

**(13) Ausschuss für Gesundheit
und Soziale Sicherung
Ausschussdrucksache
0431
vom 21.01.04**

15. Wahlperiode

**Stellungnahme
der Fachgesellschaften und der Berufsverbände
für Kinder- und Jugendmedizin zum**

Entwurf eines 12. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes

Allgemeine Feststellung:

Die klinische Prüfung von Arzneimitteln an Kindern und Jugendlichen für Kinder und Jugendliche trägt wesentlich zum Wirksamkeitsnachweis und zur Verträglichkeitsevaluierung des angewandten Arzneimittels bei und ist für die Qualitätssicherung der Arzneimitteltherapie unerlässlich. Kindern dauerhaft einen solchen Therapiestandard, der Erwachsenen selbstverständlich gewährt wird, vorzuenthalten mit der Begründung, klinische Prüfungen seien wegen der mangelnden Einwilligungsfähigkeit a priori unethisch, ist eine Argumentation, bei der keine ausreichende Güterabwägung stattgefunden hat. Es muss sicher gestellt werden, dass Kinder weder durch die Behandlung mit ungeprüften Arzneimitteln gefährdet, noch in klinischen Prüfungen medizinisch oder ethisch unvertretbar belastet werden. Dieser übergeordneten Zielsetzung muss ein 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes gerecht werden.

Dies ist eine Gratwanderung und sicherlich keine leichte Aufgabe, wie wir aus der Entwicklung nach dem Contergan-Unfall in den 60er Jahren erfahren mussten. Ein über das Ziel hinausgehender, gut gemeinter Schutz des Einzelnen und zu hohe Auflagen in der Gesetzgebung hatten damals zur Folge, dass klinische Prüfung von Arzneimittel für Kinder und Jugendliche nicht mehr durchgeführt wurden mit der Folge, dass keine Arzneimittel für diese Patientengruppe (etwa 20 % der Gesamtbevölkerung in westlichen Ländern) zugelassen wurden, dass dadurch Kinder- und Jugendärzte gezwungen wurden, nicht zugelassene Arzneimittel einzusetzen und dass durch diese Verordnungspraxis – wie Studien aus England und Frankreich gezeigt haben – sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich die unerwarteten bzw. unerwünschten Arzneimittelwirkungen doppelt so häufig registriert werden.

Aus dieser vielschichtigen Ausgangssituation heraus sollten folgende Aspekte in der derzeitigen Vorlage für das Gesetz und seiner begleitenden Rechtsverordnung berücksichtigt, verbessert bzw. ergänzt werden:

1. Einrichtung einer unabhängigen Expertenkommission mit Clearing-Funktion für kinder- und jugendmedizinische Prüfpläne

Es wird empfohlen, eine länderübergreifende Expertenkommission mit hoher kinder- und jugendmedizinischer Expertise auf dem Gebiet der Medizin, Ethik, Entwicklungspsychopathologie und psychosozialen Problematik z. B. bei der Bundesärztekammer oder der Deutschen Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmedizin einzurichten. Das erforderliche Expertenwissen sollte einzelnen Prüfärzten, aber auch lokalen Ethikkommissionen, die möglicherweise nur im Ausnahmefall über diese qualifizierte kinder- und jugendmedizinische Expertise verfügen, auf Anforderung bundeseinheitlich zur Verfügung gestellt werden. Diese Kommission sollte bei Bedarf auch Schlichterfunktion übernehmen können. Ausschlaggebende Qualitätskriterien für die Mitglieder dieser Expertenkommission sollten ausschließlich kritische Expertise und Unabhängigkeit sein, d. h. eine gleichzeitige Industriebindung und Kommissionsmitgliedschaft schließen sich wegen des bestehenden Interessenkonflikts gegenseitig aus. Diese Kommission

sollte mit dazu beitragen, in dem außerordentlich sensiblen Bereich der klinischen Prüfung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen zu verhindern, dass diese zum Objekt finanzieller und/oder überzogener wissenschaftlicher Interessen werden (s. S. 31 im Gesetzesentwurf). Wesentlich erscheint uns auch in diesem Zusammenhang, darauf hinzuweisen, dass ein an der Prüfung bei Kindern und Jugendlichen teilnehmendes Prüfungsteam nicht nur pädagogisch, sondern vor allem im Umgang mit Minderjährigen erfahren ist.

2. Zulässigkeit des Gruppennutzens auch bei Diagnostica und prophylaktisch wirkenden Arzneimitteln

Bei therapeutisch eingesetzten Arzneimitteln ist die Einführung des bereits in der EU-Richtlinie vorgesehenen Gruppennutzens durch diese Gesetzesnovelle eine wesentliche Bereicherung. Der Gruppennutzen impliziert, dass das betreffende Kind in einer klinischen Prüfung zumindest der Gruppe der an einer bestimmten Erkrankung leidenden Personen angehören muss, für die das Arzneimittel einen therapeutischen Vorteil erwarten lässt. Ein direkter Individualnutzen muss nicht vorausgesetzt werden. Diese Verbesserung sollte auf die Prüfung von Arzneimitteln zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten durch Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen ausgedehnt werden, um so auch diagnostische Maßnahmen, die vor allem auch bei kranken Kindern eingesetzt werden müssen, und prophylaktisch wirkende Arzneimittel (z. B. Impfstoffe) in Bezug auf ein adäquates Nutzen/Risiko-Verhältnis prüfen zu können. Auch die Erhebung von Normalwerten (z. B. Biomarker) und funktionsdiagnostische Untersuchungen (z. B. EEG, EKG und Lungenfunktion) sind nur über den Gesichtspunkt des Gruppennutzens an sog. Normalkindern möglich. Die aus dem alten Gesetzestext wieder übernommene Trennung zwischen Erkennen und Verhüten von Krankheiten durch Arzneimittel einerseits und Behandlung von Krankheiten andererseits ist artifizuell. Sie entspricht auch nicht der Richtlinie 2001/20/EG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Studien mit Humanarzneimitteln, die mit der 12. AMG-Novelle in deutsches Recht umgesetzt werden muss, und in der in Artikel 4 „Minderjährige als Prüfungsteilnehmer“ keine Unterscheidung von diagnostisch, prophylaktisch oder therapeutisch einzusetzenden Arzneimittel vorgesehen ist.

3. Ausbau des Arzneimittelsicherheitssystems

Sinnvoll und absolut notwendig ist die beabsichtigte Intensivierung und der Ausbau des Arzneimittelsicherheitssystems (z. B. durch die Einrichtung von Pharmakovigilanzzentren), denn eine umfängliche und frühere Arzneimittelzulassung für Kinder und Jugendliche sollte begleitet sein von einer intensivierten und verlängerten Überwachung nach erfolgter Zulassung (Ausbau auch der Phase IV der Arzneimittelprüfung). Zusätzlich sollen aber auch beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Off-label-Anwendung dem BfArM oder einer Pharmakovigilanzstelle gemeldet werden.

4. Therapiebegleitende Untersuchungen außerhalb des AMG

Es wird dringend empfohlen, außer den klinischen Arzneimittelprüfungen einerseits und der nicht-interventionellen, retrospektiven epidemiologischen Prüfung, die nicht unter das AMG fällt, noch eine Zwischenstufe einzuführen: die therapiebegleitende Untersuchung, mit der es z. B. ermöglicht wird, aus sog. sparse samples (z. B. einzelne Blutproben von kleinstem Volumen, zum Teil weniger als ein Milliliter) populationspharmakokinetische Untersuchungen durchzuführen, die wichtige Informationen über Dosierung und Dosisintervall eines Arzneimittels ergeben können, ohne die Patienten in relevanter Weise zu belasten: Es handelt sich um einen Untersuchungstyp, der ausdrücklich in der ICH-Leitlinie E11 als eine sehr kindgerechte Verfahrensweise empfohlen wird. Sie sollte keinesfalls unter das neue AMG mit all seinen regulatorischen Auflagen fallen.

5. Machbarkeit von sog. Investigator-initiierten klinischen Prüfungen

Da jede klinische Prüfung bei Menschen, die dazu bestimmt ist, klinische und pharmakologische Wirkung von Arzneimitteln zu erforschen, dem AMG und der guten klinischen Praxis unterworfen sind, müssen auch die Investigator- und Fachgesellschafts-initiierten sog. Therapieoptimierungs- und indikationserweiternden Studien mit Gesundheitsrelevanz, aber ohne kommerzielle Zielsetzung mit deutlichem Mehraufwand und Kosten durchgeführt werden. Im Gegensatz zu den Mehrkosten bei den Behörden,

Pharmaunternehmen und den Ethikkommissionen wird dieser Aspekt in dieser Novellierung nicht angesprochen bzw. diskutiert. Es handelt sich hier fast immer um Arzneimittel, die bereits in den Verkehr gebracht worden sind (der compassionate use ist in diesem AMG nicht vorgesehen). Geht man davon aus, dass das Ergebnis solcher Studien nicht nur zu einer Verbesserung der Arzneimitteltherapie einer bestimmten Krankheit, sondern auch zu einer entsprechenden Kostenminderung führen wird, ist zu fordern, dass für diese prospektiv strukturierte Qualitätssicherung bei der in der Kinder- und Jugendmedizin weit verbreiteten Off-label-Anwendung die Kostenträger sich an der Finanzierung solcher Arzneimittelprüfung beteiligen sollten.

Des Weiteren sollte bei noch patentierten Arzneimitteln das pharmazeutische Unternehmen, das den Patentschutz erworben hat, Anreize erhalten, sich an diesen Studien zu beteiligen; bei nicht mehr patentierten Arzneimitteln sind öffentliche Mittel bzw. die Einrichtung einer Stiftung vorzusehen. Ein entsprechender detailliert ausgearbeiteter Gesetzentwurf zur Einrichtung einer Bundesstiftung wurde bereits frühzeitig in der Vorbereitung der 12. AMG-Novelle im Mai 2001 von der DGKJ beim Bundesministerium für Gesundheit vorgelegt. Sowohl „Incentives“ für Arzneimittelunternehmen zur Durchführung von Prüfungen für Kinder als auch die Einrichtung einer Stiftung bzw. Fonds werden zur Zeit auch in einer europäischen Verordnung (New Regulatory Actions on Medicines for Paediatric Use) in Erwägung gezogen. Sicherlich müssen aber unbedingt zusätzlich auch nationale Wege zur Finanzierung dieser Studien gesucht werden; so könnte sich die deutsche Lösung als eine konzertierte Aktion aus Stiftung, Incentives und Krankenkassen zugunsten der Kinderarzneimittelversorgung entwickeln.

Aber nicht nur die Kosten, sondern auch der Aufwand dieser nicht kommerziellen Investigator-initiierten Studien sollten unter dem Aspekt des Machbaren und Sinnvollen betrachtet werden. So sollte unbedingt nach Erleichterungen bei der Durchführung dieser Studien gesucht werden, ohne den Patientenschutz in irgendeiner Weise zu gefährden, entsprechend dem Entwurf des Bundesrats zu diesem Gesetz und entsprechend Absatz (14) der Begründung der Richtlinie 2001/20/EG über die Anwendung der guten klinischen Praxis, die der Richtlinie als Präambel vorangestellt ist.

6. Bessere Abgleichung des Gesetzesentwurfs mit der Rechtsverordnung

Der Entwurf der Rechtsverordnung ist nach der Überarbeitung des Referentenentwurfs nicht angepasst worden. Im Gesetzesentwurf wird an verschiedenen Stellen – so z. B. bei der Ethikkommission – auf die Rechtsverordnung verwiesen. Auch, wie oben bereits erwähnt, wird auf die Zusammensetzung der geplanten Kommission Arzneimittel für Kinder und Jugendliche beim BfArM nicht eingegangen, ebenso wie auf ihre unbedingte Einbindung bei der Zulassung von Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche und ihre Aufgabe bei der Beurteilung von nicht zugelassenen, aber wissenschaftlich überprüften Arzneimitteltherapien. Es wäre wünschenswert, wenn Dinge von dieser generellen Bedeutung im Gesetzestext selbst transparent geregelt werden.

Die hier aufgeführten Forderungen an die AMG-Novellierung und die Rechtsverordnung sind, trotz der Fortschritte in der deutschen Gesetzesvorlage für die Verbesserung der Off-label-Situation der Kinder und Jugendlichen, essentiell. Eine Befürwortung des Entwurfs dieser Gesetzesänderung durch die Fachgesellschaften und die Berufsverbände für Kinder- und Jugendmedizin ist von der Berücksichtigung der hier vorgeschlagenen Ergänzungen abhängig. Anderweitig ist zu befürchten, dass unter dem Stichwort der „Netto-Effekt“ sich durch gut gemeinte Überregulierung die Durchführbarkeit von Arzneimittelstudien bei Kindern und Jugendlichen wesentlich verschlechtert, was der ursprünglichen Intention zuwiderläuft.

Diese Stellungnahme wurde von folgenden Gesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Berufsverbänden der Kinder- und Jugendmedizin erarbeitet bzw. unterstützt:

- Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
- Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)
- Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (DGKJP)
- Berufsverband der Ärzte für Kinder und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Deutschland e. V. (BKJPP)
- Bundesarbeitsgemeinschaft der Leitenden Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie e. V. (BAG)

Die Koordination dieser Stellungnahme übernahm die Kommission für Arzneimittelsicherheit der DGKJ (Kommissionsvorsitzender Prof. Dr. H. W. Seyberth, Marburg)