

REPUBLIK ÖSTERREICH
BUNDESMINISTERIUM
FÜR SOZIALE VERWALTUNG

1010 Wien, den 22. Dezember 1969

Stubenring 1
Telephon 57 56 55

Zl. 50.004/9-40/69

1440 / A.B.

zu 1504 / J.

Präs. am 30. Dez. 1969

B e a n t w o r t u n g

der Anfrage der Abgeordneten Wondrack und Genossen an die Frau Bundesminister für soziale Verwaltung, betreffend klinische Erprobung neuer Medikamente (Zl. Nr. 1504/J 1969).

In der vorliegenden Anfrage werden an den Bundesminister für soziale Verwaltung folgende Fragen gerichtet:

- 1.) Zu welchen Ergebnissen ist das von Ihnen eingesetzte Expertenkomitee in der Frage der mißbräuchlichen Erprobung von Medikamenten bisher gekommen?
- 2.) Welche konkreten Maßnahmen haben Sie auf Grund der Beratungen der Experten bisher ergriffen?
- 3.) Wie lauten die Entscheidungen, die Sie im Sinne Ihrer Ankündigung in bezug auf legislative Maßnahmen getroffen haben?

In Beantwortung dieser Anfrage teile ich mit:

Zu 1:

Der Oberste Sanitätsrat hat auf Grund der Vorschläge des eingesetzten Expertenkomitees unter Vorsitz des Präsidenten des Obersten Sanitätsrates, Herrn Professor Dr. FELLINGER, nach eingehenden Beratungen Richtlinien für die Erprobung neuer Arzneimittel am Menschen beschlossen. Mein Bundesministerium hat diese Richtlinie in der beiliegenden Form einer Endredaktion unterzogen.

- 2 -

In diesen Richtlinien wird die Verantwortlichkeit des Arztes, der die Erprobung eines neuen Arzneimittels durchführt, näher umrissen. Insbesondere stellen die Richtlinien fest, welche Nachweise und Unterlagen vorhanden sein müssen, damit überhaupt an die Erprobung geschritten werden kann, ferner welche fachliche Qualifikation der Prüfer besitzen muß und welche Mindestausstattung die Krankenanstalten, an denen eine Prüfung vorgenommen werden soll, aufweisen müssen.

Zu 2:

Mit Runderlaß vom 19. Dezember 1969, Zl. 51.400/8-42/69, wurden die Landeshauptmänner als die zuständigen Organe der Sanitätsverwaltung in den Bundesländern ersucht, die vom Obersten Sanitätsrat beschlossenen Richtlinien für die Erprobung neuer Arzneimittel am Menschen allen verantwortlichen Ärzten der Krankenanstalten ihres Verwaltungsbereiches zur Kenntnis zu bringen.

Ferner sind diese Richtlinien der Österreichischen Ärztekammer und den Ärztekammern in den Bundesländern, der Bundeskammer der gewerblichen Wirtschaft sowie der Österreichischen Apothekerkammer zugegangen.

Die Österreichische Ärztekammer wurde ersucht, die Veröffentlichung der Richtlinien in der "Österreichischen Ärztezeitung" zu veranlassen.

Schließlich wurde Veranlassung getroffen, daß die Richtlinien auch in den "Mitteilungen der österreichischen Sanitätsverwaltung" publiziert werden.

Zu 3:

In der Frage, ob eine gesetzliche Regelung der Arzneimittelerprobung angezeigt erscheint, hat sich mein Bundesministerium an die Weltgesundheitsorganisation gewandt. Seitens der Weltgesundheitsorganisation wurde

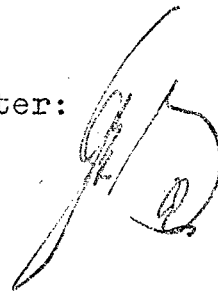
- 3 -

mitgeteilt, daß im Hinblick auf die Besonderheit der Materie die Erprobung neuer Arzneimittel am Menschen nicht gesetzlich sondern in Form von Richtlinien geregelt werden sollte, wobei eine Kontrolle über die Anwendung dieser Richtlinien fallweise durch ein Fachgremium vorzunehmen wäre.

Mein Bundesministerium hat sich dieser Meinung der Weltgesundheitsorganisation angeschlossen. Von der Vorbereitung legislativer Maßnahmen auf dem in Rede stehenden Gebiet wird daher Abstand genommen.

Hingegen wird im Sinne der Anregung der Weltgesundheitsorganisation Vorsorge getroffen, daß die Anwendung der Richtlinien durch ein im Rahmen des Obersten Sanitätsrates gebildetes Fachgremium fallweise kontrolliert werden kann.

Der Bundesminister:



Richtlinien für die Erprobung neuer Arzneimittel am Menschen

1. Einleitung:

- 1.1 Die vorliegenden Richtlinien haben zum Ziel, das Risiko, das sich bei der Anwendung neuer Arzneimittel am Menschen zwangsläufig ergibt, entsprechend den Erkenntnissen der Wissenschaft möglichst gering zu halten.
- 1.2 Die Verantwortlichkeit des Arztes, der die Erprobung eines neuen Arzneimittels durchführt, wird durch diese Richtlinien näher umrissen.
- 1.3 Diese Richtlinien stellen fest, ob die Voraussetzungen für die Erprobung gegeben sind, ob der Arzt dazu qualifiziert ist, ob die Einrichtungen der Abteilung, an der er tätig ist, sich für die Erprobung eignen, und wie deren Durchführung zweckmäßig zu erfolgen hat.
- 1.4 Vor Beginn der Erprobung hat der Arzt vor allem zu beachten, ob die Qualifikation der Unterlagen, die ihm von den Initiatoren der Erprobung vorgelegt worden sind, ausreicht, eine versuchsweise Erprobung beim Menschen durchzuführen.
- 1.5 Im Zweifelsfalle sind von zuständigen Hochschulinstitutionen Stellungnahmen zum wissenschaftlichen Wert und zur Vollständigkeit der vorgelegten Unterlagen einzuholen.
- 1.6 Bei der Überprüfung neuer Arzneimittel ist besonders darauf zu achten, daß die Prüfmethode der Besonderheit der jeweiligen Substanzwirkung angepaßt ist.

2 Definition des Begriffes "Neue Arzneimittel":

Neue Arzneimittel sind:

- 2.1 Arzneistoffe, die noch nicht am Menschen entsprechend Punkt 9 und 14 erprobt wurden.
- 2.2 Arzneistoffe, die nur an einer sehr geringen Zahl von Probanden (weniger als zehn) angewendet und nicht entsprechend Punkt 9 und 14 erprobt wurden.
- 2.3 Kombinationen bestehend aus neuen und bekannten Arzneistoffen.

- 2.4 Arzneimittel, für die eine neue Anwendungsart oder eine höhere Dosierung, als bisher üblich, vorgesehen ist.
- 2.5 Arzneimittel, die in Österreich noch nicht klinisch angewendet wurden und nicht behördlich zugelassen sind und über deren therapeutische Wirkung keine Veröffentlichung, die eine Anwendung an einem größeren Krankengut (50 - 100 Patienten) zum Gegenstand hat, vorliegt.
- 3 Unterlagen für die klinisch-pharmakologische Untersuchung:
Vor Durchführung der klinisch-pharmakologischen Untersuchung müssen Unterlagen über folgende Umstände vorliegen:
- 3.1 Pharmakologische Eigenschaften des neuen Arzneimittels.
- 3.2 Toxikologische Eigenschaften des neuen Arzneimittels.
- 3.3 Chemische Zusammensetzung des neuen Arzneimittels; pharmazeutische Eigenschaften und physiko-chemische Kennzeichen der Bestandteile.
- 3.4 Lokale Verträglichkeit.
- 3.5 Gefahrlose Anwendung des neuen Arzneimittels bei Schwangeren.
- 3.6 Karzinogene, bakteriotrope und fertilitätshemmende Wirkungen.
- 4 Pharmakologische Unterlagen:
Die pharmakologischen Unterlagen haben zu enthalten:
- 4.1 Qualitative und quantitative Befunde über die pharmakologische Hauptwirkung in vivo und, soweit möglich, auch in vitro.
- 4.2 Beschreibung der verwendeten Versuchsanordnungen und Testobjekte.
- 4.3 Die Zahl der durchgeführten Versuche und ihre statistische Auswertung.
- 4.4 Beschreibung der Hauptwirkung sowie Angaben über den Effekt des neuen Arzneimittels auf die unmittelbar lebenswichtigen Funktionen der Organe und Organsysteme.
- 4.5 Wenn wirkungsgleiche und wirkungsähnliche Arzneistoffe bereits bekannt sind, Angaben über Wirkungsäquivalente.
- 4.6 Stellungnahme zum Wirkungsmechanismus des neuen Arzneimittels.
- 4.7 Soweit möglich, auch Angaben über die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung des neuen Arzneimittels bei mindestens zwei nicht nahe verwandten Tierarten.

5 Toxikologische Unterlagen:

Die toxikologischen Unterlagen haben zu enthalten:

5.1 Akute Toxizität:

5.1.1 Quantitative Angaben über die akute Toxizität bei mindestens zwei verschiedenen, womöglich nicht nahe verwandten Säugetierarten.

Diese Befunde haben sich auf mehrere Applikationsarten, jedenfalls auf die für die therapeutische Anwendung vorgesehenen, zu beziehen, Bei der Feststellung der akuten Toxizität muß ein der Wirkungsdauer entsprechendes Beobachtungsintervall berücksichtigt worden sein.

5.2 Kurzzeittoxizität (subakute Toxizität)

5.2.1 Angaben über die Bestimmung der Kurzzeittoxizität bei zwei verschiedenen, womöglich nicht nahe verwandten Säugetierarten durch die Anwendung einer bestimmten Dosis mindestens 6 mal pro Woche, wobei die Gesamtanwendungsdauer 4 - 6 Wochen zu betragen hat.

Soweit möglich, muß die Dosis so hoch gewählt worden sein, daß zumindest ein Teil der Versuchstiere während der Behandlungsdauer zu Grunde gegangen ist oder deutliche Vergiftungserscheinungen gezeigt hat.

5.2.2 Angaben über das Allgemeinbefinden, das Verhalten des Körpergewichtes und der wichtigsten Blut- und Harnbestandteile bei den Versuchstieren.

5.2.3 Das Ergebnis der histologischen Untersuchung der lebenswichtigen Organe und Organsysteme bei Tieren, die verendeten oder nach Versuchsende getötet wurden.

5.2.4 Zweckmäßig auch die histologischen Untersuchungsergebnisse der lebenswichtigen Organe und Organsysteme von Versuchstieren, die 1 - 2 Monate die letzte Eingabe des Wirkstoffes überlebten.

5.2.5 Die unter 5.2.1 - 5.2.4 angeführte Prüfung der Kurzzeittoxizität kann durch ein Verfahren ersetzt oder ergänzt werden sein, bei dem in kurzen Zeitabständen (1-3 Tage) die Wirkstoffdosis erhöht wird (z.B. nach L i m et al.)

Diese Untersuchungsart ermöglicht die Erkennung bestimmter Wirkungseigentümlichkeiten, wie Kumulation, Gewöhnung, und gibt Hinweise auf die Entstehung von Organveränderungen.

5.3 Langzeittoxizität (chronische Toxizität)

- 5.3.1 Angaben über die Langzeittoxizität haben vorzuliegen, wenn für das neue Arzneimittel eine Anwendung über einen längeren Zeitraum vorgesehen ist.
- 5.3.2 Die Prüfung der chronischen Toxizität muß an zwei nicht nahe verwandten Säugetierarten (eine Nagetierart und eine höher entwickelte Tierart) durch die Anwendung mehrerer Dosierungen erfolgt sein, von denen die höchste nach Möglichkeit deutliche Schädigungen hervorgerufen hat, während die niedrigste erscheinungsfrei toleriert worden ist.
- 5.3.3 Die Behandlungsdauer muß bei täglicher Anwendung (der Sonntag kann behandlungsfrei sein) mindestens 6 Monate betragen haben.
- 5.3.4 Im Falle der Verwendung von kleineren Tieren (z.B. Mäusen, Ratten und Meerschweinchen) muß die Testung einer bestimmten Dosis an mindestens 10, bei Verwendung größerer Tiere (z. B. Hunde und Schweine) an mindestens 5 erfolgt sein.
- 5.3.5 Zur Feststellung, ob toxische Wirkungen eindeutig auf das neue Arzneimittel zurückzuführen sind, muß eine Gruppe von Tieren des gleichen Stammes einer Behandlung, die nur durch das Fehlen des Wirkstoffes gekennzeichnet ist, unterzogen worden sein.
- 5.3.6 Die Vorschriften 5.2.2 und 5.2.4 gelten auch für die Unterlagen für die Langzeittoxizität.

6 Lokale Verträglichkeit:

Es haben Untersuchungsergebnisse vorzuliegen, die eine Testung der Gewebsverträglichkeit im vorgesehenen Anwendungsbereich zum Gegenstand haben.

7 Unterlagen über eine gefahrlose Anwendung des neuen Arzneimittels bei Schwangeren:

Ist eine Anwendung des neuen Arzneimittels bei Schwangeren zu erwarten, so haben an mindestens zwei geeigneten Tierarten erhobene Befunde über seine

7.1 teratogene Wirksamkeit

7.2 allgemeine embryotoxische Wirksamkeit

- 7.3 perinatale Toxizität vorzuliegen.
- 8 Unterlagen über karzinogene, bakteriotrope und fertilitäts-hemmende Wirkungen.
- 8.1 Läßt die chemische Struktur eines neuen Arzneimittels den Schluß auf mögliche karzinogene oder bakteriotrope oder fertilitätshemmende Wirkungen zu, so müssen Befunde über die Durchführung von Prüfungen des neuen Arzneimittels auf eine solche Wirkung vorliegen.
- 8.1.1 Die Prüfung auf die bakteriotrope Wirkung muß mikrobiologisch in vivo und in vitro durchgeführt worden sein.
- 9 Umfang der klinisch-pharmakologischen Untersuchung:
- 9.1 Die Feststellung, ob die am Tier gefundenen Effekte prinzipiell auch am Menschen auftreten.
- 9.2 Die Untersuchung der Verträglichkeit unter Berücksichtigung der vorgesehenen Anwendungsart (besonders wichtig bei intravenöser, subkutaner und intramuskulärer Anwendung).
- 9.3 Die Ermittlung des wirksamen Dosisbereiches und der therapeutischen Breite.
- 9.4 Soweit möglich, Angaben über das Schicksal des neuen Arzneimittels im menschlichen Organismus (Resorption, Verteilung, metabolische Veränderungen und Ausscheidung).
- 10 Durchführung der klinisch-pharmakologischen Untersuchung:
- 10.1 Eine klinisch-pharmakologische Untersuchung darf nur von einem Arzt vorgenommen werden, der auf dem Gebiete der klinischen Pharmakologie eingehende Kenntnisse besitzt und über die notwendigen Einrichtungen zur Durchführung dieser Untersuchung verfügt.
- 10.2 Die klinisch-pharmakologische Untersuchung soll an einer kleinen Anzahl von Probanden durchgeführt werden. Die Ermittlung des Dosisbereiches hat anfangs mit sehr kleinen, sicher unwirksamen Dosen zu erfolgen, die allmählich auf die vorgesehene therapeutische Dosis erhöht werden. Besondere Vorsicht ist bei der Ermittlung der therapeutischen Breite anzuwenden.

11 Probanden für die klinisch-pharmakologische Untersuchung:

- 11.1 Als Probanden für eine klinisch-pharmakologische Untersuchung kommen nur gesunde oder zumindest nicht schwerkranke Personen in Betracht.
- 11.2 Die Probanden müssen über die Durchführung der Untersuchung und ihre möglichen Folgen aufgeklärt werden und ihr Einverständnis erklärt haben.
- 11.3 Betrifft die Indikation eines neuen Arzneimittels lebensbedrohliche Zustände oder schwer beeinflussbar oder unheilbare Erkrankungen mit progredientem Verlauf darf eine klinisch-pharmakologische Untersuchung jedenfalls nur an Probanden erfolgen, bei denen eine therapeutische oder mitigierende Wirkung des neuen Arzneimittels zu erwarten ist.

12 Protokollführung über die klinisch-pharmakologische Untersuchung:

Die Durchführung und die Ergebnisse jeder klinisch-pharmakologischen Untersuchung müssen protokolliert werden.

13 Unterlagen für die klinische Erprobung:

Vor Durchführung der klinischen Erprobung müssen vorliegen:

- 13.1 Die für die klinisch-pharmakologische Untersuchung nach Punkt 3 geforderten Unterlagen.
- 13.2 Die Unterlagen über die nach Punkt 9 bis 12 durchgeführte klinisch-pharmakologische Untersuchung.
- 14 Umfang der klinischen Erprobung:
- 14.1 Die Ermittlung der therapeutischen Wirkung bei Patienten und die genaue Feststellung des Indikationsbereiches.
- 14.2 Die Ermittlung von eventuellen Nebenwirkungen.
- 14.3 Die Ermittlung des therapeutischen Wertes.
- 14.3.1 Die Feststellung der therapeutischen Wirkung im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Arzneiform ohne Wirkstoff (Plazebo), womöglich im Doppelblindversuch.
- 14.3.2. Der Vergleich mit bereits bewährten Arzneimitteln und Behandlungsmethoden in der gleichen Indikation.
- 14.3.3. Die Feststellung des Risikos bei der therapeutischen Anwendung des neuen Arzneimittels.

- 15 Durchführung der klinischen Erprobung:
- 15.1 Eine klinische Erprobung darf nur unter der Leitung eines Arztes vorgenommen werden, der die Facharztqualifikation für das Fachgebiet besitzt, in das die Indikationszwecke des neuen Arzneimittels fallen.
- 15.2 Die klinische Erprobung eines neuen Arzneimittels darf nur an einer Abteilung erfolgen, die über jene Einrichtungen verfügt, die zur Erhebung und Auswertung der Ergebnisse notwendig sind, und in der jederzeit einsatzbereite Geräte zur Behebung von Zwischenfällen (künstliche Beatmung, Defibrillation u.a.) verfügbar sind. Erfordert aber der Indikationsbereich eines neuen Arzneimittels die Erprobung an nicht stationären oder ambulanten Patienten, so kann die Erprobung außerhalb einer Abteilung, jedoch unter deren Aufsicht, erfolgen (Kooperative Prüfung).
- 15.3 Die Testpräparate müssen als solche gekennzeichnet sein; über ihre Anwendung an Patienten sind genaue Aufzeichnungen zu führen.
- 15.4 Die klinische Erprobung hat nach einem dem Indikationsgebiet angepaßten Plan phasenweise zu erfolgen.
- 15.5 Die Dauer der klinischen Erprobung hängt vom Indikationsgebiet ab.
- 15.6 Bei der klinischen Erprobung ist größter Wert darauf zu legen, zahlenmäßig erfassbare und statistisch verwertbare Ergebnisse zu erhalten.
- 15.7 Die Zahl der Patienten, die zur klinischen Erprobung herangezogen werden, ist allmählich zu erhöhen.
- 15.8 Die Zahl der Patienten, die für eine aussagekräftige klinische Erprobung notwendig ist, hängt von der Intensität der therapeutischen Wirkung und der Variabilität der meßbaren Symptome der Erkrankung, die in das Indikationsgebiet des neuen Arzneimittels fällt, ab.
- 15.9 Bei der Durchführung von Vergleichsuntersuchungen sind Gruppen zu bilden, die sich durch eine größtmögliche Homogenität auszeichnen.

- 15.10 Fällt in das Indikationsgebiet eines neuen Arzneimittels eine chronische oder chronisch-rezidivierende Erkrankung, so ist es zweckmäßig, das neue Arzneimittel und das Vergleichspräparat abwechslungsweise zu testen und vor allem auch eine Plazebokontrolle oder behandlungsfreie Perioden einzuschalten.
- 15.11 Umfaßt das Indikationsgebiet des neuen Arzneimittels ernstere Erkrankungen, so ist von einer Plazebokontrolle abzusehen und die therapeutische Wirksamkeit des neuen Arzneimittels mit der eines gut eingeführten Arzneimittels zu vergleichen.
- 15.12 Treten bei der Erprobung eines neuen Arzneimittels an Patienten bedenkliche Nebenerscheinungen auf, so sind diese dem Bundesministerium für soziale Verwaltung zur Kenntnis zu bringen.
- 16 Protokollführung über die klinische Erprobung:
Über die Durchführung der klinischen Erprobung ist ein den Punkten 13 - 15 entsprechendes Protokoll zu führen.