

-----

## **Stellungnahme des Bundesministeriums für Gesundheit**

zu dem von der Europäischen Kommission am 5. Dezember 2007 vorgelegten Dokument

### **„STRATEGY TO BETTER PROTECT PUBLIC HEALTH BY STRENGTHENING AND RATIONALISING EU PHARMACOVIGILANCE“**

abgestimmt mit dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie dem Paul-Ehrlich-Institut

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) begrüßt grundsätzlich die Bemühungen der Europäischen Kommission, das EU-Pharmakovigilanzsystem zu stärken und effektiver zu organisieren. Es nimmt insbesondere zu Anhang 1 des vorgenannten Dokuments Stellung, soweit dazu Änderungswünsche oder andere Hinweise bestehen.

#### **1. Zu Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 1 (11): Definitionen**

In Folge der vorgeschlagenen Änderung der Definition für „Adverse reaction“ (unerwünschte Arzneimittelwirkung - UAW) und der Absicht, auch Meldungen über nicht schwerwiegende UAW zu verlangen, könnte durch die Vielzahl zu erwartender Meldungen die Gefahr entstehen, dass Signalgenerierung und Risikobewertung erschwert werden. Es wird deshalb für erforderlich gehalten, in der Richtlinie vorzusehen, dass

- die Forderung, UAW innerhalb von 15 Tagen zu melden, wie bisher nur für schwerwiegende UAW gelten soll, und
- Medikationsfehler von den pharmazeutischen Unternehmen bei der Meldung von UAW besonders zu kennzeichnen sind, damit sie in der Datenbank automatisiert erkannt und von den UAW im eigentlichen Sinne differenziert werden können

In diesem Zusammenhang wird es ferner für erforderlich gehalten, den Begriff „medication errors“ zu definieren.

**2. Zu Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 1 (13), 16): Streichung der Definition „unexpected adverse reaction“ bzw. „abuse of medical products“**

Die vorgenannten Definitionen haben sich aus hiesiger Sicht bewährt und bei der Risikobewertung sowie der diesbezüglichen Kommunikation als vorteilhaft erwiesen. Es wird deshalb vorgeschlagen, die vorgesehenen Streichungen nochmals zu diskutieren.

**3. Zu Richtlinie 2001/83/EG, Art. 8 (3) (ia): Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems**

Die Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems sollte keine Kontakt-Details für die sog. „Qualified Person“ enthalten. Geringfügige Änderungen dieser Details hätten sonst regelmäßig eine Änderungsanzeige gemäß der Variations Regulation 1084/2003/EG zur Folge, was wir als unverhältnismäßig aufwändig betrachten.

**4. Zu Richtlinie 2001/83/EG, Art. 11: Ergänzung der Angaben in der SmPC**

Wir begrüßen den Vorschlag, an herausragender Stelle der Summary of Product Characteristics (SmPC) die wichtigsten Eigenschaften des Arzneimittels und notwendige Maßnahmen zur Risikominderung in Form einer „key safety information“ darzustellen. Es erscheint zweckmäßig, hierbei auch Angaben zur Dosierung aufzunehmen, da diese für die Sicherheit der Anwendung von besonderer Bedeutung sind.

**5. Zu Richtlinie 2001/83/EG, Art. 22: Frühzeitige Erteilung einer Zulassung mit Auflagen**

Die vorgesehene Regelung verdient – auch im Zusammenhang mit den Ausführungen der Kommission im Kapitel 3.2.1 des begleitenden Textes – eine besonders sorgfältige Prüfung. Die Gesamtproblematik sollte einer breiten Fachdiskussion zugeführt werden.

Die bisher vorgesehenen Änderungen könnten dahingehend missverstanden werden, dass künftig auch für Arzneimittel ohne ausreichende Prüfung eine Zulassung mit Auflagen erteilt werden könnte. Dies würde zu einer grundlegenden Abkehr von dem bisherigen Konzept führen, nach dem nur soweit wie möglich nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft geprüfte Arzneimittel zur Zulassung beantragt und zugelassen werden können. Ein Konzept, nach dem grundsätzlich auch unvollständig geprüfte Arzneimittel mit der Auflage zugelassen werden könnten, wesentliche Wirksamkeits- oder Sicherheitsstudien erst **nach** der Markteinführung durchzuführen, würde zu unververtretbaren Gesundheitsrisiken für die behandelten Patienten führen und von uns keine Zustimmung finden. Wir schlagen deshalb vor, durch eine geeignete Formulierung klarzustellen, unter welchen Voraussetzungen eine Zulassung mit Auflagen erteilt werden kann.

**6. Zu Richtlinie 2001/83/EG, Art. 26, 116, 117: Streichung des Versagungsgrundes „unzureichend begründete Wirksamkeit“**

Mit der Streichung dieses Versagungsgrundes würde den Behörden ein bedeutsames Instrument genommen, Arzneimittel mit einer unzureichend begründeten Wirksamkeit nicht zuzulassen bzw. vom Markt zu nehmen. Über die - im Konsultationsdokument nicht genannten - Gründe einer solchen Änderung sollte eingehend diskutiert werden.

**7. Zu Richtlinie 2001/83/EG, Art. 31, 36 und 101 k: Einleitung von Risikobewertungsverfahren**

Die Absicht, mit Artikel 101 k die rechtlichen Grundlagen für die Einleitung von Risikobewertungsverfahren auf EU-Ebene zu vereinfachen und klarer zu regeln, wird grundsätzlich unterstützt. In diesem Zusammenhang bedarf es jedoch weiterer Präzisierungen dahingehend, in welchen Situationen Schiedsverfahren nach Art. 31, 36 oder 101 k einzuleiten und durchzuführen sind. So sollte die Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens für national zugelassene Arzneimittel weiterhin nach den Grundsätzen des Artikels 31 erfolgen.

**8. Zu Richtlinie 2001/83/EG, Art. 59: Aufforderung in der Packungsbeilage zur Meldung von UAW durch Patienten**

In der Packungsbeilage sollten die Patienten aufgefordert werden, beobachtete UAW an die jeweiligen Arzneimittelbehörden (in einigen EU-Mitgliedstaaten möglicherweise auch an Pharmakovigilanzzentren) zu berichten, um zweifelsfrei sicherzustellen, dass alle wesentlichen Risikoinformationen die für die Bewertung zuständigen Behörden tatsächlich erreichen.

**9. Zu Richtlinie 2001/83/EG, Art. 101 d und 101 e: Signalgenerierung und -bewertung, Berichtspflichten über UAW**

UAW – zumal nach der nunmehr vorgeschlagenen Definition – werden immer auch von nationalen Besonderheiten beeinflusst (z. B. Verordnungsgewohnheiten der Ärzte). Es sollte daher in den Rechtsvorschriften vorgesehen werden, dass die in einem Mitgliedstaat aufgetretenen UAW **auch** an die in diesem Mitgliedstaat zuständigen Behörden gemeldet werden. Damit wird auch gewährleistet, dass die zu UAW gewachsenen Kommunikationsbeziehungen der Behörden mit Ärzten, Apothekern, Patienten und pharmazeutischen Unternehmern (in der Landessprache) erhalten bleiben. Das ist für Deutschland insoweit von besonderer Bedeutung, als bislang die überwiegende Anzahl an UAW von pharmazeutischen Unternehmern gemeldet wird.

In gleicher Weise sollten in einem anderen Mitgliedstaat aufgetretene UAW auch an die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemeldet werden, der Rapporteur oder Referenzmitgliedstaat für das betreffende Arzneimittel war.

Die Vorschriften darüber, welche Berichte vom pharmazeutischen Unternehmer zu erfassen und dann an die zuständige Behörde zu berichten sind, sollten weiter präzisiert werden. Es erscheint zweifelhaft, ob eine aussagekräftige Übersicht über die UAW der auf dem Markt befindlichen Arzneimittel erhalten werden kann, wenn letztlich nur der pharmazeutische Unternehmer darüber entscheidet, ob ein Bericht erfasst und gemeldet wird oder nicht. Primär ist von Bedeutung, ob der Angehörige eines Gesundheitsberufes oder ein Patient einen Zusammenhang zwischen der Anwendung eines Arzneimittels und dem Auftreten eines Ereignisses angenommen hat.

Das alleinige Kriterium des zeitlichen Zusammenhangs als Voraussetzung für eine UAW-Meldung würde zu einem „event reporting“ führen. Damit würde die Aufgabe der inhaltlichen Bewertung von Einzelfallberichten v. a. hinsichtlich des Kausalzusammenhangs vom Berichtspflichtigen (pharmazeutischer Unternehmer) auf die zuständigen Behörden verlagert.

Das Anliegen zur rationelleren Erfassung von UAW aus der wissenschaftlichen Literatur wird grundsätzlich unterstützt. Im Hinblick auf die vorgeschlagene Verfahrensweise sehen wir jedoch auch hier noch Diskussionsbedarf.

#### **10. Zu Richtlinie 2001/83/EG, Art. 101 f: Vorlage von periodischen Sicherheitsberichten (PSURs)**

Das Anliegen, die Bearbeitung von PSURs zu rationalisieren, wird grundsätzlich unterstützt. Allerdings sollte nicht generell auf die Vorlage von PSURs für Generika verzichtet werden. In vielen Fällen werden die Arzneimittel von Generika-Herstellern in viel größerem Umfang angewendet als die des ursprünglichen Zulassungsinhabers. Bei diesen Generika-Herstellern liegen also sehr viel mehr Erfahrungen über die Anwendung (und Sicherheit) von Arzneimitteln mit bestimmten Wirkstoffen vor. Insoweit würde den Arzneimittelbehörden bei wichtigen und in breitem Maße angewendeten Arzneimitteln keine hinreichende Dokumentation der Anwendungserfahrungen mehr zur Verfügung gestellt. Aus einer Pflicht zur Vorlage von PSURs durch den pharmazeutischen Unternehmer würde eine Pflicht der Arzneimittelbehörden, nach relevanten Informationen zu suchen.

Im Zusammenhang mit der vorgesehenen Veröffentlichung von PSURs und entsprechenden Bewertungsberichten ist darauf hinzuweisen, dass diese auch vorläufige, nicht hinreichend gesicherte Informationen und Aussagen beinhalten, die durch weitere Erkenntnisse erst noch bestätigt oder aber auch verworfen werden müssen. Derartige Veröffentlichungen könnten zu einer Verunsicherung der Öffentlichkeit führen. Es wird deshalb eine vertiefte Diskussion dieser Problematik für erforderlich gehalten.

Der Vorschlag sieht im Weiteren vor, dass der EMEA in Zukunft die PSURs unabhängig von der Zulassungsart vorzulegen sind. Dies würde somit auch für rein national zugelassenes Arzneimittel gelten. Dies erscheint für nur in einem Mitgliedstaat national zugelassenes Arzneimittel nicht angemessen. PSURs für derartige Arzneimittel sollten deshalb nur der jeweiligen nationalen Behörde vorgelegt werden.

**11. Zu Richtlinie 2001/83/EG, Art. 101 i: Veröffentlichung von Risk Management Plänen (RMP)**

Die bereits unter Nr. 10 geäußerten Bedenken hinsichtlich der Veröffentlichung von PSURs und zugehörigen Bewertungsberichten gelten auch für das Vorhaben, die Risk Management Pläne und die Schlussfolgerungen aus der Bewertung von PSURs zu veröffentlichen. Auch hierzu wird eine vertiefte Diskussion für erforderlich gehalten.

**12. Zu Richtlinie 2001/83/EG, Art. 101 I Nr. 1 e: Aktualisierung des Risk Management Systems (RMS)**

Das RMS sollte nicht von der EMEA, sondern vom jeweiligen Rapporteur, Referenz-Mitgliedstaat oder bei nationalen Zulassungen von der zuständigen nationalen Behörde aktualisiert werden.

**13. Richtlinie 2001/83/EG, Art. 117, Nr. 3: Zugang zu Arzneimitteln nach Vertriebsbeschränkungen**

Zu dieser Regelung wird eine Erläuterung und Begründung für erforderlich gehalten.

**14. Verordnung (EG) 726/2004 Artikel 57 (2): Etablierung des Pharmakovigilanz-Ausschuß**

Wir begrüßen ausdrücklich die Einrichtung eines Pharmakovigilanz-Ausschusses. Bei den entsprechenden Vorschriften sehen wir allerdings noch Diskussionsbedarf im Hinblick auf die Leistungs- und Arbeitsfähigkeit des Ausschusses, auch hinsichtlich seines Zusammenwirkens mit dem CHMP.