

**Bekanntmachung
über die Zulassung, Nachzulassung
und Registrierung von Arzneimitteln
(Empfehlungen der Kommission D
nach § 25 Abs. 6 und Abs. 7 des Arzneimittelgesetzes
zur Planung und Durchführung
homöopathischer Arzneimittelprüfungen)**

Vom 18. November 1998

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hört nach § 25 Abs. 6 des Arzneimittelgesetzes (AMG) in der Fassung des Achten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 7. September 1998 (BGBl. I S. 2649), vor der Zulassung eines neuen Arzneimittels der homöopathischen Therapierichtung und Stoffgruppe, das der automatischen Verschreibungspflicht nach § 49 AMG unterliegt, die zuständige Kommission D. Die Kommission D wird nach § 25 Abs. 7 AMG auch bei der Vorbereitung der Entscheidung über die Verlängerung von Zulassungen nach § 105 AMG (Nachzulassung) beteiligt, soweit es sich um Arzneimittel dieser Therapierichtung und Stoffgruppe handelt und eine vollständige Versagung der Nachzulassung vorgesehen oder die Entscheidung von grundsätzlicher Bedeutung ist.

Im Rahmen dieser Aufgaben hat die Kommission auch von Antragstellern vorgelegte "Homöopathische Arzneimittelprüfungen" zu bewerten. Die "Homöopathische Arzneimittelprüfung" ist ein wichtiges Element bei der Bewertung homöopathischer Arzneimittel. Die Empfehlungen der Kommission D zur Planung und Durchführung homöopathischer Arzneimittelprüfungen wurden auf der Basis der bislang bei der Bewertung entsprechender Studien gewonnenen Erfahrungen erstellt und sollen dazu beitragen, die Qualität derartiger Untersuchungen zu verbessern und damit ihre Verwertbarkeit in Zulassungs- und Registrierungsverfahren zu erhöhen.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte macht die Empfehlungen nachfolgend bekannt.

Berlin, den 18. November 1998
22-A-17793-30966/98

Bundesinstitut
für Arzneimittel und Medizinprodukte
Prof. Dr. A. Hildebrandt

Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Homöopathischen Arzneimittelprüfungen

Stand: 16. September 1998

Die folgenden Ausführungen haben das Ziel, unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Vorlagen, den Begriff "Homöopathische Arzneimittelprüfungen" zu präzisieren, sowie Empfehlungen für die Planung, Durchführung und Auswertung derartiger Prüfungen zu geben.

1. Begriffsbestimmung

Eine Homöopathische Arzneimittelprüfung (HAMP) ist eine klinische Prüfung von Stoffen in Form von Ausgangsstoffen, Urtinkturen oder Verdünnungsgraden (Potenzen). Auch fixe Kombinationen können geprüft werden. Die Stoffe werden gesunden Probanden (Prüfern) verabreicht, um Wirkungen hervorzurufen, aus denen das homöopathische Arzneimittelbild abgeleitet werden kann.

Ein Prüfer ist ein gesunder Proband, der an der homöopathischen Arzneimittelprüfung teilnimmt. Der Prüfer zeichnet sein Befinden vor, während und nach der Gabe der Testsubstanz schriftlich auf. Er berichtet dem Untersucher und wird vor und bei Bedarf während der Prüfung von diesem untersucht.

Ein Untersucher betreut die Prüfer während der HAMP, sofern diese Funktion nicht vom Leiter der HAMP wahrgenommen wird.

2. Generelle Anforderungen an Homöopathische Arzneimittelprüfungen

Homöopathische Arzneimittelprüfungen erfordern eine Planung, Durchführung, Aus- und Bewertung nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis der beteiligten Disziplinen. Ein Prüfplan muß vorab formuliert sein. Das gewählte Design (Basis eines Vergleichs, zeitlicher Umfang und Untersuchungsumfang beim einzelnen Prüfer, Prüferanzahl) und die geplanten Methoden (Datenerhebung und Auswertung) müssen zur Erhebung des Arzneimittelbildes geeignet sein. Eine Homöopathische Arzneimittelprüfung wird prospektiv durchgeführt.

3. Methodische Einordnung von Homöopathischen Arzneimittelprüfungen

Homöopathische Arzneimittelprüfungen sind eines von mehreren methodischen Instrumenten, um Erkenntnisse zur Erstellung oder Erweiterung des homöopathischen Arzneimittelbildes eines Stoffes oder einer Zubereitung aus Stoffen zu gewinnen. (Andere wichtige Instrumente sind die Auswertung von Literatur und Erfahrungsmaterial zu Vergiftungsfällen sowie die Dokumentation und Auswertung von Verlaufsbeobachtungen.)

4. Ziele von Homöopathischen Arzneimittelprüfungen

Mögliche Ziele von Homöopathischen Arzneimittelprüfungen sind:

- Die Erstellung von homöopathischen Arzneimittelbildern;
- Die Erweiterung oder Präzisierung von homöopathischen Arzneimittelbildern.

5. Unterschiedliche Voraussetzungen für Homöopathische Arzneimittelprüfungen

Das vorliegende wissenschaftliche Erkenntnismaterial und die Monographien der Kommission D müssen berücksichtigt sein.

- a) Bei Homöopathischen Arzneimittelprüfungen mit Ausgangsstoffen, Urtinkturen und tiefen Potenzen muß eine dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende pharmakologisch-toxikologische Prüfung sichergestellt sein. Bei bekannten Prüfsubstanzen kann auf anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial (§ 22 Abs. 3 AMG in Verbindung mit den Arzneimittelprüfrichtlinien nach § 26 AMG) Bezug genommen werden*);
- b) Bei Prüfungen mit höheren Potenzen (z. B. ab C 12) ist die Durchführung von entsprechenden Untersuchungen zur Pharmakologie/Toxikologie entbehrlich.

6. Prüfplan

Vor Beginn einer Homöopathischen Arzneimittelprüfung ist ein Prüfplan zu erstellen. Der Prüfplan soll mindestens folgende Angaben enthalten:

- I. a) Angaben zur Identität, Qualität, Zubereitung und Toxikologie sowie gegebenenfalls weitere Angaben zum Stoff;
- b) Zusammenfassende Darstellung der gegebenenfalls verfügbaren Literaturangaben zum homöopathischen Arzneimittelbild des Stoffes bzw. der Stoffzubereitung;
- II. Angaben zur Dosierung, Art und Häufigkeit der Anwendung;
- III. Formulierung einer oder mehrerer detaillierten (r) Fragestellung (en) sowie eine Begründung der Studienplanung;
- IV. Beschreibung der Auswahlkriterien für die einzubeziehenden Prüfer sowie des Auswahlverfahrens, auch hinsichtlich von Faktoren wie zum Beispiel Geschlecht und Alter; Überlegungen und Begründung zur Anzahl der einzubeziehenden Prüfer;
- V. Beschreibung der Qualifikation des Leiters der Homöopathischen Arzneimittelprüfung unter besonderer Berücksichtigung der theoretischen Kenntnisse und praktischen Erfahrungen auf dem Gebiet der Homöopathie;

- VI. Beschreibung der Qualifikation der Untersucher unter besonderer Berücksichtigung der theoretischen Kenntnisse und praktischen Erfahrungen auf dem Gebiet der Homöopathie;
- VII. Festlegung der entsprechend der Fragestellung zur erhebenden Merkmale, eine Beschreibung ihrer Relevanz sowie ihrer Stellung für die Beantwortung der Fragestellung;
- VIII. Diskussion möglicher Störgrößen und Beschreibung von Maßnahmen zur ihrer Kontrolle;
- IX. Zeitraster der Beobachtung;
- X. Beschreibung der für die Beobachtung benötigten Erhebungsinstrumente;
- XI. Beschreibung von Art und Umfang der Dokumentation;
- XII. Diskussion der Abgrenzung von Prüfsymptomen des Arzneimittelbildes zu UE (unerwünschten Ereignissen) auf der Basis der gegebenenfalls verfügbaren Literatur;
- XIII. Regelung der Berichtswege bei schwerwiegenden Prüfsymptomen und der gegebenenfalls zu ergreifenden Maßnahmen;
- XIV. Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung, gegebenenfalls Qualifikation von Monitoren;
- XV. Beschreibung der Auswertung;
- XVI. Regelung der Verantwortlichkeiten (Sponsor, Studienleiter, verantwortlicher Biometriker etc.);
- XVII. Regelungen für die Berichterstellung.

7. Qualitätssicherung

Die für klinische Prüfungen üblichen Qualitätsanforderungen gelten auch für HAMP. Ziel der Qualitätssicherung ist es, Vollständigkeit und Validität der Daten zu sichern sowie Mängel frühzeitig zu erkennen und zu beseitigen.

8. Auswertung

Die Auswertung der Daten einer HAMP ist vorab in einem Studienplan festzulegen. Sie muß das Kopf-zu-Fuß-Schema und die Anzahl der Prüfer, bei denen das jeweilige Symptom auftritt, berücksichtigen. Sofern eine Prüfung gegen Placebo stattfindet, sind die Symptome der Placebo-Gruppe gesondert auszuwerten. Es ist darzulegen, ob und inwieweit auf die im Prüfplan definierte Fragestellung eingegangen wurde.

9. Prüferaufklärung und -einwilligung

Die Bestimmungen des AMG bezüglich klinischer Prüfung finden Anwendung.

10. Ethikkommission

Es gelten die gesetzlichen Bestimmungen, wobei die Besonderheiten der homöopathischen Therapierichtung zu berücksichtigen sind.

11. Anzeigepflichten

Die bei klinischen Prüfungen bestehenden Anzeigepflichten sind zu beachten.

12. Bericht

Über die Durchführung und Ergebnisse einer HAMP ist ein Abschlußbericht zu erstellen, der eine medizinische Bewertung unter besonderer Berücksichtigung homöopathischer Grundsätze enthält. Diese Bewertung wird vom Leiter der HAMP oder von einem Sachverständigen mit vergleichbarer Qualifikation erstellt.

*) § 22 Abs. 3 AMG:

Anstelle der Ergebnisse nach Absatz 2 Nr. 2 und 3 kann anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorgelegt werden, und zwar

1. bei einem Arzneimittel, dessen Wirkungen und Nebenwirkungen bereits bekannt und aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich sind,
2. bei einem Arzneimittel, das in seiner Zusammensetzung bereits einem Arzneimittel nach Nummer 1 vergleichbar ist,
3. bei einem Arzneimittel, das eine neue Kombination bekannter Bestandteile ist, für diese Bestandteile; es kann jedoch auch für die Kombination als solche anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorgelegt werden, wenn die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nach Zusammensetzung, Dosierung, Darreichungsform und Anwendungsgebieten auf Grund dieser Unterlagen bestimmbar sind. Zu berücksichtigen sind ferner die medizinischen Erfahrungen der jeweiligen Therapierichtungen.

Fünfter Abschnitt der Arzneimittelprüfrichtlinien nach § 26 AMG (Bekanntmachung der Neufassung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien, BAnz. Nr. 96a vom 20. Mai 1995):
Abweichende Anforderungen an die Unterlagen

Abweichend von den Anforderungen des Dritten und Vierten Abschnitts gilt folgendes:

1. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff
Bei Arzneimitteln, die einem bekannten Wirkstoff enthalten, soll das Erkenntnismaterial, das nach § 22 Abs. 3 des AMG 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 AMG bekanntgemacht sind. Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial sind toxikologische, pharmakologische und klinische Unterlagen anzusehen in Form von
 - kontrollierten Studien,
 - nicht kontrollierten Studien,
 - Anwendungsbeobachtungen (vgl. § 67 Abs. 6 des AMG),
 - 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 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 im Vierten Abschnitt Teil A dieser Richtlinien beschrieben sind, gelten entsprechend...

3. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel der homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtungen
Bei Arzneimitteln der homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtungen ist das wissenschaftliche Erkenntnismaterial entsprechend dem Selbstverständnis und der Eigenerfahrung der jeweiligen Therapierichtung zu bewerten. Dies ist in der Formulierung der Anwendungsgebiete erkennbar zu machen.