

**(13) Ausschuss für Gesundheit
und Soziale Sicherung
Ausschussdrucksache
0446
vom 26.01.04

15. Wahlperiode**

**Gemeinsame Stellungnahme
der Bundesärztekammer,
der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und
der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

(Stand: 22.01.2004)

zum

**Entwurf eines Zwölften Gesetzes
zur Änderung des Arzneimittelgesetzes**

(Bundestagsdrucksache 15/2109)

Zusammenfassung

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) begrüßen grundsätzlich die zügige Umsetzung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 06.11.2001 in nationales Recht, wie sie in der 12. Novelle des AMG vorgenommen wird.

Aus *ärztlicher Sicht* sind jedoch Bedenken insbesondere zu den folgenden Punkten angebracht, die im Text detaillierter ausgeführt werden:

1. Bewahrung des Arztvorbehaltes für die Durchführung von klinischen Prüfungen
2. Zugang auch für die verfasste Ärzteschaft (durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) zur Datenbank mit Fällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Europäischen Union (EudraVigilance)
3. Obligatorische Konsultation der Kommission „Somatische Gentherapie“ bei Gentransfer-Studien
4. Klarere Regelungen für die Umsetzung der Beschlüsse der Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (Zulassung von Arzneimitteln für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen)
5. Die Unterzeichner stellen fest, dass die EU-Richtlinie bei Kindern einen Gruppennutzen als ausreichend für die Durchführung einer Teilnahme an einer klinischen Prüfung vorsieht. Sie weisen aber auf den erheblichen ethischen Konflikt hin, der im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung an nicht einwilligungsfähigen Patienten besteht. Der Meinungsbildungsprozess zu dieser Problematik ist innerhalb der Ärzteschaft noch nicht abgeschlossen.
6. Die Unterzeichner BÄK, KBV und AkdÄ schließen sich ausdrücklich der Stellungnahme des *Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen* an. Auch hier wird vor allem um die Beibehaltung des Arztvorbehaltes gebeten. Des Weiteren wird auf die Notwendigkeit der Mitberatung der lokalen Ethik-Kommissionen vor Erstellung eines einzigen, bundesweit gültigen Votums bei Multicenterstudien hingewiesen.

Stellungnahme im Einzelnen

Zu Nr. 2e (§ 4 Abs. 13, Begriffsbestimmungen)

Es wird begrüßt, dass auf eine Definition des Begriffs „Wechselwirkungen“ entsprechend dem Vorschlag der AkdÄ verzichtet wurde und dass die Sätze 1 bis 3 nunmehr auch für alle aus Wechselwirkungen resultierenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen sinngemäß gelten.

Zu Wechselwirkungen: siehe auch zu Nr. 44

Zu Nr. 2h (§ 4 Abs. 25, Begriffsbestimmungen)

Die jetzige Begriffsbestimmung „Prüfer“ („Prüfer ist ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen¹ in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder eine andere Person, deren Beruf auf Grund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrung in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen² am Menschen qualifiziert“) ist verwirrend.

Unklar ist, welcher Beruf *außer* dem genannten Arztberuf *überhaupt* unter diese Begriffsbestimmung fallen könnte. Die Definition verlangt durch die „und“-Verknüpfung, dass *sowohl* wissenschaftliche Anforderungen *als auch* Erfahrung in der Patientenbetreuung Voraussetzung sind. Die reine Qualifikation als Wissenschaftler (z. B. Biologe, Pharmazeut, ...) ist somit nicht hinreichend, da diese Berufsgruppen nicht über Erfahrung in der Patientenbetreuung verfügen. Auch ist die reine Erfahrung in der Patientenbetreuung, über die beispielsweise das Pflegepersonal verfügt, nicht hinreichend, da hier keine wissenschaftliche und vor allem keine ärztliche Qualifikation gegeben ist. Logischerweise bleibt dann nur der Arztberuf übrig, als Prüfer qualifiziert zu sein. Der innere Widerspruch der jetzigen Formulierung ist nicht auflösbar.

Es wäre aus Sicht der BÄK, KBV und der AkdÄ nicht akzeptabel, die „und“-Verknüpfung in eine „oder“-Verknüpfung umzuwandeln, da dann beispielsweise auch Angehörige anderer Berufe im Gesundheitswesen Prüfer sein könnten. Gleichwohl bleibt die Forderung *sowohl* nach wissenschaftlicher Qualifikation *als auch* nach Erfahrung in der Patientenversorgung³ unverzichtbar.

Es wird vorgeschlagen, die Begriffsbestimmung in die folgende, abgekürzte Fassung umzuwandeln:

„Prüfer ist ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt.“

Zu Nr. 17d (§ 25, Zulassungskommission)

1.

In Absatz 6 Satz 4 wird vorgeschlagen, das Wort „Heilpraktiker“ zu streichen.

¹ müsste eigentlich heißen „beim Menschen“ oder „am Menschen“

² müsste eigentlich heißen „Forschung“

³ dieser Begriff ist im Übrigen geeigneter, als der Begriff „Patientenbetreuung“

Begründung: Heilpraktiker dürfen keine verschreibungspflichtigen Arzneimittel verschreiben, da hierfür die Approbation als Arzt Voraussetzung ist. Sie sind daher bei der Besetzung einer Zulassungskommission entbehrlich. Zudem müssen Sie für die Zulassung als Heilpraktiker keine Qualifikation nachweisen, ihnen fehlt daher auch die *Kompetenz*, in einer Zulassungskommission mitzuwirken.

2.

Es wird vorgeschlagen, Satz 5 zu streichen.

Begründung: Im Zeitalter der wissenschaftlich begründeten Heilkunde ist eine Unterteilung von Arzneimitteln nach ihren „jeweiligen Besonderheiten“⁴ nicht mehr haltbar. Es gibt lediglich Arzneimittel *mit gesicherter Wirkung* und Arzneimittel *ohne gesicherten Wirknachweis*.

3.

Es wird vorgeschlagen, Satz 6 umzuformulieren. Statt

„In die Zulassungskommission werden Sachverständige berufen, die auf den jeweiligen Anwendungsgebieten und in der jeweiligen Therapierichtung (Phytotherapie, Homöopathie, Anthroposophie) über wissenschaftliche Kenntnisse verfügen und praktische Erfahrung gesammelt haben.“

sollte es heißen

„In die Zulassungskommission werden Sachverständige berufen, die auf den jeweiligen Anwendungsgebieten über wissenschaftliche Kenntnisse verfügen und praktische Erfahrung gesammelt haben.“

Bei der Bewertung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels im Rahmen der Zulassung ist es unerheblich, ob dieses Arzneimittel aus einer „besonderen Therapierichtung“ [nach dem Verständnis einiger] kommt oder nicht. Die Abwägung, ob Wirksamkeit und Risiken in einem angemessenen Verhältnis stehen, um das Arzneimittel zuzulassen, soll nach allgemein anerkannten wissenschaftlichen Kriterien vorgenommen werden, die für *alle Arzneimittel gleich* sein sollen.

4.

Es wird vorgeschlagen, nach Satz 6 einen Satz 7 einzufügen:

„Dabei sind Vorschläge der wissenschaftlichen Fachgesellschaften für Klinische Pharmakologie und Biometrie besonders zu berücksichtigen.“

Begründung: Klinische Pharmakologen und Biometriker (auf dem Gebiet der Arzneimitteltherapie) sind bei der Anwendung von strengen wissenschaftlich begründbaren Prüfmethode bei der Beurteilung von Arzneimittelwirkungen und -risiken besonders ausgewiesen. Die Bundesregierung hat bereits in ihrem Projekt „Gesundheit 2000 – Förderung der Klinischen Pharmakologie“ auf die besondere Bedeutung dieses Faches für die Arzneimitteltherapie hingewiesen und den Ausbau der Klinischen Pharmakologie in den vergangenen Jahren bundesweit entsprechend gefördert. Eine Einbettung der Vertreter dieses Fachgebietes in das Arzneimittelgesetz wäre deshalb eine konsequente Fortführung dieses eingeschlagenen Weges. Biometriker bilden mit den von ihnen angewandten Methoden die Basis der naturwissenschaftlich begründbaren Medizin. Sie sind daher von besonderer Bedeutung bei der Entscheidungsfindung, ob ein neues Arzneimittel zuzulassen ist.

⁴ Gemeint ist im Gesetz die traditionelle Einteilung nach Phytotherapie, Homöopathie und Anthroposophie auf der einen Seite und „Schulmedizin“ auf der anderen Seite.

Zu Nr. 17e (§ 25 Absatz 7a, Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche)

Die Schaffung einer rechtlichen Grundlage für die bestehende Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche wird im Grundsatz begrüßt.

Der letzte Satz des neu eingefügten Absatzes 7a

„Die Kommission kann ferner zu Arzneimitteln, die nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen sind, den anerkannten Stand der Wissenschaft dafür feststellen, unter welchen Voraussetzungen diese Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden können.“

ist unbefriedigend. Er löst nicht die Zielvorgabe, zu erreichen, dass langfristig *alle* Arzneimittel bei *allen* Patienten (und damit auch bei Kindern und Jugendlichen) nur noch im Rahmen ihrer Zulassung verordnet werden (und damit das Problem des sog. Off-label-use gelöst würde). Eine gesetzliche Festschreibung der Kompetenz des Kommission, neben zulassungsrechtlichen Regelungen *auf einer zweiten Ebene* den Einsatz von Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassung bei Kindern und Jugendlichen eben doch zu legitimieren (weil wissenschaftlich festgestellt), setzt falsche Anreize. Der verschreibende Arzt könnte sich hinter der fachlichen Autorität der Empfehlungen der Kommission verstecken und weiterhin off-label verordnen und der pharmazeutische Unternehmer würde durch ein solches Ordnungsverhalten umso weniger Anreize sehen, eine Zulassung anzustreben.

Der Gesetzestext muss Formulierungen enthalten, die einen Weg vorzeichnen, nach dem Beschlüsse der Kommission in eine Zulassung einmünden. BÄK, KBV und der AkdÄ ist bewusst, dass Zulassungen nur auf Antrag erteilt werden und ein pharmazeutischer Unternehmer nicht zur Antragstellung gezwungen werden kann. Auf der anderen Seite muss aber vermieden werden, dass durch die Kommissionsarbeit Behandlungsstandards beschlossen werden, die in der Praxis nur den hergebrachten Off-label-use perpetuieren oder diesen noch verstärken. Das Bundesministerium wird aufgefordert, Lösungsvorschläge zu erarbeiten (z. B. in Form von Anreizen oder Auflagen für den pharmazeutischen Unternehmer), die eine Änderung europäischen Rechts nicht unbedingt erforderlich machen würden. Insbesondere aus Sicht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung stellt dieser Punkt eines der dringendsten Probleme dar, das im Rahmen der jetzigen AMG-Novelle geregelt werden muss.

Zu Nr. 22 (§ 33, Kostenerhebung Pharmakovigilanz)

BÄK und AkdÄ begrüßen grundsätzlich die Erhebung von Gebühren im Rahmen der Sammlung und Bewertung von Arzneimittelrisiken. Im Rahmen der Ministeriumsanhörung am 26.05.2003 wurden diese Pläne als pauschale Erhebung von Gebühren durch die Bundesoberbehörden bei den pharmazeutischen Unternehmern konkretisiert. Eine Erhebung bei meldenden Ärzten wurde durch das BMGS ausgeschlossen.

Es wird darum gebeten, dass die Gebühren anteilmäßig auch denjenigen Stellen zukommen, die sich neben den Bundesoberbehörden an der Sammlung und Bewertung von Arzneimittelrisiken beteiligen (Arzneimittelkommissionen der Heilberufe). Deshalb wird vorgeschlagen, diese Aufteilung auch im Gesetzestext vorzusehen.

zu Nr. 26 (§ 40, Allgemeine Voraussetzungen der klinischen Prüfung)

Die bisher gültige Fassung des AMG sieht unter § 40, Abs. 1, Nr. 4. vor, daß die klinische Prüfung von Arzneimitteln bei Menschen nur

„von einem Arzt geleitet wird [werden darf], der mindestens eine zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann.“

Der vorliegende Entwurf enthält einen solchen *Arztvorbehalt* nicht mehr. Stattdessen schreibt § 40, Abs. 1, Nr. 5. des Entwurfs vor, daß die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen nur durchgeführt werden darf, wenn und solange

„sie in einer geeigneten Einrichtung von einem angemessen qualifizierten Prüfer verantwortlich durchgeführt wird und die Leitung von einem Prüfer, Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung wahrgenommen wird, der eine mindestens zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann.“

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfehlen gemeinsam, den bisher gültigen *Arztvorbehalt* bei der klinischen Arzneimittelprüfung beizubehalten.

Begründung: Bei der Durchführung einer klinischen Prüfung sind zum Schutz des Probanden bzw. Patienten die Fähigkeit des Prüfers zur Diagnosestellung (d.h. Erkennung) und die Fähigkeit zur medizinische Behandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen besonders wichtig. Diese Befähigung ist *an den ärztlichen Beruf gebunden*. Mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, auch resultierend aus Wechselwirkungen, muss im Rahmen der klinischen Prüfungen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit gerechnet werden, da es sich in der Regel um neue Substanzen mit relativ unbekanntem Wirkungen und Nebenwirkungen handelt. Diese können von der beabsichtigten, klinisch zu prüfenden Hauptwirkung erheblich abweichen.

Zudem haben unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufig auch eine enge Beziehung zu der untersuchten Patientengruppe, da diese neben der zu behandelnden Krankheit Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen haben können. Deshalb ist eine Qualifikation für nur einen Teilbereich der Medizin oder für verwandte nicht-medizinische Bereiche unzureichend, um die Sicherheit der Probanden bzw. Patienten zu gewährleisten. Der Arzt ist zudem – anders als beispielsweise ein Naturwissenschaftler (Biologe, Pharmazeut, Molekularpharmakologe, Biometriker, ...) – durch berufs-ethische Aspekte des Arztberufs in einzigartiger Weise dem Wohl und der Sicherheit des Probanden bzw. Patienten verpflichtet.

In rechtlicher Hinsicht ist bedeutsam, dass viele Bestimmungen, die für die Durchführung von Humanversuchen relevant sind, in Deutschland im Rahmen des ärztlichen Berufsrechts geregelt sind, das für andere Berufe nicht gilt. Diese Besonderheit bedingt, dass es in Deutschland erforderlich ist, die Durchführung klinischer Arzneimittelstudien *unter Arztvorbehalt zu belassen*, um das hohe Schutzniveau für Patienten bzw. Probanden zu gewährleisten, das die GCP-Richtlinie der Europäischen Union erklärtermaßen intendiert.

BÄK und AkdÄ empfehlen daher, den Gesetzentwurf wie folgt zu ergänzen (§ 40, Abs. 1, Nr. 5):

*„ [...] sie in einer geeigneten Einrichtung von einem angemessen qualifizierten Prüfer verantwortlich durchgeführt wird und die Leitung von einem Prüfer, Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung wahrgenommen wird, der **Arzt ist und** eine mindestens zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann.“*

Zu Nr. 27 (§ 41, Besondere Voraussetzungen der klinischen Prüfung bei kranken Personen)

Die Unterzeichner stellen fest, dass die EU-Richtlinie bei Kindern einen Gruppennutzen als ausreichend für die Durchführung einer Teilnahme an einer klinischen Prüfung vorsieht. Damit soll erreicht werden, dass Kindern nicht mehr ein Therapiestandard vorenthalten wird (Wirksamkeitsnachweis, Unbedenklichkeit etc.), der Erwachsenen selbstverständlich gewährt wird.

Die Unterzeichner weisen aber auf den erheblichen ethischen Konflikt hin, der im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung an Kindern und Jugendlichen besteht. Der Meinungsbildungsprozess zu dieser Problematik ist innerhalb der Ärzteschaft noch nicht abgeschlossen. Die Zentrale Ethik-Kommission beabsichtigt dazu in naher Zukunft eine Stellungnahme abzugeben.

Zu Nr. 28 (§ 42, Somatische Gentherapie)

Der Gesetzesentwurf (Randnummer 28) sieht in § 42 Abs. 1 Satz 5 AMG-E die Mitbegutachtung von Arzneimittel-Studienanträgen durch sachverständige Institutionen vor. Bezogen auf Gentransfer-Arzneimittel stellt die amtliche Begründung bisher fest:

„So wird beispielsweise bei Gentransfer-Arzneimittel grundsätzlich die Anforderung eines Gutachtens der bei der Bundesärztekammer gebildeten Kommission Somatische Gentherapie angezeigt sein.“

Diese außerordentlich wichtige und zutreffende Feststellung des grundsätzlichen Erfordernisses einer obligatorischen Konsultation einer zentralen sachverständigen Stelle durch die zuständige Ethikkommission im Zusammenhang mit Gentransfer-Studien findet aus der Sicht der Bundesärztekammer keine adäquate Entsprechung im Gesetzesentwurf selbst. Denn er weist nur in sehr allgemeiner Form auf die Möglichkeit der Begutachtung von Ethik-Kommissionen durch Sachverständige hin (§ 42 Abs. 1 Satz 5 AMG-E).

In Deutschland hat sich seit 1997 eine de facto obligatorische Mitbegutachtung aller Studienanträge zu Gentransfer-Arzneimitteln durch die *Kommission Somatische Gentherapie* der Bundesärztekammer etabliert. Dies beruht auf den nicht sehr breit vorzufindenden Sachverständigen für eine solide Begutachtung im Zusammenhang mit gentherapeutischen Fragen. Die Bündelung dieses Sachverständigen wird von der *Kommission* konsequent erfüllt. Dies findet in Fachkreisen bundesweit und international Beachtung und Anerkennung.

Jüngste Beispiele einer auch „nachsorgekritischen“ Begutachtungspraxis bilden die Beratungen der *Kommission Somatische Gentherapie* zu klinischen Prüfungen unter Verwendung lebender retroviral modifizierter Zellen vor dem Hintergrund zweier schwerer Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei einer Gentherapiestudie zur Behandlung von Kindern, die an der erblichen Immunschwächekrankheit SCID-1 litten. Nicht zuletzt auf Anraten der *Kommission Somatische Gentherapie* wurden diese Studien vorübergehend ausgesetzt.

Mit der Kommission Somatische Gentherapie der Bundesärztekammer existiert ein bewährtes Beratungsgremium für die nach Landesrecht zuständigen Ethik-Kommissionen zum Schutz von Patienten und Probanden klinischer Studien vor Risiken beim klinischen Gentransfer. Dieses etablierte System zur Bündelung des Sachverständigen zu Fragen des Gentransfers sollte nicht ohne Grund aufgegeben werden. Im Interesse der Patientensicherheit einerseits wie auch hinsichtlich der Realisierung von Perspektiven für die Arzneimittelentwicklung andererseits ist es aus Sicht der Bundesärztekammer erforderlich, eine obligate zentrale fachliche Begutachtung gesetzlich zu bestimmen.

Es wird vorgeschlagen in § 42 Abs. 1 die folgende Formulierung aufzunehmen:

„Im Fall von klinischen Prüfungen mit Gentransfer-Arzneimitteln hat die zuständige Ethik-Kommission grundsätzlich eine für Fragen des Gentransfers besonders sachkundige zentrale Stelle zu konsultieren. Dieser Pflicht wird entsprochen, wenn die Kommission Somatische Gentherapie der Bundesärztekammer konsultiert wird.“

Für die Prüfung von Gentransfer-Arzneimitteln wäre eine Beratungsfrist von 90 Tagen, die sich bei Konsultation einer sachkundigen Stelle auf 180 Tage verlängert, einzuführen.

Zu Nr. 44 (§ 63b, Stufenplan, Dokumentations- und Meldepflichten)

1.

Nach dem im Rahmen der 12. Novelle unveränderten § 62 (Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken: Organisation) ist die Zusammenarbeit mit den Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe (und damit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) bei der Spontanerfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ausdrücklich im Gesetz genannt.

Der nationale Sonderfall der Zusammenarbeit von verfasster Ärzteschaft und Bundesoberbehörden im Bereich der Arzneimittelsicherheit, d.h. speziell der Spontanerfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, ist aus Sicht der Bundesärztekammer und der AkdÄ *in besonderem Maße schutzwürdig* und sollte deshalb *im Gesetz* in entsprechender Weise Berücksichtigung finden. In der Praxis besteht bereits eine entsprechende vertragliche Vereinbarungen zwischen der Bundesärztekammer und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, deren Ausweitung auf die Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut geplant ist.

Der Zugang zu der geplanten bzw. schon etablierten europaweiten Datenbank von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist für Einrichtungen der verfassten Ärzteschaft wie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft essentiell, um ihre Aufgaben für die Arzneimittelsicherheit in Deutschland weiterhin erfüllen zu können.

Es sollte daher nach dem neu gefassten § 63b ein § 63c mit der folgenden Formulierung eingefügt werden:

„Die Bundesoberbehörden sorgen für einen Zugang zu Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Sie gewähren der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft außerdem den Zugang zu der Datenbank mit Fällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Europäischen Union (EudraVigilance).“

2.

Auf die Meldepflicht von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die aus Wechselwirkungen resultieren, sollte explizit hingewiesen werden, da diese häufig nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgefasst werden. Pharmakologisch sind Wechselwirkungen in Verbindung mit anderen Mitteln auftretende Veränderungen der Blutkonzentration oder der Wirkungen des einen oder des anderen Wechselwirkungspartners, die ggf. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen können.

Es wird vorgeschlagen, in § 63b Abs. (1) hinter dem Wort „Nebenwirkungen“ einzufügen:
„,auch wenn sie aus Wechselwirkungen resultieren,“.

Köln, im Januar 2004

Bundesärztekammer

Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft