

17.04.09

Unterrichtung

**durch das Bundesministerium
für Gesundheit**

Stellungnahme der Bundesregierung zu der EntschlieÙung des Bundesrates zur Verordnung zur Änderung der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel

Bundesministerium für Gesundheit

Bonn, den 3. April 2009

An den
Präsidenten des Bundesrates
Herrn Ministerpräsidenten
Peter Müller

Sehr geehrter Herr Präsident,

im Rahmen der Ersten Verordnung zur Änderung der Verordnung über radioaktive und mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV) wurde in § 2 Absatz 1 Satz 3 (AMRadV) eine Regelung geschaffen, die es erlaubt, dass in klinischen Einrichtungen auf der Grundlage einer Herstellungserlaubnis nach § 13 Arzneimittelgesetz (AMG) rezepturmäßig hergestellte Radiodiagnostika dort für nicht mehr als 20 Behandlungsfälle in der Woche ohne arzneimittelrechtliche Zulassung angewendet werden.

Der Bundesrat hat im Rahmen seiner Befassung mit dieser Verordnung in seiner 829. Sitzung am 15. Dezember 2006 die Bundesregierung im Rahmen einer EntschlieÙung gebeten, die in § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV getroffene Regelung in Kooperation mit den Ländern nach zwei Jahren zu evaluieren und den Bundesrat über das Ergebnis im ersten Quartal des Jahres 2009 zu unterrichten.

siehe Drucksache 791/06 (Beschluss)

Der erbetene Bericht soll insbesondere darüber Auskunft geben, inwieweit diese Regelung in der Praxis sowohl für die betroffenen Einrichtungen als auch für die Arzneimittelüberwachungsbehörden der Länder umsetzbar ist und sich bewährt hat.

Anliegend übersende ich den Bericht, der unter Mitwirkung der Länder sowie weiterer darin genannter Beteiligter erstellt wurde.

Mit freundlichen Grüßen

Ulla Schmidt

Stellungnahme der Bundesregierung zu der Entschließung des Bundesrates zur Verordnung zur Änderung der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel

Die Bundesregierung kommt hiermit der Bitte des Bundesrates vom 15. Dezember 2006 nach und berichtet nach Inkrafttreten der Ersten Verordnung zur Änderung der AMRadV über die vorliegenden Erkenntnisse im Hinblick auf den Umgang mit den in § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV seinerzeit geschaffenen Neuregelungen.

Vorbemerkung:

Sie finden im folgenden Bericht zusammengefasst die Erkenntnisse und Erfahrungen der Länder zu der genannten Neuregelung. Diese werden ergänzt durch Beiträge der zuständigen Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des BMG (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - BfArM - und Paul-Ehrlich-Institut - PEI -), der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) sowie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) und dem Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA).

Zusammenfassung:

Die Regelungen des § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV sind zum 31. Dezember 2006 in Kraft getreten. Damit wurde ermöglicht, dass in klinischen Einrichtungen auf der Grundlage einer Herstellungserlaubnis nach § 13 Arzneimittelgesetz (AMG) rezepturmäßig hergestellte Radiodiagnostika dort für nicht mehr als 20 Behandlungsfälle in der Woche ohne entsprechende arzneimittelrechtliche Zulassung angewendet werden können, ohne dass die jeweilige Einrichtung die Regelung des § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG beanspruchen musste. Die Neuregelung hat sich nach Angaben der überwiegenden Mehrzahl der Länder, die gegenüber dem BMG eine Stellungnahme abgegeben haben, sowie der ZLG (Projektgruppe Radiopharmaka) in der Praxis bewährt und für die Arzneimittelüberwachungsbehörden als umsetzbar erwiesen.

Die DGN hat ebenfalls mitgeteilt, dass sich die Regelung aus ihrer Sicht bewährt habe. Nach deren Angaben hat sich bei fast allen entsprechend herstellenden Universitätskliniken und Forschungseinrichtungen die in § 2 Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 AMRadV festgelegte Höchstgrenze von 20 Behandlungsfällen pro Woche als praktikabel erwiesen. Gleichlautend hat sich im Grundsatz die ADKA geäußert.

Zwar wurden sowohl von Ländern als auch von Verbänden u.a. zu § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV einzelne Änderungsvorschläge unterbereitet. Jedoch wird von der Mehrheit der Stellung nehmenden Länder und Institutionen keine Notwendigkeit zur Änderung dieser Regelung gesehen.

Im Einzelnen:

Fertigarzneimittel unterliegen grundsätzlich der Zulassungspflicht nach § 21 AMG. Auf Grund von § 7 Absatz 1 AMG ist es verboten, radioaktive Arzneimittel oder Arzneimittel, bei deren Herstellung ionisierende Strahlen verwendet worden sind, in den Verkehr zu bringen, es sei denn, dass dies auf Grund der AMRadV zulässig ist.

Es besteht in der Praxis unbestritten ein Bedarf an bestimmten Radiodiagnostika, die sehr kurzlebige Substanzen enthalten und die deshalb häufig nur rezepturmäßig anzufertigen sind. Wenn im Einzelfall auf Grund der Eigenschaften der jeweiligen Substanz eine entsprechende arzneimittelrechtliche Zulassung möglich wäre, ist ein Zulassungsverfahren für die betroffenen klinischen Einrichtungen regelmäßig zu aufwändig.

In der Vergangenheit hat sich eine Reihe von klinischen Einrichtungen, u.a. zur Umgehung einer Zulassung zur Herstellung von Radiodiagnostika, auf § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG berufen. Danach finden die Regelungen des Arzneimittelgesetzes keine Anwendung bei Arzneimitteln, die ein Arzt, Tierarzt oder eine andere Person, die zur Ausübung der Heilkunde befugt ist, bei Mensch oder Tier anwendet, soweit die Arzneimittel ausschließlich zu diesem Zweck unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des anwendenden Arztes, Tierarztes oder der anwendenden Person, die zur Ausübung der Heilkunde befugt ist, hergestellt worden sind.

Mit der Schaffung der Regelung nach § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV wurde die Möglichkeit eröffnet, dass unter den dort beschriebenen, eng gefassten Ausnahmebedingungen Radiodiagnostika in klinischen Einrichtungen ohne Zulassung hergestellt und in derselben Einrichtung an Patienten angewandt werden können, ohne dass § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG in Anspruch genommen werden muss.

Das BMG hat zur Evaluation der in § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV geschaffenen Neuregelung Länder und Verbände gebeten, zu folgenden Fragen Stellung zu nehmen:

1. Hat sich die Neuregelung in § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV insbesondere im Hinblick auf die dort genannte Höchstgrenze von 20 Behandlungsfällen pro Woche als praktikabel erwiesen?
2. Ist die Einführung des § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV geeignet, um eine Umgehung behördlicher Kontrollen unter Berufung auf § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG zu vermeiden?
3. Hat die Regelung nach § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV zu einer Verbesserung der Rechtssicherheit geführt?
4. Wie oft sind nach Ihren Erkenntnissen entgegen der Neuregelung in § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV radioaktive Arzneimittel in Verkehr gebracht worden (d.h. nicht am Herstellungsort angewendet)?

Darüber hinaus wurde um Auskunft gebeten, ob in Bezug auf die AMRadV derzeit anderweitig ein Bedarf an Neuregelungen bestehe.

Zu Frage 1

Hat sich die Neuregelung in § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV insbesondere im Hinblick auf die dort genannte Höchstgrenze von 20 Behandlungsfällen pro Woche als praktikabel erwiesen?

Acht der Stellung nehmenden Länder haben angegeben, dass sich die seinerzeitige Neuregelung als praktikabel erwiesen habe; in diesem Sinne hat sich auch die ZLG (Projektgruppe Radiopharmaka) geäußert. Zwei Länder haben sich insofern kritisch geäußert; einem Land liegen keine Erkenntnisse vor.

Die DGN hat ebenfalls mitgeteilt, dass sich die Regelung aus ihrer Sicht bewährt habe; bisher habe sich bei fast allen entsprechend herstellenden Universitätskliniken und Forschungseinrichtungen die in § 2 Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 AMRadV festgelegte Höchstgrenze von 20 Behandlungsfällen pro Woche als praktikabel erwiesen.

Die ADKA hält die Regelung im Grundsatz ebenfalls für praxistauglich.

Zu Frage 2

Ist die Einführung des § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV geeignet, um eine Umgehung behördlicher Kontrollen unter Berufung auf § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG zu vermeiden?

Sechs Länder sowie die ZLG (Projektgruppe Radiopharmaka) haben angegeben, dass

§ 4a Satz 1 Nr. 3 AMG nach wie vor, z.T. häufig in Anspruch genommen werde bzw. davon auszugehen ist, dass dies so passiert. Zwei Länder haben von gegenteiligen Erfahrungen berichtet und zwei weitere haben eine Vermeidung der Umgehung behördlicher Kontrollen unter Berufung auf § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG für möglich gehalten. Ein Land hat die Frage inhaltlich nicht beantwortet.

Nach Angaben der DGN kann zumindest ein großer Teil der bisher unter Berufung auf § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG hergestellten bzw. angewandten Arzneimittel jetzt auf Grund des § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV hergestellt bzw. angewendet werden.

Zu Frage 3

Hat die Regelung nach § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV zu einer Verbesserung der Rechtssicherheit geführt?

Im Ergebnis hat eine Mehrzahl der antwortenden Länder angegeben, dass die Neuregelung zu einer Verbesserung bzw. teilweisen Verbesserung der Rechtssicherheit geführt hat. Fünf Länder gehen von einer Verbesserung der Rechtssicherheit aus und ein Land konstatiert eine partielle Verbesserung. Ein weiteres Land sowie die ZLG (Projektgruppe Radiopharmaka) gehen von einer Verbesserung der Rechtssicherheit aus, sofern die jeweilige klinische Einrichtung gemäß der Neuregelung in § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV verfährt. Drei Länder sehen insofern keine Verbesserung der Rechtssicherheit. Ein Land hat sich dazu nicht explizit geäußert.

Die DGN gibt an, dass alle von ihr angeschriebenen Institutionen der Meinung sind, dass eine Verbesserung der Rechtssicherheit durch Änderung der AMRadV erzielt worden ist.

Zu Frage 4

Wie oft sind nach Ihren Erkenntnissen entgegen der Neuregelung in § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV radioaktive Arzneimittel in Verkehr gebracht worden (d.h. nicht am Herstellungsort angewendet)?

Den meisten der antwortenden Länder (acht) einschließlich der ZLG (Projektgruppe Radiopharmaka) liegen zu dieser Frage keine Erkenntnisse vor. Ein Land berichtet davon, dass in weniger als fünf Einzelfällen pro Monat

entgegen § 2 Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 AMRadV Arzneimittel nicht am Ort der Herstellung angewendet werden; ein Land berichtet von einer entsprechenden Anfrage von Seiten einer Klinik. Ein Land hat sich inhaltlich nicht geäußert. Nach Angaben der ZLG wird das Problem in deren Arbeitsgruppe Radiopharmaka beraten.

Der DGN liegen keine entsprechenden Angaben vor.

Zur Frage, ob hinsichtlich der AMRadV anderweitig ein Bedarf an Neuregelungen besteht

I. Zu Änderungsvorschlägen im Hinblick auf die AMRadV

Zwei Länder halten es für angezeigt, § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV für die Herstellung von Radiopharmaka zur Therapie zu öffnen. Ein Land regt zusätzlich eine Prüfung an, ob § 2 Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 AMRadV deshalb zu ändern ist, weil Radiopharmaka nicht in Apotheken hergestellt werden. Ein Land sowie die ZLG (Projektgruppe Radiopharmaka) regen an, die Vorschriften für radioaktive Arzneimittel von denjenigen Regelungen zu trennen, die für mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel gelten. Ein Land schlägt vor, § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV für nicht-klinische Einrichtungen zu öffnen. Ein Land setzt sich für eine Streichung der Regelung ein, wonach eine Anwendung des § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV nur in 20 Fällen pro Woche erfolgen darf.

Zu den insofern von den Ländern vorgeschlagenen Änderungen wird wie folgt Stellung genommen:

1. Zur Frage der Öffnung des § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV für Radiotherapeutika

Von Seiten der Länder wurde vorgeschlagen, die für Radiodiagnostika geltende Regelung des § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV auf Radiotherapeutika auszuweiten.

Hierzu wird wie folgt Stellung genommen:

Der Einsatz von Radiotherapeutika beruht, im Gegensatz zu den Radiodiagnostika, auf der Anwendung von strahlentoxikologisch hoch wirksamen Radionukliden und zusätzlich häufig auch auf biologisch hochselektiven und -wirksamen Trägersubstanzen, wie z. B. monoklonalen Antikörpern, um eine gezielte und möglichst quantitative Anreicherung am zellulären Wirkort zu erreichen und gleichzeitig die Strahlenbelastung nicht betroffener Organe möglichst gering zu halten. Bei Radiodiagnostika hingegen sind aufgrund ihrer geringeren strahlentoxikologischen Wirkung Anreicherungen von weniger als 10 % der applizierten Radioaktivität am Zielort

in der Regel akzeptabel, ohne dass nachteilige Auswirkungen in anderen Körperbereichen zu befürchten sind.

Auf Grund dieser Eigenschaften und Voraussetzungen beinhalten Radiotherapeutika deutlich höhere Anwendungsrisiken als Radiodiagnostika. Deshalb müssen aus hiesiger Sicht entsprechende Arzneimittel grundsätzlich Gegenstand eines arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens sein. Die Bundesregierung ist jedoch bereit, diese Frage zusammen mit den Ländern noch einmal eingehend zu prüfen.

2. Zur Frage der Öffnung des § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV für nicht-klinische Einrichtungen

Von Seiten der Länder wurde vorgeschlagen, § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV für „nicht-klinische Einrichtungen“ zu öffnen.

Hierzu wird wie folgt Stellung genommen:

Die Anwendung von Radiopharmaka erfolgt entweder innerhalb von Kliniken in speziellen nuklearmedizinischen Abteilungen oder in niedergelassenen, nuklearmedizinischen Praxen mit den entsprechenden Voraussetzungen. Die Bundesregierung wird daher die Möglichkeit prüfen, in § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV künftig den Begriff "klinische Einrichtung" zu ersetzen durch den Begriff "nuklearmedizinische Einrichtung".

3. Zur Frage der Aufhebung der Regelung, wonach eine Anwendung der in § 2 Absatz 1 Satz 3 AMRadV nur in 20 Fällen pro Woche erfolgen darf

Ein Land hat sich dafür ausgesprochen, die durch § 2 Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 AMRadV eingeführte Mengenbegrenzung auf 20 Behandlungsfälle in der Woche aufzuheben.

Hierzu wird wie folgt Stellung genommen:

Die Bundesregierung sieht sich auf Grund der im Rahmen dieser Evaluation zur Verfügung gestellten Stellungnahmen von Ländern in ihrer Haltung bestärkt, dass die gegenwärtige Fassung des § 2 Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 AMRadV sachgerecht und praxistauglich ist. Aus hiesiger Sicht sollte diese Regelung deshalb in ihrer gegenwärtigen Form weiterhin Bestand haben.

4. Zur Frage der Trennung der Vorschriften für radioaktive Arzneimittel von denjenigen für mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel

Einige Länder haben vorgeschlagen, die Vorschriften für radioaktive Arzneimittel von denjenigen für mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel auch insofern zu trennen, als dafür unterschiedliche Verordnungen geschaffen werden sollen.

Hierzu wird wie folgt Stellung genommen:

Die Bundesregierung stimmt zwar der Auffassung zu, dass zwischen bestrahlten Arzneimitteln (§ 1 AMRadV) und radioaktiven Arzneimitteln (§ 2 AMRadV) kein sachlicher Zusammenhang besteht. Jedoch beinhaltet die AMRadV für die beiden Sachverhalte getrennte Vorschriften, die keinen Bezug aufeinander nehmen. Darüber hinaus hat die Tatsache, dass die Verordnung Vorschriften zu beiden Teilbereichen aufweist, dem behördlichen Umgang mit der Verordnung bislang keine Probleme bereitet. Aus der Sicht der Bundesregierung besteht deshalb keine Notwendigkeit, einen der beiden Teilbereiche aus der AMRadV auszugliedern und dafür eine zusätzliche Verordnung zu schaffen.

5. Zur Frage einer Änderung der AMRadV, weil Radiopharmaka nicht in Apotheken hergestellt werden

Ein Land hat eine Prüfung angeregt, ob § 2 Absatz1 Satz 3 Nr. 3 AMRadV deshalb zu ändern ist, weil Radiopharmaka nicht in Apotheken hergestellt werden.

Hierzu wird wie folgt Stellung genommen:

Der Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) hat im Zuge der im Jahre 2006 abgeschlossenen Überarbeitung der AMRadV angeregt, die Möglichkeit zur Herstellung bestimmter radioaktiver Arzneimittel – insbesondere radiomarkierter Antikörper – in Krankenhausapotheken zu schaffen. Im Einklang mit Artikel 7 der EU-Richtlinie 2001/83/EG wurde die Ausnahme von der Zulassungspflicht nur für solche Arzneimittel geschaffen, die aus zugelassenen Kitpräparaten und Radionuklidvorstufen in Krankenhausapotheken oder Krankenhaus versorgenden Apotheken zubereitet werden.

Die Ausführung von Radiomarkierungen (d.h. ausschließlich die Markierung zugelassener Kits mit zugelassenen Vorstufen) in der Krankenhausapotheke ist nach Ansicht der Bundesregierung unter Qualitätsaspekten wünschenswert.

Wenn auch in einzelnen Ländern eine Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln in Apotheken bisher nicht üblich ist, sollte aus der Sicht der Bundesregierung die grundsätzliche Möglichkeit dazu aber bestehen bleiben.

Weiter gehende Änderungsvorschläge im Hinblick auf die AMRadV werden im Rahmen einer entsprechenden Änderungsverordnung zu prüfen sein.

II. Zu anderweitig übermittelten Änderungsvorschlägen

1. Einige Länder sowie die ABDA sehen es als notwendig an, § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG zu streichen bzw. Radiopharmaka von der Regelung auszunehmen.

Hierzu wird wie folgt Stellung genommen:

Eine Streichung von § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG ist im aktuellen Regierungsentwurf des Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes und anderer Vorschriften vorgesehen. Darüber hinaus wird im Gesetzgebungsverfahren eine Übergangsregelung erörtert, die auch Radiopharmaka erfasst.

2. Ein Land hält es zur Erhöhung der Rechtssicherheit für erforderlich, den Begriff der „Abgabe an Andere“ für das gesamte AMG zu definieren und dabei zu regeln, inwieweit und durch wen sich der herstellende und gleichzeitig anwendende Arzt bei der Herstellung unterstützen lassen darf.

Hierzu wird wie folgt Stellung genommen:

Eine solche Definition wird nach Erörterung auch mit Vertretern der zuständigen Landesministerien nicht für erforderlich gehalten. Der Begriff der Abgabe folgt dem üblichen allgemeinen und juristischen Sprachgebrauch. Differenzierende Regelungen, wie sie angesprochen wurden, sollen wie bisher bei den einzelnen Vorschriften über die Herstellung von Arzneimitteln getroffen werden.

3. Das PEI hat im Hinblick auf § 1 Absatz 2 Satz 1 Nr. 4 AMRadV folgenden Vorschlag übermittelt:

„Soweit für Gewebezubereitungen eine Genehmigung nach § 21a AMG erforderlich ist, wird vorgeschlagen, auf ein Zulassungsverfahren für bestrahlte Gewebezubereitungen zu verzichten und statt dessen ein Genehmigungsverfahren zu etablieren.“

Das Bundesministerium für Gesundheit wird diesen Vorschlag prüfen.