

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der  
Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft**

**Zu den Änderungsvorschlägen der Europäischen  
Kommission bezüglich der Rechtsvorschriften  
zur Pharmakovigilanz (Richtlinie 2001/83/EG und  
Verordnung (EG) Nr. 726/2004)**

Berlin, den 30.01.2009

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

## **Richtlinie 2001/83/EG**

### **Artikel 1, Nummer 11: Definition Nebenwirkung**

Die Definition der Nebenwirkung ohne das bisherige Kriterium einer „normalen Dosierung“ hat den Vorteil, dass die Anzeigepflicht für Nebenwirkungen nun auch die Fälle umfasst, in denen ein Schaden bei Überdosierung oder unter Off-Label-Use aufgetreten ist.

Wir schlagen jedoch vor, dass bei Nebenwirkungsmeldungen angegeben werden soll, ob das Ereignis im Rahmen einer Anwendung aufgetreten ist, die der Zulassung des Arzneimittels entspricht. Beziehen sich die Meldungen auf Ereignisse, die zum Beispiel im Rahmen von Off-Label-Use oder als Folge von Medikationsfehlern aufgetreten sind, sollte bei Eingabe in Datenbanken eine entsprechende Markierung erfolgen. So kann sichergestellt werden, dass diese Meldungen bei Nutzen-Risiko-Bewertungen eines Arzneimittels angemessen einbezogen werden.

Aus Sicht der AkdÄ sollte der Begriff „Nebenwirkung“ durch „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ (UAW) ersetzt werden. „Nebenwirkung“ als Übersetzung von „Adverse Reaction“ ist in Fachkreisen in Deutschland seit langem überholt, und auch Laien haben sich weitgehend an den korrekteren Begriff „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ gewöhnt. Auch im angloamerikanischen Raum wird praktisch nicht mehr der Begriff „Side Effect“ verwendet.

### **Artikel 1, Nummer 14: Definition Vermutete Nebenwirkung**

Der Begriff „vermutete Nebenwirkung“ erscheint uns wenig hilfreich und wir schlagen an seiner Stelle den Begriff „Verdachtsfall einer unerwünschten Arzneimittelwirkung“ vor. Aus unserer Sicht ist die Definition einer „vermuteten Nebenwirkung“ wenig zielführend. Wir würden diesen Abschnitt folgendermaßen formulieren:

Verdachtsfall einer unerwünschten Arzneimittelwirkung: ein unerwünschtes, klinisches Ereignis, bei dem als Ursache die Gabe eines Arzneimittels in Betracht kommt.

### **Artikel 11, Nummer 3a: Zusammenfassung der für eine sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels wesentlichen Informationen**

Die Einführung eines kurzen Abschnitts in die Fach- und Gebrauchsinformationen mit den wesentlichen Informationen über das Arzneimittel sowie Hinweisen zu seiner optimalen Anwendung im Hinblick auf Risiken und Nutzen wird ausdrücklich unterstützt. Auch die geplante Hervorhebung neuer oder geänderter Informationen für jeweils ein Jahr verbessert die Lesbarkeit für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe.

Hinsichtlich des Zusatzes für Arzneimittel, die sich auf der Liste gemäß Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und somit unter besonderer Beobachtung befinden, sollte in den deutschen Fach- und Gebrauchsinformationen ergänzt werden, dass Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen der zuständigen Behörde *oder der AkdÄ* gemeldet werden sollen.

### **Artikel 21a: Vorbehaltliche Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Die Befugnis der zuständigen Behörden zum Zeitpunkt der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels oder später die Durchführung von Unbedenklichkeitsstudien zu verlangen, wird auch von der AkdÄ als notwendig erachtet. Es stellt sich aus unserer Sicht jedoch die Frage nach rechtlichen Konsequenzen bei Nicht-Einhaltung.

### **Artikel 107, Nummer 3: Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen, Monopol der EudraVigilance-Datenbank für Pharmakovigilanzinformationen**

Die Genehmigungsinhaber sollen Informationen über Nebenwirkungen in Zukunft elektronisch direkt in die EudraVigilance-Datenbank übermitteln. Obwohl die zentrale Erfassung von Nebenwirkungen in einer europäischen Datenbank vor allem zur frühzeitigen Erkennung von Signalen sinnvoll ist, sollten aus Sicht der AkdÄ weiterhin nationale Datenbanken geführt werden. So lassen sich zeitnah länderspezifische Sicherheitsprobleme erkennen, die z. B. durch ein besonderes Ordnungsverhalten bedingt sind.

Zudem kommt es bei der Bewertung von Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen oft auf eine sehr genaue Analyse der Einzelfälle an. Hierzu erforderliche Primärdokumentationen wie Labor-, Röntgen- und Pathologiebefunde

sowie Arztbriefe stehen in der Regel zunächst in den jeweiligen Landessprachen zur Verfügung und können daher am besten auf nationaler Ebene beurteilt und in die Datenbanken eingegeben werden. Auch Rückfragen bei den Meldenden für ergänzende Informationen oder Beseitigung von Unklarheiten können durch nationale Behörden bzw. Institutionen am effektivsten durchgeführt werden.

#### **Verordnung (EG) Nr. 726/2004**

##### **Artikel 5, Absatz 2: Beratender Ausschuss für Risikobewertung in der Pharmakovigilanz**

Die Einrichtung eines Beratenden Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz zur Unterstützung des Ausschusses für Humanarzneimittel und die Ernennung der Mitglieder des Ausschusses auf der Grundlage ihres Fachwissens wird befürwortet. Der Beitrag von Vertretern der zuständigen nationalen Behörden sollte aus Sicht der AkdÄ jedoch – anders als in Artikel 61a Absatz 6 vorgesehen – über die Befugnis zur Teilnahme an den Sitzungen und den Beitrag von Klarstellungen und Informationen hinausgehen.

Die Pharmakovigilanz in der Europäischen Union kann am besten durch ein Gremium gestärkt werden, in dem Vertreter der Behörden und unabhängige Experten mit einschlägigem Fachwissen im Bereich der Pharmakovigilanz und der Risikobeurteilung gemeinsam die Aufgaben übernehmen, die für den Beratenden Ausschuss vorgesehen sind. Der weitgehende Verzicht auf die Erfahrungen und Kenntnisse der Vertreter der nationalen Behörden, der sich aus den Vorschlägen der Europäischen Kommission ablesen lässt, wird von der AkdÄ abgelehnt.

##### **Artikel 23: Liste der Humanarzneimittel, die intensiv überwacht werden**

Eine öffentlich einsehbare Liste der Arzneimittel, die intensiv überwacht werden, ist notwendig und sinnvoll, um die Aufmerksamkeit gegenüber Sicherheitsproblemen bei Arzneimittel zu erhöhen und die Bereitschaft zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu steigern.

Zusätzlich schlagen wir vor, derartige Arzneimittel, z. B. mit einem Aufkleber auf den Verpackungen, zu markieren da nicht zu erwarten ist, dass sich Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe regelmäßig über eine z. B. im Internet publizierte Liste auf dem Laufenden halten.

## **Artikel 24, Absatz 2: EudraVigilance Datenbank**

Es wird ausgeführt, die EMEA solle sicherstellen, dass die in der EudraVigilance-Datenbank erfassten Daten den Angehörigen der Gesundheitsberufe und der Öffentlichkeit in angemessenem Umfang öffentlich zugänglich sein werden. Um dabei eine sinnvolle Einsicht in die Daten zu gewährleisten, sollten die Recherchemöglichkeiten in der Datenbank zweckmäßig und anwenderfreundlich gestaltet werden.

Zu Zwecken der wissenschaftlichen Auswertung sollte ein Zugang zu den Daten in vollem Umfang möglich sein und z. B. über die Ansicht von sogenannten Line Listings hinausgehen. Natürlich muss dabei ein Schutz der personenbezogenen Daten gewährleistet sein.

## **Artikel 26: Europäisches Webportal für Arzneimittelsicherheit**

Ein europäisches Webportal für Arzneimittelsicherheit mit den aufgeführten Inhalten wird von der AkdÄ sehr begrüßt. Es stellt einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Transparenz dar und eröffnet die Möglichkeit, sich zentral und verlässlich über Arzneimittelsicherheit zu informieren.

### **Zusätzliche Punkte**

1. Sowohl im Vorschlag für die Richtlinie als auch in dem für die Verordnung sollte der Begriff „Unbedenklichkeitsstudie“ durch „Sicherheitsstudie“ ersetzt werden.

Einerseits wäre das die korrektere Übersetzung von Safety Study und andererseits wird in den gemeinten Studien in der Regel neben dem Risiko nicht auch noch die Wirksamkeit geprüft, so dass sie keine Nutzen/Risiko-Bewertung zulassen. Der Begriff „bedenklich“ wird aber in §5 AMG für die Situation eines angesichts des Nutzens nicht zu vertretenden Risikos gebraucht. Unbedenklich ist danach ein Arzneimittel, bei dessen Anwendung das Risiko angesichts des Nutzens in Kauf genommen werden kann.

2. Sowohl im Vorschlag für die Richtlinie als auch in dem für die Verordnung sollte der Begriff „Genehmigung für das Inverkehrbringen“ immer ergänzt werden durch „eines Arzneimittels“ bzw. „des Arzneimittels“.

Im Deutschen fällt das Fehlen des Gegenstandes, der in Verkehr gebracht werden soll, als sprachlicher Fehler auf. Das ist im Englischen bei dem entsprechenden Begriff „Marketing Authorisation“ anders.

#### **Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Neuformulierung von Artikel 28b**

In Zeile 1 sollte es anstelle von „bezüglich von Arzneimitteln“ heißen: „in Bezug auf Arzneimittel“.

#### **Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Neuformulierung von Artikel 28c**

In diesem Artikel, der davon handelt, dass die Agentur der WHO Informationen über in der EU ergriffene Maßnahmen übermittelt, sollte der letzte Halbsatz „die sich gegebenenfalls auf den Schutz der öffentlichen Gesundheit in Drittländern auswirken“ gestrichen werden.

Die WHO trägt als Organisation der UNO auch unmittelbar Sorge für jeden einzelnen Mitgliedstaat der EU, auch wenn sie diesem nichts vorschreiben kann. Die EU sollte nicht durch Formulierungen wie in dem genannten Halbsatz den Eindruck vermitteln, die WHO sei nur für Drittländer zuständig.

#### **Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Anhang „Legislative and Financial Statement“, Abschnitt 6.2.3., Abs. 2**

Für die nach Ablauf von drei Jahren vorgesehene Studie zur Untersuchung, inwieweit das Ziel eines besseren Schutzes der öffentlichen Gesundheit durch Stärkung und Rationalisierung der Pharmakovigilanz in der EU erreicht worden sei, wird vorgeschlagen, ein zusätzliches Konsultationsverfahren vorzuschalten. Dieses kann zur Identifizierung von Fragen dienen, die in der Studie untersucht werden sollen.

Angesichts der längerfristigen Auswirkungen der jetzt vorgelegten Änderungsvorschläge ist nach Meinung der AkdÄ der Zeitraum von drei Jahren noch zu kurz. Wir halten eine Bewertung, einschließlich einer öffentlichen Konsultation der Betroffenen nach Ablauf von etwa fünf Jahren für angemessen.

#### **Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 1, Nr. 28b und 28c**

Die beiden Begriffe Risikomanagement-System und Pharmakovigilanz-System bilden nicht angemessen ab, was laut Volume 9A (Rules Governing Medicinal Products in

the European Union: the Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use) darunter fällt. Bei der vorgeschlagenen Definition ist kaum noch ein Unterschied zwischen beiden Begriffen feststellbar. Es wird vorgeschlagen klarzustellen, dass sich Risikomanagement-System auf bestimmte Arzneimittel bezieht, während das Pharmakovigilanz-System die grundsätzliche Ausstattung und Organisation eines pharmazeutischen Unternehmers oder einer Behörde beschreibt.

**Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 22, Absatz 2, letzte Zeile**

Hinter „bestimmungsgemäßem Gebrauch“ fehlen die Wörter „des Arzneimittels“, und vor „muss“ fehlt das Wort „sie“.

**Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 22b, letzte Zeile**

„Positiv“ sollte durch „günstig“ ersetzt werden.

Ein Nutzen/Risiko-Verhältnis ist immer positiv, weil Zähler und Nenner immer positiv sind, auch wenn der Bruch kleiner als 1 sein sollte.

**Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 23, Nr. 4**

Es ist nicht sinnvoll, dass die Behörde „zum Zweck der kontinuierlichen Bewertung vom pharmazeutischen Unternehmer Daten anfordert, die belegen, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis weiterhin positiv ist“.

Wenn die Daten des pharmazeutischen Unternehmers wirklich ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis belegen, ist eine weitere Bewertung durch die Behörde ja nicht mehr nötig. Wir schlagen folgende Formulierung vor:

„Die zuständige Behörde kann vom pharmazeutischen Unternehmer jederzeit Daten verlangen, anhand derer sie das Nutzen/Risiko-Verhältnis beurteilen kann, oder sie kann eine datengestützte Stellungnahme zum Nutzen/Risiko-Verhältnis anfordern.“

**Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 31, Absatz 1, Unterabsatz 1, zweitletzte Zeile**

„Jede“ sollte durch „irgendeine“ ersetzt werden

**Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 101, Punkt 2, Zeile 3**

„Sie“ sollte durch „Die Mitgliedstaaten“ ersetzt werden. Sonst bezieht sich „Sie“ auf „Maßnahmen“.

### **Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 107a, Absatz 2**

Mit der Formulierung „Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass solche Meldungen über die nationalen Webportale erfolgen“ sind wir nicht einverstanden. Angehörige von Gesundheitsberufen und Patienten müssen weiterhin verschiedene Meldewege zur Übermittlung von UAW-Verdachtsberichten nutzen können. Die ausschließliche Option der Web-basierten elektronischen Meldung kann die Meldebereitschaft negativ beeinflussen.

Die Erfahrungen der AkdÄ haben gezeigt, dass nur etwa 20 % der Meldenden die Möglichkeit nutzen, elektronisch über die Homepage zu melden. Über 80 % der Berichte werden weiterhin per Brief oder Fax geschickt. Auch die Übermittlung von Zusatzinformationen wie Arztbriefe oder Untersuchungsbefunden ist für viele auf dem normalen Postweg praktikabler.

### **Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 107b, Absatz 1**

Die Forderung nach einer „wissenschaftlichen Bewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses“ sollte ergänzt werden durch eine Konkretisierung der Methode, die hierfür anzuwenden ist.

### **Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 108, Nummer (3)**

In der Formulierung „Verwendung der international anerkannten Terminologie, Formate und Standards“ sollte entweder das Wort „der“ durch „einer“ ersetzt werden oder es sollte ausgeführt werden, welche Terminologie gemeint ist, z. B. MedDRA.

### **Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 116, Absatz 1, letzter Satz**

Die Formulierung „Von einer fehlenden therapeutischen Wirksamkeit wird ausgegangen, wenn feststeht, dass sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen“ sollte geändert werden in: „Von einer fehlenden therapeutischen Wirksamkeit wird ausgegangen, wenn nicht gezeigt worden ist, dass sich mit dem Arzneimittel therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen“.

Das Akzeptieren der Notwendigkeit eines Beweises der Unwirksamkeit durch die Behörde bedeutet eine inakzeptable Beweislastumkehr. Es ist die Aufgabe des pharmazeutischen Unternehmers, zu belegen, dass man mit seinem Arzneimittel therapeutische Ergebnisse erzielen kann. Im Übrigen lässt sich der verlangte Beweis, dass sich keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen, nicht führen.



Aus statistischen Gründen kann allenfalls gezeigt werden, dass der Unterschied zwischen Behandlung und Nicht-Behandlung auf einem bestimmten Niveau nicht signifikant ist.