



**Stellungnahme der Gesellschaft für Phytotherapie e.V.  
zum Entwurf einer Zweiten Allgemeinen Verwaltungsvorschrift  
zur Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift  
zur Anwendung der Arzneimittel-Prüfrichtlinien**

**Stand: 07.06.2004**

Die Gesellschaft für Phytotherapie e.V. nimmt nachfolgend zur geplanten Neufassung der Arzneimittelprüfrichtlinien und zu deren Auswirkungen auf die Phytotherapie Stellung.

### **Vorbemerkung**

Durch die Neufassung sollen die nationalen Arzneimittelprüfrichtlinien durch Umsetzung der Richtlinie 2003/63/EG (Annex I der Richtlinie 2001/83/EG) an europäisches Recht angepasst werden. Der Entwurf der Neufassung lässt jedoch die besonderen Belange der Arzneimittel mit bekannten Stoffen allgemein und der Präparate der besonderen Therapierichtungen im Besonderen unberücksichtigt. Er trägt den spezifischen Anforderungen dieser Arzneimittel nicht ausreichend Rechnung. Durch den beabsichtigten Wegfall des Ersten und des Fünften Abschnitts der aktuellen Prüfrichtlinie werden Anforderungen, die für chemisch definierte neue Stoffe (Stichwort ICH) entwickelt wurden, zukünftig für alle Arzneimittel als Maßstab vorgegeben. Diese stellen insbesondere für Phytopharmaka aufgrund der Beschaffenheit dieser Präparate unüberwindliche Hürden dar. Darauf wird nachfolgend näher eingegangen. Insgesamt kritisiert die Gesellschaft für Phytotherapie e.V., dass mit dem Entwurf der Neufassung der Prüfrichtlinie die Interpretationsspielräume nicht ausgeschöpft werden, die das EG-Recht bietet, mit der Konsequenz, dass die zwingend erforderliche Differenzierung der pauschalen Anforderungen nicht stattfindet und die Präparate der besonderen Therapierichtungen dadurch substantiell gefährdet werden.

Mit der angekündigten Neufassung der Prüfrichtlinien wird neuen klinischen bzw. pharmakologisch-toxikologischen Studien Vorrang vor anderem Erkenntnismaterial eingeräumt. Dies kommt einem Paradigmenwechsel gleich, der sich nicht aus dem EU-Recht ergibt und mit welchem gegen den Grundsatz der Verhältnismäßigkeit verstoßen wird.

Der Entwurf der Neufassung der Prüfrichtlinien lässt die bisher enthaltene essentielle Aussage vermissen, dass sie "den jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse innerhalb der jeweiligen Therapierichtungen" konkretisieren. Diese Erklärung bringt die bisher gepflegte Tradition des Methoden- und Wissenschaftspluralismus zum Ausdruck. Würde diese Erklärung ersatzlos gestrichen, bedeutete dies die Aufgabe dieses Grundsatzes und die drastische Einschränkung derzeit bestehender Ermessensspielräume. Dies entspricht nicht der Intention des europäischen Rechts und geht weit über dessen Umsetzung in nationales Recht hinaus.

Bei der Umsetzung der Richtlinie 91/507/EG in nationales Recht sind die Anforderungen an die pharmazeutische, die präklinische und die klinische Dokumentation aus europäischem Recht übernommen worden, hingegen sind der Erste und Fünfte Abschnitt aus den Arzneimittelprüfrichtlinien von 1989 erhalten geblieben. Die Gründe für die Beibehaltung der Regelungen in diesen Abschnitten sind heute unverändert gültig, entsprechend sollte deshalb auch bei der Umsetzung des Annex I der Richtlinie 2001/83/EG verfahren werden.

**Es ist zum Erhalt der Phytotherapie dringend notwendig, die Regelungen des Ersten und Fünften Abschnitts der bisherigen Arzneimittelprüfrichtlinien von 1994 beizubehalten.**

Die Kritikpunkte werden nachfolgend anhand des Entwurfs der neuen Arzneimittelprüfrichtlinien präzisiert.

## **1. Artikel 1**

Der derzeitige Entwurf der Arzneimittelprüfrichtlinien zur Angleichung an europäisches Recht wird den nationalen Gegebenheiten insbesondere im Hinblick auf die besonderen Therapierichtungen in weiten Teilen nicht gerecht. Wir sehen dies für die betroffenen Arzneimittel als nicht angemessen an und sind der Meinung, dass dies weder auf europäischer noch auf nationaler Ebene beabsichtigt ist.

**Wir schlagen vor, dass in Artikel 1 § 1 der im Betreff genannten Allgemeinen Verwaltungsvorschrift nach dem Wort Erkenntnis "in der jeweiligen Therapierichtung" eingefügt wird.**

## **2. Artikel 2, Änderungen im 1. Abschnitt**

### **Umfang der Prüfungen**

Der erste Absatz des ersten Abschnittes Buchstabe C "Allgemeine Anforderungen" ist aufrechtzuerhalten, da er in den in Artikel 1 aufgeführten Neuregelungen bislang keine Entsprechung gefunden hat. Artikel 1 Nr. 1 als Absatz (10) wäre wie folgt zu ergänzen:

"Art und Umfang der Prüfungen, die als Voraussetzungen für die Zulassung von der Zulassungsbehörde verlangt werden, sind auf das unerlässliche Maß zu beschränken; dabei sind die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel zu berücksichtigen. Pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfungen dürfen nur dann gefordert werden, wenn und soweit kein ausreichendes Erkenntnismaterial nach § 22 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes vorliegt."

### Begründung:

Die Beibehaltung dieses Abschnittes trägt den Voraussetzungen des § 22 Abs. 3 AMG Rechnung, nach welchem für bekannte Stoffe "anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial" vorgelegt werden kann, wobei auch die medizinischen Erfahrungen der jeweiligen Therapierichtungen zu berücksichtigen sind. Die Vorlage anderen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials ist damit der Regelfall, und klinische oder pharmakologisch-toxikologische Prüfungen sind erst dann erforderlich, wenn das andere Erkenntnismaterial nicht ausreichend ist. Es ist unbedingt erforderlich, dass diese Vorgehensweise auch in den Arzneimittelprüfrichtlinien ihren Ausdruck findet. Artikel 2 Nr. 1 Abs. 7 und 8, der die Voraussetzungen für die pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfungen beschreibt, kommt erst dann zum Tragen, wenn entsprechende Untersuchungen für bekannte Stoffe vorgelegt werden müssen.

### **Abs. 2 Nr. 3, Zusammenstellung des Zulassungsantrags**

In diesem Abschnitt wird auf die wissenschaftlichen Leitlinien für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln abgestellt, die vom Ausschuss für Humanarzneimittel erarbeitet wurden. Es fehlt der Hinweis auf die Leitlinien *des Ausschusses für pflanzliche Arzneimittel*, der hier als gleichberechtigtes Gremium zu nennen ist.

## **Abs. 2 Nr. 4, Europäisches Arzneibuch**

Für den Fall, dass keine Monographie im europäischen Arzneibuch existiert, kann auf das nationale Arzneibuch zurückgegriffen werden. Diese Möglichkeit sieht Richtlinie 2003/63/EG ausdrücklich vor, dies ist in der Neufassung der Arzneimittelprüfrichtlinien entsprechend zu vermerken.

Die Notwendigkeit, auch die nationalen Arzneibücher zu berücksichtigen, wird bei den homöopathisch hergestellten Arzneimitteln besonders deutlich. Die Richtlinie verweist bei der Definition homöopathischer Arzneimittel auf die nationalen Arzneibücher, denn homöopathische Zubereitungsverfahren sind nicht Gegenstand des europäischen Arzneibuchs. Abschnitt 2 Nr. 4 ist daher entsprechend zu korrigieren.

## **Abs. 2 Nr. 7, Klinische Prüfungen**

Nach dem Wortlaut dieses Absatzes müssen sämtliche klinische Prüfungen nach den Vorgaben der 12. AMG-Novelle *durchgeführt worden sein*. Die Einhaltung dieser Anforderungen könnte allenfalls von diejenigen Studien erwartet werden, die nach Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle begonnen wurden, nicht jedoch von Studien, die in der Vergangenheit abgeschlossen wurden.

Die Modalitäten, nach denen Studien durchgeführt worden sind, kann für die Bewertung ihrer Ergebnisse von Bedeutung sein, es kann jedoch nicht als formales Ausschlusskriterium gelten, wenn Studien den aktuellen Anforderungen nicht in allen Punkten entsprechen. Dass die Ergebnisse solcher Untersuchungen durchaus Berücksichtigung finden können, ergibt sich aus den Kriterien des *well-established medicinal use*. Inwieweit diese Unterlagen geeignet sind, die Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des jeweiligen Präparates zu belegen, entscheidet die Zulassungsbehörde, und es wäre nicht sachgerecht, von vornherein Unterlagen aufgrund formaler Kriterien auszuschließen.

Der Absatz ist daher zu streichen.

## **Abs. 2 Nr. 8, GLP-konforme Durchführung präklinischer Studien**

Bisher müssen ausschließlich toxikologische und sicherheitspharmakologische (Standard-Batterie) Untersuchungen nach den Bestimmungen der Guten Laborpraxis (GLP) durchgeführt werden.

Im Rahmen der Arzneimittelentwicklung war die Durchführung von pharmakologischen Untersuchungen traditionell von der Anwendung der guten

Laborpraxis ausgenommen. Im Rahmen der internationalen Harmonisierung der Prüfrichtlinien wurde durch Verabschiedung der ICH-Guideline "ICH S7A – Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals" (in Kraft getreten im Juni 2001) ein Konsens für die Definition unterschiedlicher Typen von pharmakologischen Studien und die Anwendung von GLP-Bestimmungen gefunden.

Danach wird generell zwischen primären und sekundären pharmakodynamischen sowie sicherheitspharmakologischen Studien unterschieden. Aufgrund des einmaligen Designs von pharmakologischen Testmodellen und des großen Zeit- und Kostenaufwands für eine GLP-konforme Durchführung wird selbst für sicherheitspharmakologische Untersuchungen nicht grundsätzlich die Einhaltung von GLP-Standards gefordert. Nur für die Durchführung der Core-Batterie von sicherheitspharmakologischen Tests wird die Einhaltung dieser Vorschriften vorausgesetzt. Für die Durchführung von primären (Abklärung des Wirkmechanismus und der pharmakologischen Effekte im Bezug auf die beabsichtigte therapeutische Anwendung) und sekundären pharmakodynamischen Untersuchungen (Studien von pharmakologischen Effekten außerhalb des vorgesehenen Indikationsgebietes) wird die Einhaltung von GLP-Standards ausdrücklich nicht erwartet.

Die grundsätzliche Forderung, auch alle pharmakologischen Studien nach den Bestimmungen der Guten Laborpraxis durchzuführen, läuft somit den internationalen Harmonisierungsbestrebungen entgegen und ist deshalb abzulehnen. Die ausnahmslose Anwendung von GLP-Standards für pharmakologische Untersuchungen wird im Übrigen in den zitierten europäischen Richtlinien nicht gefordert und geht somit weit über die Vorgaben dieser Vorschriften hinaus.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass die GLP-Grundsätze bereits in den Anhängen 1 und 2 des Chemikaliengesetzes rechtlich verankert sind, so dass im Rahmen der Arzneimittelprüfrichtlinien hierauf nicht mehr gesondert eingegangen werden müsste.

### **3. Wegfall des bisherigen Fünften Abschnitts**

Artikel 2 Nr. 2 des neuen Entwurfs sieht vor, dass der Zweite bis Fünfte Abschnitt der Arzneimittelprüfrichtlinien durch den Wortlaut der Teile 1, 2, 3 und 4 des Anhangs I zur Richtlinie 2001/83/EG ersetzt werden. Würde damit der Fünfte Abschnitt wegfallen, hätte dies dramatische Folgen für bestimmte Produktgruppen, in erster Linie für Phytopharmaka.

**In Anbetracht der eindeutigen Wertungen des AMG und des Gemeinschaftskodex sollte der bestehende Umsetzungsspielraum genutzt werden, um der Therapieviefalt Rechnung zu tragen.** Dabei kann der deutsche Gesetzgeber sich nicht darauf berufen, der Gemeinschaftsgesetzgeber zwinge ihn zu einer Streichung des Fünften Abschnitts der Arzneimittelprüfrichtlinie. So würden durch den vorliegenden Entwurf unter dem "Deckmantel" der Richtlinienumsetzung Streichungen vorgenommen, die der Gemeinschaftsgesetzgeber nicht verlangt. Um die Besonderheiten der Phytotherapie auch weiterhin in ausreichendem Maße berücksichtigen zu können, ist es **erforderlich, dass der Fünfte Abschnitt der Arzneimittelprüfrichtlinie erhalten<sup>1</sup> bleibt.**

So ist es auch weiterhin notwendig, dass im Rahmen der Zulassung das wissenschaftliche Erkenntnismaterial entsprechend dem Selbstverständnis und der Eigenerfahrung der jeweiligen Therapierichtung bewertet wird. Eine Bewertung der besonderen Therapierichtungen im Rahmen der Zulassung durch Regelungen, die auf allopathische Arzneimittel zugeschnitten sind, wird dem Charakter und der erwähnten Anerkennung der besonderen Therapierichtungen nicht gerecht.

### **Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff**

Es ist dringend erforderlich und mit EU-Recht vereinbar, in Analogie zu dem Formulierungsvorschlag für Artikel 2 Nr. 1 Abs. 10 und unter Bezugnahme auf § 22 Abs. 3a das wissenschaftliche Erkenntnismaterial, das für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff vorgelegt werden kann, wie in den Arzneimittelprüfrichtlinien von 1994 zu definieren:

*"Bei Arzneimitteln, die einen bekannten Wirkstoff enthalten, soll das Erkenntnismaterial, das nach § 22 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes eingereicht wurde, eine Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels in der angegebenen Dosierung unter Berücksichtigung der vorgesehenen Anwendungsbedingungen ermöglichen. Für neue Arzneimittel mit bekannten Stoffen müssen Bioverfügbarkeitsuntersuchungen gefordert werden, soweit sie in der Liste der Zulassungsbehörden nach § 26 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes bekannt gemacht sind.*

*Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial sind toxikologische, pharmakologische und klinische Unterlagen anzusehen in Form von*

---

<sup>1</sup> Siehe "**retain**" in Art. 16 II: "A Member State may introduce or **retain** in its territory specific rules for the toxicological and pharmacological tests and clinical trials of homeopathic medicinal products...."

- *kontrollierten Studien,*
- *nicht kontrollierten Studien,*
- *Anwendungsbeobachtungen (vgl. § 67 Abs. 6 des Arzneimittelgesetzes),*
- *Sammlungen von Einzelfallberichten, die eine wissenschaftliche Auswertung ermöglichen.*

*Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial gilt auch das nach wissenschaftlichen Methoden aufbereitete medizinische Erfahrungsmaterial, z.B. in Form von wissenschaftlicher Fachliteratur und von Gutachten von Fachgesellschaften.*

*Soweit die erwünschten und unerwünschten Wirkungen des Arzneimittels für den Menschen sich in hinreichendem Maße aus dem Erkenntnismaterial ergeben, können keine neuen Untersuchungen gefordert werden; insbesondere ist dann die Vorlage von Unterlagen über pharmakologisch-toxikologische Versuche nicht erforderlich. Vorhandene Untersuchungsergebnisse sind jedoch vorzulegen.*

*Wurden Verfahren und Methodik seit Durchführung der Untersuchungen fortentwickelt, muss dies bei der Bewertung der Ergebnisse entsprechend berücksichtigt werden.*

*Die allgemeinen Anforderungen an die Angaben zu jeder Studie, wie sie im Dritten Abschnitt Teil I und Vierten Abschnitt Teil A dieser Richtlinien beschrieben sind, gelten entsprechend."*

## **Aufbereitungsmonographien**

Im Zusammenhang mit wissenschaftlichem Erkenntnismaterial müssen die Aufbereitungsmonographien besonders erwähnt werden. Nach der Terminologie der aktuellen Prüfrichtlinie sind sie als Gutachten von Fachgesellschaften einzustufen. Sie sind nach wie vor solides wissenschaftliches Erkenntnismaterial, das bei Zulassungsentscheidungen eine wichtige Rolle spielt. Auch die Tatsache, dass die Aufbereitung mit der 5. AMG-Novelle im Jahr 1994 beendet wurde, ändert am hohen Stellenwert der Monographien nichts. Auch die Richtlinie 2004/24/EG über traditionelle Arzneimittel verweist in Artikel 16 h (3) auf Monographien:

"Sind gemeinschaftliche Pflanzenmonografien im Sinne dieses Absatzes erstellt worden, so sind sie von den Mitgliedstaaten bei der Prüfung von Anträgen zu berücksichtigen. Ist noch keine gemeinschaftliche Pflanzenmonografie erstellt, so können andere einschlägige Monografien, Publikationen oder Daten herangezogen werden."

**Es ist deshalb dringend erforderlich, dass das nach wissenschaftlichen Methoden aufbereitete medizinische Erfahrungsmaterial, z.B. in Form von wissenschaftlicher Fachliteratur und von Gutachten von Fachgesellschaften als wissenschaftliches Erkenntnismaterial in den Prüfrichtlinien verankert wird**

### **Fixe Kombinationen**

Darüber hinaus halten wir eine Beibehaltung der Formulierung betreffend die **Unterlagen für fixe Arzneimittelkombinationen** nach § 22 Abs. 3a AMG für notwendig:

*"Der Antragsteller hat nach § 22 Abs. 3a des Arzneimittelgesetzes bei Kombinationspräparaten für jedes Anwendungsgebiet zu begründen, dass jeder arzneilich wirksame Bestandteil einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet. Die Empfehlung des Rates der Europäischen Gemeinschaften (83/571/EWG) zu den Versuchen mit Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen, Anhang V (ABl. EG Nr. L 332 vom 28. November 1983 S. 11), ist bei der Bewertung zu berücksichtigen.*

*Aus den Angaben und Unterlagen muss hervorgehen, dass die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 83/571/EWG Anhang IV (ABl. EG Nr. L 332 vom 28. November 1983 S. 11) durchgeführt worden sind.*

*Unbeschadet der für die Einzelstoffe jeweils vorzulegenden Unterlagen sind für Stoffkombinationen Unterlagen entsprechend den nachfolgenden Bestimmungen zu fordern.*

- a) *Für eine Kombination von neuen Stoffen sind Unterlagen nach § 22 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes nach den vorstehenden Bestimmungen dieser Richtlinien zu fordern. Das gleiche gilt für Kombinationen von neuen mit bekannten Stoffen.*
- b) *Bei einer neuen Kombination aus bekannten Stoffen sind gemäß den vorstehenden Bestimmungen erstellte Unterlagen nach § 22 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes grundsätzlich zu fordern, es sei denn, dass Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aus dem zur Verfügung gestellten Erkenntnismaterial bestimmt werden können.*

- c) *Bei bekannten Kombinationen bekannter Stoffe gelten die Regelungen über "Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff" des 1. Unterabschnitts entsprechend."*

## **Traditionelle Vorbeugemittel**

Weiterhin ist es aus unserer Sicht erforderlich, auch wie bislang **traditionelle Vorbeugungsmittel** gemäß § 44 Abs. 1 AMG zu berücksichtigen und ihren Charakter entsprechend im Indikationsanspruch deutlich zu machen:

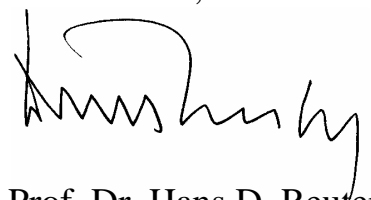
*"Bei Arzneimitteln im Sinne des § 44 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes, die allgemein bekannt sind und nicht der Verschreibungspflicht unterliegen, sind die Anforderungen dieser Richtlinien entsprechend dem Indikationsanspruch anzuwenden mit der Folge, dass bei Arzneimitteln zur Stärkung oder Kräftigung, zur Besserung des Wohlbefindens, zur Unterstützung der Organfunktionen oder zur Vorbeugung auch tradierte und dokumentierte Erfahrung als Erkenntnismaterial verwendet werden kann. Dies ist in der Formulierung der Anwendungsgebiete erkennbar zu machen."*

## **Übergangsregelungen**

Der Entwurf der Neufassung der Arzneimittelprüfrichtlinien enthält keine Übergangsfristen. Diese sind notwendig, um Verfahren, die noch nach den aktuell gültigen Vorgaben vorbereitet wurden, zum Abschluss bringen zu können.

In diesem Zusammenhang ist gesondert auf die Regelungen für traditionelle Arzneimittel hinzuweisen. Da die Umsetzung der Richtlinie 2004/24/EG über traditionelle pflanzliche Arzneimittel voraussichtlich mit der 14. AMG-Novelle erfolgen wird, regen wir an, bestimmte Inhalte dieser Richtlinie bereits im Vorgriff in der Neufassung der Prüfrichtlinien umzusetzen. Dazu gehört insbesondere die in der Richtlinie vorgesehene Möglichkeit, auf einschlägige Monographien zu verweisen als Alternative zu den noch zu erstellenden gemeinschaftlichen Pflanzenmonographien.

Köln, 01.07.2004



Prof. Dr. Hans D. Reuter  
Vizepräsident und Geschäftsführer