

**(13) Ausschuss für Gesundheit  
und Soziale Sicherung  
Ausschussdrucksache  
0868(13)  
vom 04.05.05**

**15. Wahlperiode**

## **Stellungnahme**

**zur  
Anhörung des Ausschusses für  
Gesundheit und Soziale Sicherung  
des Deutschen Bundestages  
zum  
Entwurf eines Vierzehnten Gesetzes  
zur Änderung  
des Arzneimittelgesetzes**

**- BT-Drs. 15/5316 -**

Berlin, 4. Mai 2005

**§ 10 Absatz 1 Nr. 7:**

Neu gefordert wird im Zusammenhang mit der bisher schon vorgesehenen Angabe der Art der Anwendung, dass „Raum für die Angabe der verschriebenen Dosierung vorzusehen“ sei.

Hier sollte - um von vornherein unnötige Auseinandersetzungen zwischen Antragsteller und Zulassungsbehörde etc. zu vermeiden - durch eine Ergänzung klargestellt werden, dass dieser Raum nicht gesondert zu kennzeichnen ist.

Praxis ist schließlich, dass Arzneimittel in Deutschland im Allgemeinen ohne eine Dosierungsangabe auf dem Rezept verordnet werden. Außer bei Mustern, bei denen der Arzt dann entsprechende Angaben direkt auf der Packung vor Abgabe an den Patienten ergänzen könnte, kann deshalb der Apotheker die „verschriebene Dosierung“ gar nicht kennen - und im Regelfall - folglich höchstens eine Standarddosierung angeben. Diese trüge dann - anders als die im Beipackzettel erscheinende, nicht einmal mehr die Einschränkung „soweit vom Arzt nichts anderes verordnet“. Gerade durch die offensichtliche individuelle Handlung des Apothekers bei Angabe der individuellen Dosierung auf der Packung, könnte die dortige Angabe den Patienten aber vielleicht sogar relevanter erscheinen, als die ärztlich verordnete.

In vielen Fällen würde die vom Apotheker dann wohl gewählte übliche Dosierung noch dazu von der vom pharmazeutischen Unternehmer aufgrund der Zulassung vorgegebenen Standarddosis abweichen - vor allem dann, wenn aufgrund der fehlenden Harmonisierung der Zulassungen von wirkstoff-, wirkstärke- und darreichungsformgleichen Arzneimitteln die für den Wirkstoff und die Wirkstärke relevanten Anwendungsgebiete und damit die eigentlichen Standarddosierungen in der Zulassung fehlen. Beispiele hierfür sind Haloperidol und Hydrochlorothiazid :

zum Beispiel:

Wirkstoff Haloperidol (Wirkstärke 1 mg pro Tablette)

	amtlich zugelassene Anwendungsgebiete	Dosierung pro Tag in der Packungsbeilage
Arzneimittel 1	akute psychotische Syndrome ( wahn. Halluzinationen)	5 - 10 mg
	akute delirante und andere exogen-psychotische Syndrome	1 - 2 mg
	maniforme Syndrome psychomotorische Erregungszustände	5 - 10 mg
	dyskinetische Syndrome und Tic-Erkrankungen	1 mg
	zur Kombinationsbehandlung bei der Behandlung von chronischen oder schweren Schmerzen	1 - 5 mg
	Erbrechen	1 - 3 mg
	nichtpsychotische Angstsyndrome, Stottern, Autismus	0,5 - 2 mg
Arzneimittel 2	akute psychotische Syndrome ( wahn. Halluzinationen)	5 - 10 mg
	akute delirante und andere exogen-psychotische Syndrome.	1 - 2 mg
	psychosomatische Erregungszustände	5 -10 mg

zugelassene Anwendungsgebiete und Dosierungsanleitungen unterschiedlicher Haloperidol-haltiger Fertigarzneimittel auf dem Markt

zum Beispiel:

Wirkstoff Hydrochlorothiazid (Wirkstärke 25 mg pro Tablette)

	amtlich zugelassene Anwendungsgebiete	Dosierungsanleitung in der Packungsbeilage
Arzneimittel 1	Ödeme	1 x 25 mg
Arzneimittel 2	Hypertonie	1 x 12,5 mg
	Ödeme	1 x 25 mg

Unterschiedliche zugelassene Anwendungspatente und Dosierungsanleitungen verschiedener Hydrochlorothiazid-haltige Fertigarzneimittel auf dem Markt

Was schreibt der Apotheker auf die Packung?

Ist ein extra dafür gekennzeichnete Raum auf der Packung vorgesehen, wird u. U. eine Erwartungshaltung bei Patient oder Apotheker bestehen, diesen auch füllen zu müssen - mit allen möglichen daraus resultierenden Problemen.

Es sollte deshalb dem pharmazeutischen Unternehmer überlassen bleiben, ob er einfach nur „Raum“ lässt oder diesen durch zusätzliche Hinweise (z.B. „Dosierung“, Linierung, einen Kasten o. ä.) besonders zum Füllen hervorhebt.

**Wir schlagen deshalb vor, § 10 Absatz 1 Nr. 7 wie folgt zu fassen:**

**„7. Die Art der Anwendung; es ist Raum für die Angabe der verschriebenen Dosierungen vorzusehen, dieser muss als solcher nicht gekennzeichnet sein.“**

### **§ 22 Absatz 2:**

Es werden zusätzliche Anstrengungen der pharmazeutischen Unternehmer hinsichtlich der Pharmakovigilanz gefordert. Wünschenswert wäre hier eine Differenzierung oder zumindest eine in der Praxis differenzierte Forderungspolitik der Behörde: Pharmakovigilanz- und Risikomanagementsysteme haben ihre Berechtigung bei neuen Substanzen mit dem bei diesen noch unbekanntem Risiken. Für Generika dürfte sich kein Erfordernis ergeben, über die in den Qualitätssicherungssystemen der Unternehmen ohnehin vorhandenen Prozedere hinauszugehen.

### **§ 25:**

#### **Arzneimitteltherapie für Kinder und Jugendliche sicherer machen**

**Der Deutsche Generikaverband sieht es als unverantwortlichen Missstand**, dass die Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen häufig als eine Behandlung außerhalb der arzneimittelrechtlichen Zulassung der einzelnen Arzneimittel durchgeführt werden muss und somit die Pharmakotherapie in der Pädiatrie und Kinder- und Jugendpsychiatrie nur unzureichend abgesichert ist.

**Der Deutsche Generikaverband begrüßt deshalb die Schaffung der „Kinderkommission“ als Schritt in die richtige Richtung**, die Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen sicherer zu machen.

#### **1. Warum ist die Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen unsicher?**

Die Ärzte sind zum so genannten Off-Label-Use gezwungen: Entsprechende Anwendungsgebiete und insbesondere auch Dosierungsanleitungen für Kinder finden sich nicht in der Packungsbeilage, dafür aber häufig die Angabe „Kinder“ unter „Gegenanzeigen“ – obwohl fachlich falsch.

#### **2. Was muss zur Verbesserung der Situation getan werden?**

Der Off-Label-Use muß reduziert werden. Dafür müssen arzneimittelrechtlichen Zulassungen der Arzneimittel auf Basis vorhandener oder neu zu erhebender Daten erweitert werden.

**Konsequente Umsetzung des vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnisstandes für die bestehenden Zulassungen bei bekannten Stoffen würde einen großen Teil des Problems (nach Zahlen der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie ungefähr ein Viertel!) bereits lösen, ohne dass neue Studien bzw. weitere Anreizsysteme für Studien o. ä. überhaupt erforderlich wären.**

Der Deutsche Generikaverband begrüßt deshalb die Einrichtung der Zulassungskommission mit klinischem Schwerpunkt, die auch vorhandene,

wissenschaftliche Erkenntnisse aufbereiten soll, damit auch auf Basis dieser Aufbereitung die pharmazeutischen Unternehmen für die Zulassungen dann die entsprechende Erweiterung zur Verringerung des Off-Label-Uses beantragen können.

**Es muss aber dann sichergestellt werden, dass die Zulassungsbehörde die Zulassungserweiterung auf Basis dieser unabhängigen, fachlichen Expertise auch zulässt.**

Zwar steht schon das geltende Arzneimittelgesetz dem nicht im Wege: Das mit Begründung versehene Aufbereitungsergebnis der Expertenkommission muss von der Zulassungsbehörde als „anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial“ gemäß § 22 Abs. 3 AMG anerkannt und die Zulassungsverlängerung gemäß § 29 Abs. 2a AMG akzeptiert werden.

Die Realität ist zur Zeit aber leider die, dass das BfArM selbst der Erweiterung bestehender Arzneimittelzulassungen um Kinder-Indikationen (z.B. Autismus) und entsprechende Dosierungsanleitungen ablehnt, selbst wenn diese bereits Bestandteil der amtlichen Muster- und Gebrauchs- und Fachinformationstexte sind – wenn das Vorhandensein genügend aussagekräftiger Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern völlig unstrittig ist und bereits amtlich positiv entschieden wurde.

**Das Problem ist der Off-Label-Use. Dieses wird nur kleiner, wenn sich die Labels auch wirklich ändern!**

**Nutzung vorhandener und Sammlung neuer Daten kann nur dann zu einer Verbesserung der Situation und zu einer Verbesserung der Arzneimitteltherapie bei Kindern beitragen, wenn sich die gesammelten oder die gewonnenen Erkenntnisse, d. h. die Daten aus Literatur oder klinischen Prüfungen an Kindern, anschließend auch wirklich in der Zulassung des Einzelarzneimittels wieder finden.** Wenn dies nicht über Standardzulassungen – wofür wir wegen der Verwaltungsvereinfachung auf Industrie- und Behördenseite im maximal möglichen Umfang plädieren – geschehen soll oder kann, dann wäre es unabdingbar, dass das BfArM Indikationserweiterungen auf Kinder etc. gemäß den ja durchaus bestehenden Möglichkeiten des § 29 AMG auch zulässt.

**Wir schlagen deshalb vor, § 25 Abs. 7a wie folgt zu ergänzen:**

**„Anschließend formuliert die Bundesoberbehörde zu diesem Arzneimittel in Umsetzung des von der Kommission festgeschriebenen anerkannten Standes der Wissenschaft umgehend Zulassungstexte zu Gebrauchs- und Fachinformationen gemäß §§ 11 und 11a. Der Inhaber der Zulassung eines Arzneimittels mit gleichem Wirkstoff, gleicher Wirkstärke und vergleichbarer Darreichungsform kann diese Texte wörtlich für diese Zulassung nutzen und das Arzneimittel damit an den geänderten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anpassen. Die Übernahme des amtlichen Textes ist der Bundesoberbehörde anzuzeigen ohne dass es einer Zustimmung bedarf.“**

**§ 29:**

**Harmonisierung der Zulassungen**

Ein zunehmendes Problem - und auch bei Erwachsenen kein Beitrag zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit, sondern ein Beitrag zur Erhöhung der Unsicherheit - sind die Indikationsunterschiede zwischen Original und Generikum, aber auch zwischen den Generika untereinander:

Dass es Unterschiede in den Anwendungsgebieten in der Packungsbeilage geben soll, hört sich zunächst vielleicht wenig spektakulär an, ist es aber! Natürlich verunsichert es den Patienten, wenn er seine Erkrankung, gegen die er das Arzneimittel verordnet bekommen hat, nicht in der Packungsbeilage findet. Es kann aber noch schlimmer kommen: Wie die folgenden Beispiele zeigen, kann dann auch seine spezifische Dosierungsanleitung fehlen. Das BfArM erlaubt es nämlich nicht, Dosierungsanleitungen aus den Mustertexten zu übernehmen, die zu Anwendungsgebieten gehören, die sich im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ nicht wiederfinden.

Deshalb können die Dosierungen um das 10-fache von dem abweichen, was sich der Arzt für seinen Patienten gedacht hat (z.B. Haloperidol). Ein anderes Beispiel ist Hydrochlorothiazid [HCT] (Abweichung 100 %).

Außerdem erschweren diese Unterschiede in den Texten den Einsatz von Generika durch Erstattungsprobleme (Bundessozialgerichtsurteil zum Off-Label-Use etc.)

Die Unterschiede in den zugelassenen Anwendungsgebieten bestehen aus folgenden Gründen:

**Indikationsunterschiede**

**1. Unterschiede Original / Generika**

Ein Beispiel für solche Indikationsunterschiede ist das Omeprazol.

Zunächst wurde lediglich das Original auch für die Eradikationstherapie des Helicobacter pylori zugelassen.

Dieses Beispiel zeigt aber auch, wie künstlich solche Indikationsunterschiede im allgemeinen eigentlich sind: Eradikationstherapie eines Helicobacter pylori wird durchgeführt bei Magengeschwüren. Genau für Magengeschwüre sind aber auch die Generika sämtlichst ohnehin zugelassen.

Zwar wird in der Packungsbeilage der Generika dann nicht die Kombinationstherapie explizit als zugelassenes Anwendungsgebiet angesprochen, bei den anderen in Kombination eingesetzten Arzneimitteln (den Antibiotika) aber ohnehin auch nicht.

Ein anderes Beispiel für unnötige Unterschiede in der Formulierung der Anwendungsgebiete auch durch die Zulassungsbehörde ist das als Milzbrandmittel populär gewordene Ciprofloxacin.

Alle Generika sind selbstverständlich genau wie das Original zur Bekämpfung des gleichen Keimspektrums – also auch zur Milzbrandbehandlung geeignet – nur das Original hat aber vom BfArM eine entsprechende Bemerkung in seine Indikationen aufgenommen bekommen, wobei dann der Eindruck entstand, nur dieses Original sei zur Milzbrandtherapie geeignet.

Der Hinweis auf den Keim war aber in den Anwendungsgebieten überflüssig, denn nach wie vor heißt es beim Original und den Generika: Anwendungsgebiete sind „Infektionen, die durch Ciprofloxacin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden“. Das schließt selbstverständlich ohnehin auch Milzbranderreger ein und zwar bei Original und Generika.

## **2. Indikationsunterschiede zwischen den Generika**

Aber auch zwischen den Generika gibt es erhebliche Indikationsunterschiede.

Das hat vorwiegend den Grund, dass die Zulassungen zu verschiedenen Zeitpunkten jeweils basierend auf Originaltexten mit anderem Stand oder auf zeitlich anderen Mustertextversionen erteilt wurden.

Anschließend wurde dann - und zwar spätestens zur Verlängerung der Zulassung – jeweils der aktuelle Mustertext zur Auflage gemacht (Begründung des BfArM: Transparenz und Wortgleichheit). Der Antragsteller wird aber regelmäßig gehindert, auch Indikationen und Dosierungsanleitungen an den aktuellen Stand anzupassen. Dies hatte zur Folge, dass die meisten Antragsteller, um sich nicht dem Vorwurf des Inverkehrbringens ohne Zulassung auszusetzen, von sich aus überhaupt keine Veränderungen in den Anwendungsgebieten und Dosierungen vorgenommen haben und das, obwohl eigentlich die Auflage nach § 28 AMG, mit der die Verlängerung verbunden wurde, lautete, den Mustertext insgesamt zu übernehmen. Gerade die Anwendungsgebiete bleiben so im Regelfall aber bei Generika von der Aktualisierung ausgenommen auf jeweils altem – und jeweils von Generikum zu Generikum unterschiedlichem – Stand.

So entstand dann das, was heute zu beobachten ist: Das genaue Gegenteil von Transparenz und Wortgleichheit. Natürlich führt das auch das Instrument der Mustertexte in Sachen Arzneimittelsicherheit ad absurdum, letztlich aber auch in Sachen Verwaltungsvereinfachung auf Antragsteller- und Behördenseite, denn wenn letztendlich wichtige Passagen der Texte wieder auseinander laufen, entsteht natürlich auch ein vermeidbarer Prüf- und Überarbeitungsaufwand auf beiden Seiten.

Niemand – auch der Deutsche Generikaverband nicht – möchte Indikationen und Dosierungen in die Zulassungen von Arzneimitteln übernehmen, wenn diese nicht entsprechend geprüft und nicht durch ausreichende Belege gesichert sind. Aber wenn diese Bedingungen erfüllt sind, also wenn selbst schon die BfArM-Mustertexte entsprechend geändert sind, muss u. E. eine Erweiterung durchgeführt werden.

So vermeidet man auch völlig unnötigen Off-Label-Use.

Das BfArM war bisher regelmäßig bestrebt, Zulassungen nur minimal statt maximal zu erweitern. Obwohl der eigene Anspruch - Stichworte: Transparenz und Wortgleichheit in den Texten - eigentlich genau andersherum sein müsste, wird immer nur die minimale Anpassung gesucht.

Solche Text-Differenzen werden massiv zum Anlass genommen, eine Nichtaustauschbarkeit des Originals durch Generika herbeizuführen.

Eine andere Verwaltungspraxis sei – obwohl man inhaltlich natürlich folgen könne – aufgrund der bestehenden Rechtslage bedauerlicherweise nicht möglich, verlautete aus dem BfArM.

**Dann sollte aus Sicht der Generikaindustrie die Gelegenheit der AMG-Novelle aber auch genutzt werden, unstrittig Sinnvolles, rechtlich unstrittig möglich zu machen.**

§ 28 Abs. 2 Pkt. 3 in der bisherigen Fassung gibt der Bundesoberbehörde die Möglichkeit für die Gebrauchs- und Fachinformation nach §§ 11 und 11a vorzuschreiben, dass ein einheitlicher Wortlaut verwendet wird (Stichwort „Mustertexte“). Aus den dort genannten Gründen, nämlich der Arzneimittelsicherheit, der Transparenz und der rationellen Arbeitsweise sollte klargestellt werden, dass sich das auf die ganze Gebrauchs- und Fachinformation bezieht.

**Wir schlagen deshalb vor, § 28 Abs. 2 wie folgt zu ergänzen:**

**„Wenn die Bundesoberbehörde zu einem Wirkstoff in einer bestimmten Wirkstärke und Darreichungsform Texte nach §§ 11 und 11a mit einheitlichem Wortlaut angeordnet hat, kann der Inhaber der Zulassung eines Arzneimittels mit gleichem Wirkstoff, gleicher Wirkstärke und vergleichbarer Darreichungsform die Angaben nach §§ 11 und 11a übernehmen. Die Übernahme ist der Bundesoberbehörde anzuzeigen ohne dass es einer Zustimmung bedarf.“**

**Gerade um Arzneimittelsicherheitsdefizite und Intransparenz beim Austausch der Arzneimittel zu vermeiden, waren Mustertexte ja einmal eingeführt worden und sind genau aus diesen Gründen sicher auch eine für Antragsteller- und Behördenseite sowie für die Patienten äußerst sinnvolle Einrichtung. Optimalen Nutzen kann man aus ihnen aber erst ziehen, wenn sie möglichst weitgehend für alle Arzneimittel analog angewandt werden – und dazu gehören eben auch die Anwendungsgebiete und Dosierungsanleitungen.**

#### **§ 29 Absatz 2a:**

Darüber hinaus halten wir es für erforderlich - allein schon, um auch dem Originalhersteller die Möglichkeit zur Zulassungserweiterung mit der Folge der Verlängerung des Unterlagenverwertungsschutzes in möglichst allen Fällen zu geben und damit den durch seine Forschungsaufwendungen erreichten therapeutischen Fortschritt, den Patienten auch möglichst einfach zugute kommen zu lassen -, § 29 Absatz 2a zu ändern.

**Der Deutsche Generikaverband schlägt vor, § 29 Absatz 2a wie folgt zu fassen:**

**„(2a) Eine Änderung**

**1. der Angaben nach den §§ 10, 11 und 11a über die Dosierung, die Art und die Dauer der Anwendung, die Anwendungsgebiete, soweit es sich nicht um die Zufügung einer oder Veränderung in eine Indikation handelt, *die keinen bedeutenden klinischen Nutzen im Vergleich zu bestehenden Therapien bedeutet oder für Generika gemäß § 24b, die nicht bereits Teil der amtlichen Zulassung des Referenzarzneimittels ist, ...“***

Vor dem Hintergrund der auch der EU-Richtlinie zugrunde liegenden gesetzgeberischen Intention, dass sich bioäquivalente Arzneimittel in ihren Eigenschaften nicht unterscheiden können, ist es erforderlich, diesen Arzneimitteln auch nach der ersten Zulassungserteilung die Möglichkeit geben, der Entwicklung der Zulassung des Referenzarzneimittels in allen Punkten zu folgen.



Alles andere läuft der Grundidee der Generika entgegen. Alles andere bringt Anwendungssicherheitsverlust für die Patienten, denen adäquate Dosierungsanleitungen etc. vorenthalten werden. Alles andere bringt wegen des zusätzlichen Einzelprüfaufwandes erheblichen unnötigen Verwaltungsaufwand auf Antragsteller- und vor allem auch auf Behördenseite. Alles andere behindert durch Intransparenz Wettbewerb. Alles andere geht damit zu Lasten der Sicherheit der Patienten. Alles andere geht damit gleichzeitig wirtschaftlich zu Lasten der Patienten und Versicherten. Alles andere bringt sinnlose Bürokratie.

Berlin, 4. Mai 2005

Deutscher Generikaverband e.V.  
Haus der Verbände  
Littenstraße 10  
10179 Berlin  
Tel.: 030-2809 303-0  
Fax: 030-2809 303-90  
E-Mail: [berlin@generika.de](mailto:berlin@generika.de)  
Internet: [www.generika.de](http://www.generika.de)