

## **vfa-Positionspapier „Arzneimittelsicherheit“**

Für die forschenden Pharma-Unternehmen hat die Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der Entwicklung eines Arzneimittels sowie nach dessen Zulassung einen herausragenden Stellenwert. Deren weitere Optimierung ist ein kontinuierlicher Prozess und ein selbstverständliches Anliegen sowohl der Zulassungs- und Überwachungsinstitutionen - als auch der forschenden Pharma-Unternehmen. Denn nur durch die permanente Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels unter Berücksichtigung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands wird gewährleistet, dass die Patienten sichere und wirksame Arzneimittel erhalten.

**Seite 1/8**

### **Ausgangslage**

Die Arzneimittelsicherheitssysteme der Unternehmen werden regelmäßig, insbesondere aber im Falle von sicherheitsbedingten Rücknahmen von Arzneimitteln hinterfragt. Das Hinterfragen einschließlich der kritischen Analyse der Abläufe ist wichtig, um Verbesserungspotenziale zu identifizieren und Maßnahmen zu weiterer Optimierung umzusetzen. Zur Verbesserung des Verständnisses der Systeme ist die Vermittlung sachlicher Hintergrundinformationen an Arzneimittelverordner und -anwender essentiell, damit diese Informationen, Zahlen und (geforderte) Maßnahmen im Zusammenhang mit der Arzneimittelsicherheit besser einordnen können.

### **vfa-Position**

Sowohl für den Gesetzgeber als auch für die forschenden Pharma-Unternehmen hat die Sicherheit bei der Entwicklung und dem Inverkehrbringen von Arzneimitteln schon seit jeher oberste Priorität. Die fortlaufende Optimierung der Arzneimittelsicherheitssysteme erfolgt aufbauend auf dem hohen Niveau existierender internationaler, gesetzlich verankerter Standards. Der gelegentlich kolportierte Eindruck, dass Arzneimittelsicherheit erst erfunden werden müsse, trifft nicht zu. Pauschale Forderungen nach weiteren Maßnahmen dürfen nicht dazu führen, dass Patienten verunsichert werden und ohne Rücksprache mit ihrem Arzt dringend für die Behandlung ihrer Erkrankung benötigte Arzneimittel absetzen, Dosierungen ändern oder die Therapie verweigern und damit ihre Gesundheit gefährden.

Durch entsprechende Aufklärungsarbeit aller am Gesundheitssystem Beteiligten und nicht zuletzt der Medien muss das Verständnis für mögliche Risiken, die mit der Anwendung von Arzneimitteln verbunden sein können, erhöht werden. Dies trägt zur sachgerechten Anwendung von Arzneimitteln bei und ermöglicht dadurch die Ausschöpfung des größtmöglichen Nutzens einer Arzneimitteltherapie bei gleichzeitiger Minimierung der möglichen Risiken. Zudem

sensibilisiert es die Patienten auf mögliche Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie zu achten und rechtzeitig den Arzt aufzusuchen.

Seite 2/8

Vor diesem Hintergrund müssen die der Öffentlichkeit zugänglich gemachten Informationen, z. B. Zahlen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Todesfällen, auch im Verhältnis zu den Begleitumständen betrachtet und unter Berücksichtigung sonstiger Einflussfaktoren bewertet werden; auch laufende Maßnahmen und vorhandene Ansätze zur Risikominimierung sind zu erwähnen. Die Aufklärung aller Beteiligten – der Verordner wie auch der Anwender – spielt dabei nach Ansicht des vfa die wesentliche Rolle. Folgende Faktoren sind von entscheidender Bedeutung:

1. **Bestimmungsgemäßer Gebrauch:** Schätzungsweise 30 bis 50 Prozent der Nebenwirkungen von Arzneimitteln wären prinzipiell vermeidbar, wenn die Anwendung tatsächlich bestimmungsgemäß erfolgte. Mögliche schädliche Folgen lassen sich durch Beachtung der Informationen zum „bestimmungsgemäßen Gebrauch“ des Arzneimittels in den Kapiteln Dosierungsanleitung, Warnhinweise, Gegenanzeigen und Wechselwirkungen in der Packungsbeilage und der Fachinformation vermeiden. Der vfa unterstützt Aktivitäten, die eine höhere Gewichtung dieser Kapitel in der Aufmerksamkeit der Anwender bewirken sollen, wie z. B. in Projekten zur Verbesserung der Lesbarkeit von Packungsbeilagen.
2. **Therapietreue:** Das Kapitel „Nebenwirkungen“ wird im Gegensatz zu den zuvor genannten Kapiteln durch den Anwender häufig in der Bedeutung überinterpretiert. Es enthält eine Aufstellung potenzieller Nebenwirkungen. Dies dient dazu, Patienten und Verordnern Hinweise zu geben, ob ein eingetretenes unerwünschtes klinisches Ereignis auf die Arzneimitteltherapie zurückzuführen sein könnte. Werden diese potenziellen, bekannten, aber in der Regel selten schwerwiegenden Folgen einer Arzneimitteltherapie vom Patienten überinterpretiert, kann dies zu ungerechtfertigter Nichteinnahme des verordneten Arzneimittels mit ggf. gravierenden Folgen auf Grund der unbehandelten Grunderkrankung führen. Appelle an die Eigenverantwortung des Patienten, zu Risiken und Nebenwirkungen sich vom Arzt oder Apotheker beraten zu lassen, tragen dazu bei, diese Form des Risikos weiter zu minimieren.
3. **Kausalitätsbewertung:** Zahlen zur Häufigkeit von Neben- oder Wechselwirkungen von Arzneimitteln beruhen in aller Regel auf Ergebnissen aus klinischen Studien und darauf aufbauend auf Hochrechnungen, denen nur eine sehr kleine Anzahl tatsächlicher Meldungen von „Verdachtsfällen“ zu Grunde liegen. Der Nachweis, dass in diesen Fällen ausschließlich das Arzneimittel verantwortlich ist, kann häufig nicht erbracht werden, da entweder alternative Ursachen in Frage kommen

oder bei Berichten aus dem Spontanmeldesystem trotz intensiver Recherche nur unzureichende Informationen über den Therapieverlauf sowie weitere Diagnosen und Behandlungen vorliegen, um den Kausalzusammenhang eindeutig beurteilen zu können. Neben der Beurteilung der Kausalität sollten auch die Bedeutung des bestimmungsgemäßen Gebrauches und die Gefahren mangelnder Therapietreue (s. o.) im Zusammenhang mit der Risikobewertung in Publikationen mehr Berücksichtigung finden.

4. **Risiko in Relation zur Krankheit:** Für eine sachgerechte Einschätzung von Arzneimittelrisiken ist die Berücksichtigung des Schweregrads der damit behandelten Erkrankungen sehr wichtig. So haben die zur erfolgreichen Behandlung von ansonsten tödlich verlaufenden Krebserkrankungen eingesetzten Medikamente wesentlich höhere, angesichts der Schwere der Erkrankung aber vertretbare Risiken, als die weit überwiegende Zahl anderer Arzneimittel, die bei weniger schweren Erkrankungen eingesetzt werden. Medikamente, die zur Prophylaxe/Impfung eingesetzt werden, müssen den kontinuierlichen Nachweis führen, ein wesentlich geringeres Potenzial an Nebenwirkungen zu haben als die Erkrankung oder natürliche Infektion, gegen die sie eingesetzt werden. In diesem Zusammenhang ist intensive Aufklärungsarbeit der Firmen wie auch der Medien erforderlich, um Patienten wie Verordner in die Lage zu versetzen, potenzielle Risiken richtig zu bewerten.
5. **Risiko durch „Nicht“-Therapie:** Die Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen muss stets ins Verhältnis zum Risiko einer Nicht-Therapie, z. B. durch Unterschiede in der Sterberate oder den Krankheitstagen, gesetzt werden. Hierdurch wird erst der Nutzen des Arzneimittels angemessen deutlich, was einer mangelnden Akzeptanz der verordneten Therapie vorbeugt. Nicht zuletzt durch den Einsatz innovativer Arzneimittel ist die krankheitsbedingte Mortalität von 1971 bis 1998 um mehr als 40 Prozent gesunken und dies bei einem gleichzeitigen Anstieg der Anzahl der Menschen in der Altersgruppe über 50 Jahre. Folgerichtig kam es zu einer Steigerung der durchschnittlichen Lebenserwartung von ehemals 71 Jahren im Zeitraum 1970-75 auf 80 Jahre im Zeitraum 2007-2009.

### Optimierung

Der vfa setzt sich intensiv dafür ein, die bereits hohen Arzneimittelsicherheitsstandards in Deutschland und Europa ständig zu überprüfen und weiter zu optimieren. Folgende Maßnahmen sollen dazu beitragen:

- Konstruktive Begleitung der nationalen Umsetzung der EG-Richtlinie zur Harmonisierung des europäischen Arzneimittelsicherheitsystems, u. a. durch die zentrale Zusammenführung von Nebenwirkungsmeldungen in der gemeinsamen europäi-

schen Datenbank, die Vereinheitlichung von Meldeverpflichtungen sowie die einheitliche, EU-weite Auswertung von Meldungen und Informationen zum schnelleren Erkennen von Risikosignalen;

**Seite 4/8**

- Die Mitwirkung bei der Erarbeitung und Durchführung von Maßnahmen im Rahmen des Aktionsplans Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) des Bundesministeriums für Gesundheit;
- Projekte zur Verbesserung der Risikokommunikation (u. a. Versand sogenannter „Rote-Hand-Briefe“) mit dem Ziel der schnellen und Adressaten-gerechten Übermittlung von Informationen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln an Ärzte und Apotheker.

### **Hintergründe**

Um eine Zulassung für ein Medikament zu erhalten, muss das Pharma-Unternehmen in aufwendigen Prüfungen die pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nachweisen. Da es kein Arzneimittel ohne Nebenwirkungen gibt, muss stets ein im Verhältnis zum Nutzen vertretbares Maß an Nebenwirkungen in Kauf genommen werden. Das heißt, jede Einnahme eines Arzneimittels ist mit einem gewissen Risiko verbunden, dass dabei auch eine oder mehrere Nebenwirkungen auftreten können. Insgesamt muss jedoch zu jeder Zeit der Nutzen das mögliche Risiko eindeutig übersteigen, weshalb man hier von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis spricht.

### **Arzneimittelsicherheitssystem**

Die Arzneimittelsicherheit steht sowohl für die Pharma-Unternehmen als auch für die nationalen, europäischen und internationalen Zulassungsagenturen bei der Entwicklung neuer Medikamente, während des Zulassungsverfahrens, aber auch nach der Zulassung im Mittelpunkt, damit bei der individuellen Therapieentscheidung für den Arzt und bei der Anwendung für den Patienten größtmögliche Sicherheit gewährleistet ist. Nutzen und Risiken einer Arzneimitteltherapie werden durch ein lückenloses und kontinuierlich verbessertes Arzneimittelsicherheitssystem durch Pharma-Unternehmen und Behörden überwacht.

Als Arzneimittelsicherheitssystem ist dabei die Gesamtheit der Vorschriften, Maßnahmen und Vorgänge zu verstehen, mit denen alle Beteiligten und Betroffenen - Pharma-Unternehmen, Behörden und Forschungseinrichtungen sowie auch Ärzte, Apotheker, Patienten und Anwender – über den gesamten Lebenszyklus einschließlich der Entwicklungszeit zur Arzneimittelsicherheit beitragen.

Im Folgenden soll dargestellt werden, welche Anstrengungen die Pharma-Unternehmen aufwenden, um mögliche Risiken einer Arzneimittelanwendung zu verhindern oder wenigstens zu minimieren.

## **Entwicklungsphase**

Seite 5/8

Während der Entwicklung eines neuen Arzneimittels wird zunächst in Untersuchungen an Zellkulturen und dann in tierexperimentellen Untersuchungen systematisch nach möglichen unerwünschten Wirkungen gesucht. Erst nachdem dieses umfassende vorklinische Programm absolviert wurde und die Ergebnisse eine hinreichende Sicherheit für die Anwendung am Menschen erwarten lassen, erfolgt die Anwendung an Menschen im Rahmen von klinischen Prüfungen der Phase I bis III.

Phase-I-Prüfungen erfolgen in der Regel an gesunden Probanden und beschäftigen sich mit den grundsätzlichen pharmakologischen Eigenschaften des Prüfartzeimittels, insbesondere mit dessen Verträglichkeit. Phase-II-Prüfungen werden mit Patienten durchgeführt, welche an der zu behandelnden Krankheit leiden, jedoch ist das Ziel nicht primär die Erforschung der Wirksamkeit, sondern die Ermittlung wirksamer Dosierungsbereiche, Anwendungswege und Darreichungsformen sowie die weitere Abklärung der Verträglichkeit. Die Phase-III-Studien haben zum Ziel, aufbauend auf den Erkenntnissen der vorangehenden Prüfungen, die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit abzuklären. Hierbei wird auch das Profil möglicher Neben- und Wechselwirkungen festgestellt. Für den Nachweis der Wirksamkeit werden nur ca. 10 Prozent der tatsächlich eingebundenen Patienten benötigt; das Gros der Patienten hingegen dient zur Untersuchung und Bewertung der Verträglichkeit.

Obwohl in klinischen Prüfungen der Phase III ein Arzneimittel mit teilweise mehreren Tausend Patienten geprüft wird, werden sehr seltene Nebenwirkungen aufgrund individueller Dispositionen, wie z. B. Begleiterkrankungen oder bestimmter genetischer Faktoren, erst bei der breiten Anwendung erkennbar. Tritt zum Beispiel eine Nebenwirkung nur bei einem von 100.000 Patienten auf, die mit einem bestimmten Arzneimittel behandelt werden, hätten mindestens 300.000 Patienten in die klinischen Studien einbezogen werden müssen, um diese Nebenwirkung bereits zum Zeitpunkt der Zulassung statistisch gesichert nachweisen zu können. Die Erprobung an derartig großen Patientenzahlen ist aber weder praktisch realisierbar noch aus ethischen Gründen vertretbar, da hierdurch den Patienten außerhalb der Studien ein innovatives Arzneimittel noch erheblich längere Zeit vorenthalten werden müsste, als es bereits jetzt schon der Fall ist.

## **Zulassungsentscheidung**

Um den zuständigen Behörden die Überprüfung der Daten und Entscheidung über die Zulassung zu ermöglichen, reicht der Antragsteller (pharmazeutische Unternehmer) im Rahmen eines verbindlich geregelten Verfahrens ein Dossier ein, das elektronisch alle präklinischen, analytisch-chemischen und biologischen Untersuchungen, Untersuchungsmethoden und klinischen Prüfungen samt Ergebnissen sowie eine große Anzahl Formalangaben, Erlaubnisse

und Systembeschreibungen in einem vorgegebenen Format dokumentiert.

**Seite 6/8**

Für die Zulassung muss der Arzneimittelhersteller auch sein System zur Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und der Überwachung der Arzneimittelsicherheit beschreiben. Zudem muss er – soweit zutreffend – für ein zuzulassendes Arzneimittel die Maßnahmen detailliert angeben, die er nach der Zulassung ergreift, um die Risiken weiter zu minimieren (sog. „Risiko-Management-Plan“).

Eine Zulassung wird einem Arzneimittel nur dann erteilt, wenn ihm nach gründlicher Abwägung von Nutzen und Risiken durch Wissenschaftler aus Medizin, Pharmazie und Toxikologie zunächst in den Firmen und nach Einreichung der Zulassungsunterlagen in den Zulassungsbehörden ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf wissenschaftlich gesicherter Basis bescheinigt wird. Nur in diesem Fall handelt es sich um ein „unbedenkliches“ Arzneimittel, wie es vom Arzneimittelgesetz gefordert wird.

### **Nach der Zulassung**

Auch wenn mit der Zulassung bereits ein die möglichen Risiken deutlich überwiegender Nutzen wissenschaftlich belegt ist, verfolgen die Arzneimittelhersteller nach der Zulassung die Anwendung eines Arzneimittels sehr aufmerksam, um eventuell auftretende sehr seltene Nebenwirkungen zu erfassen, die aus statistischen Gründen im Rahmen der klinischen Prüfungen vor der Zulassung nicht ermittelt werden konnten. Zudem liegt der Fokus auch auf der Detektion bisher nicht bekannter Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder von Anwendungsbesonderheiten. Die Mitgliedsunternehmen des vfa verfügen über ein solches weltweites „Risiko-Management“, um Verdachtsfälle von neuen, unerwarteten und seltenen Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen möglichst frühzeitig zu erkennen, in Zusammenarbeit mit den Fachleuten zu bewerten und entsprechende Konsequenzen daraus ziehen zu können, d. h. neue, bisher nicht bekannte Risiken rechtzeitig kommunizieren zu können.

Die vielfältigen Maßnahmen zur Erfassung und Bewertung aller Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind international weitgehend standardisiert und sehr aufwendig. Bei den Pharma-Unternehmen arbeiten daher allein in Deutschland mehrere Tausend hochqualifizierte Mitarbeiter im Bereich der Arzneimittelüberwachung. Mit ihrem Expertenwissen stehen sie Ärzten, Apothekern und Patienten auch direkt bei Fragen der Arzneimittelsicherheit beratend zur Seite.

Im Melde- und Erfassungssystem arbeiten die Pharma-Unternehmen mit den nationalen, europäischen und internationalen Behörden, den Arzneimittelkommissionen der Ärzte und Apotheker und selbständigen, um die Arzneimittelsicherheit bemühen

Forschungsinstituten zusammen. Neben der Erfassung spontan von Ärzten, Apothekern und Patienten berichteter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und deren Bewertung und Weiterleitung an Behörden führen die Pharma-Unternehmen nach der Zulassung zusammen mit Kliniken und niedergelassenen Ärzten auch Phase IV-Studien und Anwendungsbeobachtungen durch. Hierbei wird u. a. die Verträglichkeit eines Arzneimittels in den bereits zugelassenen Anwendungsgebieten weiter überprüft. Das Ziel dabei ist, bereits bestehende Erkenntnisse systematisch um solche zu ergänzen, die aus möglichst alltagsnahen Anwendungsbedingungen stammen und auf einer großen Patientenzahl basieren.

**Seite 7/8**

Darüber hinaus sind die Pharma-Unternehmen ebenfalls verpflichtet, alle von Dritten publizierten Erkenntnisse zu seinen Arzneimitteln zu recherchieren.

Ergeben sich begründete Verdachtsmomente für bislang noch nicht bekannte, d. h. nicht in der Packungsbeilage und der Fachinformation aufgeführte, Neben- oder Wechselwirkungen eines Arzneimittels, so wird sowohl vom Pharma-Unternehmen als auch seitens der Zulassungsbehörden eine erneute Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vorgenommen. Falls sich hieraus neue Erkenntnisse ergeben, werden unverzüglich Maßnahmen zur Risikominimierung eingeleitet. Diese bestehen zum Beispiel in der Information von Ärzten und Apothekern durch die fortlaufende Ergänzung der Fachinformation und Packungsbeilage um neu erkannte, seltene Nebenwirkungen, aber auch um Wechselwirkungen und/oder Gegenanzeigen, d. h. Erkrankungen oder Therapien, bei denen das Arzneimittel nicht angewendet werden darf.

Wird ein gravierendes Anwendungsrisiko neu identifiziert, das durch Änderungen des Ordnungsverhaltens minimiert werden kann, werden Ärzte und Apotheker zusätzlich mit einem so genannten „Rote-Hand-Brief“ per Post oder Fax schnell darüber informiert, welche Maßnahmen erforderlich sind, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten. Als weltweit einziges Land und auf Initiative der pharmazeutischen Industrie setzt Deutschland das Instrument des Briefes mit dem „Rote Hand“-Logo seit vielen Jahren ein, um wichtige Informationen der Arzneimittelsicherheit vor Verwechslungen mit anderen Informationen zu schützen und auf die Dringlichkeit dieser Mitteilung unmittelbar hinzuweisen.

Fünf Jahre nach der Erteilung der Zulassung hat das Pharma-Unternehmen der Zulassungsbehörde einen Verlängerungsantrag vorzulegen, in welchem unter Beifügung umfangreicher Dokumentation dargelegt wird, ob und in wie weit sich die Beurteilungsmerkmale seit der Zulassung geändert haben und aus welchen Gründen die Aufrechterhaltung der Zulassung gerechtfertigt ist. Dabei spielt die Darlegung eines unverändert positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses eine zentrale Rolle. Stimmt die Zulassungsbehörde der Verlängerung der Zulassung nicht zu oder versäumt das

Unternehmen die Beantragung, verfällt die Zulassung. Wird die Zulassung verlängert, hat sie theoretisch unbefristeten Bestand, es sei denn, es ergeben sich Erkenntnisse, die dagegen sprechen. Die Verpflichtung des Unternehmens, alle neuen Erkenntnisse zu seinem Arzneimittel adäquat zu berücksichtigen, bleibt auch nach Verlängerung unverändert bestehen.

**Seite 8/8**

Diese genannten Maßnahmen sorgen dafür, dass Patienten nur Arzneimittel mit einem für sie positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis erhalten. Sollte im Rahmen des neuesten wissenschaftlichen Kenntnisstandes die Nutzen-Risiko-Bewertung jedoch generell negativ ausfallen, wird der Hersteller das Arzneimittel unverzüglich vom Markt nehmen und die Zulassungsbehörde die Zulassung widerrufen. Grundsätzlich kann daher davon ausgegangen werden, dass die Anwendung zugelassener Arzneimittel unbedenklich ist, wenn sie innerhalb der behördlich zugelassenen Anwendungsgebiete, in der vorgegebenen Dosierung und unter Beachtung der Anwendungshinweise, Wechselwirkungen und Gegenanzeigen erfolgt.

Stand: 01.2012