



DGN e. V. • Nikolaistraße 29 • D-37073 Göttingen

Geschäftsstelle
Nikolaistraße 29
Göttingen

Tel. (Mitglieder): +49.(0)551.48857-401
Tel. (Presse): +49.(0)551.48857-402
Fax: +49.(0)551.48857-79

Email: office@nuklearmedizin.de
Homepage: www.nuklearmedizin.de

Bundesministerium für Gesundheit

Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz,
nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz

Ihre Zeichen

112-40029

Ihre Nachricht vom

26. Januar 2024

Unser Zeichen

jo/uf

Göttingen

22. Februar 2024

Referentenentwurf für ein Medizinforschungsgesetz (MFG) – Erweiterte Begründung/Erläuterung zur Kommentartabelle

Sehr geehrte Frau [REDACTED],
sehr geehrte Damen und Herren,

die deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) begrüßt nachdrücklich das Bestreben, die Voraussetzungen für die patientenorientierte Forschung zu vereinfachen und damit die Durchführung klinischer Studien in Deutschland zu fördern. Die in der Vorlage zum Medizinforschungsgesetz (MFG) in Aussicht gestellten Änderungen der Gesetze und Verordnungen sind dahingehend zu begrüßen. Im Hinblick auf die klinische Forschung unter Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln (Verwendung als Prüfpräparat bzw. Begleitdiagnostik) möchten wir **ergänzend** zu den im Entwurf des MFG dargelegten Änderungen bzgl. der Genehmigungsverfahren beim Bundesamt für Strahlenschutz und beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte anregen, die Rahmenbedingungen, die die Verordnung (EU) 536/2014 (VO) hinsichtlich Radiopharmaka als Prüfpräparate macht, auszuschöpfen. Die VO sieht in Artikel 61 Nr. 5 b) vor, die Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln, die als diagnostische Prüfpräparate verwendet werden, unter gewissen Voraussetzungen von der grundsätzlichen Erlaubnispflicht zu befreien, womit die Durchführung entsprechender klinischer Prüfungen wesentlich vereinfacht werden würde. In Deutschland sind diese Möglichkeiten im Rahmen des vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften auf Apotheken beschränkt (vgl. § 13 Abs. 2 Nr. 2a, AMG) worden. Die DGN hatte bereits vor Inkrafttreten des Gesetzes in 2016 durch Schreiben an die Gesundheitsausschüsse des Bundesrats und Bundestags eine entsprechende Änderung angeregt (s. Anlage 1 und 2). Da Apotheken in Deutschland keine radioaktiven Arzneimittel herstellen (die Herstellung erfolgt in der nuklearmedizinischen Einrichtung, d.h. am Ort der Anwendung), wird der Intention der EU, klinische Forschung insbes. mit radioaktiven diagnostischen Arzneimitteln durch administrative Erleichterungen zu fördern, in Deutschland bisher nicht Genüge getan.

Es wird daher angeregt, den entsprechenden Abschnitt im AMG zu den Ausnahmen der Erlaubnispflicht für diagnostische Radiopharmaka (§ 13 Abs. 2 Nr. 2a) dahingehend anzupassen, dass diese nicht auf Apotheken beschränkt ist, sondern auch von nuklearmedizinischen Einrichtun-

gen genutzt werden kann (Vorschlag: Ergänzung von „oder nuklearmedizinische Einrichtungen“ nach dem Wort Apotheke in § 13 Abs. 2 Nr. 2a; Geänderter Wortlaut wäre dann:

*(Einer Erlaubnis nach Absatz 1 bedarf nicht...) 2a) die Apotheke oder **nuklearmedizinische Einrichtung** für die in Artikel 61 Absatz 5 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genannten Tätigkeiten, (...)).*

Die im AMG verankerte Einschränkung hat in der Vergangenheit zu einem Rückgang an nationalen Studien bzw. zu einer nur mangelhaften Beteiligung von deutschen Prüfzentren an internationalen klinischen Studien mit Radiopharmaka geführt (sowohl bei Studien mit Radiopharmaka als Prüfpräparat als auch bei Studien mit Radiopharmaka als Begleitdiagnostik). Wir möchten darauf hinweisen, dass die hier vorgeschlagene Gesetzesänderung **in Abstimmung mit der deutschen pharmazeutischen Gesellschaft** (DPhG) erfolgt, die einen gleichlautenden Vorschlag unterbreiten wird.

Den oben erwähnten Schreiben der DGN an die Gesundheitsausschüsse wurde seinerzeit in einer Stellungnahme des BMG (s. Anlage 3) mit dem Einwand begegnet, dass die in Art. 61 Abs. 6 der VO erwähnten Maßnahmen zur Überwachung der Tätigkeiten (inkl. Inspektionen) eines erst noch zu schaffenden Rechtsrahmens bedürfen, der derzeit nur für Apotheken gegeben sei. Dem möchten wir mit dem Hinweis begegnen, dass ein solcher Rechtsrahmen vergleichsweise einfach durch eine Anzeigepflicht im Rahmen einer Erweiterung des § 67 AMG realisiert werden kann.

Ein weiterer seinerzeit geäußelter Einwand verwies auf die Intention des besagten Artikels der VO. Es wurde argumentiert, dass die Freistellung von der Erlaubnispflicht sich auf Tätigkeiten bezieht, die außerhalb einer klin. Studie **bereits ohne** Herstellungserlaubnis durchgeführt werden können, und dass die VO diese Tätigkeiten lediglich **nun auch** im Rahmen einer klin. Studie von der Erlaubnispflicht befreie. Dem ist entgegen zu halten, dass auch Apotheken (nach unserer Interpretation des AMG) derzeit nicht befugt sind, radioaktive Arzneimittel (außerhalb von klin. Studien) erlaubnisfrei herzustellen, da radioaktive Arzneimittel durch die Rückausnahme in § 13 Abs. 2a von den erlaubnisfreien Tätigkeiten in § 13 Abs. 2 Nr. 2 explizit ausgeschlossen sind (insofern liegt auch ein Widerspruch zu § 2 Abs. 1, Satz 3 (Ende) der AMRadV vor, dessen Wortlaut nahelegt, dass die dort erwähnten Tätigkeiten erlaubnisfrei seien, im Gegensatz zu den Tätigkeiten, die im Anfang des § 2 Abs. 1, Satz 3 in einer klin. Einrichtung beschrieben sind („20er Regel“)). Abschließend sei erwähnt, dass wir uns der Beschränkung der in Artikel 61 Nr. 5 b) der VO genannten Tätigkeiten auf Zubereitungen aus zugelassenen Ausgangsstoffen (vgl. Erwägungsgrund 56 der VO) bewusst sind. Der rechtlich bindende Text der VO sieht eine solche Beschränkung aber nicht vor, so dass aus unserer Sicht hier eine umfassendere Interpretation im nationalen Recht grundsätzlich möglich wäre. Aber selbst im Falle einer Beschränkung der erlaubnisfreien Tätigkeiten auf Zubereitungen aus zugelassenen Ausgangsstoffen würde eine deutliche Erleichterung der Voraussetzungen für die Durchführung von klin. Studien mit radioaktiven Arzneimitteln in Deutschland resultieren.

Des Weiteren möchten wir anregen, bei einer Revision des AMG auch eine Neuregulierung der Zubereitungen von radioaktiven Arzneimitteln aus zugelassenen Ausgangsstoffen in der routinemäßigen Krankenversorgung anzustreben. Derzeit müssen diese Tätigkeiten unter Inanspruchnahme des § 13 Abs. 2b (erlaubnisfreie Herstellung unter der direkten fachlichen Verantwortung des anwendenden Arztes) erfolgen, was organisatorische Konsequenzen zur Folge hat, die die Abläufe in nuklearmedizinischen Einrichtungen unnötig erschweren. Eine Zusammenfassung des Sachverhalts, inklusive Vorschlägen zur Abhilfe, findet sich in Anlage 4 beigefügt.

Grundsätzlich wäre es möglich, beiden Anliegen auch dadurch zu begegnen, dass die Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln künftig im Geltungsraum der Apothekenbetriebsordnung und damit in den Krankenhausapotheken erfolgen würde. Die damit verbundenen Änderungen

würden aber einiger grundsätzlicher organisatorischer Änderungen bedürfen, die im Rahmen des Medizinforschungsgesetzes nicht umsetzbar wären. Grundsätzlich stehen wir aber auch hierzu Gesprächen offen gegenüber, weisen aber vorsorglich darauf hin, dass die existierenden Probleme in der **Niederlassung** dadurch nicht beseitigt würden.

Mit freundlichen Grüßen

gez.



Präsident



Vorstand

Anlage 1

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.



DGN e. V. • Nikolaistraße 29 • D-37073 Göttingen

Bundesrat
Büro des Gesundheitsausschusses
11055 Berlin

Geschäftsstelle
Nikolaistraße 29
D-37073 Göttingen
Tel. (Mitglieder): +49 (0)551.48857-401
Tel. (Presse): +49 (0)551.48857-402
Fax: +49 (0)551.48857-79
Email: office@nuklearmedizin.de
Homepage: www.nuklearmedizin.de

Ebenfalls an: Deutscher Bundestag, Ausschuss für Gesundheit

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

Göttingen

jo/tf

23. März 2016

Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer VorschriftenSehr geehrte
sehr geehrter

die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. hat den von der Bundesregierung beschlossenen Gesetzesentwurf „Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ zur Kenntnis bekommen, der als Drucksache 120/16 Gegenstand der 618. Sitzung des Bundesrates am 6. April 2016 ist.

Nach eingehender Prüfung sehen wir uns veranlasst, die Gesundheitsausschüsse von Bundesrat und Bundestag auf eine gravierende Diskrepanz der hier vorgenommenen nationalen Anpassungen der EU-Verordnung 536/2014 hinzuweisen, die die Herstellung radioaktiver Arzneimittel betrifft.

Gemäß dem von der Bundesregierung vorgelegten Entwurf sollen ausschließlich Apotheken bzw. deren Leiter zur erlaubnisfreien Herstellung von Arzneimitteln für die klinische Prüfung berechtigt sein¹. Mit der EU-Verordnung 536/2014 wird hingegen gem. Artikel 61 Abs. 5 b) insbesondere die Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln als diagnostische Prüfpräparate unter gewissen Voraussetzungen von der Erlaubnispflicht freigestellt, sofern diese von Apothekern **oder anderen Personen**, die in den Mitgliedstaaten hierzu berechtigt sind, hergestellt werden.

Die Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln für klinische Prüfungen ist derzeit nach deutschem Recht auf der Grundlage einer Herstellungserlaubnis nach § 13 des Arzneimittelgesetzes möglich². Die Anforderungen an die von einem Hersteller zu bestellende sachkundige Person werden in § 15 AMG geregelt. Die sachkundige Person muss eine mindestens dreijährige Tätigkeit auf dem Gebiet der radiopharmazeutischen Chemie oder der Nuklearmedizin nachweisen.

Apotheker, die über eine derartige Ausbildung verfügen, sind uns nicht bekannt.

Da darüber hinaus an die **Herstellung radioaktiver Arzneimittel** auch besondere strahlenschutzrechtliche Anforderungen gestellt werden, werden diese in Deutschland in nuklearmedizinischen Einrichtungen – also **ausschließlich außerhalb von Apotheken** – hergestellt.

¹ Bundesrat, Drucksache 120/16, Artikel 2, Punkt 5, b) bb)

² Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG): § 13 Herstellungserlaubnis

Hieraus folgt, dass die Bundesregierung mit dem eingebrachten Gesetzesentwurf den Artikel 61 der EU-Verordnung 536/2014 nicht nur inkorrekt umsetzt, sondern darüber hinaus einen Widerspruch zur o. g. Verordnung des Europäischen Parlaments kreiert.

Das mit der genannten EU-Verordnung im Erwägungsgrund 56³ deklarierte Ziel ist aus unserer Sicht nur zu erreichen, wenn der Gesetzesentwurf in Artikel 2, Punkt 5 folgendermaßen modifiziert wird:

5. § 13 wird wie folgt geändert:
- a) In Absatz 1a Nummer 4 werden nach den Wörtern „zur klinischen Prüfung“ die Wörter „außerhalb des Anwendungsbereichs der Verordnung (EU) Nr 536/2014“ eingefügt.
 - b) Absatz 2 wird wie folgt geändert:
 - aa) In den Nummern 1 und 2 werden nach den Wörtern „klinischen Prüfung“ jeweils die Wörter „außerhalb des Anwendungsbereichs der Verordnung (EU) Nr. 536/2014“ eingefügt.
 - bb) Nach Nummer 2 **werden folgende Nummern 2a und 2b** eingefügt:
„2a. die Apotheke für die in Artikel 61 Absatz 5 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genannten Tätigkeiten“
„2b. klinische Einrichtungen, die Radiopharmaka für die Diagnostik herstellen, für die in Artikel 61 Absatz 5 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genannten Tätigkeiten“

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin empfiehlt den Gesundheitsausschüssen von Bundesrat und Bundestag eindringlich die Nachbesserung des von der Bundesregierung als Drucksache 120/16 vorgelegten Gesetzesentwurfs.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne und jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Präsident

³ Die Anforderung, wonach zur Herstellung oder Einfuhr von Prüfpräparaten eine Genehmigung erforderlich ist, sollte nicht für die Zubereitung radioaktiver Prüfpräparate auf der Grundlage von Radionuklidgeneratoren, Kits oder Radionuklidvorstufen nach den Anweisungen des Herstellers für die Verwendung in Krankenhäusern, Gesundheitszentren oder Kliniken gelten, die an derselben klinischen Prüfung in demselben Mitgliedstaat teilnehmen.

Anlage 2

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.



DGN e. V. • Nikolaistraße 29 • D-37073 Göttingen

Deutscher Bundestag
Ausschuss für Gesundheit
Platz der Republik 1
11011 Berlin

Geschäftsstelle
Nikolaistraße 29
D-37073 Göttingen
Tel. (Mitglieder): +49 (0)551.48857-401
Tel. (Presse): +49 (0)551.48857-402
Fax: +49 (0)551.48857-79
Email: office@nuklearmedizin.de
Homepage: www.nuklearmedizin.de

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

Göttingen

jo/lf

29. April 2016

Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften

Sehr geehrter Herr [REDACTED]

gerne möchten wir an unser Schreiben vom 23. März 2016 anknüpfen und bitten den Ausschuss für Gesundheit des Deutschen Bundestags um Änderung des Artikels 1 des als Bundestags-Drucksache 18/8034 vorliegenden Entwurfs:

1. § 13 Absatz 1a wird wie folgt geändert:

- b.) In Nummer 4 wird nach dem Wort „sind“ der Punkt durch ein Komma ersetzt.
- c.) Folgende Nummer 5 wird angefügt:

„5. die Überführung eines Fertigarzneimittels zur Anwendung beim Menschen in seine anwendungsfähige Form unter Verwendung des Eluats eines zugelassenen Molybdän-Technetium-Radionuklidgenerators unmittelbar vor seiner Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage.“

2. § 64 Absatz 1 Satz 5 wird wie folgt gefasst:

„Satz 1 findet keine Anwendung auf die Rekonstitution, soweit es sich nicht um Arzneimittel handelt, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, sowie die Überführung eines Fertigarzneimittels zur Anwendung beim Menschen in seine anwendungsfähige Form unter Verwendung des Eluats eines zugelassenen Molybdän-Technetium-Radionuklidgenerators unmittelbar vor seiner Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage.“

3. § 67 Absatz 1 Satz 8 wird wie folgt gefasst:

„Satz 1 findet keine Anwendung auf die Rekonstitution, soweit es sich nicht um Arzneimittel handelt, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, sowie jede andere Überführung eines Fertigarzneimittels zur Anwendung beim Menschen in seine anwendungsfähige Form unter Verwendung des Eluats eines zugelassenen Molybdän-Technetium-Radionuklidgenerators unmittelbar vor seiner Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage.“

eu536_2014_p-ausschuss_bt_160429.docx

Begründung:

Mit dem Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 17. Juli 2009 wurde der bisherige § 4a Nummer 3 Arzneimittelgesetz (AMG) aufgehoben. Gleichzeitig wurden in § 13 AMG ein neuer Absatz 1a sowie in § 64 Absatz 1 AMG ein neuer Satz 5 und in § 67 Absatz 1 AMG ein neuer Satz 8 angefügt. Der dort jeweils verwendete Begriff „Rekonstitution“ wurde in § 4 Absatz 31 AMG definiert.

Gemäß § 4 Absatz 31 AMG handelt es sich bei der Rekonstitution eines Fertigarzneimittels zur Anwendung beim Menschen um „die Überführung in seine anwendungsfähige Form unmittelbar vor seiner Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage oder im Rahmen der klinischen Prüfung nach Maßgabe des Prüfplans.“

In einem Schreiben vom 28. Januar 2010 vertrat das Bundesministerium für Gesundheit (Az. 114-40000-01-§4) die Auffassung, dass es sich bei der Überführung zugelassener Kits für die Herstellung radioaktiver Arzneimittel in eine anwendungsfähige Form nicht um eine Rekonstitution im Sinne von § 4 Absatz 31 AMG handelt. Dies erstaunt, da auch in diesem Fall die Überführung des Arzneimittels in eine anwendungsfähige Form unter Verwendung des Eluats eines zugelassenen Molybdän-Technetium-Radionuklidgenerators unmittelbar vor der Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage erfolgt. Das Bundesministerium begründete seine Auffassung im Wesentlichen damit, dass das anzuwendende Arzneimittel im vorliegenden Fall nicht im eigentlichen Wortsinn rekonstituiert wird, sondern neu entsteht.

Da die Überführung von Kits für die Herstellung radioaktiver Arzneimittel in eine anwendungsfähige Form unter Verwendung von Technetium-99m bereits seit den 1980er-Jahren erfolgt, ohne dass dies zu wie auch immer gearteten Qualitätsmängeln geführt hat, soll die vorgeschlagene Änderung einer Entbürokratisierung und insbesondere auch einer am Risiko orientierten Überwachung dienen.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass sowohl die Herstellung der Kits als auch die Herstellung der Molybdän-Technetium-Generatoren der Erlaubnispflicht des § 13 Absatz 1 AMG und damit der behördlichen Überwachung unterliegt, und dass ein Inverkehrbringen dieser Arzneimittel – und damit deren Überführung in eine anwendungsfähige Form durch den Anwender – nur nach vorheriger Zulassung durch die zuständige Bundesoberbehörde zulässig ist. Dem Schutzzweck des AMG wird hierdurch in ausreichendem Maße genüge getan.

Des Weiteren beziehen wir uns auf unser o. g. Schreiben vom 23. März 2016, in dem wir eine davon unabhängige Änderung des § 13 AMG angeregt hatten, die den Rechtsrahmen, den die EU-Verordnung 536/2014 erlaubt, weiter als bisher im Gesetzentwurf vorgesehen, ausschöpft. In diesem Zusammenhang verweisen wir auch auf die Pressemitteilung des BMBF zu den Ergebnissen des Pharmadialogs. Hierin wird insbesondere im Hinblick auf klinische Prüfungen, bei denen radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlung eingesetzt werden, eine Förderung des Standort Deutschlands für derartige Prüfungen unter regulatorischen Aspekten vereinbart. Unter diesem Aspekt scheint uns eine weiter gehende Umsetzung der Möglichkeiten der genannten EU-Verordnung unabdingbar. Das betrifft dann nicht nur den Personenkreis, der zur Herstellung derartiger Prüfpräparate (erlaubnisfrei) berechtigt ist, sondern auch eine möglichst liberale Auslegung des Begriffs „preparation“, der im Deutschen mit „Zubereitung“ nur ungenau wiedergegeben wurde. Unter einer „preparation“ sollte hierbei vielmehr u. a. auch die (nicht-industrielle) Herstellung von diagnostischen Radiopharmaka für die Positronen-Emissions-Tomographie verstanden werden. Eine Beschränkung der aus dieser Rechtsgrundlage erlaubnisfrei herstellbaren Prüfpräparate auf lediglich aus bereits zugelassenen Ausgangsstoffen zubereitete Präparate, trägt dem erklärten Ziel des Förderschwerpunkts des BMBF „Klinische Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung“ nicht Rechnung.

Um tatsächlich eine Förderung des Standortes Deutschland für klinische Prüfungen zu erreichen, möchten wir nochmals kurz an unseren im Schreiben vom 23. März 2016 unterbreiteten Vorschlag erinnern.

Dieser lautete wie folgt:

5. § 13 wird wie folgt geändert:

- a) In Absatz 1a Nummer 4 werden nach den Wörtern „zur klinischen Prüfung“ die Wörter „außerhalb des Anwendungsbereichs der Verordnung (EU) Nr 536/2014“ eingefügt.
- b) Absatz 2 wird wie folgt geändert:
 - aa) In den Nummern 1 und 2 werden nach den Wörtern „klinischen Prüfung“ jeweils die Wörter „außerhalb der Anwendungsbereichs der Verordnung (EU) Nr. 536/2014“ eingefügt.
 - bb) Nach Nummer 2 **werden folgende Nummern 2a und 2b** eingefügt:

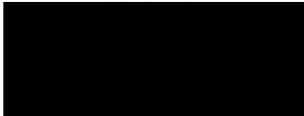
„2a. die Apotheke für die in Artikel 61 Absatz 5 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genannten Tätigkeiten“

„2b. klinische Einrichtungen, die Radiopharmaka für die Diagnostik herstellen, für die in Artikel 61 Absatz 5 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genannten Tätigkeiten“

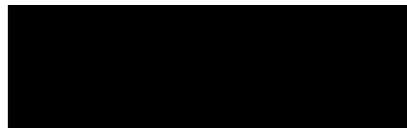
Insbesondere die zuletzt genannte neue Nummer 2 würde dazu führen, dass die in der EU-Verordnung 536/2014 ermöglichten Erleichterungen in Deutschland auch tatsächliche Bedeutung erlangen.

Für die Beantwortung Ihrer Fragen zu den vorgenannten Änderungsvorschlägen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Präsident



Vorsitzende Ausschuss Radiopharmaka

Anlagen

- DGN-Schreiben zum „Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ vom 23. März 2016
- Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit zur „Herstellung eines anwendungsfähigen Arzneimittels unter Verwendung eines zugelassenen Radionuklidgenerators und eines zugelassenen Kits“ (Az. 114-40000-01-§4) vom 28. Januar 2010
- Pressemitteilung der Bundesregierung „Ergebnisse des Pharmadialogs vorgestellt – Zukunftsweisende Forschung, leistungsstarker Produktionsstandort und hochwertige Arzneimittelversorgung“ vom 12. April 2016

Anlage 3

BMG

Bonn, den 30. Juni 2016

Betreff: 4. AMG-ÄndG;
hier: Stellungnahme der DGN vom 29.4.2016

Stellungnahme

Die Vorschläge der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN) zielen darauf ab, die Herstellung bestimmter radioaktiver Arzneimittel (Arzneimittel, die unter Verwendung des Eluates zugelassener Molybdän-Technetium-Radionuklidgeneratoren hergestellt werden) von der Pflicht einer Herstellungserlaubnis auszunehmen. Weiterhin sollen diese Tätigkeiten weder anzeige- noch überwachungspflichtig sein.

Darüber hinaus fordert die DGN eine Ergänzung des § 13 Absatz 2 Nummer 2 AMG dahingehend, dass neben den Krankenhausapotheken auch sonstige klinische Einrichtungen radioaktive Arzneimittel für die Zwecke einer klinischen Prüfung im Sinne von Artikel 61 Absatz 5 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 ohne Herstellungserlaubnis zubereiten dürfen.

Der erste Vorschlag bzgl. der Herstellung von Arzneimitteln unter Verwendung des Eluates zugelassener Molybdän-Technetium-Radionuklidgeneratoren ist aus fachlicher Sicht abzulehnen: Radioaktive Arzneimittel, auch solche die mittels zugelassener Generatoren hergestellt werden, können besondere Risiken in sich bergen. Das begründet sich zum einen durch die Radioaktivität, zum anderen dadurch, dass es sich um sterile Arzneimittel handelt, die den Patienten injiziert werden. Eine grundsätzliche und weitgehende Ausnahme ist daher nicht sachgerecht. § 13 Absatz 2b AMG sieht in engen Grenzen (unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten hergestellte Arzneimittel) die Möglichkeit einer erlaubnisfreien Herstellung vor. Aus den o. g. Gründen ist es sachgerecht, wenn diese Tätigkeit der Überwachung unterliegt. Hierfür ist die Anzeige unabdingbare Voraussetzung.

Die weitere von der DGN geforderte Ergänzung des § 13 Absatz 2 Nummer 2 AMG, dass neben den Krankenhausapotheken auch sonstige klinische Einrichtungen radioaktive Arzneimittel für die Zwecke einer klinischen Prüfung im Sinne von Artikel 61 Absatz 5 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 ohne Herstellungserlaubnis zubereiten dürfen, lässt sich nicht ohne weiteres realisieren. Eine solche Erweiterung des AMG setzt nach Artikel 61 Absatz 6 der genannten EU-Verordnung voraus, dass der nationale Gesetzgeber für diese Tätigkeiten gesonderte Sicherheitsanforderungen und Überwachungsmaßnahmen festlegt. Die EU-Verordnung hat damit Rücksicht auf solche Mitgliedstaaten genommen, in denen eine herstellungserlaubnisfreie Zubereitung nach Maßgabe besonderer Sicherheitsanforderungen möglich war. Nach dem Entwurf des 4. AMG-ÄndG besteht

- 2 -

die o. g. Möglichkeit der Zubereitung radioaktiver Arzneimittel bewusst nur für Apotheken. Mit der Apothekenbetriebsordnung bestehen in Deutschland hinreichende Sicherheitsanforderungen im Sinne des Artikels 61 Absatz 6 der genannten EU-Verordnung, so dass es keines ergänzenden Rechtsrahmens bedarf. An die Schaffung eines neuen Rechtsrahmens für die Zubereitung radioaktiver Prüfpräparate durch sonstige klinische Einrichtungen, der separat nur für diese Art der Zubereitungen erarbeitet werden müsste, ist derzeit nicht gedacht. Ein solches Vorhaben bedürfte einer gesonderten und vertieften Prüfung, die nicht im Rahmen des 4. AMG-Änderungsgesetzes erfolgen kann. Dieses Gesetz dient nur zur notwendigen Anpassung an die Vorgaben der EU-Verordnung.

Anlage 4

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.



DGN e. V. • Nikolaistraße 29 • D-37073 Göttingen

Bundesministerium für Gesundheit
Herrn [REDACTED]
Referat 114
Arzneimittelzulassung u. -qualität, Apothekenbetrieb
Heilsbachstraße 18
53123 Bonn
per E-Mail

Geschäftsstelle
Nikolaistraße 29
D-37073 GöttingenTel. (Mitglieder): +49 (0)551.48857-401
Tel. (Presse): +49 (0)551.48857-402
Fax: +49 (0)551.48857-79Email: office@nuklearmedizin.de
Homepage: www.nuklearmedizin.de

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

Göttingen
10. August 2022**Regulierung Kit-Radiopharmaka**

Sehr geehrter Herr [REDACTED]

wir bedanken uns sehr für Ihre konstruktive Teilnahme an der Podiumsdiskussion im Rahmen unserer diesjährigen Jahrestagung am 29.04.2022. Im Nachgang kommen wir gerne auf Ihr Angebot zurück, Sie umfassend über die zunehmend problematische Situation in der Regulierung sogenannter Kit-Radiopharmaka zu informieren.

I Einleitung

Vorausschicken möchten wir, dass die **Überwachung**, wie sie aktuell vollzogen wird, inklusive der sich ergebenden Konsequenzen, auch von uns als nachvollziehbar und rechtskonform eingeschätzt wird. Dabei setzt die Exekutive (Inspektorate, BfArM) die Anforderungen der Legislative konsequent um. Nichtsdestotrotz sind diese zugrundeliegenden Rechtsanforderungen zum Teil widersprüchlich und nicht schlüssig und erfüllen nicht die ursprüngliche Intention. Wir sehen also eine dringend reformbedürftige **Rechtslage**, der die Aufsichtsbehörden in der Überwachung entsprechend der aktuellen gesetzlichen Vorgaben jedoch verpflichtet sind.

Bei der angesprochenen Reformbedürftigkeit geht es einerseits um die Korrektur einer bislang die Möglichkeiten nicht ausschöpfenden Umsetzung von EU-Recht in deutsches Recht bzgl. erlaubnisfreier Herstellung von Kit-Radiopharmaka (meist Tc-99m-Kits), sowie andererseits um die seit 2010 verfolgte Interpretation eines anzeigebedürftigen Herstellungsvorgangs bei der Produktion dieser Radiopharmaka aus ausschließlich zugelassenen(!) Komponenten. Dieses hat dazu geführt, dass solche zugelassenen Kit-Radiopharmaka nicht mehr in der bislang praktizierten Form angewendet werden können.

Wir halten daher eine Präzisierung des bestehenden deutschen Arzneimittelrechts für notwendig, um einer Beeinträchtigung der Patienten-Versorgung mit langjährig etablierten und bewährten Radiopharmaka zu begegnen, die sich in den nuklearmedizinischen Einrichtungen (insbesondere in der Niederlassung, aber auch in Kliniken) abzeichnet. Bei der angestrebten Präzisierung des Arzneimittelrechts geht es einerseits

BMG_DGN_220810.docx

um die Umsetzung der Vorgaben des Europäischen Rechts („EU-Rechts“) und andererseits um die Auflösung von systematischen Widersprüchen im nationalen Recht (AMG und AMRadV).“

II Problemdarstellung

Das deutsche Arzneimittelrecht ermöglicht die Zubereitung etablierter Radiodiagnostika unter Verwendung ausschließlich zugelassener Komponenten (zugelassene sog. Tc-Kits unter Verwendung eines zugelassenen Radionuklidgenerators zur Bereitstellung von Tc-99m) derzeit nur unter Inanspruchnahme des § 13 Abs. 2b AMG. Die Herstellung und Anwendung auf Grundlage von § 13 AMG in Verbindung mit § 2 Abs. 1 Satz 3 AMRadV („20er-Regelung“) scheidet wegen der damit einhergehenden Limitierung der Anzahl der Behandlungsfälle und insbesondere in der Niederlassung aus organisatorischen Gründen (u.a. Notwendigkeit einer Herstellungserlaubnis und mindestens einer Sachkundigen Person; Anforderungen des GMP-Leitfadens) de facto aus.

Die mit der Inanspruchnahme des § 13 Abs. 2b AMG verbundenen organisatorischen Konsequenzen lassen sich im Wesentlichen in den drei folgenden Punkten zusammenfassen:

- 1) Ein Ansatz einer radiopharmazeutischen Zubereitung kann nicht von **mehreren Ärzten** angewendet werden.
- 2) Der für die Herstellung verantwortliche Arzt muss die Applikation dem Gesetzeswortlaut nach **persönlich** vornehmen („zum Zwecke der persönlichen Anwendung“). Ob über diese Regelung hinaus eine Einbeziehung von Hilfspersonen für die Anwendung möglich ist, ist juristisch in höchstem Maße unklar.
- 3) Bei restriktiver Gesetzesauslegung ist die Herstellung tatsächlich **nur für einen (einzigen) im Zeitpunkt der Herstellung bereits bestimmten** Patienten erlaubt. Ob über den insoweit eindeutigen Gesetzeswortlaut hinaus auch die Herstellung eines Arzneimittels für mehrere Patienten zulässig ist, ist juristisch ebenfalls unklar.

Hierbei steht 1) im klaren Widerspruch zur bisher etablierten Praxis. Die Anforderung zu 2) widerspricht den Ausführungen der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin, die in Ziffer 6.5 bei der Kit-basierten Herstellung radioaktiver Arzneimittel ein Delegieren der Verabreichung im Rahmen der technischen Mitwirkung vorsehen¹. Und die Anforderungen zu 1) und 3) entsprechen nicht der sinnvollen Intention von Mehrdosenansätzen (entsprechend der jeweiligen Zulassung) und finden daher auch in den Erstattungssätzen der Kostenträger keine Entsprechung.

Seit Kurzem (2021) wird die zulassungskonforme Verwendung („Herstellung“) dieser Radiopharmaka (zugelassene Kits und Radionuklidgenerator sowie zugelassene Radionuklidvorstufen) bzw. der Umgang der Anwender mit diesen in Deutschland von den Überwachungsbehörden der Länder aktiv kontrolliert, nachdem die etablierte und sichere Praxis der Anwendung dieser Radiopharmaka behördlich langjährig toleriert wurde. Die aus Mitarbeitern der Länderbehörden bestehende Expertenfachgruppe 12 „Radiopharmaka“ hat die harmonisierten behördlichen Vorgaben dazu kürzlich in einer Auslegungshilfe in Form eines Aide mémoire² zusammengefasst.

Aus unserer Sicht setzt die derzeitige rechtliche Einordnung der Tätigkeiten als erlaubnisfreie Herstellung unter § 13 Abs. 2b AMG jedoch die Vorgaben des EU-Rechts nicht angemessen um. Das EU-Recht stellt diese Art von Herstellungstätigkeiten nämlich mit gutem Grund **explizit außerhalb** des Anwendungsbereichs des Annex 3 des EU-GMP-Leitfadens und entbindet das zur Anwendung vorgesehene Radiopharmakon von der sonst üblichen Zulassungspflicht (Artikel 7 der Richtlinie 2001/83/EG).

Artikel 7 der Richtlinie 2001/83/EG befreit aber nicht nur Apotheken von der Zulassungspflicht des fertig zubereiteten Radiopharmakons (und ermöglicht damit eine **in-house Abgabe**), sondern ist ebenso anzuwenden auf „Personen oder **Institutionen, die zur Verwendung dieser Arzneimittel befugt sind**“ (Originalzitat aus der deutschen Fassung), was auf nuklearmedizinische Einrichtungen (Niederlassung, Klinik) zweifellos zutrifft. Diese Vorgabe des EU-Rechts wird im deutschen Arzneimittelrecht durch die AMRadV im Sinne des Anwenders nur unzureichend umgesetzt, da nuklearmedizinische Einrichtungen **hierbei auf 20 Fälle pro Woche limitiert sind und zudem eine Herstellungserlaubnis benötigen** (§ 2 Abs. 1 Satz 3 AMRadV). Die zahlenmäßig unbegrenzte Herstellung dieser Radiopharmaka ist nur **Krankenhausapotheken oder Krankenhausversorgenden Apotheken** erlaubt. Diese führen diese Tätigkeiten aber deutschlandweit nicht durch und können dies aus Gründen des Strahlenschutzes aktuell auch nicht durchführen.

Streng genommen benötigen im Übrigen auch krankenhausversorgende Apotheken und Krankenhausapotheken für diese Tätigkeiten eine Herstellungserlaubnis, da die grundsätzliche Befreiung von der Erlaubnispflicht für Apothekenherstellungen durch § 13 Abs. 2a des AMG nur für **bestimmte Arzneimittelgruppen** und Tätigkeiten gilt, die die Herstellung radioaktiver Arzneimittel nicht erfasst. Damit ist eine Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln auf der Grundlage zugelassener Kits, Generatoreluate und Radionuklidvorstufen auch in Apotheken **nicht erlaubnisfrei** möglich, obwohl der entsprechende Passus in der AMRadV (§ 2 Abs. 1 Satz 3 2. Halbsatz) auf den ersten Blick die Möglichkeit einer erlaubnisfreien Zubereitung nahelegt. Gemäß Artikel 61 Abs. 1 und Abs. 5 lit. b) der Verordnung (EU) 536/2014 vom 16. April 2014 ist die Herstellung von Zubereitungen radioaktiver Arzneimittel, die als diagnostische Prüfpräparate zur Anwendung in Krankenhäusern, Gesundheitszentren oder Kliniken, die an klinischen Prüfungen teilnehmen, bestimmt sind, erlaubnisfrei (siehe auch Erwägungsgrund 56 der Verordnung). Mit dem Inkrafttreten der EU-Verordnung 536/2014 besteht damit die widersprüchliche Situation, dass die genannten Herstellungstätigkeiten (in Apotheken und Krankenhausapotheken) zwar aufgrund der EU-Verordnung in klinischen Prüfungen erlaubnisfrei sind, aufgrund von § 13 AMG nicht aber in der Routineversorgung(!).

Aus Artikel 40 Abs. 2 Satz 2 der Richtlinie 2001/83/EG ergibt sich demgegenüber, dass die Herstellung von Zubereitungen durch Apotheker in einer Apotheke, aber auch außerhalb der Apotheke "durch andere Personen", die nach nationalem Recht dazu ermächtigt sind, grundsätzlich von der Erlaubnispflicht ausgenommen ist. Letzteres regelt im deutschen Arzneimittelgesetz jedenfalls der § 13 Abs. 2b AMG, aber nur unter den eingangs geschilderten, organisatorischen Konsequenzen, die mit der Inanspruchnahme der Ausnahmeregelung einhergehen. Diese Auflagen werden vom EU-Recht jedoch gar nicht gefordert. Deutschland wäre in Übereinstimmung mit dem EU-Recht schon jetzt in der Lage, diese Tätigkeiten für nuklearmedizinische Einrichtungen erlaubnisfrei zu stellen. Von einer konsequenten Umsetzung dieser EU-Vorgaben im beschriebenen Sinne würden alle Betroffenen (Patienten, Ärzte, Aufsichtsbehörden) profitieren.

Die im genannten Aide mémoire² beschriebenen Anforderungen, insbesondere an die Etablierung eines ärztlichen Qualitätssicherungssystems mit dedizierten Qualifizierungs- und Validierungsmaßnahmen, sind aus unserer Sicht zwar geeignet, um die vermehrt zum Einsatz kommenden mehrstufigen **komplexen Herstellungsverfahren** (z.B. PET-Radiopharmaka) aus Ausgangsstoffen, die keine Zulassung haben, zu regulieren. Sie sind jedoch für die hier zur Diskussion stehenden **Kit-Präparationen** (zugelassene Kits, zugelassene Radionuklidgeneratoren) bezüglich Aufwand und Kosten nicht verhältnismäßig. Entscheidender Unterschied der Kit-Präparationen gegenüber komplexen Herstellungsverfahren aus Ausgangsstoffen ist, dass Zubereitungen auf Basis zugelassener Radionuklidkits und Radionuklidgeneratoren bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf ihre Sicherheit und Risiken geprüft werden. Die Anforderungen an die Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln aus zugelassenen Kits ergeben sich aus der Fachinformation des Kits. Diese seit Langem (ca. 40 Jahre) etablierten Radiopharmaka sind einfach in der Anwendung und geprägt von hoher Patientensicherheit, geringem Gefährdungspotential und großer Wirtschaftlichkeit – auch aufgrund der Möglichkeit, Mehrfachdosen herstellen zu können. Sie entsprechen zudem vollständig dem Inhalt der jeweiligen Zulassung. Daher ist die Anwendung eines qualitätsgeminderten Arzneimittels ausgeschlossen. Eine über rund 20 Jahre rückblickende Recherche der Pharmakovigilanz-Datenbanken verschiedener Kit-Produzenten unterstreicht die Sicherheit dieser Produkte.

Die durch die bestehende Gesetzeslage bedingte Art der Regulierung und Überwachung, die im genannten Aide mémoire Ausdruck finden, verkompliziert und verteuert die Anwendung dieser Radiopharmaka zum Nachteil aller Beteiligten (Patienten, Anwender, Hersteller, Aufsichtsbehörden), trägt nicht zu einer Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei und stellt eine (nicht notwendige) Überregulierung des Sachverhaltes dar. Es steht nun zu befürchten, dass insbesondere niedergelassene nuklearmedizinische Praxen diese erstmals an sie herangetragenen Forderungen zukünftig kaum erfüllen können.

III Lösungsvorschläge

Diesem Schreiben haben wir einen Vorschlag für eine Änderung der nationalen Gesetzgebung als Anlage 1 beigelegt. Dieser Vorschlag, in den auch die Expertise des Berufsverbands und der relevanten Radiopharmaka-Unternehmen eingeflossen ist, besteht aus zwei Teilen:

1. einer Entbindung von der Erlaubnispflicht durch eine Ergänzung im § 13 des AMG
2. einer Freistellung vom Verkehrsverbot durch eine Ergänzung in § 2 der AMRadV.

DGN-Geschäftsstelle

10. August 2022

Seite 4

Eine weitere Möglichkeit zur gesetzgeberischen Klarstellung könnte darin liegen, den bisher im AMG nicht legal-definierten Begriff „Zubereitung“ (englische Entsprechung: „preparation“) als eigenständige Definition in die Begriffsbestimmungen des § 4 AMG aufzunehmen und durch einen Verweis auf § 13 AMG entsprechend erlaubnisfrei zu stellen. Diese Bezeichnung kommt übrigens in den deutschen Übersetzungen der EU-Rechtsakte bereits zur Anwendung.

Um die derzeitigen Widersprüche im deutschen Arzneimittelrecht in Übereinstimmung mit dem EU-Recht aufzulösen, wäre darüber hinaus zu prüfen, ob die Rückausnahme von der Befreiung einer Pflicht zur Herstellungserlaubnis für radioaktive Arzneimittel (vgl. § 13 Abs. 2a des AMG) aufzuheben ist.

Den von Ihnen, sehr geehrter Herr Dr. Onuseit, angebotenen fachlichen Austausch möchten wir gerne aufgreifen und regen die Initiierung eines Expertenfachgesprächs über Ihr Ministerium an, um über die Möglichkeiten einer gesetzlichen Änderung zu eruieren. Bei der Vorbereitung dieses Vorhabens unterstützen wir Sie gerne.

Insbesondere sollte auch diskutiert werden, ob mit dieser Tätigkeit (Radiopharmakon aus zugelassenen Kits und Eluat eines zugelassenen Tc-99m-Generators) eine Anzeige- und Überwachungspflicht verbunden sein sollte. Es sei darauf verwiesen, dass aufgrund der anwendbaren strahlenschutzrechtlichen Vorschriften zum Umgang mit radioaktiven Stoffen bereits jetzt eine zusätzliche Überwachung der Qualität der Radiopharmaka durch die ärztlichen Stellen erfolgt.

Mit freundlichen Grüßen



Referenzen

¹Strahlenschutz in der Medizin - Richtlinie zur „Verordnung über den Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV)“ vom 26. Mai 2011, zuletzt geändert am 11. Juli 2014; Kapitel 6.5

²Aide mémoire 07123301
(<https://www.zlg.de/index.php?elD=dumpFile&t=f&f=7491&token=5afc246438185875d5dcebb368fb1de953b0e472>)