

**(13) Ausschuss für Gesundheit
und Soziale Sicherung
Ausschussdrucksache
0443
vom 22.01.04**

15. Wahlperiode

Stellungnahme

**der
Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie
und Therapie e.V. (GKPharm)**

**zum
Gesetzentwurf der Bundesregierung für ein
Zwölftes Gesetz zur Änderung
des Arzneimittelgesetzes
(BTDRs. 15/2109 vom 01.12.2003)**

Zu Artikel 1, Nr. 2 h):

§ 4, Absatz 23 und 24: Definition der Begriffe Klinische Prüfung und Sponsor

Die folgende Stellungnahme bezieht sich auf den § 4, Absätze 23 und 24, worin die Klinische Prüfung und der Sponsor definiert werden. Im Falle sog. „Investigator initiated trials“, d.h. klinischen Prüfungen, die nicht durch die Industrie initiiert werden, ergeben sich aus den genannten Absätzen einige relevante Veränderungen, die dazu führen werden, dass wissenschaftliche Fragestellungen in Deutschland nicht mehr – oder nur noch unter erheblich erschwerten Bedingungen – beantwortet werden können.

Klinische Studien an gesunden Versuchspersonen und Patienten, die nicht für die Arzneimittelzulassung relevant sind

Zahlreiche, ganz überwiegend universitäre Forschungsprojekte, beschäftigen sich mit dem Einsatz von größtenteils körpereigenen, aber chemisch synthetisierten Substanzen, an Versuchspersonen. Diese Substanzen werden verabreicht, oftmals auch nur lokal begrenzt, und in Mengen, die ohne messbare Wirkung auf den gesamten Körper sind, um physiologische („normale“) Reaktionen des Organismus besser verstehen zu können und somit Therapieansätze für Patienten zu finden, bei denen diese „normale“ Regulation nicht stattfindet und der Körper entweder nicht, abgeschwächt oder überschießend reagiert. Der Einsatz dieser Substanzen (wie z.B. Adrenalin), die auch unter den Begriff Arzneimittel und somit das AMG fallen, dient also eigentlich nicht der Charakterisierung der Wirkweise der Substanz (*und schon gar nicht zum Zwecke der Zulassung*), sondern zur Erkennung körpereigener Funktionen. Häufig sind Arzneimittel sog. Antagonisten (Gegenspieler) von körpereigenen Substanzen. Letztere wiederum benötigt man in für den experimentellen Ansatz, um die Wirkweise und den Dosisbereich von potenziellen neuen Arzneimitteln besser abschätzen zu können. An der synthetisierten körpereigenen Substanz (dem Agonisten) besteht jedoch meist kein kommerzielles Interesse, da er nicht als Arzneimittel erwünscht oder geeignet ist. Diese Substanzen sind daher in der Mehrzahl nicht als zugelassene Arzneimittel erhältlich, sondern als „Laborchemikalie“. Dementsprechend liegen dem Anwender nicht diejenigen pharmakologischen und toxikologischen Daten vor, wie sie bei der klinischen Prüfung im Sinne eines IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) gefordert sind.

Die Untersuchungen mit solchen Substanzen wird nach der AMG Novelle unter AMG fallen, da sie (wie auch bisher) unter den Begriff Arzneimittel fallen:

AMG § 2, (1) Arzneimittel sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen,
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen zu lassen,
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen,
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Somit muss Good Clinical Practice (GCP-ICH) in vollem Umfang Anwendung finden. Für die pharmazeutische Industrie geht man davon aus, dass es durch die Novellierung zu einem erhöhten Aufwand kommt, der zu einem Kostenanstieg führt (Gesetzesentwurf, Drucksache 15/2109 vom 1.12.2003, E). Gleichermäßen wird es sich für klinische Forscher an Universitäten auswirken: es wird ein erheblicher administrativer Mehraufwand entstehen. Dies wird letztendlich dazu führen, dass zahlreiche Forschungsprojekte mit großem Erkenntnisgewinn, die bisher meist sehr hochrangig publiziert wurden, in Zukunft in Deutschland nicht mehr durchgeführt werden.

Was bedeutet die Umsetzung von ICH-GCP in vollem Umfang?

Die Mehrzahl der Klinischen Forscher an Universitäten verfügt nicht über eine personelle und finanzielle Ausstattung, um im „industriellen Umfang“, das heißt zeitnah, Unterlagen vorzubereiten, ein Monitoring oder Audit zu gewährleisten. Bei der Vorbereitung und Einreichung der Unterlagen wird es zu Verzögerungen und Nachfragen seitens der Ethik-Kommissionen und des BfArM kommen, so dass die Forschungsprojekte durch Nicht-Einhaltung von Fristen gefährdet sind.

Es ist schon jetzt abzusehen, dass für viele der o.g. Testsubstanzen umfangreiche IMPDs erstellt werden müssen, für deren Erstellung weder personelle noch finanzielle Ressourcen zur Verfügung stehen und zum großen Teil die den Universitäten zur Verfügung stehende Datenlage nicht den Anforderungen des BfArM (Pharmakologie, Toxikologie, insbes. tierexperimentelle Befunde) genügen wird – falls die gleichen Anforderungen gestellt werden wie bei der Zulassung von neuen Arzneimitteln. Für viele Stoffe - und hierzu gehören insbesondere auch körpereigene Stoffe - gibt es zwar jahrzehntelange Erfahrungen, jedoch keinen Grund dafür, Toxizitäts- oder Kinetikuntersuchungen durchzuführen, u.a. da kein Mensch ohne ihn auskommt und somit jeder Proband lebenslang bereits nebenwirkungsfrei damit exponiert ist.

Eine weitere Erschwernis solcher Untersuchungen ist auch, dass radioaktiv oder stabil markierte Stoffe für solche Untersuchungen verwendet werden müssten, da die bereits vorhandenen körpereigenen Mengen eine korrekte Erhebung solcher Daten anderenfalls verunmöglichen. Für andere Stoffe wiederum sind keine ausreichend sensitiven Messverfahren verfügbar, um den in geringsten Dosen verabreichten Wirkstoff überhaupt anschließend nachweisen zu können.

Schlussfolgerung:

Die Begutachtung der klinischen Prüfungen nach dem o.g. Muster durch die Ethik-Kommissionen als auch durch das BfArM muss dieser besonderen Situation Rechnung tragen. So müssen im Rahmen der Rechtsverordnung die Möglichkeit längerer Fristen für die Beantwortung von Nachfragen seitens der Behörde durch den einzelnen Forscher gegeben sein, der nicht die Infrastruktur einer pharmazeutischen Industrie zur Verfügung hat.

Ferner muss in den Ausführungsbestimmungen des BfArM eine Möglichkeit geschaffen werden, die vorgelegten IMPDS individuell zu prüfen und auch Erfahrungswerte an Menschen aus der publizierten Literatur als Ergänzung bzw. Ersatz für die geforderten Tierversuche (Toxikologie) zu akzeptieren. Es ist aus klinisch-pharmakologischer Sicht nicht nachvollziehbar, warum Untersuchungen, die mehr als Hundertfach komplikationsfrei durchgeführt wurden, nicht als Beleg für Unbedenklichkeit angesehen werden und stattdessen eventuell eine Ausweitung der Erkenntnis durch Tierversuche o.ä. gefordert wird. Ebenso wenig ist verständlich, warum für Substanzen, die in kleinsten Mengen d.h. ohne Wirkung am Gesamtorganismus - eingesetzt werden sollen, die gleichen Daten vorgelegt werden müssen, und warum für körpereigene Substanzen keine Lösung geplant ist, die dieser außerordentlichen Besonderheit gebührend Rechnung trägt.

Lösungsvorschlag: Festlegung der Ausführungsbestimmungen durch das BfArM erst nach einer Konferenz, bei welcher auch das BMBF beteiligt ist, und Experten die Möglichkeit der Stellungnahme geboten wird.

Wuppertal, den 21.1.2004

Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann
HELIOS Klinikum Wuppertal
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Universität Witten/Herdecke
Heusnerstr. 40
42283 Wuppertal

Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V. (GKPharm)
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Ivar Roots
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Charité
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin

**Zu Artikel 1, Nr. 28:
§ 42, Abs. 3**

Grundsätzlich ist die Umsetzung europäischen Rechts in das deutsche Arzneimittelgesetz aus Sicht der GKPharm zu begrüßen, wobei europaweit eine Vereinheitlichung der Durchführung von klinischen Studien gewährleistet werden kann.

Zu Artikel 1, Nr. 28:

§ 42, Abs. 3: Das Bundesministerium wird ermächtigt, durch Rechtsverordnungen mit Zustimmung des Bundesrates Regelungen zur Gewährleistung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung und der Erzielung dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand entsprechender Unterlagen zu treffen.

In der Begründung B, Besonderer Teil, zu Nummer 28 heißt es: .. In Bezug auf die hierbei einzureichenden Unterlagen kann die Rechtsverordnung beispielsweise auch vorgeben, **ob und wie Frauen und Männer in der geplanten klinischen Prüfung beteiligt werden.**

Angemessene Einbeziehung von Frauen in klinische Studien: medizinische und soziale Grundlagen

Der *Frauengesundheitsbericht* (Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend: Bericht zur gesundheitlichen Situation von Frauen in Deutschland, Schriftenreihe Band 209, ISBN 3-17-071755-0 bzw. Volltext auch unter www.bmfsfj.de) weist u.a. auf folgende Aspekte hin: Die Herz-Kreislauf-Krankheiten (HKK) machen bei Frauen 52,9% aller Todesursachen aus, bei den Männern nur 43,5%. In Deutschland ist ein Rückgang auch bei tödlichen und nichttödlichen Herzinfarkterkrankungen zu verzeichnen; er beträgt 2,3% pro Jahr bei den Männern, aber nur 0,7% bei den Frauen, insbesondere bei den jüngeren Frauen kam es zu einer Zunahme um 3,8% pro Jahr. *Der Bericht zeigt ein erhebliches Defizit an frauenspezifischen Daten in der Gesundheitsforschung auf*, hierunter zählen neben den soziomedizinischen Aspekten auch Forschungsdefizite bei der Arzneimittelforschung.

Angemessene Einbeziehung von Frauen in klinische Studien: Klinisch-pharmakologische Aspekte

In der Fachliteratur ist die Tatsache belegt, dass Arzneimittel bei Männern und Frauen unterschiedlich wirken können und z.T. unterschiedlich verstoffwechselt werden. Informationen zu diesen Unterschieden können im Rahmen der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nur dann auffallen, wenn Frauen überhaupt eingeschlossen sind bzw. in ausreichender Zahl eingeschlossen sind, um auf statistisch gesicherter Basis geschlechtsgetrennte Analysen zu ermöglichen. Von der US Zulassungsbehörde FDA wurde 1993 eine "Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs" entwickelt, da der Eindruck entstanden war, *dass der*

Entwicklungsprozess neuer Arzneistoffe keine ausreichende Information über Arzneimittel bei Frauen gewährleistet. Eine publizierte Analyse der bei der FDA eingereichten Daten zeigt auf, dass Frauen in der frühen Phase der Arzneimittelentwicklung zu ca. 25 % beteiligt sind, in den weiteren Phasen (Studien an Patienten mit der Zielerkrankung) scheinen Frauen adäquat repräsentiert zu sein. Die Detailbetrachtung (Abb. 1) lässt allerdings erkennen, dass selbst in den Zulassungsunterlagen häufig nicht ersichtlich war, ob weibliche oder männliche Patienten untersucht wurden (z.B. bei der Prüfung von Anästhetika war bei 80% der Patienten das Geschlecht unbekannt).

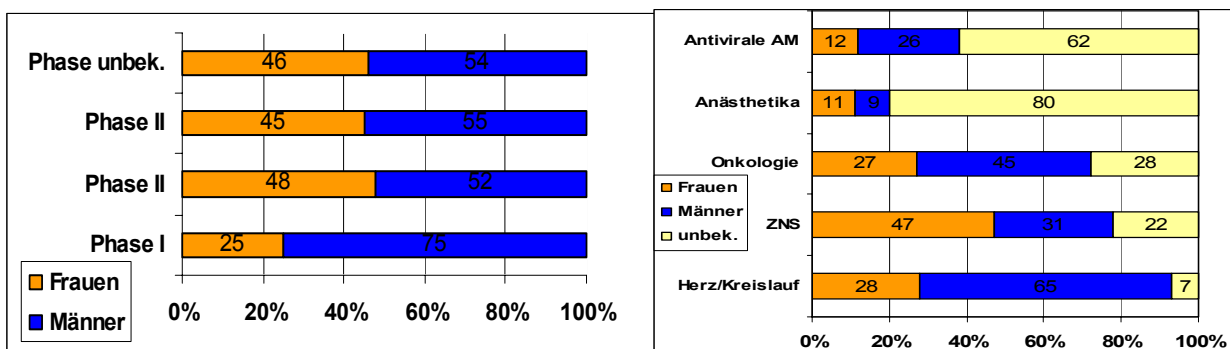


Abbildung 1: Analyse von 2.581 Studien der FDA mit n=334.551 PatientInnen (excl. Studien mit geschlechtsspezifischen Arzneimitteln wie z.B. Brustkrebs) von 1995 – 1999.

www.fda.gov/cder/reports/womens_health/women_clin_trials.htm

Eine frühzeitige Einbeziehung einer adäquaten Anzahl von Frauen in klinische Studien soll gewährleisten, dass ausreichend Daten über die Aufnahme und den Stoffwechsel neuer Medikamente bei Frauen vorhanden sind, um auch die Dosisabschätzung für weitere Studien an Patienten und Patientinnen zu ermöglichen. Da die direkten Beziehungen zwischen der Dosis, dem Blutspiegel und der Wirkung meist in der frühen Phase (Phase I) der Arzneimittelentwicklung stattfindet und hierbei Frauen (siehe oben) nur zu etwa einem Viertel beteiligt sind, gehen möglicherweise wertvolle Informationen verloren. Dies kann sich dann dahingehend auswirken, dass Frauen (bedingt durch niedrigeres Körpergewicht, anderen Stoffwechsel) Medikamente langsamer verstoffwechseln und häufiger an unerwünschten Arzneimittelwirkungen leiden. Aus internationalen Daten (z.B. UK) ist bekannt, dass Frauen in allen Altersstufen vermehrt von unerwünschten Arzneimittelwirkungen betroffen sind (s. Abb. 2). Für einige wenige Arzneimittel bzw. Typen unerwünschter Wirken ist mittlerweile auch der Wirkmechanismus aufgeklärt.

Rekurrierend auf den Frauengesundheitsbericht und die überhöhte Sterblichkeit bei Frauen fällt beispielsweise auf, dass Frauen in klinischen Prüfungen zur medikamentösen Behandlung des Herzinfarktes mit Blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln ein etwa doppelt so hohes Blutungsrisiko haben wie Männer.

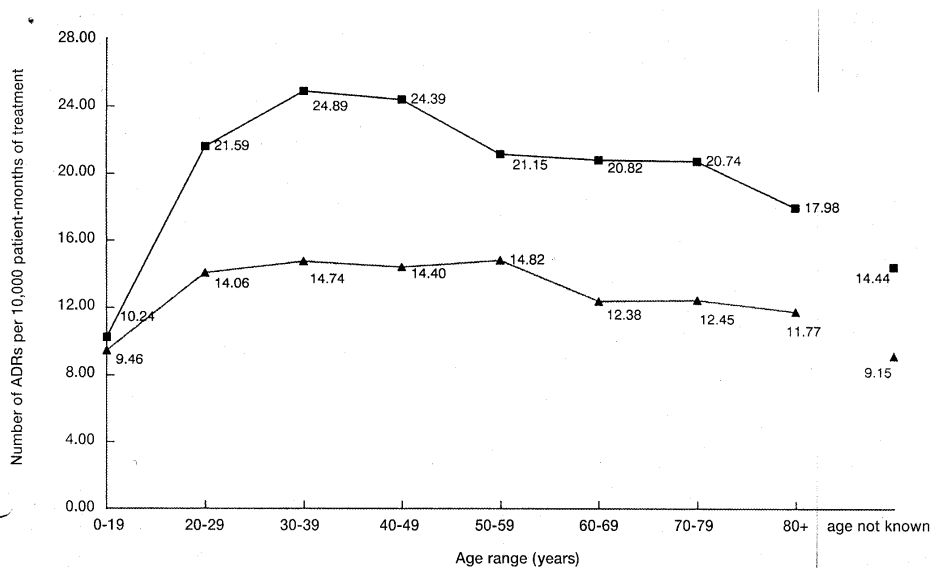


Figure 1 Age and sex specific incidence rates of suspected adverse drug reactions (ADRs) ■ female, ▲ male.

Abbildung 2: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen pro 10.000 Exponierte für 56 neu zugelassene Arzneimittel in UK (Martin RM et al, BJCP 1998).

Schlussfolgerung:

Aus den kurz dargelegten Beispielen und vielen weiteren, nicht aufgeführten, lässt sich erkennen, dass der Stoffwechsel von neuen Medikamenten und deren Wirkungsweise zu einem angemessenen Anteil auch bei Frauen untersucht werden muss, um eine nicht nur hinreichend sichere, sondern optimale und individualisierte Therapie zu gewährleisten. Allein aufgrund des deutlich niedrigeren Körpergewichtes wäre beispielsweise an niedrigere Dosierungen zu denken. Zweitens ist zu fordern, dass auch in die Studien zur Wirksamkeit in Hinblick auf Endpunkte, wie Sterblichkeit, Krankheitsprogredienz und Lebensqualität ausreichend Frauen eingeschlossen werden müssen, um auch hier adäquate Therapieoptionen zu untersuchen. Diese letzte Forderung betrifft nicht nur die sogenannten Phase III- und Phase IV-Studien der pharmazeutischen Industrie, sondern auch Studien, die durch öffentliche Fördergelder (aber mit Arzneimitteln) unterstützt werden. Der Begriff „angemessene Beteiligung“ ist näher zu definieren und muss in Rechtsverordnungen bzw. Ausführungsbestimmungen des BfArM definiert werden, wobei der statistischen Auswertung eine besondere Rolle zukommt.

Der Aspekt „angemessener Einschluss von Frauen in die klinische Prüfung“ ist im aktuellen Entwurf des AMG nicht vorgesehen. Lediglich in der Begründung wird darauf hingewiesen, dass die angemessene Einbeziehung von Frauen in klinische Prüfungen, insbesondere dann, wenn geschlechtssensible Arzneimittel zu prüfen sind, durch eine Rechtsverordnung geregelt werden soll. Entscheidend für diese Rechtsverordnung ist, dass sie konkret

formuliert wird und der Begriff geschlechtssensibler Arzneimittel (im Hinblick auf Stoffwechsel und Wirkung, wobei dies oftmals prospektiv nicht zu entscheiden ist) von unabhängigen Fachvertretern definiert werden kann. Ferner sollte die Einbeziehung von Frauen im Prüfplan, der sowohl der Ethik-Kommission als auch der Bundesoberbehörde zur Begutachtung vorgelegt wird, begründet werden. Ob und inwieweit Frauen in eine klinische Prüfung eingeschlossen werden sollen, muss demzufolge nicht nur von der Ethik-Kommission, sondern auch von der Bundesoberbehörde mit begutachtet werden, bevor dem Beginn einer jeweiligen klinischen Studie zugestimmt wird.

Wuppertal, den 20.1.2004

Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann, Mitglied der GKPharm
HELIOS Klinikum Wuppertal
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Universität Witten/Herdecke
Heusnerstr. 40
42283 Wuppertal

Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V. (GKPharm)
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Ivar Roots
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Charité
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin

Zu Artikel 1, Nr. 43:

§ 62, Satz 2: Einfügung der Wörter „nationale Pharmakovigilanzzentren“

Implementierung von Pharmakovigilanzzentren

In dem Entwurf eines 12. Gesetzes zur Änderung des AMG (Gesetzesentwurf, Drucksache 15/2109 vom 1.12.2003) wird in § 62, Satz 2 und an verschiedenen Stellen (u.B. unter Lösung (B) und Finanzielle Auswirkungen (D) auf „nationale Pharmakovigilanzzentren“ verwiesen.

Dies ist aus Sicht der GKPharm zu begrüßen und unterstützenswert.

Pharmakovigilanz

Arzneimittel werden zugelassen, nachdem sie i.d. Regel an maximal 3.000 selektierten Patienten geprüft wurden. Nach der Zulassung werden z.B. alte Menschen, Patienten mit zahlreichen Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen dem neuen Wirkstoff exponiert – dabei ist das Auftreten unbekannter Wechselwirkungen und Nebenwirkungen (UAWs) wahrscheinlich. Die gesundheitlichen Folgen von UAWs sind quantifizierbar:

- je nach Berechnung 8.000 bis 50.000 Tote (wobei letztere Zahl sicher zu hoch gegriffen ist) im Zusammenhang mit Arzneimitteln jährlich in Deutschland und
- ca. 5 % der Krankenhausaufnahmen beruhen nicht auf den Krankheiten an sich, sondern auf UAWs.

Grundlage für die Risikoerfassung in Deutschland ist die Spontanberichtserfassung (SBE), die

- erstens an „Under-reporting“ leidet (höchstens 5 % aller UAWs werden gemeldet),
- zweitens oftmals Berichte von mangelhafter Qualität liefert und
- drittens keine Inzidenzschätzung gestattet, d.h. wie viele UAWs pro 1.000 Exponierte treten auf und wie sieht ein Vergleich zu ähnlichen Arzneimitteln aus.

Die Beantwortung der letzten Frage wäre beispielsweise für Cerivastatin (Lipobay®) durchaus von Interesse gewesen, um zuverlässige Angaben zur Häufigkeit schwerer UAWs im Vergleich zu den anderen Cholesterinsenkern in Deutschland zu haben.

In anderen europäischen Ländern wurden z.T. unterschiedliche Systeme etabliert, um neben der SBE gezielte Fragestellungen zu bearbeiten. Bei unterschiedlichen Gesundheitssystemen sind nicht alle Systeme auch für Deutschland anwendbar, aufgrund der Gegebenheiten bietet sich daher für Deutschland in Ergänzung zur Spontanberichtserstattung ein regionalisiertes Erfassungssystem mit sog. Pharmakovigilanzzentren (PVZ) an.

Aufgaben und Ziele der PVZ:

- Erfassung und Bewertung von UAWs, lokale Ansprechpartner für meldende Ärzte (lt. einer Umfrage würden Ärzte mehr melden, wenn sie einen Ansprechpartner hätten und eine Beratung erhielten)
- Häufigkeitseinschätzungen für UAW in Korrelation mit den regionalen Verordnungsdaten
- Durchführung von epidemiologischen Untersuchungen bei konkreten Fragestellungen
- Weiterentwicklung von Methoden zur Erfassung von UAWs (z.B. Signalgenerierung anhand elektronischer Krankenakten)
- Unterstützung des BfArM

Eine Etablierung von ca. 10 nationalen Pharmakovigilanzzentren an den entsprechenden Krankenhäusern wäre ausreichend, um die unerwünschten Folgen der Arzneimittelanwendung an einer Bevölkerungsstichprobe von ca. 1 Mio Einwohner intensiv zu überwachen. So können auch seltene, aber u.U. tödliche UAWs entdeckt werden.

Daten aus dem im Rahmen eines derzeit vom BfArM geförderten Projektes („Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahmen führen“) zeigen, dass es möglich ist, die UAWs qualitätsgesichert zu erfassen und durch den regionalen Bezug mit Hilfe von Arzneimittelverkaufszahlen Häufigkeiten von UAWs zu quantifizieren und beispielsweise Arzneimittel aus einer Gruppe miteinander zu vergleichen. Ferner können Signale für neue, bisher unbekannte UAWs schneller generiert werden, wie z.B. im ebenfalls vom BfArM geförderten Projekt: „Berliner Fall-Kontroll-Surveillance seltener, schwerer Arzneimittel-induzierter Bluterkrankungen“.

In den bisher geförderten Modellzentren wurde ein für Deutschland einmaliges Know-how aufgebaut, das nach dem Ablauf der Projektförderung verloren ginge. Wichtig für diese Zentren ist eine Kontinuität der Arbeit, um auf Dauer für Deutschland ein zusätzliches Instrument im Bereich der Arzneimittelsicherheit zu garantieren. Insoweit begrüßt es die GKPharm ausdrücklich die in der Begründung zu § 62 formulierte Absicht, das bisherige Know-how auf Dauer zu nutzen und gezielt auszubauen. In diesem Zusammenhang ist auch die Industrie-Unabhängigkeit dieser Pharmakovigilanzzentren zu betonen.

Konsequenzen für das Gesundheitswesen:

Pharmakovigilanzzentren können einen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit leisten, durch schnellere Risikoabschätzung können gesundheitliche Schäden und deren Kosten vermieden werden.

Der Auf- und Ausbau von nationalen Pharmakovigilanzzentren ist daher zu befürworten. Die Vorgaben zu Struktur und Aufgaben der PVZ; deren Anbindung und Zusammenarbeit mit BfArM, PEI und andere Institutionen, die im Bereich der Arzneimittelsicherheit tätig sind (z.B. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft), sind in der Folge näher zu definieren.

Wuppertal, den 20.1.2004

Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann
HELIOS Klinikum Wuppertal
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Universität Witten/Herdecke
Heusnerstr. 40
42283 Wuppertal

Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V. (GKPharm)
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Ivar Roots
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Charité
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin