

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

### ZUSAMMENFASSUNG

Über den gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels besteht eine Kernaufgabe der pharmazeutischen Unternehmen darin, das Risikoprofil von Arzneimitteln kontinuierlich zu charakterisieren und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis sicherzustellen.

Für die Zulassung eines neuen Arzneimittels müssen die forschenden Pharma-Unternehmen die von den Behörden geforderte Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität wissenschaftlich belegen. Mit Erteilung der Marktzulassung eines Arzneimittels endet die Aufgabe für die forschenden Pharma-Unternehmen jedoch nicht. Ab jetzt gilt es, die Aufrechterhaltung eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels in der klinischen Praxis zu sichern. Zu diesem Zweck unterhalten alle forschenden Pharma-Unternehmen u.a. ein robustes Pharmakovigilanzsystem. Dieses dient dazu, fortlaufend alle sicherheitsrelevanten Informationen im Sinne einer kontinuierlichen Produktüberwachung zu erfassen und zu bewerten. Alle Veränderungen des Sicherheitsprofils einer Substanz werden intensiv analysiert. Wenn nötig, werden geeignete Risikominimierungsmaßnahmen eingeleitet.

Um diese Aufgaben bestmöglich erfüllen zu können, ist die Mitarbeit aller Beteiligten des Gesundheitssystems von großer Bedeutung. So kommt z.B. Patienten, Ärzten und anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe hohe Bedeutung zu, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erkennen und den pharmazeutischen Unternehmen zu melden. Durch entsprechende Aufklärungsarbeit aller am Gesundheitssystem Beteiligten muss das Verständnis und Bewusstsein für mögliche Risiken, die mit der Anwendung von Arzneimitteln verbunden sein können, erhöht werden. Berichte über Arzneimittelrisiken sollten allerdings immer im Kontext zum Nutzen von Medikamenten gesehen werden und dürfen nicht dazu führen, dass Patienten verunsichert werden und ihre Therapietreue negativ beeinflusst wird.

Es entspricht dem Selbstverständnis der Mitgliedsfirmen des vfa, die stetige Optimierung der Arzneimittelsicherheit und der damit verbundenen Systeme aktiv und kontinuierlich mitzugestalten. Die Sicherheit der Patienten bei der Anwendung von Arzneimitteln ist und bleibt hierbei das herausragende Ziel. In Zusammenarbeit mit Behörden, Vertretern der Ärzteschaft und Patienten soll die sichere Anwendung von Arzneimitteln weiter verbessert werden, auch unter Berücksichtigung der fortschreitenden Globalisierung und der Verbesserung internationaler Standards.

Um das bereits hohe Niveau der Arzneimittelsicherheit weiter zu verbessern, engagieren sich der vfa und seine Mitgliedsfirmen bei

einer Vielzahl von Projekten, wie z.B. dem Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit oder Projekten zur Verbesserung der Risikokommunikation, und sehen sich als aktiver und mitgestaltender Partner bei der Verbesserung der Arzneimittelversorgung.

## Inhalt

Seite 3/9

ZUSAMMENFASSUNG .....	1
A) Die Grundlagen .....	4
B) Das Arzneimittelsicherheits- bzw. Pharmakovigilanzsystem .....	5
Vor der Zulassung .....	5
Zulassung der Arzneimittel .....	5
Nach der Zulassung .....	6
C) Maßnahmen zur Förderung der Arzneimittelsicherheit .....	8

## A) Die Grundlagen

Seite 4/9

Unter Arzneimittelsicherheit oder Pharmakovigilanz versteht man die Wissenschaft und Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen (WHO, 2002).

Oberstes Ziel der Pharmakovigilanz ist es, Menschen vor Schaden durch unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln zu bewahren und den sicheren und effektiven Gebrauch von Arzneimitteln zu fördern.

Somit ist die Pharmakovigilanz eine Aktivität, die zum Schutz der Patienten und der öffentlichen Gesundheit beiträgt (EMA, [GVP Annex I](#)).

Um die Zulassung für ein Medikament zu erhalten, muss das Pharma-Unternehmen in aufwendigen Prüfungen die technische Qualität, die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit des Arzneimittels nachweisen und belegen. Es gibt kein wirksames Arzneimittel ohne jegliche Nebenwirkungen; daher wird von der deutschen oder europäischen Zulassungsbehörde nur bei einem positiven Nutzen für den Patienten, der das Risiko übersteigt, die Zulassung erteilt.

In der Gebrauchsinformation (auch Beipackzettel oder Packungsbeilage genannt) beschreibt das Pharma-Unternehmen den zugelassenen Anwendungsbereich des Arzneimittels und informiert über relevante Risiken sowie über Nebenwirkungen des Arzneimittels. Wichtig ist, dass nicht jede Nebenwirkung bei jedem Patienten auftreten muss. Nebenwirkungen müssen stets in Relation zum Schweregrad der Erkrankung und zum Nutzen des Arzneimittels bzw. dem Bedarf für den jeweiligen Patienten gesehen werden.

Nebenwirkungen sind allgemein schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel. Diese können beim bestimmungsgemäßen Gebrauch (Anwendung des Arzneimittels gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation), aber auch bei Fehlgebrauch, Missbrauch, Off-Label-Use (bewusste Anwendung außerhalb der Zulassung), Medikationsfehlern (unbeabsichtigter Fehler im Medikationsprozess, der dazu führt, oder das Potential hat, dem Patienten zu schaden) oder durch eine berufliche Exposition (Personal in Arztpraxen, Krankenhäusern, Pflegeheimen) auftreten.

Die Therapietreue (Compliance) des Patienten d.h. die Einhaltung des vom Arzt vorgegebenen Therapieschemas spielt eine entscheidende Rolle innerhalb des Medikationsprozesses und sollte daher auch bei der Erfassung und Bewertung von Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Insbesondere im Zuge von Langzeittherapien oder Erkrankungen, die zunächst ohne größere Beschwerden verlaufen können, ist die Therapietreue häufig unzureichend. Durch sachgerechte Aufklärung und Beratung der Patienten durch Arzt und

Apotheker sollten Zweifel des Patienten ausgeräumt und Nebenwirkungen im Kontext des Nutzens für den Patienten aufgezeigt werden. Dies kann die Therapietreue des Patienten erhöhen. Immer häufiger findet sich auch der Begriff der Adhärenz. Hierunter versteht man, dass sich Patient und Arzt gemeinsam auf ein Therapieschema verständigen und Probleme und Zweifel ausräumen, um das Therapieziel durch eine aktive Einbindung des Patienten zu erreichen. Grundsätzlich sollten der Therapiebedarf des Patienten sowie die Folgen einer unterlassenen Therapie berücksichtigt werden.

Weitere Informationen zur sicheren Behandlung mit Medikamenten sind unter folgendem Webtext zu finden. <http://www.vfa.de/de/patienten/arzneimittelsicherheit/sichere-behandlung-mit-medikamenten.html> (Stand: 24. Januar 2018)

## B) Das Arzneimittelsicherheits- bzw. Pharmakovigilanzsystem

Die gesetzlichen Rahmenbedingungen und Anforderungen an die Pharma-Unternehmen sowie die Anstrengungen und Bemühungen in Zusammenarbeit mit den Behörden, mögliche Risiken einer Arzneimittelanwendung zu verhindern oder wenigstens zu minimieren, sollen im Folgenden dargestellt werden.

### **Vor der Zulassung**

Während der Entwicklung eines neuen Arzneimittels wird zunächst in Untersuchungen an Zellkulturen und anschließend in tierexperimentellen Untersuchungen systematisch nach möglichen unerwünschten Wirkungen gesucht. Erst nachdem diese umfassende präklinische Phase absolviert wurde und die Ergebnisse eine hinreichende Sicherheit für die Anwendung am Menschen erwarten lassen, erfolgt die Anwendung am Menschen im Rahmen von klinischen Prüfungen der Phase I bis III. Jede klinische Prüfung muss vor Beginn von einer Ethik-Kommission positiv bewertet und von der Zulassungsbehörde genehmigt werden.

Obwohl in klinischen Prüfungen der Phase III ein Arzneimittel mit teilweise mehreren Tausend Patienten geprüft wird, können sehr seltene Nebenwirkungen erst bei der breiten Anwendung nach Erteilung der Marktzulassung erkannt werden.

### **Zulassung der Arzneimittel**

Um der Zulassungsbehörde (entweder die europäische Zulassungsbehörde EMA oder nationale Behörden) die Überprüfung der Daten und Entscheidung über die Zulassung zu ermöglichen, reicht der pharmazeutische Unternehmer ein Zulassungsdossier ein, in dem alle präklinischen, analytisch-chemischen und biologischen Untersuchungen, Untersuchungsmethoden und klinischen Prüfungen samt Ergebnissen beschrieben sind. Integraler Bestandteil dieses

Dossiers sind auch eine Zusammenfassung der arzneimittelsicherheitsbezogenen Daten, eine detaillierte Nutzen-Risiko-Analyse des Arzneimittels und ein Risikomanagement Plan (RMP). Im RMP werden die unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehender Daten aus dem eigenen Entwicklungsprogramm und ggf. auch aus Erkenntnissen zu Substanzen mit vergleichbaren Wirkmechanismen (sog. Klasseneffekte) Hauptrisiken einer Substanz identifiziert. Zudem beschreibt der pharmazeutische Unternehmer, wie die Kernrisiken und das Gesamtsicherheitsprofil proaktiv nach der Zulassung weiter beobachtet werden, und welche Maßnahmen ggf. zur Risikominimierung nötig sind.

Darüber hinaus muss jedes pharmazeutische Unternehmen, welches Arzneimittel in den Verkehr bringt, nachweisen, dass es ein System zur Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit betreibt, das Pharmakovigilanzsystem.

Eine Zulassung wird einem Arzneimittel nur erteilt, wenn ihm nach gründlicher Abwägung von Nutzen und Risiken durch Wissenschaftler aus Medizin, Pharmazie und Toxikologie zunächst in den Unternehmen und nach Einreichung der Zulassungsunterlagen in den Zulassungsbehörden ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf wissenschaftlich gesicherter Basis bescheinigt wird.

### Nach der Zulassung

Um nach der Zulassung eines Arzneimittels dessen Nutzen-Risiko-Verhältnis weiter im Lichte wachsender Erkenntnis zu überprüfen, werden alle relevanten Daten fortlaufend vom pharmazeutischen Unternehmer sowie von den zuständigen Behörden überwacht und bewertet. Diese kommen u.a. aus dem Spontanmeldesystem, aus internationalen Literaturrecherchen sowie Ergebnissen aus weiteren präklinischen oder klinischen Studien, patientenorientierten Programmen, Internet und Social Media sowie vielen weiteren Kanälen und entsprechen einer systematischen „Produktbeobachtung“.

Auf der Basis aller Daten versuchen die pharmazeutischen Unternehmer fortlaufend Hinweise auf eine eventuelle Veränderung des Sicherheitsprofils zu erkennen (**Signaldetektion**). Dies wird unterstützt durch statistische Methoden, die helfen, ungewöhnliche Häufungen von unerwünschten Wirkungen frühzeitig zu erkennen. Alle Auffälligkeiten (sog. Signale) werden systematisch überwacht und sorgfältig auf eine Veränderung des wissenschaftlichen Kenntnisstandes und Beeinflussung des Nutzen-Risiko-Profiles hin überprüft.

In regelmäßigen und von den Behörden definierten Intervallen werden **periodische Sicherheitsberichte** angefertigt, die alle in der Berichtsperiode angefallenen Daten aus den oben beschriebenen Datenquellen und Maßnahmen berücksichtigen, darstellen und

bewerten. Diese Berichte werden den zuständigen Gesundheitsbehörden innerhalb kurzer Zeitfristen übermittelt.

Seite 7/9

Die Zulassungsbehörde verlängert die Zulassung fünf Jahre nach Erteilen der erstmaligen Zulassung, wenn vorher fristgerecht ein ordnungsgemäßer **Verlängerungsantrag** durch das Pharma-Unternehmen gestellt wurde. Dabei spielt die Darlegung eines unverändert positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses eine zentrale Rolle. Stimmt die Zulassungsbehörde dem Verlängerungsantrag nicht zu oder versäumt das Unternehmen die Beantragung, erlischt die Zulassung.

▼ **Was bedeutet „Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung“?** Medikamente, die der zusätzlichen Überwachung unterliegen, sind mit einem schwarzen gleichseitigen Dreieck gekennzeichnet (s.o. links). Dies sind überwiegend Medikamente mit neuen Wirkstoffen in den ersten fünf Jahren nach ihrer Zulassung. Die Kennzeichnung bleibt bis fünf Jahre nach der Zulassung bzw. bis zur Erfüllung der Auflagen zur Einreichung von bestimmten Sicherheits-Daten bestehen. Auf der Webseite der europäischen Zulassungsbehörde EMA ist eine [Liste](#) der Arzneimittel veröffentlicht, die der zusätzlichen Überwachung unterliegen. Diese wird monatlich aktualisiert.

Im Melde- und Erfassungssystem arbeiten die Pharma-Unternehmen mit den nationalen, europäischen und internationalen Behörden, den Arzneimittelkommissionen der Ärzte und Apotheker und unabhängigen Forschungsinstituten zusammen. Allein in Europa erfassen und bewerten Tausende von Mitarbeitern die spontan von Ärzten, Apothekern und Patienten gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen. Die Pharma-Unternehmen führen nach der Zulassung in Zusammenarbeit mit Kliniken oder niedergelassenen Ärzten auch Phase IV-Studien und nichtinterventionelle Studien (NIS) durch. Hierbei wird u.a. die Verträglichkeit eines Arzneimittels in den bereits zugelassenen Anwendungsgebieten unter tagtäglichen Einsatzbedingungen weiter überprüft. In Unbedenklichkeitsprüfungen (PASS – post authorisation safety studies) werden weitere Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil eines Arzneimittels gewonnen, und der Erfolg von bereits durchgeführten risikominimierenden Maßnahmen überprüft. Ziel dabei ist es, bereits bestehende Erkenntnisse systematisch um solche zu ergänzen, die aus möglichst alltagsnahen Anwendungsbedingungen stammen und auf einer großen Patientenzahl basieren. Solche Studien sind oft auch Bestandteil des o.g. RMP, der mit dem Zulassungsantrag einzureichen und nach der Zulassung abzuarbeiten und fortlaufend zu aktualisieren ist.

Pharma-Unternehmen sind gesetzlich dazu verpflichtet innerhalb der **Literaturrecherche**, alle von Dritten publizierten Erkenntnisse zu ihren Arzneimitteln zu recherchieren, zu bewerten und ggf. nachzuverfolgen.

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 Aktualisierung der Fachinformation und Packungsbeilage, um neu erkannte, seltene Nebenwirkungen, aber auch um Wechselwirkungen oder Gegenanzeigen, d. h. Erkrankungen oder Therapien, bei denen das Arzneimittel nicht angewendet werden sollte, in die Texte aufzunehmen.

**Schulungsmaterial** kann zusätzlich zur Fach- und Gebrauchsinformation als ergänzende Information erforderlich sein und von den Zulassungsbehörden angeordnet werden. Es stellt eine risikominimierende Maßnahme dar und ist Bestandteil des RMP. Die Pharma-Unternehmen haben ausführlich darzulegen, wie die Verbreitung des Schulungsmaterials erfolgt und wie diese nachgewiesen wird. Um die Akzeptanz und die Verbreitung von Schulungsmaterial bei den Fachkreisen zu erhöhen, wird in Absprache mit den Behörden ein Kommunikationsplan erarbeitet. Seit Dezember 2016 trägt jedes neu eingereichte und behördlich genehmigte Schulungsmaterial das „[Blaue Hand](#)“ Logo. Bereits genehmigtes Schulungsmaterial soll in Folge von Aktualisierungen angepasst werden.

Wird ein gravierendes Anwendungsrisiko neu identifiziert, das durch Änderungen des Verhaltens der Ärzte und Apotheker minimiert werden kann, werden Ärzte und Apotheker mit einem „**Rote-Hand-Brief**“ (z.B. per Post) 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 seit vielen Jahren das Instrument des Briefes mit dem „Rote Hand“-Logo ein, um wichtige Informationen der Arzneimittelsicherheit vor Verwechslungen mit anderen Informationen zu schützen und auf die Dringlichkeit dieser Mitteilung unmittelbar hinzuweisen.

### C) Maßnahmen zur Förderung der Arzneimittelsicherheit

Der vfa und seine Mitgliedsfirmen setzen 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 von EU-Richtlinien zur Harmonisierung des europäischen**



**Arzneimittelsicherheitssysteme**, u.a. durch die zentrale Zusammenführung von Nebenwirkungsmeldungen in der gemeinsamen europäischen Datenbank EudraVigilance, die Vereinheitlichung von Meldeverpflichtungen sowie die einheitliche, EU-weite Auswertung von Meldungen und Informationen zum schnelleren Erkennen von Risikosignalen innerhalb der europäischen Union und der verbindlichen Nutzung der PSUR Repository seit dem 13. Juni 2016. Hierbei handelt es sich um eine zentrale Datenbank der europäischen Arzneimittelbehörde zur Einreichung, Verwaltung und Archivierung von periodischen Sicherheitsberichten (PSUR).

- **Mitwirkung bei der Erarbeitung und Durchführung von Maßnahmen im Rahmen des Aktionsplans Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)** des Bundesministeriums für Gesundheit, wie beispielsweise Projekte zur Förderung einer adäquaten Verordnung, die Entwicklung eines Medikationsplanes oder die Verbesserung der Information zu Arzneimitteln sowie die Erfassung von Medikationsfehlern.
- **Laufende Projekte zur Verbesserung der Risikokommunikation** wie eine Umstellung auf den elektronischen Versand der „Rote-Hand-Briefe“ mit dem Ziel der schnellen und Adressatengerechten Übermittlung von sicherheitsrelevanten Informationen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln an Ärzte und Apotheker. Harmonisierung von behördlich beauftragtem Schulungsmaterial für Ärzte und Patienten inklusive eines effektiven Kommunikationsplans zur Bekanntmachung von Schulungsmaterial bei Fachkreisen und Anwendern. Mitwirkung bei der Erhöhung der Akzeptanz und Verbreitung von Schulungsmaterial.
- Beteiligung am **Pilotprojekt elektronische Gebrauchsinformation 4.0**. Darin soll ein elektronisches System für die Bereitstellung von Gebrauchsinformationen an Apotheken und Patienten sowie Krankenhäuser erprobt werden. Durch die neuen digitalen Verteilungswege wird die Aufmerksamkeit für Produktinformationen erhöht und ein wesentlicher Beitrag zur Arzneimittelsicherheit geleistet.

Einige dieser Maßnahmen konnten inzwischen erfolgreich abgeschlossen werden: So hat seit Oktober 2016 jeder gesetzlich Versicherte, der mehr als drei Medikamente erhält, Anspruch auf einen Medikationsplan, der von Ärzten und Apothekern zu erstellen und aktualisieren ist.