittel kann auch mehrere Wirkstoffe enthalten. 173

2. Definition für homöopathische Arzneimittel. Zur Begriffsbestimmung für ein **homöopathisches Arzneimittel** wird in den Materialien zur 14. AMG-Novelle lediglich ausgeführt, dass hiermit eine Angleichung an die Terminologie im europäischen Recht gem. Art. 1 Nr. 5 der geänderten RL 2001/83/EG und Art. 1 Nr. 8 der geänderten RL 2001/82/EG vorgenommen werde¹⁶⁴. 174

a) Herstellung nach homöopathischem Zubereitungsverfahren (S. 1). Nach S. 1 ist dafür, ob es sich bei einem Arzneimittel um ein homöopathisches Arzneimittel handelt, die **Herstellung nach einem homöopathischen Zubereitungsverfahren** maßgeblich¹⁶⁵. Damit kann die Auffassung, zur Charakterisierung eines Präparates als homöopathisches Arzneimittel sei (zusätzlich) auf die Art der Anwendung des Präparates abzustellen¹⁶⁶, rechtlich nicht überzeugen. Das homöopathische Zubereitungsverfahren, nach dem das Arzneimittel hergestellt ist, muss im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) oder in einem der offiziell gebräuchlichen Pharmakopöen – sprich Arzneibüchern – eines EU-Mitgliedstaates beschrieben sein. Aus dem Wortlaut des Abs. 26 („in Ermangelung dessen“) ist ersichtlich, dass die homöopathischen Zubereitungsverfahren in den Arzneibüchern der einzelnen Mitgliedstaaten gegenüber denen der Ph. Eur. nachrangig sind, sobald dort entsprechende homöopathische Zubereitungsverfahren aufgenommen werden. In Deutschland sind die nationalen „homöopathischen Zubereitungsverfahren“ im Homöopathischen Arzneibuch (HAB) enthalten, weshalb im Gesetz abgesehen von Abs. 26 von einer „im Homöopathischen Teil des Arzneibuchs beschriebenen Verfahrenstechnik“ die Rede ist. Eine gesetzliche Bezugnahme auf eine solche Verfahrenstechnik umfasst auch homöopathische Zubereitungsverfahren der Ph. Eur. und der Arzneibücher der anderen Mitgliedstaaten, soweit vorhanden. Derzeit sind „offizielle“ homöopathische Verfahrenstechniken nur im HAB und der Pharmacopée française enthalten (s. hierzu § 39 Rn. 32). 175

Da das rechtliche Kriterium für das Vorliegen eines homöopathischen Arzneimittels dessen Herstellung nach einem in einem offiziellen Arzneibuch enthaltenen homöopathischen Zubereitungsverfahren ist, werden etwa auch sog. **spagyrische bzw. spagirische Arzneimittel** arzneimittelrechtlich zu den homöopathischen Arzneimitteln gezählt. Ebenso werden anthroposophische Arzneimittel, die nach einer im homöopathischen Teil des Arzneibuchs (HAB) enthaltenen Verfahrenstechnik hergestellt werden, arzneimittelrechtlich im Wesentlichen zu den homöopathischen Arzneimitteln gezählt¹⁶⁷. 176

Bis zum Inkrafttreten der 10. Novelle mussten gem. § 105 **verkehrs-fähige Arzneimittel (sog. Altpräparate)**, für die eine Registrierung beantragt wurde, aufgrund der Sonderregelung in § 105 III 2 a. F. nicht nach einer im HAB beschriebenen Verfahrenstechnik hergestellt werden, um registriert zu werden. Aufgrund der Übergangsvorschrift in § 136 Ia hatten die Antragsteller solcher Arzneimit- 177

¹⁶⁴ Vgl. BT-Drucks. 15/5316, S. 33.

¹⁶⁵ Vgl. Kloesel/Cyran, § 4 Anm. 78 und § 38 Anm. 6.

¹⁶⁶ Vgl. hierzu OVG Berlin, abgedruckt bei Sander, Entscheidungssammlung zum Arzneimittelrecht § 39 AMG/Nr. 1, S. 9; Keller/Greiner/Stockebrand, Homöopathische Arzneimittel, Materialien zur Bewertung, (Stand: 6. Lieferung 1995), S. 2 f. Differenzierend im Hinblick auf die Methode Böttger/Kirchner, in: Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, § 4 Rn. 18 und zum Wirksamkeitsbeleg durch „anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial“ § 4 Rn. 49.

¹⁶⁷ Vgl. 22. Erwägungsgrund zur RL 2001/83/EG. Sofern dort allerdings postuliert wird, dass ein anthroposophisches Arzneimittel in einer offiziellen Pharmakopöe beschrieben sein müsse, um einem homöopathischen Arzneimittel hinsichtlich der Registrierung gleichzustehen, findet dies im rechtlich maßgeblichen Text der Richtlinie und ihres Anhangs I keine Grundlage; entscheidend ist die Herstellung nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik.

tel bis zum 1. 10. 2000 die Gelegenheit, einen Antrag auf Aufnahme der Verfahrenstechnik ins HAB zu stellen.

178 In Art. 1 Nr. 5 RL 2001/83/EG wird als weiteres Tatbestandsmerkmal eines homöopathischen Arzneimittels festgehalten, dass es aus „Substanzen“, d. h. Stoffen, „hergestellt worden ist, die **homöopathische Ursubstanzen** genannt werden“. Hieraus und aus Art. 15 S. 1 RL 2001/83/EG wird deutlich, dass die „Ursubstanz“ dem Begriff Ausgangsstoff/Ausgangsmaterial¹⁶⁸ entspricht¹⁶⁹. Dieses weitere Tatbestandsmerkmal ist vor dem Hintergrund von Art. 14 I, 3. Gedankenstrich RL 2001/83/EG zu sehen, woraus sich u. a. ergibt, dass Arzneimittel mit einem Verdünnungsgrad (s. hierzu § 38 Rn. 3 und Rn. 26f.) von mehr als einem Teil pro Zehntausend der „Urtinktur“ nicht registriert werden können (zur auffälligen Inkonsistenz der Verwendung der Begriffe „Ursubstanz“ in Art. 1 Nr. 5 und Art. 15 1 RL 2001/83/EG einerseits und „Urtinktur“ in Art. 14 I, 3. Gedankenstrich andererseits s. § 39 Rn. 28). Es ist indessen zu beachten, dass auch nach der RL 2001/83/EG Arzneimittel, die einen tieferen Verdünnungsgrad aufweisen, homöopathische Arzneimittel sind (Art. 16 I und II) und auch als Urtinktur homöopathisches Arzneimittel sein können¹⁷⁰, wenngleich sie nicht dem besonderen vereinfachten Registrierungsverfahren unterliegen. Das in Art. 1 Nr. 5 RL 2001/83/EG zusätzlich enthaltene Tatbestandsmerkmal stellt demnach im Lichte der europäischen Systematik einen regulatorischen Fehlgriff dar. Bislang verkehrsfähige niedrig potenzierte Arzneimittel und als Urtinkturen verkehrsfähige Arzneimittel dürfen zudem auf der Grundlage des einzuräumenden Bestandsschutzes (§ 141 X) weiterhin als homöopathische Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden. Der Gesetzgeber hat damit mit Recht das bereits im Rahmen der RL für das Vorliegen eines homöopathischen Arzneimittels nicht konstitutive Tatbestandsmerkmal der Herstellung aus „homöopathischen Ursubstanzen“ nicht in Abs. 26 aufgenommen.

179 Es ist für das Vorliegen eines homöopathischen Arzneimittels nach dem AMG nicht ausschlaggebend, ob es aus **Stoffen hergestellt wird, die monographisch im Ph. Eur., im HAB oder in einem anderen offiziellen Arzneibuch eines EU-Mitgliedstaats beschrieben** sind. Auch Arzneimittel, die mit einer homöopathischen Verfahrenstechnik unter Verwendung von Stoffen hergestellt werden, die mangels einer Monographie in einem Arzneibuch nur in sog. Firmenmonographien beschrieben werden, sind homöopathische Arzneimittel¹⁷¹. Bei der Verwendung von in einem offiziellen Arzneibuch monographierten Stoffen muss die zur Registrierung erforderliche allgemeine Bekanntheit der einzelnen Wirkstoffe i. S. d. § 39 II Nr. 7a bejaht werden.

180 **b) Mehrere Wirkstoffe (S. 2).** § 4 XXVI 2 stellt klar, dass auch **Komplexmittel**, die mehrere Wirkstoffe enthalten, homöopathische Arzneimittel sind. Dem AMG kann damit keine Bevorzugung der einen oder anderen homöopathischen Ausrichtung entnommen werden¹⁷². Der Gesetzgeber hat den Begriff „Ursubstanz“ offenbar als Synonym für „Wirkstoff“ betrachtet¹⁷³. Infolge dieser weiten Begriffsbestimmung ist die Ursubstanz Ausgangsstoff (s. Rn. 178) und sie kann bei entsprechender Zweckbestimmung i. S. d. § 4 XIX zugleich Wirkstoff des homöopathischen Arzneimittels sein.

XXVI. Risiko (Abs. 27)

181 **1. Europarechtliche Vorgaben.** Nach **Art. 1 Nr. 28 RL 2001/83/EG** ist – für den Bereich der Humanarzneimittel – ein mit der Verwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten (erster Gedankenstrich) oder die öffentliche Gesundheit oder jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt (zweiter Gedankenstrich). **Art. 1 Nr. 18 RL 2001/82/EG** definiert für Tierarzneimittel die „Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier oder für die Umwelt“ als „jede Gefahr, die sich auf die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit des Tierarzneimittels bezieht“.

182 **2. Definition für Risiko.** Mit Abs. 27 wurde im Rahmen der 14. AMG-Novelle die Definition der Formulierung „**mit der Verwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko**“ neu aufgenommen. Die weitgehend¹⁷⁴ dem Wortlaut des Art. 1 Nr. 28 RL 2001/83/EG entsprechende Defini-

¹⁶⁸ Ausgangsstoff ist nach dem 2. Abschnitt, Ziff. 3.2.1.1 Buchst. b) der Arzneimittelprüfrichtlinien jedes Material, aus dem der Wirkstoff hergestellt oder extrahiert wird.

¹⁶⁹ Vgl. *Pannenbecker*, PharmR 2004, 181, 187.

¹⁷⁰ Zweifelnd *Schiefer*, Comparison of the requirement in the registration and marketing authorisation procedure of human homeopathic medicinal products within the EU with regard to specific requirements in Germany, Austria, the Netherlands and Switzerland as a Non-EU-country, Bonn, 2005, S. 13 f.

¹⁷¹ Vgl. 2. Abschnitt Punkt C. 2. der Allgemeinen Verwaltungsvorschriften zur Registrierung homöopathischer Arzneimittel vom 18. 12. 1992 (BAnz. S. 9704). Dies gilt nach dem 1. Abschnitt III i. V. m. dem 2. Abschnitt Ziff. 3.2 V der Arzneimittelprüfrichtlinien auch weiterhin.

¹⁷² Vgl. *Pannenbecker*, PharmR 2004, 181, 190 f.

¹⁷³ Vgl. § 10 IV 1 Nr. 1 und die Begründung zu § 39 II Nr. 5b in BT-Drucks. 15/5316, S. 41.

¹⁷⁴ Die RL verwendet die Formulierung „Verwendung eines Arzneimittels“, die nationale Regelung stellt hingegen auf die „Anwendung des Arzneimittels“ ab; inhaltliche Unterschiede dürften sich daraus nicht ergeben.