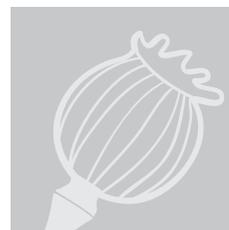
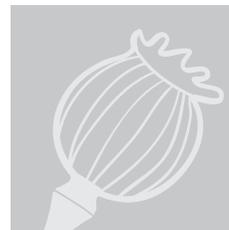
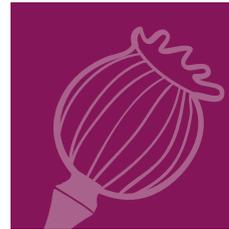
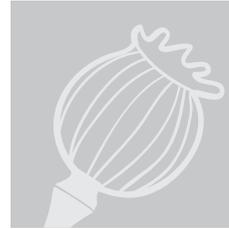


# JAHRESBERICHT 2012 | 13

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte



## BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE

Auf einen Blick:

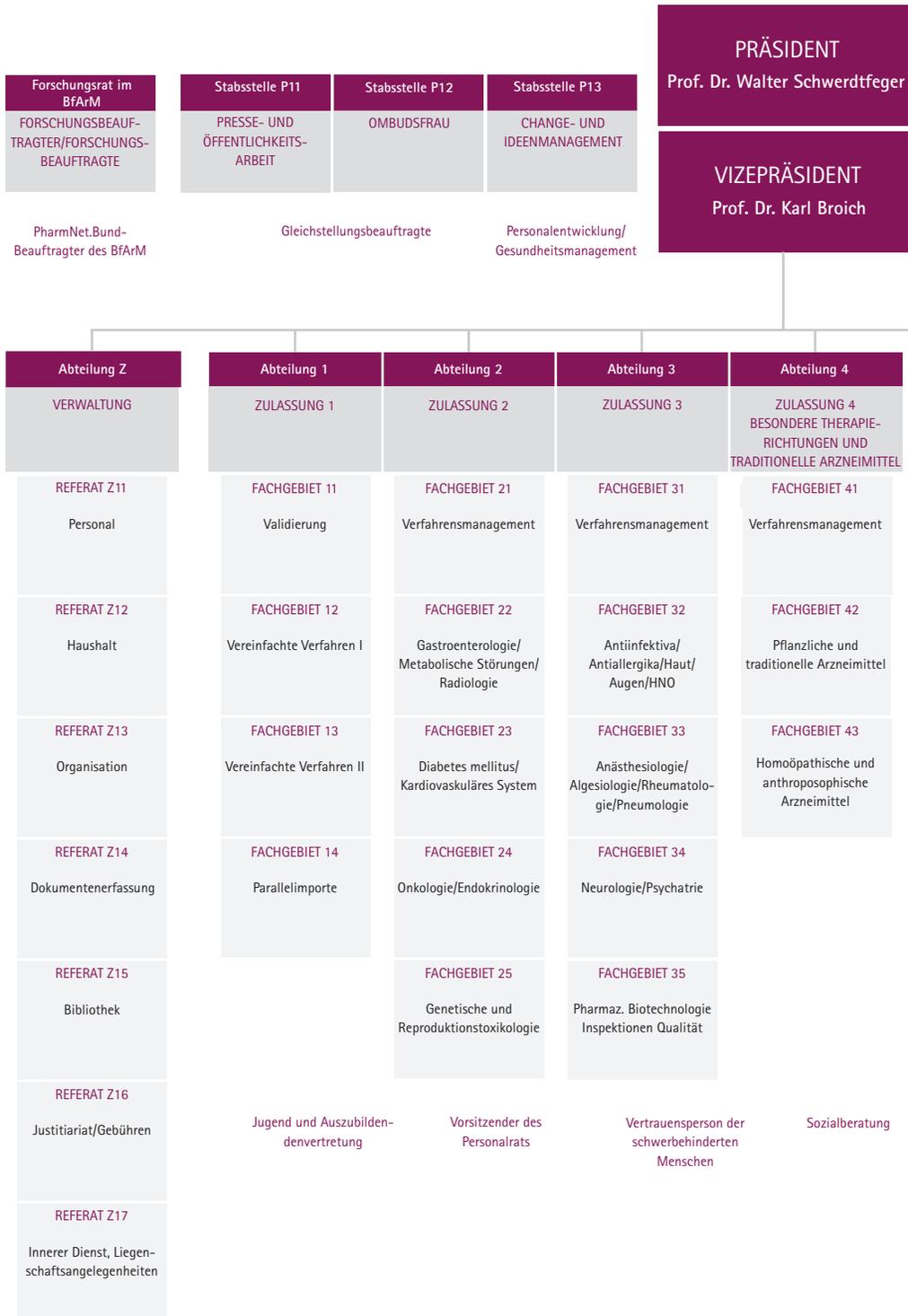
<b>1.100</b>	Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter
<b>51</b>	Auszubildende
<b>65.010</b>	abgeschlossene Zulassungsverfahren (Erstzulassungen und Folgeverfahren)
<b>94.787</b>	verkehrsfähige Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des BfArM
<b>7.770</b>	verkehrsfähige Arzneimittel der Besonderen Therapierichtungen
<b>700</b>	genehmigte Anträge zu klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln
<b>50.000</b>	Verdachtsmeldungen zu Arzneimittelrisiken
<b>13.000</b>	Risikomeldungen zu Medizinprodukten (Vorkommnisse und SAE)
<b>400</b>	genehmigte Anträge zu Prüfungen mit Medizinprodukten
<b>13 Mio.</b>	versendete Betäubungsmittelrezepte
<b>15.000</b>	erteilte Genehmigungen für Im- oder Export von Betäubungsmitteln und Grundstoffen
<b>750.000</b>	Euro eingeworbene Drittmittel (Forschungsprojekt „IDrug“)
<b>31</b>	laufende Forschungsprojekte zur Arzneimittel- und Medizinproduktesicherheit

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist die größte europäische Behörde im Bereich der Zulassung und Vigilanz von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Als selbstständige Bundesoberbehörde gehört das BfArM zum Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit. 1.100 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter arbeiten hier engagiert an der kontinuierlichen Verbesserung der Sicherheit von Arzneimitteln, an der Risikoüberwachung von Medizinprodukten und an der Überwachung des Betäubungsmittel- und Grundstoffverkehrs. In der neu etablierten Forschungsabteilung beleuchtet das BfArM flankierend zu seinen regulatorischen Aufgaben weitere wichtige Fragen der Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln und Medizinprodukten.

BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE

Jahresbericht 2012 | 13

# ORGANISATION DES BfArM



Stabsstelle P2		
EU; INTERNATIONALE ANGELEGENHEITEN		
FACHGEBIET P21	FACHGEBIET P22	FACHGEBIET P23
CMDh	COMP	Wiss. Qualität/Peer review

Stabsstelle P3		
CONTROLLING/E-PROZESSE		
FACHGEBIET P31	FACHGEBIET P32	FACHGEBIET P33
E-Prozesse	Controlling	Qualitätsmanagement

Abteilung 5
FORSCHUNG
FACHGEBIET 51 Forschungsgruppe Pharmakogenomik
FACHGEBIET 52 Forschungsgruppe Pharmakoepidemiologie
FACHGEBIET 53 Forschungsgruppe Medizinprodukte
FACHGEBIET 54 Biostatistik und spezielle Pharmakokinetik

Abteilung 6
WISSENSCHAFTLICHER SERVICE
FACHGEBIET 61 Klinische Prüfung
FACHGEBIET 62 Wissenschaftliche Beratung
FACHGEBIET 63 Geschäftsstelle Kommissionen
FACHGEBIET 64 Fachrecht
FACHGEBIET 65 Arzneibuch
FACHGEBIET 66 Informationstechnik

Abteilung 7
PHARMAKOVIIGILANZ
FACHGEBIET 71 Verfahrensmanagement
FACHGEBIET 72 PRAC und weitere Gremienarbeit
FACHGEBIET 73 Post-authorisation safety studies, Pharmakovigilanzzentren, Pharmakoepidemiologie
FACHGEBIET 74 UAW-Erfassung und -Datenbanken
FACHGEBIET 75 Risikobewertungs- verfahren, Pharmakovigilanz- inspektionen
FACHGEBIET 76 Risikomanagement I
FACHGEBIET 77 Risikomanagement II

Abteilung 8
BUNDESOPIMUMSTELLE
FACHGEBIET 81 Grundstoffüberwachung/ T-Register
FACHGEBIET 82 Betäubungsmittel- verkehr I und Sicherungsmaßnahmen
FACHGEBIET 83 Betäubungsmittel- verkehr II und internationale Angelegenheiten
FACHGEBIET 84 BtM-Angelegenheiten bei Apotheken und Ärzten

Abteilung 9
MEDIZINPRODUKTE
FACHGEBIET 91 Verfahrensmanagement und wiss. Querschnittsaufgaben
FACHGEBIET 92 Nichtaktive Medizin- produkte
FACHGEBIET 93 Aktive Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika
FACHGEBIET 94 Klinische Prüfungen

Datenschutzbeauftragter

## INHALT

Vorwort .....	4
---------------	---

<b>Das BfArM .....</b>	<b>6</b>
------------------------	----------

Die Sicherheit der Patientinnen und Patienten steht für uns an erster Stelle .....	8
Behörde aktiv im Dialog .....	12
Arbeiten im BfArM: Engagiert für Gesundheit .....	14
Im Spannungsfeld zwischen Informationszugang und Datenschutz .....	17
E-Government: Elektronische Einreichung beschleunigt Zulassungsprozesse spürbar .....	19



<b>Arzneimittel .....</b>	<b>22</b>
---------------------------	-----------

Verbesserte Alzheimer-Diagnose: BfArM federführend bei EU-Zulassung von Amyvid .....	24
Position des BfArM in Europa weiter gefestigt .....	26
Arzneimittel für Kinder: EU-Verordnung verbessert Therapiemöglichkeiten .....	28
Wissenschaftliche und verfahrenstechnische Beratung durch das BfArM .....	30
Hirndoping: Anwendung von Psychostimulanzien nimmt zu .....	32
Antibiotika-Resistenzen: bessere Informationen für Ärztinnen und Ärzte .....	34
Pflanzliche und traditionelle Arzneimittel: BfArM stößt globale Strategien an .....	36
Arzneimitteltherapiesicherheit im Fokus .....	38
Ab wann wird eine pharmakologische Wirkung zulassungspflichtig? .....	40
Wenn nichts mehr hilft – letzter Ausweg „Compassionate Use“ .....	42
Bessere Risikominimierung durch die neue Pharmakovigilanz-Gesetzgebung .....	44
Patientinnen und Patienten besser vor Schmerzmittel-Risiken schützen .....	46
Das europäische Risikobewertungsverfahren zu Hydroxyethylstärke (HES) .....	48
Datenbank mit UAW-Verdachtsmeldungen öffentlich zugänglich .....	52



<b>Medizinprodukte .....</b>	<b>54</b>
------------------------------	-----------

Medizinprodukte: Sicherheit muss bei Patientinnen und Patienten ankommen .....	56
Patientenrisiken in der außerklinischen Beatmung minimieren .....	59
Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten .....	62

## Bundesopiumstelle .....64



Sichere Versorgung mit Betäubungsmitteln .....	66
Broschüre zur Palliativtherapie: Gesetze verständlich in die Praxis bringen.....	68
Wissenschaftliche Neubewertung der Opioide Tilidin und Tramadol.....	70

## Forschung .....72



Das BfArM schärft sein Forschungsprofil.....	74
Pharmakogenomik, individualisierte Arzneimitteltherapie und neue Therapiekonzepte .....	76
Forschung am BfArM – ein Zusammenspiel modernster Methoden .....	78
Neuropsychopharmakologie – Forschung für zukünftige Herausforderungen .....	80
Aufgabenbegleitende Arzneimittelforschung .....	82
Forschung für die sichere Anwendung von Medizinprodukten .....	84

## Zahlen .....86

### IMPRESSUM

#### Herausgeber

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn

Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger,  
Präsident (V.i.S.d.P.)

#### Konzept und Redaktion

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit BfArM

#### Layout und Grafik

Heike Hildebrandt  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
BfArM

#### Übersetzung

Neil Cross, Derbyshire

#### Druck

Silber Druck oHG

#### Fotos

Rainer Unkel (S. 4, S. 9, S. 11, S. 15, S. 25, S. 29, S. 33,  
S. 37, S. 41, S. 43, S. 47, S. 57, S. 69, S. 75)  
Frank Alexander Rümmele (S. 6/7)  
Thomas Ernsting (S. 30, S. 34, S. 48, S. 62, S. 72/73,  
S. 76, S. 78, S. 80, S. 82, S. 84, S.96)  
Europäische Kommission (S. 20, S. 26)  
iStock (©iStockphoto.com/AtWaG/Vetta Collection; S.64/65)  
BfArM

”

*Risiken minimieren und neue Therapiemöglichkeiten mit Augenmaß voran bringen:*

*Wir gestalten sichere Gesundheit in Europa aktiv mit.*



*Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger  
Präsident des BfArM*



*Prof. Dr. Karl Broich  
Vizepräsident des BfArM*



Liebe Leserin, lieber Leser,

Arzneimittel und Medizinprodukte rücken immer mehr in den Fokus der öffentlichen Wahrnehmung. Patientinnen und Patienten, Fachkreise, Medien und die Wirtschaft erwarten von uns, dass wir sie schnell, umfassend und transparent informieren. Wir begrüßen dieses enorme Interesse an unserer Arbeit. Deshalb berichten wir tagesaktuell über Maßnahmen zur Risikominimierung, schaffen Transparenz durch öffentlich zugängliche Datenbanken und können pro Jahr auch mehr als 2.000 Bürgerinnen und Bürgern weiterhelfen, die sich mit ihren Fragen zu Sicherheit und Wirksamkeit an uns wenden. Mit dem neuen Jahresbericht des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte halten Sie nun ein weiteres Informationsangebot in Händen.

Die Handlungsmöglichkeiten der europäischen Zulassungs- und Überwachungsbehörden sind in den vergangenen Jahren stetig erweitert worden. Deshalb können wir Arzneimittelrisiken heute schneller erkennen und minimieren. Als größte dieser Behörden gestalten wir sichere Gesundheit in Europa aktiv mit. Ob im neuen „Pharmacovigilance Risk Assessment Committee“ oder auch bei der verbesserten Prüfung von Kinderarzneimitteln.

Sichere Gesundheit erfordert proaktives Engagement des BfArM für Patientinnen und Patienten. Deshalb bringen wir wirkungsvolle Therapiemög-

Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger  
Präsident des BfArM

lichkeiten mit Augenmaß voran. Etwa durch die Ermöglichung von Härtefallprogrammen, die Akzeptanz einer verbesserten und früheren Alzheimer-Diagnose oder die adäquate Patientenversorgung mit Betäubungsmitteln.

Entschlossenes Eintreten für mehr Sicherheit braucht beides: regulatorische und wissenschaftliche Expertise. Deshalb haben wir mit der Einrichtung einer neuen, eigenständigen Forschungsabteilung einen weiteren Schritt unternommen, um wichtige neue Erkenntnisse über Arzneimittel- und Medizinprodukterisiken, beispielsweise mit Blick auf spezifische Patientengruppen, zu gewinnen. Dieses Wissen fließt dann wiederum in die regulatorische Arbeit ein.

Diese interdisziplinäre Expertise setzt sich zusammen aus vielen hervorragenden Expertinnen und Experten. Unsere 1.100 engagierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter setzen sich europaweit aktiv für sichere Gesundheit ein. Deshalb berichten wir auch darüber, was das BfArM als Arbeitgeber auszeichnet.

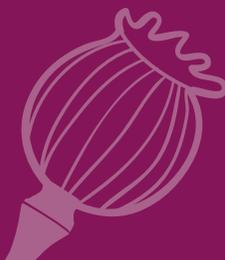
In diesem Sinne soll Ihnen dieser Jahresbericht als weiteres Informationsangebot einen Eindruck davon vermitteln, wie wir arbeiten, woran wir forschen und wofür wir eintreten.

Prof. Dr. Karl Broich  
Vizepräsident des BfArM



# Das BfArM

Für Gesundheit. Mit Sicherheit.



# Die Sicherheit der Patientinnen und Patienten steht für uns an erster Stelle

Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger und Prof. Dr. Karl Broich über Arzneimittelsicherheit in Europa, BfArM-Forschung für künftige Gesundheits Herausforderungen und den Beitrag der Zulassungsbehörden für die Zusatznutzenbewertung.

**Arzneimittelzulassung und Risikoüberwachung entwickeln sich zunehmend zu einem europäischen Thema. Was bedeutet das für die Einflussmöglichkeiten des BfArM?**

*Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger:*

Wir können in Europa in allen Bereichen der Arzneimittelzulassung und Arzneimittelsicherheit unmittelbar mitgestalten. Für unsere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter ist die Zusammenarbeit mit den europäischen Kolleginnen und Kollegen in den wissenschaftlichen Ausschüssen und Arbeitsgruppen bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) längst selbstverständlich. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass die EMA im Wesentlichen die administrative Koordination dieser Zusammenarbeit übernimmt, während die wissenschaftliche Arbeit auch hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit weiterhin in der Hand der Expertinnen und Experten der einzelnen Mitgliedsstaaten liegt – nur, dass diese heute an einem Tisch sitzen und dort gemeinsam wissenschaftlich arbeiten. Die Zusammenarbeit auf dieser fachlichen Ebene wird ergänzt durch eine regelmäßige Abstimmung im Netzwerk der Leiter der EU-Arzneimittelbehörden (HMA) in grundsätzlichen oder anderweitig übergreifenden Fragen. Die europäische Entwicklung führt nicht selten zu Veränderungsprozessen, mit denen ein unter Um-

ständen erheblicher Aufgabenzuwachs einhergehen kann. Um hier Schritt halten zu können, haben wir das BfArM in den letzten Jahren durch gezielte Umstrukturierungen, insbesondere in den Bereichen Zulassung und Pharmakovigilanz, zukunftsicher aufgestellt.

**Und was bedeutet das für die Patientinnen und Patienten?**

*Prof. Dr. Karl Broich:*

Viele Patientinnen und Patienten haben den Eindruck, dass die vielfältigen Aufgaben in Zulassung und Überwachung nicht mehr durch die Behörde ihres Staates wahrgenommen werden. Unsere Fachleute bringen jedoch sowohl in Deutschland als auch in zahlreichen Gremien in Europa und darüber hinaus unsere kritische Sicht und unsere hohen Sicherheitsanforderungen erfolgreich ein. Damit gestalten wir Verfahren und Entscheidungen aktiv im Sinne der deutschen Patientinnen und Patienten mit. Die Einbindung in die europäischen Strukturen ermöglicht ferner einen immer aktuellen Informationsfluss. Vor allem die neuen („innovativen“) Arzneimittel sind innerhalb der gesamten EU auf dem Markt. Die Experten in allen Mitgliedstaaten verfolgen neue sicherheitsbezogene Erkenntnisse und tauschen sich darüber aus. Auf diese Weise werden neu auftretenden



”

*Die neue Pharmakovigilanz-Gesetzgebung hat zu einer wirkungsvolleren Überwachung der Arzneimittelsicherheit geführt.*

Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger  
Präsident des BfArM



de Risiken schneller erkannt und können wirksame Gegenmaßnahmen zügig getroffen werden.

#### **Innovationen bei Arzneimitteln: Wo sehen Sie die wichtigsten Entwicklungen?**

*Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger:*

Therapeutika zur Behandlung in den Bereichen Onkologie und Demenz gewinnen zunehmend an Bedeutung. Gleiches gilt grundsätzlich für die stratifizierte bzw. die individualisierte Medizin, die zum Ziel hat, Arzneimitteltherapien dem unterschiedlichen Bedarf verschiedener Patientengruppen soweit wie möglich anzupassen. Hier sind wir bereits in eigenen Forschungsprojekten aktiv, um wichtige Erkenntnisse für zukünftige Gesundheits Herausforderungen zu gewinnen und für die Behandlung der Patientinnen und Patienten nutzbar zu machen. Erkenntnisse aus eigener Forschungstätigkeit stärken unmittelbar auch unsere Expertise in der Arzneimittelzulassung und Arzneimittelsicherheit. Von besonderer Bedeutung ist darüber hinaus unsere wissenschaftliche Beratung, die von Seiten der pharmazeuti-

schen Industrie rege genutzt wird. Hier bekommen wir bereits in einer sehr frühen Phase Einblick in künftige Entwicklungen.

#### **Reichen die Anstrengungen auf Seiten der pharmazeutischen Industrie mit Blick auf Arzneimittelsicherheit aus, oder muss mehr getan werden?**

*Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger:*

Die europäische Pharmakovigilanz-Gesetzgebung nimmt die pharmazeutische Industrie zunehmend in die Pflicht. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von konkreten Regelungen eingeführt, die in den Mitgliedstaaten jeweils umzusetzen waren. Diese Regelungen haben zu einer wirkungsvolleren und engmaschigeren Überwachung der Arzneimittelsicherheit geführt und dabei einen aktiven Beitrag der Industrie eingefordert, den diese seither auch leistet. Zwar gibt es auch Hinweise darauf, dass pharmazeutische Unternehmen die neuen Vorgaben teilweise als zusätzliche bürokratische Hürde wahrnehmen. Auch solche Rückmeldungen verstehen wir allerdings eher als Bestätigung für die Notwendig-

keit hoher Anforderungen im Dienste der Patientensicherheit, die für uns immer an erster Stelle steht.

**Bei klinischen Studien mit Arzneimitteln gibt es einen starken Trend hin zur Internationalisierung, z.B. nach Indien – was heißt das unter Sicherheitsgesichtspunkten?**

*Prof. Dr. Karl Broich:*

Gemeinsam mit den anderen europäischen Behörden nehmen wir dieses Thema sehr ernst. Insbesondere solche klinischen Prüfungen, deren Ergebnisse anschließend in europäische Zulassungsverfahren einfließen, werden von uns und den anderen europäischen Behörden regelmäßig und kritisch überprüft. Es sind die gleichen ethischen Standards zu erfüllen, und die Ergebnisse müssen auch auf europäische Patientinnen und Patienten übertragbar sein. Ein wesentlicher Aspekt ist dabei, ob die Probanden bzw. Patienten ausreichend informiert waren und einer Teilnahme an der klinischen Prüfung zugestimmt haben, so wie dies die „Deklaration von Helsinki“ fordert. In Staaten außerhalb Europas sind die Rahmenbedingungen klinischer Prüfungen jeweils national geregelt und somit nicht im Einflussbereich der europäischen Behörden. Die europäischen Behörden führen daher regelmäßig Inspektionen klinischer Prüfungen auch außerhalb von Europa durch, damit eventuelle Mängel und Risiken bei der Durchführung identifiziert und behoben werden können.

**Einige Überwachungsaufgaben bei Arzneimitteln und Medizinprodukten sind nicht beim BfArM, sondern auf Ebene der Bundesländer angesiedelt. Können diese Strukturen die Patientensicherheit hinreichend gewährleisten?**

*Prof. Dr. Karl Broich:*

Die Kommunikationsstrukturen zwischen Bundes- und Länderebene funktionieren sehr gut. Auf diese Weise ist sichergestellt, dass etwa bei den Medizinprodukten unsere wissenschaftliche Expertise den Länderbehörden schnell zur Verfügung steht. So können die Länderbehörden die Ergebnisse unserer Risikobewertungen unmittelbar umsetzen, beispielsweise, wenn es um einen aus unserer Sicht notwendigen Vertriebsstopp bei Hüftprothesen geht. Die Länderbehörden tragen damit ihren Teil zu einem gut funktionierenden Gesamtsystem bei. Mit Blick auf die Patientensicherheit begrüßen wir es natürlich, wenn unsere Bewertungen auf diese Weise auch zu einem Plus an Sicherheit für die Patientinnen und Patienten führen.

**Ärztinnen und Ärzte sind auf schnelle Risikoinformationen angewiesen. Funktioniert die Kommunikation in beide Richtungen?**

*Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger:*

Ärztinnen und Ärzte nehmen uns bei der schnellen Risikoinformation zu Recht in die Pflicht. Wir haben daher unsere Kommunikationsanstrengungen in den letzten Jahren deutlich erweitert, informieren schneller und geben mehr Einblick in unsere Daten und Arbeit. Die Erfahrung zeigt aber auch: Wir sind ebenso dringend auf die Meldungen von Ärztinnen und Ärzten zu Verdachtsfällen auf unerwünschte Wirkungen der Behandlung mit Arzneimitteln und Medizinprodukten angewiesen. Leider kommen die Fachkreise ihrer Meldepflichtung nicht immer im gewünschten Maße nach. Dieses „Underreporting“ zeigte sich im Fall der PIP-Brustimplantate in extremen Fällen sogar in der Form, dass Ärzte einzelne Problemfälle nicht uns, sondern der Presse mitgeteilt haben. Das ist natürlich nicht hilfreich. Denn



”

*Unsere soliden Erkenntnisse aus der wissenschaftlichen Bewertung sind beim G-BA und IQWiG zunehmend gefragt.*

Prof. Dr. Karl Broich  
Vizepräsident des BfArM



eines muss klar sein: Je früher und umfangreicher wir Meldungen erhalten, desto schneller und besser können wir Risiken erkennen und risikominimierende Maßnahmen in die Wege leiten.

**Mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) wurde 2011 die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln eingeführt. Inwieweit haben alle Akteure – und auch das BfArM – ihre Rolle gefunden?**

*Prof. Dr. Karl Broich:*

Bereits im Zulassungsverfahren werden entscheidende Erkenntnisse über identische und vergleichbare Arzneimittel gewonnen. Die Ergebnisse des Zulassungsverfahrens sind anschließend auch maßgeblich für die Zusatznutzenbewertung. Hinzu kommt: Das Know-How für die Indikations-Interpretation liegt bei den Zulassungsbehörden. Die im Zulassungsprozess klar umrissene Indikation schafft dann die Basis für eine Bewertung des Zusatznutzens. Die Zulassungsbehörden können insofern schon sehr frühzeitig einen Beitrag leisten: Wir ken-

nen die Endpunkte, wir kennen zweckmäßige Vergleichstherapien und können im Beratungsgespräch frühzeitig wertvolle Hinweise geben. Diese soliden Erkenntnisse aus der wissenschaftlichen Bewertung durch die Zulassungsbehörden sind beim G-BA und IQWiG zunehmend gefragt. Auch die pharmazeutische Industrie bittet häufig um Hinzuziehung der jeweiligen Zulassungsbehörde. Eine frühe Einbindung der Bundesoberbehörden, z.B. durch Beteiligung an Beratungsgesprächen und Mitwirkung als Gast im Unterausschuss, ist daher nicht nur aus unserer Sicht sinnvoll.



## Behörde aktiv im Dialog

Mit der Veranstaltungsreihe „BfArM im Dialog“ greift das Institut regelmäßig aktuellen Informationsbedarf auf – und bindet Anspruchsgruppen frühzeitig in die Umsetzung ein.

Mit Blick auf die Sicherheit der Patientinnen und Patienten werden Gesetze und Verordnungen regelmäßig verändert und erweitert. Neue Regularien sollen bessere Rahmenbedingungen für die schnelle Versorgung mit wirksamen und sicheren Arzneimitteln und Medizinprodukten setzen. Das führt nicht nur für das BfArM zu neuen Aufgaben und veränderten Abläufen. Auch Anspruchsgruppen wie etwa die pharmazeutische Industrie, Medizinproduktehersteller oder auch Studienzentren müssen sich regelmäßig auf Neuregelungen einstellen und ihre Arbeitsprozesse anpassen. Mit der Veranstaltungsreihe „BfArM im Dialog“ greift das BfArM diesen enormen Informations- und Abstimmungsbedarf regelmäßig auf. Kommunikation ist dabei keine Einbahnstraße: Betroffene Anspruchsgruppen werden im Vorfeld um Statements zu Umsetzungsfragen gebeten, diese sind dann Grundlage für entsprechende

Sessions der Veranstaltung. Die Erfahrung zeigt: So lassen sich Neuregelungen meist schneller – und ganz im Sinne der Patientensicherheit – umsetzen.

### MEDIZINPRODUKTE

Im März 2012 hat das BfArM mit rund 250 Vertretern aus Industrie, Wissenschaft und Verwaltung Erfahrungen mit der Umsetzung der Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten kritisch diskutiert. Fazit: Seit der Einführung des Verfahrens 2010 hat sich die Qualität der Prüfungen deutlich gesteigert. Gleichwohl besteht bei den Genehmigungsanträgen teilweise noch Optimierungsbedarf, unter anderem hinsichtlich der Datenqualität und der Umsetzung der Grundsätze der „Guten Klinischen Praxis“. Die Probandensicherheit steht bei den Entscheidungen des BfArM immer im Vordergrund, sodass diesbezüglich unklare Angaben aus Anträgen



oft zu Rückfragen an die Antragsteller führen. Die hohe Genehmigungsquote von ca. 70 % ist auch ein Ergebnis der wissenschaftlichen Beratung des BfArM. Antragstellern empfiehlt das BfArM, diese Beratung bereits im Vorfeld zu nutzen und einen gut vorbereiteten Antrag einzureichen, um späteren Nachbesserungsbedarf so gering wie möglich zu halten. Rund 50 % der beantragten klinischen Prüfungen befassen sich mit Medizinprodukten der höchsten Risikoklasse, wie z.B. Herzschrittmachern und anderen Implantaten.

## ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Gemeinsam mit dem Paul-Ehrlich-Institut und rund 200 Vertreterinnen und Vertretern der pharmazeutischen Industrie hat das BfArM im September 2012 Umsetzungsfragen diskutiert, die durch die neue Pharmakovigilanz-Gesetzgebung entstanden sind. Auch hier ergaben sich nicht nur für die Bundesoberbehörden, sondern auch für die Industrie eine Reihe von Änderungen, die neue Arbeitsprozesse und Schnittstellen zwischen den Beteiligten erforderlich machten. Parallel zur Plenarveranstaltung wurden in vertiefenden Workshops konkrete Detailfragen erörtert und Lösungsansätze angestoßen. Die von den Änderungen betroffenen Unternehmen hatten Gelegenheit, aus ihrer Sicht bestehende Unsicherheiten und Fragen zur Organisation, Umsetzung und Qualitätssicherung zu stellen – und gemeinsam mögliche Lösungen auf den Weg zu bringen. Den Verbänden gab das BfArM zudem die Gelegenheit, mit Kurzstatements die für sie besonders relevanten Aspekte zu beleuchten. Durch diesen frühzeitigen und umsetzungsorientierten Dialog konnten unnötige Reibungsverluste bei der konkreten Umsetzung der neuen Pharmakovigilanz-Gesetzgebung wei-

testgehend vermieden und der Weg frei gemacht werden für das eigentliche Ziel: Mehr Sicherheit bei Arzneimitteln.

## VARIATION REGULATION FÜR NATIONALE ZULASSUNGEN

Im Juli 2013 stand die aktuelle Umsetzung der Variation Regulation für nationale Zulassungen im Mittelpunkt von „BfArM im Dialog“. Hintergrund: Die Commission Regulation EC 712/2012 hat festgelegt, dass Änderungen (Variations) rein national erteilter

”

*Neue Regelungen im Sinne der Patientensicherheit umsetzen.*

Zulassungen analog zur Vorgehensweise bei Änderungen von Zulassungen im Dezentralen Verfahren (DCP) bzw. im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) prozessiert werden müssen. Zeitnah vor der Einführung dieser Verordnung zum August 2013 gab die „BfArM im Dialog“-Veranstaltung Zulassungsinhabern Gelegenheit, den konkreten Umgang mit der Neuregelung zu diskutieren und zu erläutern, um von Beginn an optimale Prozessabläufe zu garantieren.

# Arbeiten im BfArM: Engagiert für Gesundheit

Birgitta Porz-Krämer, Verwaltungsleiterin des BfArM, über Personalgewinnung im europäischen Wettbewerb und neue Wege zur besseren Vereinbarkeit von Beruf und Familie.

## **Sichere Gesundheit in Europa voranbringen: Was bedeutet das für die Personalpolitik des BfArM?**

Die Zulassung von Arzneimitteln ist längst keine rein nationale Aufgabe mehr. Wir setzen uns in internationalen Zulassungs-, Risikobewertungs- und Forschungsprojekten für sichere Gesundheit ein. Dabei stehen das BfArM sowie seine Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Wettbewerb mit anderen europäischen Behörden. Bei Verfahren unter dem Dach der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) kommen nur diejenigen zum Zuge, die über die jeweils beste Expertise verfügen. Auch im Bereich der Medizinprodukte und der Überwachung des legalen Betäubungsmittelverkehrs ist die Zusammenarbeit im europäischen Raum von großer Bedeutung. Mit Blick auf die Versorgung und Sicherheit der Patientinnen und Patienten benötigen wir hervorragende Expertinnen und Experten u. a. auf den Gebieten Medizin, Pharmazie, Biologie, Recht und Ingenieurwissenschaft. Genauso wichtig sind auch sehr gut ausgebildete Verwaltungskräfte und IT-Spezialisten.

## **Arbeiten in einem internationalen Umfeld: Resultieren daraus eher Vor- oder Nachteile für die Personalgewinnung des BfArM?**

Klar ist: Wir wollen die besten Köpfe gewinnen und stehen dabei im nationalen, aber auch im eu-

ropäischen Wettbewerb mit anderen Behörden, der Wissenschaft und der Industrie. Das macht unsere Personalgewinnung anspruchsvoller als in anderen Bereichen der öffentlichen Verwaltung. Aus meinen Personalgesprächen weiß ich allerdings auch: Viele Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter entscheiden sich nicht allein deshalb für das BfArM, weil sie hier aktiv sichere Gesundheit mitgestalten können. Auch das Arbeiten in einem internationalen Umfeld ist für viele ein Pluspunkt, etwa der enge Austausch mit den anderen Behörden in Europa, die regelmäßige Arbeit in europäischen Arbeitsgruppen, z.B. unter dem Dach der EMA oder auch die Möglichkeit, an Twinning-Projekten in anderen Ländern teilnehmen zu können.

## **Wie stellt sich das BfArM auf diesen Wettbewerb um die besten Köpfe ein?**

Wir wissen, dass wir mit Blick auf finanzielle Aspekte, Stelleneinsparungen und Sparmaßnahmen im öffentlichen Dienst auch künftig nicht im gewünschten Maße mit der Privatwirtschaft und anderen Einrichtungen im Gesundheitswesen konkurrieren können. Wir können jedoch im öffentlichen Dienst Anreize auf anderen Feldern schaffen und mit einer ganzen Reihe von Vorteilen punkten, die uns im Wettbewerb stärken. Zusätzlich haben wir im BfArM



”

*Mit Blick auf die Versorgung der Patientinnen  
und Patienten ist klar:  
Wir wollen die besten Köpfe gewinnen.*

Birgitta Porz-Krämer  
Verwaltungsleiterin des BfArM



ganz gezielt Maßnahmen ergriffen, um als Arbeitgeber attraktiver zu werden. Dies gilt in besonderem Maße für die Bereiche Vereinbarkeit von Beruf und Familie, flexible Gestaltung der Arbeitszeit, Telearbeit, mobiles Arbeiten, Fort- und Weiterbildung sowie Gesundheitsmanagement. Darüber hinaus machen sicherlich auch die umfangreichen Möglichkeiten der Fort- und Weiterbildung das Arbeiten im BfArM attraktiv. So bieten wir neben der Weiterbildung zur Fachärztin bzw. zum Facharzt für klinische Pharmakologie auch die Weiterbildung zum Fachtoxikologen und zum Fachapotheker.

#### **Inwieweit nehmen Sie bei der Personalgewinnung die Erhöhung des Frauenanteils in den Blick?**

Das BfArM hat derzeit rund 1.100 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Der Anteil der weiblichen Beschäftigten liegt bei 68 % und ist damit überdurchschnittlich hoch. Gleichwohl sind Frauen in Führungsfunktionen derzeit noch unterrepräsentiert. Hier verfolgen wir sowohl bei der Personalgewinnung als auch bei der Personalentwicklung das Ziel, Frauen

verstärkt für Führungspositionen zu gewinnen und gezielt zu fördern.

#### **Stichwort Vereinbarkeit von Beruf und Familie: Wie familienfreundlich ist das Arbeiten im BfArM?**

Es ist uns wichtig, für die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter eine familienfreundliche Arbeitswelt zu schaffen. Hier bieten wir allen, insbesondere aber Müttern und Vätern sowie denjenigen, die Pflegeleistungen erbringen müssen, ein Höchstmaß an Flexibilität bei Arbeitszeiten und Teilzeitarbeit an. Wir kommen hier den individuellen Wünschen der Beschäftigten weitestgehend entgegen. So konnten wir z.B. hervorragend qualifizierte Wissenschaftlerinnen gewinnen, die sich in der Familienphase befinden und neben der Erziehung der Kinder oder sonstigen Familienpflichten einer Teilzeittätigkeit im BfArM nachgehen. Diese Teilzeittätigkeit kann auch noch mit Telearbeit kombiniert werden. Insgesamt verfügen wir derzeit über 119 Telearbeitsplätze. Dies entspricht bezogen auf die Gesamtzahl der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter einem Anteil von ca. 11 %.

Hinzu kommen bereits etablierte Einrichtungen wie unser Eltern-Kind-Zimmer oder auch unsere festen Betreuungsplätze im UN-Kindergarten. Zusätzlich unterstützen wir mit der Möglichkeit des mobilen Arbeitens diejenigen, die bei kurzfristig eintretenden Krisenfällen adhoc von Zuhause aus arbeiten möchten. Dafür werden entsprechend ausgestattete Laptops vorgehalten, die im Bedarfsfall innerhalb weniger Minuten zur Verfügung gestellt werden können. Dauern bestimmte familiäre Situationen länger an, bietet das BfArM seinen Beschäftigten im Anschluss an das mobile Arbeiten einen Telearbeitsplatz an. All diese Aspekte finden auch Ausdruck im Zertifikat zum Audit berufundfamilie, mit dem das BfArM 2013 ausgezeichnet worden ist – und das uns zugleich Verpflichtung ist, weitere geeignete Maßnahmen zur besseren Vereinbarkeit von Beruf und Familie zu ergreifen.

#### **Das BfArM als familienfreundlicher Arbeitgeber**

Das BfArM hat den Prozess der Auditierung nach den Kriterien der gemeinnützigen berufundfamilie gGmbH im Jahr 2012 zum ersten Mal erfolgreich durchlaufen. Damit zählt das Institut zu den 111 Arbeitgebern des Audit-Jubiläumsjahrgangs in Deutschland, die einen kontinuierlichen Prozess zur stetigen Verbesserung der Vereinbarkeit von Beruf und Familie begonnen haben.



*Zertifikat  
audit berufundfamilie*



## Im Spannungsfeld zwischen Informationszugang und Datenschutz

Bürgerinnen und Bürger nutzen ihr Recht auf Gesundheitsinformationen: Für das BfArM bedeutet das stets eine rechtssichere Abwägung zwischen gewünschter Transparenz und notwendigem Datenschutz.

Die Forderung nach uneingeschränkter Transparenz und „Open Access“ macht auch vor den Regulierungs- und Überwachungsbehörden des Gesundheitswesens nicht halt. Der Weg soll weg von Amtsverschwiegenheit und „verstaubtem Aktengeheimnis“ hin zu mehr Transparenz führen – eine Entwicklung, die das BfArM ausdrücklich begrüßt. Der Daten- und Informationsschutz darf hierbei jedoch nicht auf der Strecke bleiben, um das Vertrauen der Bürgerinnen und Bürger sowie der pharmazeutischen Unternehmer in den Umgang mit ihren persönlichen Daten sowie Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen nicht zu erschüttern. Transparenz bedeutet in einem demokratischen Prozess Informationszugang zu Akten, Sitzungsprotokollen, generell sämtlichen In-

formationen, die in einer Behörde existieren. Dieser Anspruch auf Informationszugang und Akteneinsicht beim BfArM ist für Bürgerinnen und Bürger sowie die Industrie seit dem Jahr 2006 allgemein im Informationsfreiheitsgesetz (IFG) festgeschrieben.

### BFARM FÜR MEHR TRANSPARENZ

Darüber hinaus enthält das Arzneimittelgesetz (AMG) einige bereichsspezifische Spezialregelungen. Sie verpflichten die Bundesbehörden zur proaktiven Veröffentlichung von Informationen, bei denen der Gesetzgeber ein allgemeines öffentliches Interesse unterstellt. Dies wurde in einem umfangreichen Informationsangebot auf den Internetseiten des BfArM verwirklicht. Auch das Internetportal Pharm-

Net.Bund.de liefert hier einen wertvollen Beitrag. Das BfArM bearbeitet im Durchschnitt ca. 220 IFG-Anfragen pro Jahr und liegt damit hinter dem Bundeskartellamt auf Platz zwei der IFG-Statistik der Bundesbehörden. Der Informationszugang kann jedoch nicht vorbehaltlos gewährt werden. Denn die Rechte der Informationsinhaber und die Persönlichkeitsrechte der Betroffenen gilt es zu beachten. Der potentielle Zielkonflikt zwischen Daten- und Geheimnisschutz einerseits und der Schaffung größtmöglicher Transparenz andererseits muss in wohlüberlegten Abwägungsvorgängen aufgelöst werden.

### HOHES INTERESSE AN INFORMATIONEN

Diese Interessenabwägung muss auch durchgeführt werden, wenn ein pharmazeutisches Unternehmen Informationen über einen Konkurrenten bzw. dessen Produkte vom BfArM anfragt. Ein besonderes Augenmerk ist dabei auf die mit teils hohem finanziellen Aufwand erstellten Forschungsergebnisse und Rezepturen zu legen. Diese finden sich einerseits in den Qualitätsunterlagen eines Zulassungsdossiers, andererseits sind auch die Ergebnisse zu klinischen Studien und die entsprechenden Rohdaten von besonderem Interesse, sofern diese beim BfArM vorhanden sind. Gesundheitsdaten von Patientinnen und Patienten werden grundsätzlich nur pseudonymisiert oder anonymisiert dem BfArM übermittelt, was die Überprüfung, ob diese Daten herausgegeben werden können, erleichtert. Um diese Interessenabwägung wirksam und effizient vornehmen zu können, arbeiten die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des BfArM in einem komplexen Verfahrensprozess zusammen. Eine interdisziplinär zusammengesetzte Arbeitsgruppe mit Vertreterinnen und Vertretern aus den jeweiligen Fachbereichen, aus Pressestelle und

Justitiariat unterstützt und koordiniert diesen Ablauf. In einem förmlichen Drittbeteiligungsverfahren werden die vom Informationszugang Betroffenen in das Verfahren mit einbezogen und haben die Möglichkeit, die aus ihrer Sicht vertraulichen Informationen zu kennzeichnen. Die Entscheidung, ob und wie die betreffenden Informationen letztendlich herausgegeben werden, trifft jedoch stets das BfArM, wobei den Betroffenen gegen diese Entscheidung der Rechtsweg offensteht. Neben der Beachtung der nationalen Gesetze und Verordnungen orientiert sich das BfArM auch an den europäischen Vorgaben und Leitlinien der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des BfArM sind mit ihrer Expertise in diversen europäischen Expertengruppen der EMA vertreten und können so an der Erstellung dieser Regelungen aus Sicht der deutschen Zulassungsbehörde gewinnbringend mitwirken. So wird im Ergebnis größtmögliche Transparenz für das Verwaltungshandeln des BfArM im Sinne eines „Open Government“ gewährt unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Vorgaben und der Rechte Dritter.



*Weg vom verstaubten Aktengeheimnis -  
hin zu mehr Transparenz.*



## E-Government: Elektronische Einreichung beschleunigt Zulassungsprozesse spürbar

Mit dem Antragsportal „CESP“ schafft das BfArM einen deutlichen Effizienzgewinn – für Behörde und pharmazeutische Industrie gleichermaßen.

Seit August 2013 empfiehlt das BfArM den pharmazeutischen Unternehmen, ihre Anträge für alle Zulassungs- und Nachfolgeverfahren auf rein elektronischem Wege zu stellen. Hierfür stehen allen nationalen und europäischen Antragstellern das europäische Antragsportal „CESP“ (Common European Submission Platform) sowie ein spezielles Änderungsanzeigen-Portal als Teil von PharmNet.Bund.de zur Verfügung.

Diese rein elektronische Einreichung der Anträge und Antragsdokumentationen („eSubmission“) ist inzwischen zur klar dominierenden Form der Antragstellung geworden. Mittlerweile beläuft sich ihr Anteil auf rund 70 % der Änderungsanträge, bei denen dem

BfArM die Verfahrensführung obliegt, und insgesamt weit über die Hälfte aller Antragstellungen.

### ÖKONOMISCHE VORTEILE

Der Übergang zu eSubmissions bringt sowohl für die Antragsteller als auch für die Zulassungsbehörden messbare ökonomische Vorteile. Pharmazeutische Unternehmen reichen eine elektronische Zulassungsdokumentation in einem Portal ein – unabhängig davon, wie viele europäische Zulassungsbehörden an dem Assessment und der Zulassung beteiligt sind. Bei diesen Behörden landen die Anträge und Zulassungsdokumentationen medienbruchfrei und sicher direkt bei den beteiligten internen Organisationseinheiten und stehen dort unverzüglich zur Ver-

fügung. Deshalb werden eSubmissions zunehmend auch durch spürbare Gebührevorteile honoriert.

Insbesondere seit 2009 gestaltet das BfArM sehr aktiv – gemeinsam mit seinen Schwesterbehörden im Geschäftsbereich des Bundesgesundheitsministeriums – die sich in den vergangenen Jahren in Europa und darüber hinaus vollziehenden, erheblichen technischen und organisatorischen Standardisierungs- und Harmonisierungsprozesse bei der Erstellung, Einreichung und Bearbeitung elektronischer Zulassungsdokumentationen mit. Das Projektmanagement „eProzesse“ im BfArM koordiniert und steuert die hierbei geleisteten, durchaus beachtlichen konzeptionellen, personellen und finanziellen Beiträge des BfArM.

## LEISTUNGSFÄHIGE IT-SYSTEME

Eine grundsätzliche technische Voraussetzung für den Ausbau der eSubmissions bildete die Etablierung allgemein verbindlicher Dateiformate für die Darstellung der i.d.R. sehr komplexen Zulassungsdokumentationen. Bei der Durchsetzung des hierbei inzwischen führenden Datei-Formates „eCTD“ (Elec-

tronic Common Technical Document) hat auch das BfArM durch seine intensive Mitwirkung in internationalen Standardisierungsgremien einen beachtlichen Beitrag geleistet. Gleiches trifft für das aktive Engagement des BfArM bei der Entwicklung und praktischen Etablierung von speziell auf das Dokumentenmanagement dieser eCTD-Dokumentationen zugeschnittenen IT-Fachanwendungen zu.

Seit 2007 ist das PharmNet.Bund-Portal „Elektronische Änderungsanzeigen“ im Produktivbetrieb. Dieses wurde und wird maßgeblich durch die Initiative und fachliche Konzeption des BfArM entwickelt und in Kooperation mit dem DIMDI als technischem Dienstleister betrieben. Zeitgleich seit der Inbetriebnahme des CESP-Portals bietet dieses – im Zusammenspiel mit dem europäischen Portal – den pharmazeutischen Unternehmen seine Funktionalitäten für Änderungsanzeigen in neuer Qualität an.

## E-SUBMISSIONS DOMINIEREN

Den eigentlichen Durchbruch der eSubmissions stellte aber die produktive Inbetriebnahme des CESP-Portals im August 2013 dar. Innerhalb weniger





[www.hma.eu](http://www.hma.eu)

### Heads of Medicines Agencies

Die HMA (Heads of Medicines Agencies) ist ein Netzwerk der Leiter der europäischen Zulassungsbehörden. Diese sind für die Regulierung von Arzneimitteln im Bereich Human- und Veterinärmedizin im europäischen Wirtschaftsraum zuständig.

Die Arbeit der HMA wird durch verschiedene Arbeitsgruppen sowie das HMA Permanent Secretariat und die HMA Management Group unterstützt.

Tage nach dessen Freischaltung, die mit dem Verzicht auf jegliche weitere Ergänzungslieferungen (in Papier bzw. auf CD) verbunden wurde, haben sich die über das CESP-Portal eingegangenen Einreichungen mehr als verdoppelt. Eine automatisierte Lösung zur technischen Validierung und zum Einchecken der Anträge wurde somit unverzichtbar und ist inzwischen im Einsatz. Die Zulassungsbehörden haben hier also einen aktiven Beitrag für mehr Effizienz und Beschleunigung geleistet. Demgegenüber steht allerdings eine immer noch sehr hohe Zahl seitens der pharmazeutischen Unternehmen technisch mangelhaft eingereicherter Anträge, die einen erheblichen Nachbesserungsaufwand im BfArM erzeugen.

Im Zuge des weiteren Übergangs auf eSubmissions besitzen somit sowohl die Verbesserung der technischen Qualität der durch die pharmazeutischen Unternehmen übermittelten Anträge als auch die weitere zügige Umsetzung und stetige Verbesserung der beschriebenen technischen Lösungen in den Zulassungsbehörden und im europäischen Netzwerk jeweils einen hohen Stellenwert. Die Neuorganisation der internen Prozessabläufe sowie die Schulung und Vorbereitung der Beschäftigten auf diese ver-

änderten Arbeitsinhalte stellen mindestens ebenbürtige Herausforderungen dar. Um alle Möglichkeiten zur rationellen und medienbruchfreien Gestaltung der Zulassungsprozesse umfassend auszuschöpfen, hat das BfArM - in engster Kooperation mit dem Paul-Ehrlich-Institut - die Vorbereitungen zum Einsatz eines sogenannten Vorgangsbearbeitungssystems in den Zulassungsbereichen weitestgehend abgeschlossen. Ende 2014 wird es für dezentrale europäische Zulassungen produktiv eingesetzt werden. Für Verwaltungsvorgänge ist dies bereits seit Februar 2012 der Fall.



# Arzneimittel

Nutzen prüfen. Risiken minimieren.



# Verbesserte Alzheimer-Diagnose: BfArM federführend bei EU-Zulassung von Amyvid

PD Dr. Harald Enzmann, Leiter der Zulassungsabteilung 2 und CHMP-Mitglied, über die Zulassung des ersten radiodiagnostischen Arzneimittels zur Darstellung von  $\beta$ -Amyloid Plaques im Gehirn.

**2013 wurde das radioaktive Arzneimittel Amyvid mit dem BfArM als Rapporteur in der EU zugelassen. Wie kann Amyvid zur Alzheimer-Diagnose angewendet werden?**

Amyvid ist für den weitgehenden Ausschluss einer Alzheimer-Demenz bei erwachsenen Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung zugelassen. Es ist das erste zugelassene radiodiagnostische Arzneimittel, mit dem die für Alzheimer-Demenz typischen neuritischen  $\beta$ -Amyloid Plaques im Gehirn am lebenden Patienten dargestellt werden können.  $\beta$ -Amyloid Plaques sind Ablagerungen, die im Gehirn von Patienten mit Demenz (wie etwa bei Alzheimer-Krankheit, Lewy-Körper-Demenz und Parkinson-Krankheit) vorliegen können. Der in Amyvid enthaltene Wirkstoff Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ) wirkt, indem er an die  $\beta$ -Amyloid Plaques im Gehirn bindet. Die emittierte Strahlung wird dann auf der PET-Aufnahme (Positronen-Emissions-Tomografie) sichtbar. So kann der Arzt erkennen, ob und wo Plaques in bedeutenden Mengen vorhanden sind. Das BfArM konnte in diesem Zulassungsverfahren seine Expertise im Bereich der Radiopharmaka wie auch der Neurologie als Rapporteur einbringen.

**Was bedeuten Amyvid PET-Aufnahmen konkret für die Diagnostik kognitiver Beeinträchtigungen?**

Eine negative Aufnahme deutet darauf hin, dass  $\beta$ -Amyloid Plaques nur wenig oder nicht vorhanden sind. Das heißt, dass es eher unwahrscheinlich ist, dass der Patient unter der Alzheimer-Krankheit leidet. Eine positive Amyvid PET-Aufnahme zeigt eine mittlere bis starke  $\beta$ -Amyloid Plaque-Dichte im Gehirn. Diese allein kann noch keine Diagnose der Alzheimer-Demenz begründen, da Ablagerungen neuritischer Plaques im Gehirn sowohl bei Patienten mit unterschiedlichen Arten neurodegenerativer Demenzerkrankungen als auch bei älteren Personen ohne Symptome festgestellt werden können. Daher muss die Amyvid PET-Aufnahme immer in Verbindung mit einer klinischen Untersuchung eingesetzt und durch einen in der Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen erfahrenen Arzt veranlasst werden.

**Welcher Nutzen konnte in der Zulassungsstudie gezeigt werden?**

Für die Zulassung mussten ausreichende Bildqualität, ausreichende diagnostische Qualität und klinischer Nutzen von Amyvid belegt werden. In der wichtigsten klinischen Studie wurden 59 Patienten kurz vor dem Ende ihres Lebens mit Amyvid PET-Aufnahmen auf  $\beta$ -Amyloid Plaques untersucht. Nach deren Autopsie innerhalb von 24 Monaten nach der PET-Aufnahme wurden die Ergebnisse mit der durch



”

*Das BfArM konnte als Rapporteur seine Expertise im Bereich Radiopharmaka und Neurologie einbringen.*

PD Dr. Harald Enzmann  
Leiter der Zulassungsabteilung 2



4G8 anti-Amyloid-Antikörper histopathologisch nachgewiesenen  $\beta$ -Amyloid-Anreicherung in der Hirnrinde verglichen. Eine verblindete Auswertung der Aufnahmen ergab eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 100 %. Dies bedeutet, dass die PET-Aufnahmen 92 % der Patienten, die bedeutende Plaque-Mengen hatten, korrekterweise als positiv identifizieren konnten, und dass alle Patienten ohne bedeutende Plaque-Mengen korrekterweise als negativ eingestuft wurden. Die Amyvid PET-Aufnahmen liefern mit hoher Verlässlichkeit Informationen, die bisher nur durch Gewebeproben aus dem Gehirn verstorbener (Autopsie) oder lebender Patienten (Biopsie) gewonnen werden konnten.

#### **Also eine wesentliche Verbesserung für die Diagnose von Alzheimer?**

Die Demenz vom Alzheimer-Typ ist mit etwa 1,2 Millionen Erkrankten in Deutschland die häufigste Ursache für Demenz bei älteren Menschen. Eine sichere Diagnose konnte bisher erst nach Entnahme von Gehirngewebe, meist nach dem Tod der Patienten,

gestellt werden und beruht auf dem Nachweis von neuritischen  $\beta$ -Amyloid Plaques und intrazellulären Tau-Aggregaten. Die aktuellen klinischen Diagnosekriterien für eine „wahrscheinliche“ Alzheimer-Demenz haben eine begrenzte Sensitivität und Spezifität von jeweils nur 81 % und 70 %. Es stellt eine bedeutsame Verbesserung in der Diagnostik dieser Patienten dar, dass die Dichte neuritischer  $\beta$ -Amyloid Plaques durch Amyvid jetzt in vivo dargestellt werden kann. Wie wichtig und hilfreich die Amyvid PET-Aufnahmen für die Diagnostik sind, zeigt sich daran, dass die Ärzte bei unklarer klinischer Diagnose in 85 % der Fälle durch die Ergänzung der klinischen Diagnostik durch die Amyvid PET-Aufnahmen ihre ursprüngliche Diagnose änderten. Dies zeigt einen deutlichen Einfluss von Amyvid PET-Aufnahmen auf das klinische Denken. Die bestehenden Unsicherheiten der bisher rein klinisch gestellten Diagnose werden dadurch deutlich vermindert. Ich halte es für einen bedeutenden Nutzen dieser Methode, wenn dadurch Patienten eine nicht zutreffende Diagnose der Alzheimerschen Demenz erspart bleiben kann.



# Position des BfArM in Europa weiter gefestigt

**Trend bestätigt: In den europäischen Zulassungsverfahren ist das BfArM eine der führenden Arzneimittelzulassungsbehörden**

Mit Blick auf die schnelle und sichere Versorgung der Patientinnen und Patienten engagiert sich das BfArM europaweit in Zulassungsverfahren. Ob Zentrale oder Dezentrale Verfahren: Auf Basis der ausgewiesenen wissenschaftlichen und regulatorischen Expertise gehört das BfArM zu den führenden und meistgewählten Behörden in Europa.

## ZENTRALE ZULASSUNGSVERFAHREN

Der aus Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aller Mitgliedstaaten zusammengesetzte Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) beurteilt die Antragsunterlagen zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels. Der Bewertungsbericht des CHMP bildet dann die Entscheidungsgrundlage für die Europäische Kommission zur Erteilung oder Versagung einer zentralen Zulassung.

Die Expertenteams der nationalen Behörden können sich für die Funktion des Rapporteurs oder Co-Rapporteurs für jeden eingereichten Arzneimittelzulassungsantrag bewerben. Die Vergabe dieser Rapporteurschaften erfolgt auf Basis der - bezogen auf den spezifischen Zulassungsantrag - belegten wissenschaftlichen Kompetenz und Erfahrung der Bewerber.

Das BfArM bewirbt sich bewusst selektiv mit Blick auf die ausgewiesenen Experten auf den jeweiligen Anwendungsgebieten um die Übernahme von Rapporteur- und Co-Rapporteurschaften. Ziel ist es, sicherzustellen, dass die größtmögliche Expertise im gesamten Ausschuss bei der federführenden Bewertung der Zulassungsanträge zum Tragen kommt („best practice“). Mit Blick auf die abgegebenen Bewerbungen für die Federführung und den da-



von tatsächlich erhaltenen (Co-) Rapporteurschaften hatte das BfArM 2012 mit 50 % die höchste Erfolgsquote aller Mitgliedstaaten: Ein Beleg für die zielsichere Fokussierung des BfArM auf die eigene „best expertise“ und die Effizienz des BfArM als (Co-) Rapporteur.

Unabhängig von der aktiven Rolle als (Co-) Rapporteur kooperiert das BfArM kontinuierlich mit den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der europäischen Behörden, um die Konsistenz der Bewertungen der Zulassungsdossiers zu gewährleisten. Dazu gehört auch der wissenschaftliche Austausch mit den verschiedenen indikationsbezogenen europäischen Arbeitsgruppen, z.B. für Neurologie und Psychiatrie, Endokrinologie oder Onkologie. Ebenso ist die Zusammenarbeit mit der Scientific Advice Working Party (SAWP) ein wichtiges Instrument zur Sicherstellung der wissenschaftlichen Qualität der Studienprotokolle, insbesondere im Hinblick auf die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel. Im Fokus stehen hierbei die Fragestellung der geeigneten Studienpopulation, die Relevanz der gewählten Studienendpunkte und häufig auch die Frage der adäquaten Vergleichstherapie.

## DEZENTRALISIERTE ZULASSUNGS- VERFAHREN

Die CMDh (Kordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) und Dezentralen Verfahren (DCP)) ist ein zwischenstaatlicher Ausschuss, der für die Koordination aller Fragestellungen im Zusammenhang mit der Zulassung und der Pharmakovigilanz von Arzneimitteln zuständig ist, die in mehr als einem Land der Europäischen Union bzw. des Europäischen Wirtschaftsraumes

(EEA) eine nationale Zulassung erhalten sollen. Jedes Land des EEA entsendet ein wissenschaftliches Mitglied in die CMDh. Will ein Antragsteller sein Arzneimittel in mehreren Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes zulassen, ist dies mit einem „Decentralised Procedure, DCP“ (Dezentrales Verfahren) oder einem sogenannten „Mutual Recognition Procedure, MRP“ (Verfahren der gegenseitigen Anerkennung) möglich. Der Antragsteller kann auswählen, welche Mitgliedstaaten in das Verfahren involviert werden sollen. Ein DCP kann immer dann durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel nicht zwingend dem zentralen Verfahren unterliegt und bisher keine Zulassung in der EU/EEA vorliegt. Existiert in einem Mitgliedstaat bereits eine Zulassung, kann ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) durchgeführt werden. In beiden Verfahrensarten ist jeweils ein Mitgliedstaat „Reference Member State“ (RMS, verfahrensführender Mitgliedstaat).



*Das BfArM fokussiert zielsicher auf die größtmögliche Expertise und Effizienz als (Co-) Rapporteur.*

## BFARM - EINE DER MEISTGEWÄHLTEN BEHÖRDEN

2012 und 2013 hat sich Deutschland in 227 bzw. 178 dieser Verfahren als Reference Member State (RMS) engagiert. Damit gehört das BfArM zu den führenden und meistgewählten Behörden in diesen Verfahren. Daneben ist auch die generelle Beteiligung des BfArM an DCP- und MRP-Verfahren ein deutlicher Indikator für die Einbindung in das europäische Arzneimittelzulassungsgeschehen: 2012 und 2013 war Deutschland der Mitgliedstaat mit den meisten Beteiligungen in MRP/DCP-Verfahren.

# Arzneimittel für Kinder: EU-Verordnung verbessert Therapiemöglichkeiten

Dr. Birka Lehmann, Leiterin der Stabsstelle EU/Internationale Angelegenheiten, über Herausforderungen und Möglichkeiten, die Zulassung von Kinderarzneimitteln voranzutreiben.

## Wie viele Arzneimittel sind derzeit auch für Kinder zugelassen?

Von den rund 93.000 zugelassenen Arzneimitteln in Deutschland sind 375 durch explizite Nennung im Namen des Arzneimittels für Kinder zugelassen. Bei etwa 18.000 Arzneimitteln sind Informationen zu Kindern in der Fach- und Gebrauchsinformation enthalten. Über das zentrale Zulassungsverfahren stehen als Ergebnis der „EU-Kinderverordnung“ 41 neue Arzneimittel für Kinder zur Verfügung.

## Welche Möglichkeiten bestehen, um Arzneimittel, die bereits für Erwachsene zugelassen sind, auch für Kinder zuzulassen?

Die EU-Kinderverordnung sieht eine Verpflichtung für patentgeschützte, bereits auf dem Markt erhältliche Arzneimittel vor, bei Änderungen der Indikationen oder Darreichungsformen diese auch für Kinder weiterzuentwickeln. Durch klinische Studien soll deren Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Kindern (Frühgeborene bis Ende des 17. Lebensjahres) überprüft und wenn notwendig eine kindgerechte Darreichungsform entwickelt werden. Bei bekannten Arzneimitteln kann über die „Genehmigung für die pädiatrische Anwendung“ die Entwicklung eines „Kinderarzneimittels“ durch einen zehnjährigen Unterlagenschutz auf die im Rahmen dieser Entwick-

lung erhobenen Daten gefördert werden. Darüber hinaus gibt es für bereits zugelassene Arzneimittel im Rahmen des Paediatric Worksharings die Möglichkeit der Neubewertung von Unterlagen oder publizierten Daten mit klinischen Erfahrungen bei Kindern, um die Fach- und Gebrauchsinformation zu aktualisieren. Im Rahmen des Paediatric Worksharing Procedure wurden bisher für 127 Arzneimittelwirkstoffe konkrete Ergänzungsvorschläge beschlossen. Beispiele hierfür sind der Wirkstoff Adenosine zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen und diverse Antibiotika, wie z.B.: Amoxicillin, Clarithromycin, Phenoxymethylpenicillin.

## Was sind die Kernpunkte der Verordnung für neue Arzneimittel?

Mit der Verordnung wurde es in der Europäischen Union erstmals verpflichtend, für neue Arzneimittel ein pädiatrisches Prüfkonzept zu entwickeln, das vom Pädiatrieausschuss zu genehmigen ist. Dies muss bereits vor Abschluss der pharmakokinetischen Studien bei Erwachsenen erfolgen, also in einer frühen Phase der Arzneimittelentwicklung. Somit ist von der Entscheidung zu einem pädiatrischen Prüfkonzept bis zum Zulassungsantrag mit mehreren Jahren zu rechnen. Der Pädiatrieausschuss überprüft jedes pädiatrische Prüfkonzept darauf, ob die klinische Stu-



”

*Eltern wünschen Daten zur Anwendung bei Kindern, stehen aber einer Teilnahme an klinischen Prüfungen sehr zurückhaltend gegenüber.*

Dr. Birka Lehmann  
Leiterin der Stabsstelle EU/  
Internationale Angelegenheiten



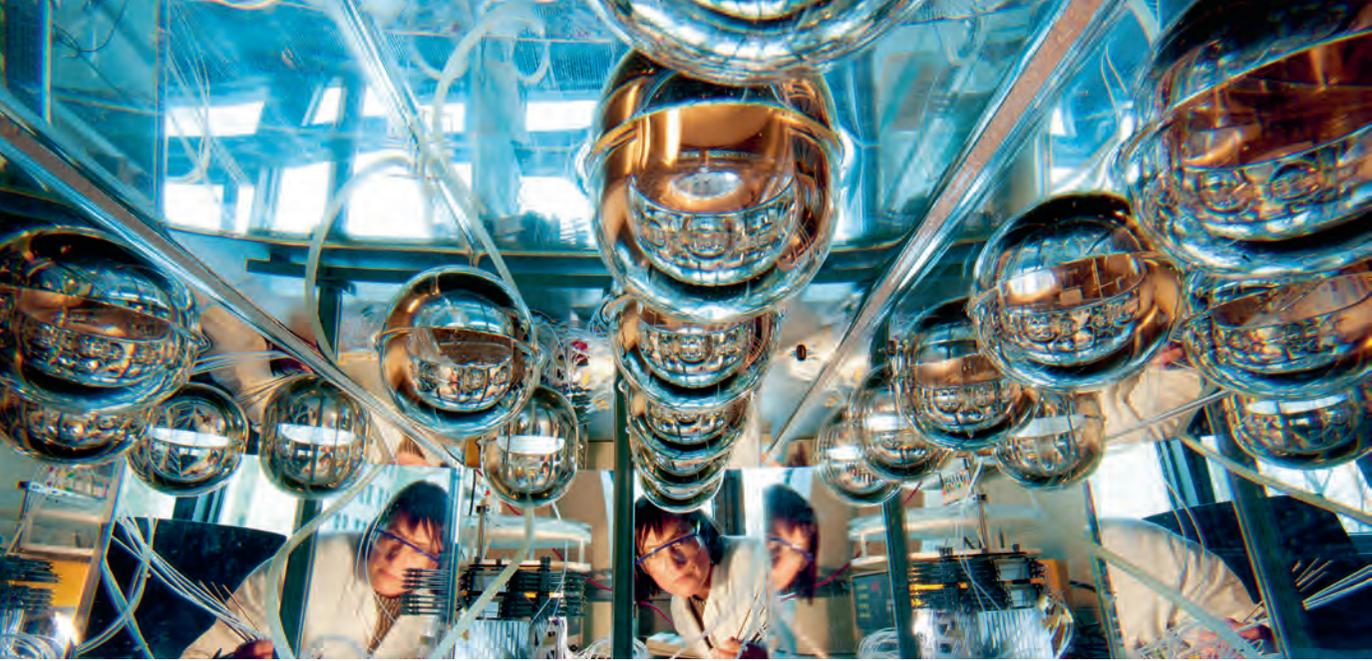
die an Kindern zwingend erforderlich ist, oder ob die bereits vorhandenen Ergebnisse an Erwachsenen herangezogen werden können. Grundsätzlich müssen aber Studien vorliegen, die die sichere Anwendung des Arzneimittels in der korrekten Dosierung für Kinder belegen.

#### **Wie wird überwacht, ob die Antragsteller ihren Verpflichtungen nachkommen?**

Das Gesetz sieht u.a. die folgenden Möglichkeiten vor: Bei Stellung eines Zulassungsantrages wird geprüft, ob das Antragsdossier die Informationen zur Entwicklung des Arzneimittels für Kinder enthält, so wie es vom Pädiatrieausschuss genehmigt worden ist (partial compliance check). Sollte dies nicht der Fall sein, kann der Zulassungsantrag nicht angenommen werden. Zweitens wird, um die Vergünstigung, die Verlängerung des Patentschutzes um sechs Monate für die Entwicklung zu erhalten, überprüft, ob der Zulassungsinhaber allen Vorgaben aus der Genehmigung des pädiatrischen Prüfkonzepts gefolgt ist (full compliance check).

#### **Neue Arzneimittel müssen vor ihrer Zulassung im Rahmen von klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit untersucht werden. Wie kommt der Kontakt zu den Eltern erkrankter Kinder zustande?**

Bei seltenen bzw. sehr schwerwiegenden Erkrankungen und auch solchen, die stationär behandelt werden müssen, kommt der Kontakt häufig über Spezialzentren und die behandelnden Ärzte zustande. Bei weniger schwerwiegenden häufigen Erkrankungen erfolgt der Kontakt meist über die Ansprache durch die Kinderärzte. In Deutschland laufen derzeit ca. 600 Studien, in die Minderjährige eingeschlossen sind. Ungefähr 470 Kinderstudien sind bereits beendet. Ein Widerspruch besteht allerdings darin, dass sich alle Eltern umfassende Daten zur Anwendung bei Kindern wünschen, einer Teilnahme ihrer Kinder an klinischen Prüfungen aber sehr zurückhaltend gegenüberstehen. Hier bedarf es noch sehr der Aufklärung.



## Wissenschaftliche und verfahrenstechnische Beratung durch das BfArM

Frühe Beratungsgespräche mit dem BfArM sind inzwischen integraler Bestandteil bei der Arzneimittelentwicklung – auch mit Blick auf das AMNOG.

Arzneimittelentwicklung ist ein langwieriger, komplexer und kostenintensiver Prozess mit ungewissem Ausgang. Jedem zugelassenen Arzneimittel steht eine Vielzahl nicht erfolgreicher Wirkstoff- und Arzneimittelkandidaten gegenüber, die im Laufe der präklinischen und klinischen Entwicklung ausgesondert wurden. Um vor diesem Hintergrund Risiken, Kosten und Entwicklungszeiten zu minimieren, sind frühe Beratungsgespräche mit den Zulassungsbehörden für Unternehmen zu einem wichtigen Bestandteil der Arzneimittelentwicklung geworden. Dank umfangreicher Erfahrungen bei den Zulassungsbehörden können mit diesen frühzeitig Forschungs- und Entwicklungsstrategien diskutiert werden, um eine möglichst effiziente und erfolgreiche Entwick-

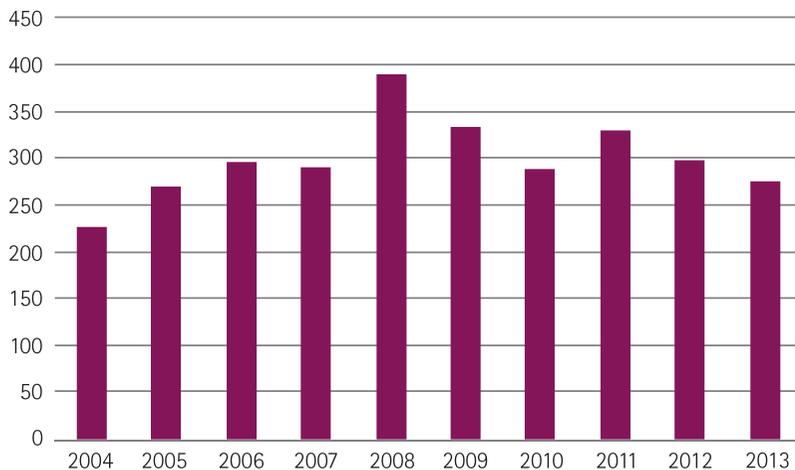
lung neuer, bzw. die Weiterentwicklung bestehender Arzneimittel zu ermöglichen. Das BfArM bietet pharmazeutischen Unternehmen wissenschaftliche und verfahrenstechnische Beratung im Rahmen der Entwicklung, klinischen Prüfung und Zulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten an. Kompetente wissenschaftliche Beratung entspricht dem Selbstverständnis des BfArM und ist eine der wichtigsten Aufgaben im Vorfeld der Arzneimittelzulassung und klinischen Prüfung. Möglich ist Beratung in der Entwicklungsphase („Scientific Advice“) und vor der Antragstellung („Pre-submission Meeting“). Die Beratung in der Entwicklungsphase kann vor oder nach der (Erst-)Zulassung erfolgen und Fragen der pharmazeutischen Qualität, der Planung und Durch-



führung von präklinischen Untersuchungen und klinischen Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten, sowie Aspekte der Pharmakovigilanz und des sogenannten „Risk-Management-Plans“ umfassen. Bei Beratungen vor der Antragstellung werden Fragen zur Planung und Durchführung eines unmittelbar anstehenden Zulassungsverfahrens adressiert. Diese können Aspekte der Rechtsgrundlage für den Antrag, Dossieraufbau und -inhalt und Verfahrensführung sowie des Entwurfs des „Labelings“ umfassen. Rund 75 % der nationalen Beratungen beim BfArM erfolgen in persönlichen Gesprächen zwischen Wissenschaftlern beider Seiten, um Fragen der Antragsteller zu beantworten und zu diskutieren. Darüber hinaus berät das BfArM auch in Form schriftlicher Stellungnahmen oder in Telefonkonferenzen. Für die Unternehmen ist es wichtig, durch frühzeitige Rückmeldung des BfArM sicher zu stellen, dass alle erforderlichen Daten erhoben und im Zulassungsdossier entsprechend präsentiert und diskutiert werden. Aber auch für die Experten

des BfArM ist es hilfreich, früh über Entwicklungen informiert zu sein und sich bereits vor Eingang des Zulassungsdossiers mit dem Projekt vertraut machen zu können. Neben der nationalen Beratung ist das BfArM auch an der europäischen wissenschaftlichen Beratung beteiligt, die durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) in London koordiniert wird. Bei rund einem Viertel der 421 europäischen „Scientific Advice“-Verfahren des Jahres 2012 war das BfArM aktiv beteiligt. Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) verpflichtet seit 2011 pharmazeutische Unternehmen, ein Dossier zum Nutzen des zugelassenen Arzneimittels vorzulegen. Hier ist das BfArM bei bestimmten Fällen ebenfalls im Rahmen der wissenschaftlichen Beratung beteiligt. Seit Einführung dieser Verfahren hat das BfArM im Zeitraum von April 2011 bis Dezember 2013 39 Stellungnahmen abgegeben und arbeitet eng mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zusammen.

#### ABGESCHLOSSENE BERATUNGSVORGÄNGE DURCH DAS BFARM



# Hirndoping: Anwendung von Psychostimulanzien nimmt zu

PD Dr. Dr. Marco Weiergräber, Leiter der Zulassungsabteilung 3, über die Phänomene Neuro-Enhancement und Mood-Enhancement.

## Was versteht man unter Psychostimulanzien?

Unter Psychostimulanzien versteht man im Allgemeinen die Einnahme von verschreibungspflichtigen, zum Teil auch BtM-rezeptpflichtigen Arzneimitteln zur Leistungssteigerung des Gehirns oder zur Verbesserung der Stimmungslage. Es gibt allerdings keine medizinische Indikation für diese Anwendung. Das heißt, wir sprechen in diesem Zusammenhang nicht über z.B. ADHS oder Narkolepsie.

## Welche pharmakoepidemiologische Relevanz haben Neuro-Enhancement und Mood-Enhancement in Deutschland?

Beide Phänomene sind in den USA stark ausgeprägt. Wissenschaftsjournale wie etwa „Nature“ diskutieren offen die Freigabe von Amphetaminen und Methylphenidat. Aber auch in Deutschland deuten anonymisierte Erhebungen gesetzlicher Krankenversicherungen, wie z.B. der DAK, darauf hin, dass 800.000 bis 2.000.000 Menschen in Deutschland regelmäßig zu Psychostimulanzien greifen. Die Anwender sind meist beruflich stark gefordert und sehen hier eine vermeintlich wirksame Lösung. Interessanterweise reflektieren diese Anwender aber auch sehr genau das potentielle Nutzen-Risiko-Verhältnis und mindestens die Hälfte fürchtet ein Überwiegen der Risikofaktoren nach der Einnahme.

## Welche Substanzen werden zum Hirndoping verwendet?

Vor allem Vertreter der sogenannten Weckamine (Phenylalkylamine) wie Amphetamin, Dexamphe-tamin sowie Methylphenidat werden für Hirndoping genutzt. Aber auch für Modafinil finden sich steigende Verbrauchszahlen. Aus der Gruppe der Antidementiva sind Rivastigmin, Tacrin und Donepezil häufig von missbräuchlicher Anwendung betroffen. Bei den Mood-Enhancern wird ähnlich wie in den USA verstärkt auf Antidepressiva vom SSRI-Typ (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) zurückgegriffen.

## Welche Rolle spielen potentielle Neuro-Enhancer in der Regulation?

Für das Krankheitsbild des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) gibt es in Deutschland u.a. Zulassungen für Methylphenidat und Dexamphetamin. Das BfArM hat insbesondere darauf hingewirkt, dass die Pharmakotherapie des ADHS im Sinne einer therapeutischen Gesamtstrategie erfolgt. Für uns ist wichtig, dass Diagnose und Therapie des ADHS z.B. nur durch einen Spezialisten für Kinder- und Jugendpsychiatrie erfolgen dürfen und die Pharmakotherapie erst dann zum Einsatz kommt, wenn z.B. sozialpädagogische



”

*Ziel muss es sein,  
mögliche Anwender besser aufzuklären.*

PD Dr. Dr. Marco Weiergräber  
Leiter der Zulassungsabteilung 3



und verhaltenstherapeutische Maßnahmen nur unzureichend greifen. Dexamphetamin soll erst bei unzureichender Symptomkontrolle durch Methylphenidat zum Einsatz kommen. Wir haben 2011 einer Indikationserweiterung des Methylphenidat für ADHS im Erwachsenenalter zugestimmt, falls die ADHS-Diagnose bereits im Kinder- und Jugendalter bestand. Auch hier haben wir enge Grenzen gesetzt. Unsere Methylphenidat-Verbrauchsstatistik hat in der letzten Dekade einen massiven Anstieg der Verordnungszahlen für Methylphenidat registriert. Die Hintergründe sind wahrscheinlich vielfältiger Natur: Neben verbesserten Diagnosemöglichkeiten des ADHS können auch soziokulturelle Veränderungen als Ursache nicht ausgeschlossen werden.

#### **Welche Wirkung entfalten Neuro- und Mood-Enhancer bei Gesunden?**

Metaanalysen pivotaler, d.h. randomisierter kontrollierter Studien zeigen, dass diese Neuro- und Mood-Enhancer meist keine positiven Leistungs- bzw. stimmungsaufhellenden Effekte zeigen. Einzig

für Amphetamine und Methylphenidat findet sich bei Gesunden ein Anstieg des Aufmerksamkeitsniveaus. Dies lässt sich jedoch ebenso durch koffeinhaltige Getränke erzielen. Mit den derzeit missbräuchlich angewendeten Psychostimulanzien lassen sich keine relevanten psychoenergetischen Effekte hervorrufen.

#### **Wie kann der zunehmenden Verbreitung des Neuro- und Mood-Enhancements in der Zukunft begegnet werden?**

Psychostimulanzien zeigen bei Gesunden keine der Anwendungsintention entsprechende Wirksamkeit, jedoch ein nicht unerhebliches Risikoprofil wie Tachykardien, Arrhythmien, Hypertonie oder dermatologische Unverträglichkeiten. Ziel muss es deshalb sein, mögliche Anwender besser aufzuklären. Zudem sind aufgrund des weit verbreiteten Internethandels internationale Regularien zur Einschränkung des missbräuchlichen Handels notwendig.



# Antibiotika-Resistenzen: bessere Informationen für Ärztinnen und Ärzte

Das BfArM initiiert ein EU-weit einzigartiges Projekt: Daten zur Resistenzsituation fließen in Fachinformationen ein.

Der Anstieg von antimikrobiell resistenten Erregern stellt ein zunehmendes Problem für die Behandlung von bakteriellen Infektionserkrankungen dar. So wurden in den vergangenen Jahren neben Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) vermehrt mehrfachresistente Enterobacteriaceae, Pseudomonas und Acinetobacter beobachtet. Aufgrund der Resistenzentwicklung kann es zu einer weiteren Zunahme an schweren Infektionsverläufen kommen, wobei die Behandlungsmöglichkeiten deutlich eingeschränkt sind. Eine Hauptursache für die Zunahme von Antibiotika-Resistenzen wird in der unsachgemäßen und zu häufigen Verordnung und Anwendung von Antibiotika gesehen. Deshalb ist es sehr wichtig,

dass den behandelnden Ärztinnen und Ärzten für den fachgerechten Gebrauch von Antibiotika fundierte, aktuelle Informationen über die Resistenzsituation vorliegen.

## ANWENDUNG VON ANTIBIOTIKA VERBESSERN

Das BfArM hat daher 2005 ein EU-weit einzigartiges Projekt initiiert, in dem alle in Deutschland verfügbaren geeigneten Daten zur Resistenzsituation von Antibiotika in die Fachinformationen dieser Arzneimittel einfließen. Zu den in die Auswertung kommenden Daten zählen die Daten der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), der Blutkulturstudie der PEG, des German



Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (GENARS) sowie der nationalen Referenzzentren zur Überwachung wichtiger Infektionserreger. Außerdem werden alle verfügbaren Daten aus der Literatur und dem Internet sowie von pharmazeutischen Unternehmen zur Verfügung gestellte Daten kritisch bewertet und in die Auswertung einbezogen. In der eigens zu diesem Zweck gegründeten Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten bei systemisch wirkenden Antibiotika (Z.A.R.S.) werden basierend auf den Daten regelmäßig aktualisierte Übersichten zur Resistenzsituation der Krankheitserreger gegenüber dem jeweiligen Antibiotikum erstellt und nach Bewertung durch das BfArM so aufbereitet, dass diese nach Aufnahme in die Fachinformationen den verschreibenden Ärzten zur Verfügung stehen. So werden derzeit jährlich die Resistenzdaten von 56 systemischen Antibiotika aktualisiert.

Die Resistenzangaben geben dem behandelnden Arzt im Zusammenhang mit anderen Informationen des jeweiligen Arzneimittels einen wichtigen Hinweis über die zu erwartende Wirksamkeit des Antibiotikums hinsichtlich der wichtigsten Erreger im jeweiligen Indikationsgebiet. Hierdurch konnte das BfArM einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der sachgerechten Verordnung und Anwendung von Antibiotika leisten. Zusätzlich engagiert sich das BfArM in weiteren nationalen Gremien, um möglichst viele effektive Maßnahmen zu fördern, die der ungünstigen Resistenzentwicklung der Antibiotika entgegenwirken. So unterstützt das BfArM die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART), die im Jahr 2011 vom Bundesministerium für Gesundheit in Zusammenarbeit mit weiteren Bundesministerien initiiert wurde. Hier treibt das BfArM Empfehlungen für Standards

zu Diagnostik und Therapie von Infektionskrankheiten voran, um die Qualität der Behandlung und die Sicherheit der Patientinnen und Patienten weiter zu erhöhen. In der Arbeitsgruppe zum Antibiotika-Resistenz- und Verbrauchsatlas GERMAP von PEG und Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) werden Daten über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin bewertet. Hier werden besonders die Antibiotika-Resistenzentwicklung im Tierbereich und deren Einfluss auf den Menschen betrachtet und geeignete Maßnahmen zur möglichen Resistenzreduzierung diskutiert. Darüber hinaus arbeiten BfArM-Vertreter im Plenum und in der Lenkungsgruppe des Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) mit. Das NAK hat das Ziel, die Vorschläge der europäischen EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) in Deutschland umzusetzen, um einheitliche Definitionen von Grenzwerten zur Beurteilung der Sensitivität von bakteriellen Krankheitserregern gegen Antibiotika zu gewährleisten.

## NEUE ANTIBIOTIKA VERFÜGBAR MACHEN

Darüber hinaus verfolgen die Zulassungsbehörden auch das Ziel, die Zulassung neuer Antibiotika aktiv zu fördern. So hat unter Mitarbeit des BfArM die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) die Leitlinie „Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections“ in revidierter Form verabschiedet. Darin werden die Anforderungen an Studien mit seltenen bzw. resistenten Erregern präzisiert und zusätzliche Anreize für die Entwicklung neuer Antibiotika gegeben. Das BfArM steht einer beschleunigten Zulassung neuer Antibiotika aufgeschlossen gegenüber.

# Pflanzliche und traditionelle Arzneimittel: BfArM stößt globale Strategien an

Prof. Dr. Werner Knöss, Leiter der Zulassungsabteilung 4, über Patientenschutz bei den „Besonderen Therapierichtungen“ und das internationale BfArM-Symposium „TradReg 2013“.

## Was macht die „Besonderen Therapierichtungen“ so besonders?

Mit den „Besonderen Therapierichtungen“ greift der Gesetzgeber den Wunsch vieler Patientinnen und Patienten auf, eine Vielfalt therapeutischer Systeme nutzen zu können. Unsere Aufgabe ist es, durch qualifizierte fachliche Bewertung sowohl die Möglichkeiten als auch die Grenzen dieser Arzneimittel der „Besonderen Therapierichtungen“ zu berücksichtigen. Sicherheit und Patientenschutz sind dabei unsere wesentlichen Zielsetzungen.

## Wie gut sind die europäischen und internationalen Zulassungsbehörden gerüstet für künftige Herausforderungen bei der Bewertung pflanzlicher und traditioneller Arzneimittel?

Pflanzliche und traditionelle Arzneimittel haben eine besondere Bedeutung und genießen in der deutschen Bevölkerung ein hohes Vertrauen. Zunehmend werden jedoch auch bei uns Arzneimittel aus aller Welt angeboten. Das macht nach unserer Ansicht neue internationale Ansätze für die Prüfung und Bewertung dieser Arzneimittel notwendig, wenn wir Patientinnen und Patienten auch künftig genauso gut vor Risiken schützen wollen wie heute. Wir wollen auch in Zukunft in Deutschland eine angemessene Prüfung von Nutzen und Risiken pflanzlicher

und traditioneller Arzneimittel sicherstellen. Deshalb haben wir das internationale Symposium „TradReg 2013“ ins Leben gerufen.

## Welche neuen Impulse für Patientensicherheit hat das BfArM mit der „TradReg 2013“ gegeben?

Mit Blick auf den Patientenschutz hatten wir eine klare Zielsetzung: Das BfArM-Symposium „TradReg 2013: Regulation of herbal and traditional medicinal products – European and global strategies“ sollte neue Strategien für wichtige globale Harmonisierungs- und Standardisierungsaktivitäten anstoßen. Patientinnen und Patienten müssen sich auch künftig darauf verlassen können, dass pflanzliche und traditionelle Arzneimittel weltweit nach aktuellen wissenschaftlichen Grundsätzen geprüft werden.

Mit der TradReg haben wir dafür einen wichtigen Impuls gegeben. Rund 150 Teilnehmer aus 20 Ländern, darunter Experten aus den USA, Kanada, Japan, Brasilien und Europa, haben im Herbst 2013 mit uns über europäische und weltweite Strategien gesprochen, wie auch zukünftig Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit pflanzlicher und traditioneller Arzneimittel geprüft und sichergestellt werden können. Damit haben wir eine neue internationale Plattform zum Dialog zwischen Wissenschaft, Industrie und



”

*Mit der TradReg haben wir eine neue internationale Plattform zum Dialog zwischen Wissenschaft, Industrie und Behörden geschaffen.*

Prof. Dr. Werner Knöss  
Leiter der Zulassungsabteilung 4



Behörden geschaffen. Konkretes Ergebnis: Im Anschluss an das Symposium wurde bereits gefordert, das Thema beim nächsten weltweiten Treffen der Leiter der Zulassungsbehörden aufzugreifen.

**Inwieweit bildet sich diese Vielfalt auch in den Qualifikationen der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter ab?**

Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Abteilung 4 betreuen etwa 10.000 verkehrsfähige Arzneimittel mit etwa 2.500 verschiedenen Wirkstoffen. Dies sind zum einen Arzneimittel der „Besonderen Therapie-richtungen“, also pflanzliche, homöopathische und anthroposophische Arzneimittel. Zum anderen fallen auch Vitamine, Mineralien, Heilwässer und traditionelle Arzneimittel in unseren Aufgabenbereich. Die fachliche Bewertung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfordert eine spezifische Expertise, die bei uns zusammengeführt und weiterentwickelt wurde. Unsere Fachärztinnen und Fachärzte mit Zusatz Naturheilkunde oder mit einer anthroposophischen Ausbildung stellen mit Apothekern,

(Lebensmittel-)Chemikern, Biologen und Toxikologen eine breite interdisziplinäre Qualifikation sicher. Aufgrund der besonderen Expertise sind viele Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter akzeptierte Mitglieder in nationalen und internationalen Gremien. Neben den Homöopathischen Arbeitsgruppen des Europäischen Arzneibuches sind wir auch in der Homöopathischen Arbeitsgruppe der Heads of Medicines Agencies aktiv. Ich selbst bin Vorsitzender des Ausschusses für pflanzliche Arzneimittel und mit weiteren Kolleginnen und Kollegen aktiv in den Arbeitsgruppen bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). In all diesen Funktionen ist die Abteilung an der Erarbeitung wichtiger Standards und Normen auf der europäischen Ebene beteiligt. In den europäischen Behörden gibt es keine vergleichbare Abteilung und die deutsche Expertise gehört zweifelsohne zu den wesentlichen Meinungsbildnern.



# Arzneimitteltherapiesicherheit im Fokus

Neue Leitlinie soll Patientinnen und Patienten vor irreführenden und verwechslungsgefährdeten Arzneimittelbezeichnungen schützen.

Mit der neuen „Leitlinie zur Bezeichnung von Arzneimitteln“ haben BfArM und PEI einen verbesserten Schutz der Patientinnen und Patienten vor irreführenden Arzneimittelbezeichnungen auf den Weg gebracht. Sie entstand nach intensiver Diskussion in Zusammenarbeit mit den Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft und der deutschen Apotheker, Patienten-Organisationen und den Verbänden der pharmazeutischen Industrie. Die Leitlinie dient der pharmazeutischen Industrie und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des BfArM als aktive Hilfestellung bei der Schaffung und Überprüfung von Arzneimittelbezeichnungen. Beide Bundesoberbehörden setzen damit der Industrie deutlich engere Grenzen bei der Auswahl von Arzneimittelnamen und ihren Zusätzen. Ziel ist es, Verwechslungen und Fehlanwendungen durch unklare, irreführende und verharmlosende Namen künftig verlässlich auszu-

schließen. Eindeutige und verwechslungssichere Bezeichnungen von Arzneimitteln sollen als Identifikations- und Unterscheidungsmerkmal gestärkt werden und zur Sicherheit im Arzneimittelverkehr beitragen. Davon profitieren Patienten, Ärzte und Apotheker gleichermaßen.

## GRENZEN FÜR PHARMAINDUSTRIE

Mit der neuen Leitlinie reagieren BfArM und PEI auf einen Trend in der Pharmaindustrie, bei der Entwicklung neuer Arzneimittelbezeichnungen verstärkt auch Marketingstrategien in den Vordergrund zu stellen. So wurden immer häufiger verharmlosende Arzneimittelnamen und verwirrende Namenszusätze wie „super“ oder „express“ beantragt. Mit der neuen Leitlinie geben BfArM und PEI der pharmazeutischen Industrie bereits im Vorfeld eines Antrages klare Arbeits- und Entscheidungshilfen an die Hand. Damit



sollen langwierige Auseinandersetzungen um nach Ansicht der Behörden irreführende Namen zukünftig schneller entschieden werden. Dies geschieht im Sinne der Patientensicherheit und des vorbeugenden Gesundheitsschutzes.

Im BfArM ist das Thema Arzneimitteltherapiesicherheit in einer eigenen Arbeitsgruppe (AG AMTS) angesiedelt. Ziel ist es, das Risiko für Patientinnen und Patienten bei einer Arzneimitteltherapie durch eine optimale Organisation des Medikationsprozesses zu minimieren. Die AG AMTS arbeitet aktiv an den Zielen des Aktionsplans AMTS mit, der 2007 durch das Bundesministerium für Gesundheit initiiert wurde und mittlerweile bis 2015 fortgeschrieben wurde. Im Jahr 2012 schloss die AG AMTS mehr als 100 Bezeichnungsanfragen zu kritischen Arzneimittelbezeichnungen sowie deren Zusätze ab – 2013 hat sich diese Zahl bereits verdoppelt.

## STÄNDIGE WEITERENTWICKLUNG

Im Hinblick auf eine einheitliche Anwendung der neuen Leitlinie steht die AG AMTS der pharmazeutischen Industrie wie auch den Mitarbeitern des BfArM als Ansprechpartner zur Verfügung. Auf Basis von Rückmeldungen, gerichtlichen Entscheidungen zu Bezeichnungen sowie europäischen Vorgaben entwickelt sie die Leitlinie weiter. Dies gilt im besonderen Maße für die Liste akzeptabler Bezeichnungszusätze im Anhang der Leitlinie.

Darüber hinaus befasst sich die AG AMTS im BfArM mit der Erarbeitung eines Maßnahmenkataloges zur Verbesserung der Anwendungssicherheit von Arzneimitteln durch geeignete Packmittelgestaltung. Dabei werden ausgewählte Beispiele aus der Doku-

PIK-Datenbank (Dokumentation Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus) des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) bzw. der Medikationsfehlererfassung des BfArM und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) analysiert und umfassende Lösungsansätze und Maßnahmen unter Berücksichtigung geeigneter Design-Elemente erarbeitet.



*Bundesoberbehörden setzen  
der Industrie engere Grenzen.*

Die AG AMTS erfasst Meldungen und Mitteilungen an das BfArM zu Medikationsfehlern mit und ohne Schaden, Hinweise auf kritische Ereignisse ohne Schaden sowie Meldungen zu „Beinahe-Fehlern“. Sie wird informiert durch medizinisches Fachpersonal, Patienten selbst, deren Angehörige und über die Kooperationen mit den Arzneimittelkommissionen der Heilberufe.

Ergibt sich aus der Analyse der gemeldeten Fehler die Notwendigkeit regulatorischer Maßnahmen, z.B. aufgrund eines Kennzeichnungsdefizites bei einem Arzneimittel, leitet die AG AMTS für das BfArM die erforderlichen Maßnahmen ein. Durch die Erarbeitung von Guidelines unterstützt die AG AMTS aktiv die Vermeidung von Medikationsfehlern.

# Ab wann wird eine pharmakologische Wirkung zulassungspflichtig?

Dr. Michael Horn, Leiter der Zulassungsabteilung 1, über Abgrenzungsfragen und das Beispiel E-Zigarette.

## Was versteht man unter einer pharmakologischen Wirkung?

Eine pharmakologische Wirkung liegt dann vor, wenn zwischen einem Stoff und einem Bestandteil des Körpers eine molekulare Wechselwirkung vorliegt, die zu einer Folgewirkung im Körper führt. Wenn also der Stoff eine nennenswerte Auswirkung auf den Stoffwechsel hat und damit die Funktionsbedingungen des menschlichen Körpers nennenswert beeinflusst. Für Nikotin ist seit langem bekannt, dass es hierzu sehr spezifische Rezeptoren im menschlichen Körper gibt, die zu einer Körperreaktion wie z.B. Blutdruckerhöhung, Stoffwechselveränderung oder erhöhter Herzschlagfrequenz führen. Dieselben Effekte ergeben sich bei der Anwendung der so genannten „elektronischen Zigarette“, wenn nikotinhaltige Lösungen verdampft werden.

## Sind denn alle Produkte, die eine pharmakologische Wirkung aufweisen, automatisch Arzneimittel?

Im Prinzip ja. Jedoch kommt es darauf an, ob diese Wirkung eine mit beispielsweise üblichen Lebensmitteln zu erreichende Wirkung übertrifft oder ob die Produkte spezialgesetzlich reguliert werden. Nach dem deutschen Arzneimittelgesetz sind Produkte als (Funktions-)Arzneimittel einzustufen,

wenn sie z.B. im oder am menschlichen Körper angewendet werden und eine physiologische Funktion durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherstellen, korrigieren oder beeinflussen.

Darüber hinaus sind aber auch Produkte, die als Mittel zur Heilung, zur Linderung oder zur Verhütung von Krankheiten bestimmt sind, als (Präsentations-) Arzneimittel einzustufen. Mit dieser Zweiteilung will der Gesetzgeber erreichen, dass einerseits Produkte, die mit einer Heilaussage beworben werden, und andererseits Produkte mit pharmakologischen Eigenschaften, auch ohne entsprechende Auslobung, arzneimittelrechtlich kontrolliert werden.

## Warum befasst sich das BfArM mit der Einstufung der elektronischen Zigarette?

Das für Tabakprodukte zuständige Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) hat bereits 2008 entschieden, dass es sich bei der E-Zigarette nicht um ein Tabakerzeugnis im Sinne des vorläufigen Tabakgesetzes handelt. Zum einen ist in der E-Zigarette nicht tatsächlich Tabak enthalten, zum anderen wird die Nikotinlösung weder geraucht noch gekaut oder anderweitig oral gebraucht, sondern inhaliert. Im gleichen Jahr hat das sächsische



”

*Das BfArM begrüßt ausdrücklich, dass der europäische Gesetzgeber auf den Verbraucherschutz abzielt.*

Dr. Michael Horn  
Leiter der Zulassungsabteilung 1



Staatsministerium beim BfArM einen Antrag auf Entscheidung über die Zulassungspflicht einer E-Zigarette gestellt. Das BfArM hat dann unter Berücksichtigung der Einordnung des BVL und mit Blick auf die pharmakologische Wirkung entschieden, dass es sich um ein Funktionsarzneimittel handelt.

#### Wie wirkt die elektronische Zigarette?

Das inhalierte Nikotin bindet an Rezeptoren im Gehirn, im Nebennierenmark und auf den Verbindungsstellen zwischen Nerv und Muskel – unabhängig davon, ob es durch eine E-Zigarette inhaliert oder über eine herkömmliche Zigarette zugeführt wird.

In der Folge wird dann der Herzschlag beschleunigt, die Atemfrequenz und der Blutdruck erhöht, die Schmerzempfindlichkeit erhöht, der Stoffwechsel verändert und ein Wohlgefühl erzeugt. Zu möglichen gesundheitlichen Folgen der E-Zigaretten, und insbesondere zu langfristigen Auswirkungen des Konsums, liegen uns derzeit allerdings erst wenige Studien vor.

#### Worin bestehen nach Ansicht des BfArM die Vorteile einer Einordnung der E-Zigarette als Arzneimittel?

Solange nikotinhaltige E-Zigaretten keinen rechtlichen Bestimmungen unterliegen, sind sie unkontrolliert im Markt. Das heißt, dass sich Verbraucherinnen und Verbraucher nicht darauf verlassen können, dass das von ihnen genutzte Produkt tatsächlich das enthält, was draufsteht und sie vor möglichen Risiken adäquat gewarnt werden. Aus unserer Sicht ebenso kritisch: Beschränkungen für klassische Zigaretten gelten dann nicht für die E-Zigarette. So könnten dann sogar 10-jährige Kinder E-Zigaretten und nikotinhaltige Liquids ganz legal im Supermarkt kaufen. Daher begrüßt es das BfArM ausdrücklich, dass der europäische Gesetzgeber im Rahmen der Neufassung der europäischen Tabakrichtlinie auch in diesem Punkt auf den Schutz der Verbraucher und besonders auch der Kinder und Jugendlichen abzielt und die elektronische Zigarette entsprechend regulieren will.

# Wenn nichts mehr hilft – letzter Ausweg „Compassionate Use“

PD Dr. Thomas Sudhop, Leiter der Abteilung Wissenschaftlicher Service, über Arzneimittel-Härtefallprogramme und die Möglichkeit des BfArM, Patientinnen und Patienten konkrete Hilfe zu geben.

**Das BfArM erreichen immer wieder Anfragen von Ärzten und Patienten, die an einer schweren oder tödlich verlaufenden Krankheit leiden und deshalb nach dem Einsatz noch nicht zugelassener Arzneimittel fragen. Kann das BfArM diesen Patientinnen und Patienten helfen?**

Ja, unter bestimmten Umständen besteht die Möglichkeit, noch nicht zugelassene Arzneimittel an schwerkranke Patientinnen und Patienten abzugeben. Dazu hat der Gesetzgeber die Möglichkeiten des „Compassionate Use“, die sogenannten Arzneimittel-Härtefallprogramme geschaffen.

**Eigentlich ist es verboten, nicht zugelassene Fertigarzneimittel in Verkehr zu bringen. Machen sich pharmazeutische Unternehmen nicht strafbar, wenn sie dieses – auch mit guter Absicht – trotzdem machen?**

Diese Problematik hat der Gesetzgeber erkannt und schon vor geraumer Zeit im Arzneimittelgesetz geregelt. Mit Inkrafttreten der Arzneimittel-Härtefall-Verordnung 2010 wurde ein Anzeigeverfahren mit Zuständigkeit bei den Bundesoberbehörden BfArM und PEI eingerichtet. Damit ist die kostenfreie Abgabe von noch nicht zugelassenen Arzneimitteln an eine Gruppe von Patientinnen und Patienten unter bestimmten Voraussetzungen erlaubt.

**Wie sind die gesetzlichen Voraussetzungen für Härtefallprogramme geregelt?**

Die Regelung dieser Programme ist nicht für Einzelpersonen, sondern für Patientengruppen gedacht. Patientinnen und Patienten in einem Arzneimittel-Härtefallprogramm müssen an einer schweren, zu einer Behinderung führenden oder lebensbedrohlichen Erkrankung leiden und sonst keine Therapiealternativen mehr haben. Das heißt, sie können nicht zufriedenstellend mit einem zugelassenen Arzneimittel behandelt werden. An diese Patientinnen und Patienten kann im Rahmen eines Arzneimittel-Härtefallprogramms ein neues, noch nicht zugelassenes Arzneimittel abgegeben werden. Die Kosten trägt das pharmazeutische Unternehmen.

**Wie viele Arzneimittel-Härtefallprogramme wurden dem BfArM seit 2010 angezeigt?**

Seit 2010 wurden uns 26 Arzneimittel-Härtefallprogramme angezeigt, davon konnte der Großteil auch durchgeführt werden.

**Wer kann ein solches Arzneimittel-Härtefallprogramm durchführen?**

Im Regelfall zeigen pharmazeutische Unternehmen, die das jeweilige Arzneimittel entwickeln, ein Härtefallprogramm an, da mit der Anzeige und Durchfüh-



”

*Seit 2010 wurden dem BfArM  
26 Arzneimittel-Härtefallprogramme angezeigt.*

PD Dr. Thomas Sudhop  
Leiter der Abteilung Wissenschaftlicher Service



zung eines solchen Programms auch Verpflichtungen eingegangen werden, die meist nur der Hersteller erfüllen kann. Daher bitten wir anfragende Ärztinnen und Ärzte, sich an die entsprechenden pharmazeutischen Unternehmen zu wenden und um die Einrichtung eines Härtefallprogramms zu bitten.

#### **Weiß man genug über die Wirksamkeit und Sicherheit noch nicht zugelassener Arzneimittel?**

Eine weitere Voraussetzung ist, dass das Arzneimittel bereits einigermaßen fortgeschritten in seiner klinischen Entwicklung ist. Das heißt, es müssen schon mehrere klinische Prüfungen durchgeführt worden sein und es muss bereits ein Zulassungsantrag bei einer europäischen Zulassungsbehörde gestellt worden sein oder aber es laufen noch klinische Prüfungen mit diesem Arzneimittel. Im Rahmen der Anzeige prüft das BfArM dann, ob Daten für die Annahme eines Nutzens bei diesen Patientinnen und Patienten hinreichend vorliegen und ob die Risiken in Anbetracht der Schwere der Erkrankungen akzeptabel sind. Ist dies der Fall und sind alle

gesetzlichen Bedingungen erfüllt, wird die Anzeige bestätigt. Dann kann der Antragsteller das Härtefallprogramm durchführen.

#### **Ist damit erwiesen, dass das Arzneimittel wirksam und sicher ist?**

Gerade diese Annahme wird erst in der eigentlichen Zulassung, die meist länger als ein Jahr dauert, geprüft. Bei Arzneimittel-Härtefallprogrammen haben die Behörden in der Regel nur 14 Tage Zeit für eine Bewertung, damit die schwerkranken Patientinnen und Patienten so früh wie möglich das Arzneimittel erhalten können. Daher ist der Umfang der vorzulegenden Unterlagen verringert und die behördliche Prüfung auf das wesentlichste beschränkt. Interessierte Patientinnen und Patienten werden vor Beginn der Behandlung über das Wesen eines Arzneimittel-Härtefallprogramms und das noch beschränkte Wissen über die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels umfangreich aufgeklärt. Meist entscheiden sie dann gemeinsam mit ihren Ärztinnen und Ärzten über ihre Teilnahme.



# Bessere Risikominimierung durch die neue Pharmakovigilanz-Gesetzgebung

Neuregelungen stärken das europäische System zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung.

Im Juli 2012 ist die neue Pharmakovigilanz-Gesetzgebung in Kraft getreten. Diese spiegelt sich auch in den entsprechenden Änderungen des deutschen Arzneimittelgesetzes wider. Hierdurch wird das bestehende europäische System und Netzwerk zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung gestärkt.

## PRAC HAT ZENTRALE BEDEUTUNG

Eine der wesentlichen Neuerungen ist die Einrichtung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) als neues wissenschaftliches Gremium bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Der PRAC löst die bisherige Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (Pharma-

covigilance Working Party, PhVWP) ab und wurde etabliert, um sicherzustellen, dass die für Pharmakovigilanz-Beurteilungen auf EU-Ebene erforderlichen Fachkenntnisse und Ressourcen zur Verfügung stehen. Der PRAC wird besetzt mit von den Mitgliedstaaten ernannten Mitgliedern mit Fachkompetenz in der Arzneimittelsicherheit. Die Europäische Kommission ernennt weiterhin unabhängige wissenschaftliche Sachverständige und Vertreter der Gesundheitsberufe und Patienten als Mitglieder. Aus Deutschland sind BfArM und PEI im PRAC vertreten. Die Sitzungen finden im Regelfall monatlich statt. Die Aufgaben des PRAC erstrecken sich auf alle Aspekte des Risikomanagements in Verbindung mit der Anwendung von Humanarzneimitteln, einschließlich der Ermittlung, Bewertung, Minimierung und



Kommunikation der Risiken von Nebenwirkungen. Dabei werden therapeutischer Nutzen des Humanarzneimittels, die Gestaltung und Bewertung der Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung sowie die Pharmakovigilanz-Audits berücksichtigt. Im Zusammenhang mit diesen Aufgaben und Zuständigkeiten spricht der PRAC im Wesentlichen Empfehlungen aus. Diese Empfehlungen richten sich entweder an den Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), wenn mindestens ein zentral zugelassenes Arzneimittel betroffen ist, oder ansonsten an die Koordinierungsgruppe (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, CMDh) bzw. die zuständigen nationalen Behörden. Die abschließende Umsetzung erfolgt dann durch die Europäische Kommission oder durch die Mitgliedstaaten.

## RISIKOMANAGEMENT-PLÄNE

Seit 2005 sind Risikomanagement-Pläne (RMP) bereits verpflichtender Bestandteil der Neuzulassung von zentral zugelassenen Arzneimitteln. Aufgrund der positiven Erfahrungen mit diesem Instrument besteht nunmehr eine Verpflichtung für alle neu zugelassenen Arzneimittel (national, dezentral, zentral), einen Risikomanagement-Plan zu etablieren und zu pflegen.

Für eine verbesserte Transparenz und Zurverfügungstellung von Informationen werden Tagesordnungen und Protokolle der PRAC-Sitzungen, Schlussfolgerungen von Bewertungsberichten und laienverständliche Zusammenfassungen von öffentlichen Bewertungsberichten und Risikomanagement-Plänen im Internet publiziert.

## NEUE RISIKEN ERKENNEN

Die Signaldetektion in der EudraVigilance-Datenbank, in der alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen gesammelt werden, wurde erweitert und intensiviert. Zudem werden gegenwärtig alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen oder mit beauftragten Pharmakovigilanz-Maßnahmen speziell gekennzeichnet, da diese einer zusätzlichen regulatorischen Überwachung unterliegen. Die Kennzeichnung dieser Arzneimittel erfolgt in den Produktinformationen durch ein schwarzes Dreieck und einen erläuternden Text. Die Produktinformationen aller Arzneimittel werden zudem mit einer Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen an die zuständigen nationalen Behörden versehen. Die Möglichkeiten zur Beauftragung von Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit nach der Zulassung eines Arzneimittels wurden ausgeweitet.



*Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen werden zusätzlich überwacht.*

## MEHR BETEILIGUNG VON PATIENTINNEN UND PATIENTEN

Gestärkt wurde auch die Möglichkeit der direkten Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen an die zuständigen Behörden. In Deutschland wurde dafür ein Online-Portal eingerichtet, das über die Internetseite des BfArM erreicht werden kann.

# Patientinnen und Patienten besser vor Schmerzmittel-Risiken schützen

Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger, Präsident des BfArM, über den Vorstoß des BfArM, die Packungsgrößen von OTC-Analgetika zu begrenzen – und damit das Risikobewusstsein der Patientinnen und Patienten zu schärfen.

**Das BfArM hat im Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht darauf gedrängt, dass die Packungsgrößen der OTC-Analgetika Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Phenazon und Propyphenazon begrenzt werden. Was waren die Gründe?**

Diese Arzneimittel werden in großem Umfang als rezeptfreie Mittel gegen Fieber und Schmerzen verwendet. Sie können sehr schwerwiegende Nebenwirkungen erzeugen, wenn sie über einen längeren Zeitraum ohne ärztliche Kontrolle eingenommen werden. Zugleich wissen wir aber, dass sich viele Patientinnen und Patienten dieser Risiken nicht bewusst sind. Sie gehen davon aus: Wenn diese Schmerzmittel frei verkäuflich sind, können sie eigentlich nicht besonders riskant sein. Deshalb erscheint uns eine Begrenzung der Packungsgrößen ein sinnvolles Instrument, um das Risikobewusstsein zu schärfen. Künftig würden dann ohne Rezept nur noch solche Packungsgrößen erhältlich sein, die eine Vier-Tages-Dosis nicht überschreiten.

**Was würde sich dadurch konkret ändern?**

Den Patientinnen und Patienten würde schon in der Apotheke erklärt, warum sie nur noch kleine Packungen bekommen können. Sie würden also zwangsläufig auf die bestehenden Risiken hingewiesen. Wir

hoffen, dies führt dann bei vielen Patientinnen und Patienten dazu, dass sie sich kritischer als bisher mit möglichen Gefahren auseinandersetzen. Wir wollen damit die Patientinnen und Patienten besser vor Schmerzmittel-Risiken schützen.

**In welcher Größenordnung bewegt sich dieses Problem etwa?**

Wir wissen, dass die Zahl der abgegebenen Packungen sehr hoch ist. Allein bei den ASS- und Ibuprofen-Analgetika sind es jeweils mehr als 41 Millionen Packungen pro Jahr. Über 90 % aller Analgetika-Packungen werden von den Apotheken ohne Rezept abgegeben.

**Welche gesundheitlichen Risiken bestehen bei einer Einnahme über vier Tage hinaus?**

Die längerfristige Einnahme kann vor allem zu Magenblutungen mit unter Umständen tödlichem Ausgang, Leber- und Nierenschäden sowie allergenen Reaktionen führen. In Fachkreisen sind diese Risiken seit langem bekannt, viele Verbraucher und Patienten kennen sie jedoch nicht oder unterschätzen sie. Deshalb drängen wir darauf, dass eine längere Einnahme nicht ohne ärztliche Beratung erfolgen sollte. Wenn wir uns die Anwendungsrisiken und ihre tatsächlichen gesundheitlichen Folgen ansehen, zeigen



”

*Wir wollen das Risikobewusstsein  
der Patientinnen und Patienten schärfen.*

Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger  
Präsident des BfArM



sich deutliche Signale für im Zeitverlauf ansteigende Risiken. So steigt beispielsweise das Risiko gastrointestinaler Blutungen je nach Wirkstoff etwa um den Faktor 2 bis 4, wenn die Einnahme über einen längeren Zeitraum erfolgt. Die Daten der Pharmakovigilanzzentren zeigen, dass wir wohl von mehreren Tausend Krankenhauseinweisungen pro Jahr ausgehen müssen, die auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch OTC-Analgetika zurückzuführen sind. Davon allein zwei Drittel im Zusammenhang mit gastrointestinalen Komplikationen. Das Klinikum Fürth hat in einer Untersuchung gezeigt, dass eine längere Anwendung von ASS selbst bei den niedrigen Dosierungen, die zur Prävention von Schlaganfall und Herzinfarkt dienen sollen, zu gastrointestinalen Blutungen führen kann. Rechnet man die Zahl der damit verbundenen Krankenhauseinweisungen auf die Gesamtbevölkerung hoch, kommt man ebenfalls auf eine Größenordnung von jährlich mehreren Tausend Fällen in Deutschland. Und auch die Zahlen der deutschen Giftinformationszentren geben Anlass zur Sorge: Mehrere Tausend Vergiftungsmeldungen

betreffen neben Paracetamol auch Ibuprofen, Diclofenac und ASS. In ca. 60 % der Fälle handelte es sich um Suizidversuche.

#### **Wäre dann nicht eine vollständige Unterstellung unter die Verschreibungspflicht der sicherste Weg?**

Nein, die vollständige Unterstellung wäre nicht sinnvoll. Patientinnen und Patienten wären dann gezwungen, bei jedem auftretenden Schmerz oder bei Fieber einen Arzt aufzusuchen, um ein Schmerzmittel zu bekommen. Die Praxen wären dann ständig überfüllt. Eine zeitliche begrenzte Selbstmedikation ist hier durchaus vertretbar. Gleichwohl: Wenn Fieber oder Schmerzen länger als vier Tage anhalten, sollten Patientinnen und Patienten ihren Arzt aufsuchen.



## Das europäische Risikobewertungsverfahren zu Hydroxyethylstärke (HES)

Das BfArM bringt Arzneimittelsicherheit auf europäischer Ebene aktiv voran. Die Verfahren und Möglichkeiten der nationalen Einflussnahme und Zusammenarbeit sind dabei vielschichtig.

Hydroxyethylstärke (HES) wird seit Jahrzehnten in Lösungen als Volumenersatzmittel bei Blutverlusten angewendet. Die mit der Anwendung verbundenen Arzneimittelrisiken werden auch im Vergleich zu anderen kolloidalen und kristalloiden Volumenersatzmitteln seit langer Zeit intensiv diskutiert. Dies gilt insbesondere auch für die Risiken bei bestimmten Patientengruppen, wie zum Beispiel Patientinnen und Patienten mit Nierenerkrankung oder Sepsis.

Im Juni 2012 wurden im New England Journal of Medicine die Ergebnisse der sogenannten 6S-Studie (Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock Trial) veröffentlicht. Diese Studie wies auf erhöhte Risiken für bestimmte Patientengruppen hin. Die Er-

gebnisse der Studie zeigten bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Sepsis bei der Anwendung von HES im Vergleich zu Ringer-Acetat-Lösung ein erhöhtes Risiko für Nierenschädigungen und schwere Blutungen. Daraufhin entschied das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, zunächst ein nationales Signalverfahren durchzuführen.

Ziel des Signalverfahrens war es, im Dialog mit den Zulassungsinhabern festzustellen, ob sich die Hinweise aus der 6S-Studie bestätigten. Es handelt sich bei den HES-haltigen Infusionslösungen um rein nationale Zulassungen. Da diese Arzneimittel aber in mehr als einem Mitgliedstaat der Europäischen Union zugelassen sind, besteht ein sogenanntes Ge-



meinschaftsinteresse. Dies führt dazu, dass einzelne nationale Behörden nicht mehr die Möglichkeit haben, regulatorische Maßnahmen national zu beschließen. Sie müssen stattdessen die dafür zuständigen europäischen Gremien eingeschalten. Dadurch soll ein europäisch abgestimmtes und harmonisiertes Vorgehen gewährleistet werden.

Die Bewertung der 6S-Studie durch das BfArM in der nationalen Signalbewertung bestätigte bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Sepsis bei Einsatz von HES im Vergleich zu Ringer-Acetat-Lösung ein erhöhtes Risiko für Nierenschädigungen und schwere Blutungen. Zusätzlich zeigten die Ergebnisse der CHEST-Studie (Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial) für Intensivpatienten ein höheres Risiko, eine Nierenersatztherapie zu benötigen.

### **BFARM INITIIERT RISIKOBEWERTUNGS-VERFAHREN**

Als Ergebnis der Risikobewertung aus dem nationalen Signalverfahren leitete das BfArM im November 2012 beim europäischen Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) ein Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Dadurch wurde Deutschland automatisch zu einem der beiden Berichterstatter. Zu diesem Zeitpunkt war noch nicht absehbar, dass möglicherweise als regulatorische Maßnahme das Ruhen der Zulassungen oder neue Kontraindikationen vom PRAC beschlossen werden würden, sodass kein Dringlichkeitsverfahren nach Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG für nötig befunden wurde. Nach intensiver Diskussion der von

den Zulassungsinhabern eingereichten Daten im PRAC, zwei mündlichen Anhörungen der betroffenen Firmen und einem Treffen von externen Experten im Rahmen des Verfahrens kam der PRAC, unter anderem mit den Stimmen Deutschlands, im Juni 2013 zu dem Ergebnis, das Ruhen der Zulassungen für diese Arzneimittel zu empfehlen. Als besonders wichtig für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wurden neben der 6S-Studie auch die Ergebnisse der im Oktober 2012 veröffentlichten CHEST-Studie eingestuft, bei der HES mit physiologischer Kochsalzlösung verglichen wurde. Nach der Empfehlung des PRAC zum Ruhen der Zulassungen empfahl das BfArM, HES-haltige Infusionslösungen bei Patientinnen und Patienten mit Sepsis bis zum Abschluss des Verfahrens nicht weiter anzuwenden.

### **WIDERSPRUCH DURCH ZULASSUNGS-INHABER**

Die Zulassungsinhaber haben nach einer Entscheidung im Artikel-31-Verfahren die Möglichkeit, Widerspruch gegen die Entscheidung einzulegen. Dies taten einige der Firmen, sodass das Verfahren in ein sogenanntes Widerspruchsverfahren (Re-Examination) nach Artikel 32 der Richtlinie 2001/83/EG mündete. Bei diesem Verfahren haben die Firmen 15 Tage Zeit, ihren Widerspruch anzumelden, und insgesamt 60 Tage Zeit, eine Begründung für ihren Widerspruch einzureichen. Vom PRAC müssen für die Bewertung zwei neue Berichterstatter benannt werden. Grundlage der Bewertung sind die bisher vorgelegten Daten; neue Daten dürfen nicht mit in diese Bewertung einbezogen werden. Über den Widerspruch der Zulassungsinhaber wurde vom PRAC im Oktober 2013 entschieden. Im Widerspruchsverfahren wurde die vorherige Empfehlung des PRAC, die Zulas-

sungen für HES-haltige Infusionslösungen ruhen zu lassen, mit 26 Stimmen bei zehn Gegenstimmen zunächst bestätigt.

## MARKTRÜCKNAHME IN GROSSBRITANNIEN

Im Juni 2013 beschloss die britische Behörde, die abschließende Bewertung durch die europäischen Gremien nicht abzuwarten, sondern vorab eine Marktrücknahme in Großbritannien für alle HES-haltigen Infusionslösungen anzuordnen. Dies führte automatisch zu einem Artikel-107i-Dringlichkeitsverfahren. Auch hierfür wurden wieder zwei neue Berichterstatter aus dem PRAC bestimmt. Im 107i-Verfahren konnten aber im Gegensatz zum Widerspruchsverfahren nach Artikel 32 nun auch neue Daten vorgelegt werden. Von dieser Möglichkeit wurde auch Gebrauch gemacht. Die Firmen schlugen zusätzlich gravierende Anwendungseinschränkungen und neue Studien vor.

Aus dem 107i-Verfahren resultierte im Oktober 2013 eine Empfehlung des PRAC, mit der das zuvor im Artikel-31/32-Verfahren empfohlene Ruhen der Zulassungen wieder aufgehoben wurde. In der neuen Empfehlung wurde für die Behandlung der Hypovolämie nach akutem Blutverlust und wenn gleichzeitig kristalloide Volumenersatzlösungen als nicht ausreichend erachtet werden, das Nutzen-Risiko-Verhältnis HES-haltiger Infusionslösungen als positiv bewertet. HES ist damit nur noch Mittel der zweiten Wahl. Die positive Bewertung gilt allerdings nur bei Berücksichtigung zahlreicher neuer Kontraindikationen (s. Tabelle), Warnhinweise, weiterer Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation und zusätzlicher Risikominimierungsmaßnahmen.

Die Empfehlung, das Ruhen weiterhin anzuordnen, wurde nur noch von einer Minderheit unterstützt (14 der 36 PRAC-Mitglieder). Entscheidend für den Meinungsumschwung scheinen aber auch die nun vorgelegten Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen mit den Anwendungsbeschränkungen und die vorgeschlagenen Studien gewesen zu sein. Das von den Firmen vorgelegte Gesamtpaket gab letztendlich für die Mehrheit der PRAC-Mitglieder den Ausschlag, nicht weiter das Ruhen der Zulassungen zu empfehlen.

## VERABSCHIEDUNG DER PRAC-EMPFEHLUNG

Mit den beiden Empfehlungen des PRAC aus dem Artikel-31/32- und dem Artikel-107i-Verfahren war das Gesamtverfahren noch nicht beendet. Da keine zentralen Zulassungen betroffen waren, mussten die PRAC-Empfehlungen noch in der Koordinierungsgruppe, CMDh, verabschiedet werden. Bei Einstimmigkeit wird der Beschluss dann den Mitgliedstaaten zur Umsetzung weitergeleitet. Gibt es in der CMDh jedoch nur einen Mehrheitsbeschluss, so muss dieser nach Konsultation des Ständigen Ausschusses von der EU-Kommission verabschiedet werden. Erst dieser Durchführungsbeschluss wird dann den Mitgliedstaaten zur Umsetzung übermittelt.

Die CMDh bestätigte im Oktober 2013 mit 20 von 28 Stimmen mehrheitlich, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin unter den genannten Bedingungen positiv ist. Somit gab es im Fall von HES kein einheitliches Meinungsbild (sogenanntes „Agreement“), sodass die Position der CMDh an die Europäische Kommission verwiesen wurde. Im November 2013 wurde von den betroffenen Firmen ein gemeinsamer



Rote-Hand-Brief mit den Neuerungen versendet. Der Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission, der das Gesamtverfahren abgeschlossen hat, erfolgte im Februar 2014.

## VIELSCHICHTIGES VERFAHREN

Dieses Beispiel für ein Risikobewertungsverfahren zeigt, wie vielschichtig und aufwendig diese Verfahren nicht nur in wissenschaftlicher, sondern auch in verfahrenstechnischer Hinsicht sind. Im HES-Verfahren wurden letztendlich sechs Rapportureure benötigt, um den Sachverhalt zu bearbeiten. Die unterschiedlichen Abstimmungsergebnisse zeigen, dass in den Gremien, aber auch mit externen Experten intensiv um ein Ergebnis gerungen wurde.

Große Mitgliedstaaten haben zwar durch ihre personellen Ressourcen häufiger die Möglichkeit, Verfahren auszulösen und als Berichterstatter mitzuwirken. Die Entscheidungen werden allerdings immer von den europäischen Gremien als Ganzes getroffen. Divergierende Positionen werden mittlerweile sichtbarer gemacht. In den Gremien PRAC, CMDh und CHMP haben aber auch die großen Mitgliedstaaten bei Abstimmungen nur eine Stimme. Nationale Alleingänge sind selbst bei rein nationalen Zulassungen, wie man am Beispiel von Großbritannien sieht, kaum noch möglich. Diese beschränken sich dann bei Gefahr im Verzug auf vorläufige Maßnahmen, bis die entsprechenden Verfahren durchgeführt und abgeschlossen werden können.

### Neue Kontraindikationen für HES

Sepsis

Verbrennungen

Eingeschränkte Nierenfunktion oder Nierenersatztherapie

Intrakranielle oder zerebrale Blutungen

Kritisch kranke Patienten (in der Regel auf der Intensivstation)

Hyperhydratation

Lungenödem

Dehydratation

Schwere Gerinnungsstörung

Schwere Leberfunktionsstörungen



## Datenbank mit UAW-Verdachtsmeldungen öffentlich zugänglich

Interessierte können in Verdachtsmeldungen kostenfrei recherchieren.  
Das schafft mehr Transparenz für Ärzte, Patienten und interessierte Bürger.

Das BfArM bietet seit 2013 einen Online-Zugang zu seiner Datenbank mit Verdachtsmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) an. Mit dem neuen Internetangebot steht Ärzten und Patienten eine weitere Möglichkeit offen, sich vertieft über Arzneimittelrisiken zu informieren. Die Recherchemöglichkeit in den Verdachtsmeldungen soll bereits vorhandene behördliche Informationen über Arzneimittelrisiken flankieren, sie aber nicht ersetzen. Entscheidende Informationsquellen zu Anwendung und Risiken von Arzneimitteln bleiben weiterhin die Gebrauchsinformation („Packungsbeilage“) für Patienten und die Fachinformation für Ärzte. Im Gegensatz zu den jetzt zugänglichen Rohdaten der Verdachtsmeldungen stellen Fach- und Gebrauchsinformationen bereits das Ergebnis

einer behördlichen Bewertung dar und bieten Ärzten und Patienten konkret anwendbare Informationen und Empfehlungen.

### RECHERCHEMÖGLICHKEIT FÜR INTERESSIERTE

Das neue Informationsangebot bietet eine Recherchemöglichkeit in der UAW-Datenbank. Die Datenbank umfasst alle dem BfArM seit 1995 gemeldeten Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen aus Deutschland (außer Verdachtsfälle aus klinischen Prüfungen und solchen, die in der wissenschaftlichen Literatur publiziert worden sind). Die dargestellten Verdachtsfälle lassen aus Datenschutzgründen keine Rückschlüsse auf den Patienten oder die meldende Person bzw. Institution zu.



Die Verdachtsfälle beziehen sich auf unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die nach der Einnahme von Arzneimitteln eingetreten sind und dem BfArM mit dem Verdacht auf einen ursächlichen Zusammenhang mit diesem Arzneimittel gemeldet wurden. Dies bedeutet also nicht ohne Weiteres, dass ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Arzneimittel tatsächlich existiert.

Diese Meldungen sind, zusammen mit weiteren Informationen, Grundlage für die kontinuierliche Überwachung und Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch das BfArM. Signale für neue Risiken, die sich aus den Verdachtsmeldungen ergeben, führen bei Bedarf zu Sicherheitsmaßnahmen des BfArM.

## KEIN ERSATZ FÜR ÄRZTLICHE AUFKLÄRUNG

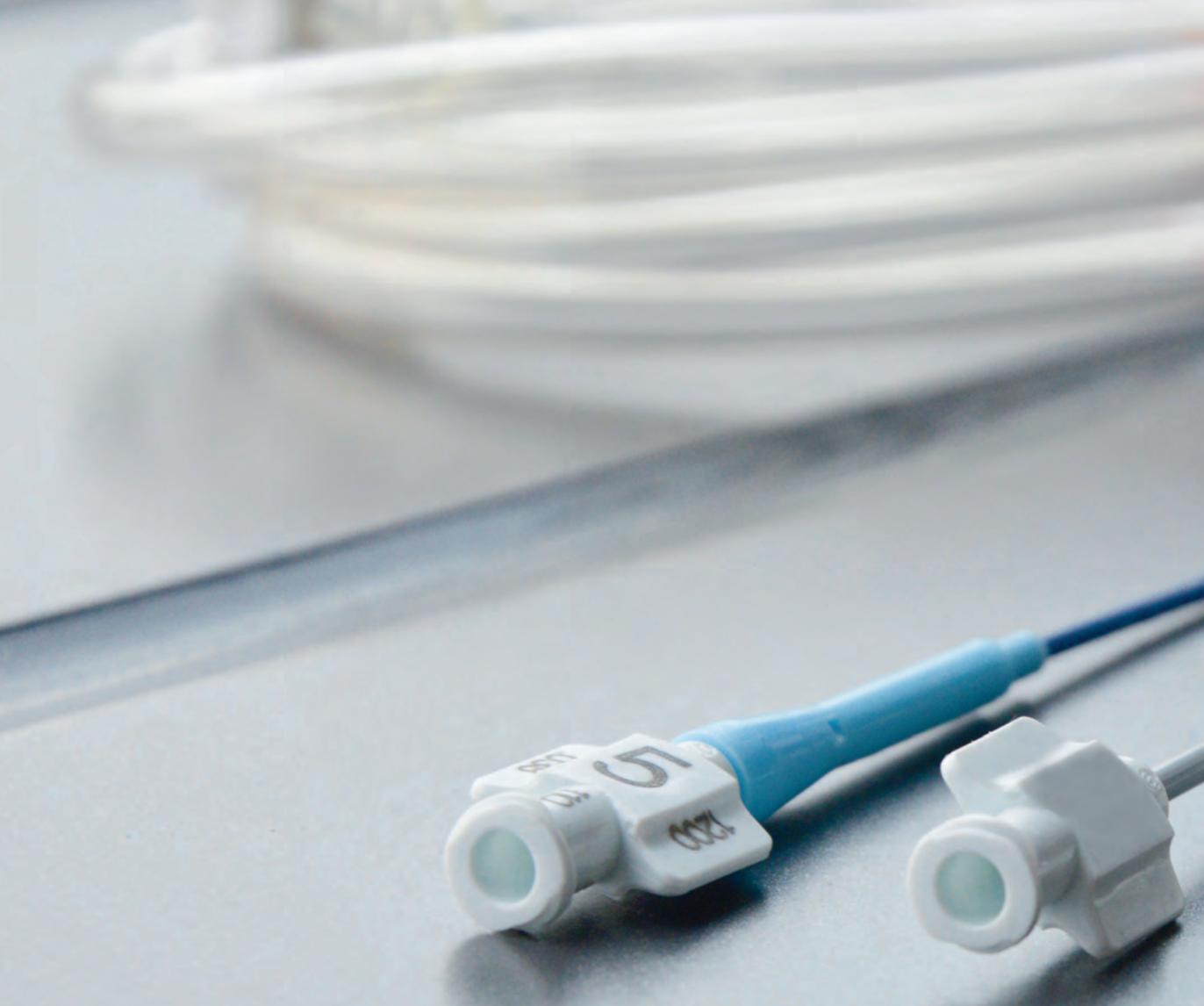
Mit einer Filterfunktion können Verdachtsfälle zu einzelnen Nebenwirkungsbegriffen, Wirkstoffen, Zeiträumen und Altersgruppen gesucht werden. Die reine Anzahl der in der Datenbank aufgeführten Verdachtsfälle erlaubt jedoch keine Rückschlüsse auf die tatsächliche Häufigkeit von Nebenwirkungen eines Arzneimittels oder eine vergleichende Analyse der Fallzahlen bei unterschiedlichen Arzneimitteln!

Dies liegt auch daran, dass nicht alle Nebenwirkungen gemeldet werden, weil zum Beispiel Patienten das Auftreten von Nebenwirkungen nicht immer ihrem Arzt melden, oder weil Ärzte nicht in allen Fällen einen Zusammenhang mit einer Arzneimittelanwendung herstellen. Darüber hinaus ist das Meldungsaufkommen auch vom Bekanntheitsgrad eines Arzneimittels im Zeitverlauf abhängig. Bei neuen Arzneimitteln führt u.a. die intensivere Be-

richterstattung in den Medien und auch die höhere Aufmerksamkeit bei Ärzten und Patienten zu einem overreporting. Bei älteren Arzneimitteln dagegen ist ein underreporting festzustellen, dessen genaues Ausmaß sich nicht exakt beziffern lässt. Die Rechercheergebnisse bedürfen einer medizinischen Interpretation und dürfen keinesfalls als Ersatz für eine ärztliche Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen eines Arzneimittels betrachtet werden. Die individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung eines Arzneimittels für einen Patienten kann nur im Gespräch mit dem behandelnden Arzt getroffen werden.

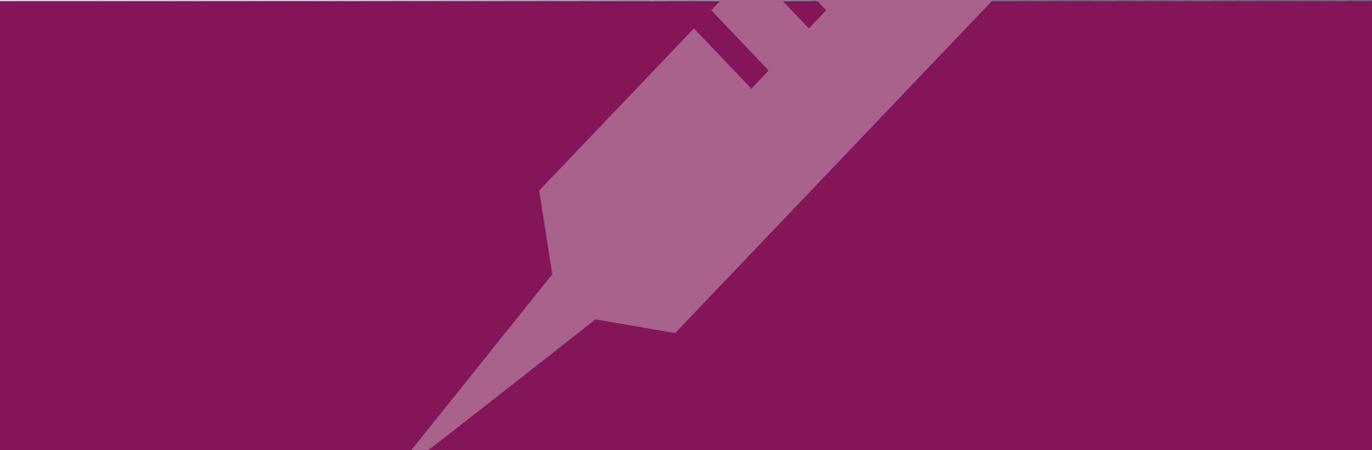


*UAW-Verdachtsmeldungen sind Grundlage für die kontinuierliche Überwachung der Arzneimittelsicherheit.*



# Medizinprodukte

Risiken bewerten. Patienten schützen.



# Medizinprodukte: Sicherheit muss bei Patientinnen und Patienten ankommen

Dr. Wolfgang Lauer, Leiter der Abteilung Medizinprodukte, über Akteure, Aufgabenteilungen und die Möglichkeiten des BfArM, Medizinprodukte sicherer zu machen.

**Die Sicherheit von Medizinprodukten ist spätestens seit dem Brustimplantate-Skandal ein vieldiskutiertes Thema. Welche Aufgabenverteilung sieht der Gesetzgeber vor?**

Zunächst muss man sich vor Augen führen, dass die europäischen und damit auch die deutschen gesetzlichen Rahmenbedingungen für Medizinprodukte andere sind als die für Arzneimittel. Beide Gesetzesrahmen zielen aber gleichermaßen darauf ab, die Versorgung der Patientinnen und Patienten in Deutschland und Europa so sicher wie möglich zu gestalten.

Die Aufgaben sind allerdings auf andere Akteure verteilt. Für das BfArM bedeutet das vor allem: Wir erteilen keine Zulassung für Medizinprodukte. Unsere Zuständigkeiten und Möglichkeiten beginnen an einem späteren Punkt im Lebenszyklus eines Medizinproduktes. Der Nachweis, dass ein Medizinprodukt die sogenannten „Grundlegenden Anforderungen“ zur Sicherheit und Leistungsfähigkeit gemäß dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik erfüllt, also überhaupt in Verkehr gebracht werden darf, obliegt dem Hersteller in eigener Verantwortung. Je nach Risikoklasse des Medizinproduktes müssen Hersteller dabei eine sogenannte „Benannte Stelle“ hinzuziehen, die diese Nachweise prüft und

dann das Produkt zertifiziert. Das auf dem Produkt aufgebrachte CE-Kennzeichen bestätigt diese erfolgreich durchgeführte Konformitätsbewertung und erst damit kann das Produkt europaweit in Verkehr gebracht werden.

Alle Hersteller von Medizinprodukten sind gesetzlich verpflichtet, die Anwendung ihrer in Verkehr befindlichen Produkte zu beobachten. Treten Vorkommnisse auf, so liegt es in der Verantwortung des Herstellers, diese zu untersuchen und ggfs. risikominimierende korrektive Maßnahmen, wie z.B. Veränderungen am Produkt oder einen Rückruf des Produktes durchzuführen.

Überwacht wird dies von den Behörden der Bundesländer. Diese entscheiden letztlich auch, ob weitere Maßnahmen notwendig sind und können im Bedarfsfall entscheiden, dass ein Produkt nicht mehr den gesetzlichen Anforderungen entspricht. Das ist dann sozusagen ein „Vertriebsstopp“ für das jeweilige Medizinprodukt.

**Und was kann das BfArM für mehr Sicherheit tun?**

Das BfArM ist insbesondere für die Erfassung, Auswertung und Bewertung von Risiken verantwortlich, die bei der Anwendung von Medizinprodukten auf-



”

*Der Trend zu komplexeren Produkten bei immer kürzeren Entwicklungszeiten setzt sich fort.*

Dr. Wolfgang Lauer  
Leiter der Abteilung Medizinprodukte



treten. Das heißt, wir stellen fest, ob etwa Funktionsstörungen eines Medizinproduktes vorliegen, die auf ein unvertretbares Risiko im Sinne systematischer Produktmängel hinweisen. Darüber hinaus prüfen wir, ob eventuelle eigenverantwortliche korrektive Maßnahmen des Herstellers angemessen im Sinne einer Risikominimierung für die zukünftige Anwendung des Produktes sind.

Das BfArM teilt dann das Ergebnis der Risikobewertung dem Hersteller und den zuständigen Überwachungsbehörden der Bundesländer mit. Damit ist nach § 13 MPSV die Risikobewertung des BfArM abgeschlossen. Die Landesbehörden sind an diese Bewertung jedoch nicht gebunden und können eigene Untersuchungen mit abweichendem Ergebnis vornehmen.

**Wie kann das BfArM aktiv eingreifen, wenn es schwerwiegende Risiken erkennt?**

Wenn wir Risiken für Patientinnen und Patienten sehen, können wir eine Empfehlung ausspre-

chen, welche risikominimierenden Maßnahmen wir für notwendig halten. Im Regelfall werden diese Empfehlungen von den Herstellern umgesetzt. Aber auch hier gilt: Die Möglichkeit, entsprechende Maßnahmen anordnen zu können und die Überwachung der Umsetzung liegen auf Seiten der Landesbehörden.

Deshalb stehen wir im regen Austausch mit diesen Behörden. Unser Ziel ist, dass das Maß an Sicherheit, das wir für angemessen halten, am Ende auch bei den Patientinnen und Patienten ankommt, etwa, wenn Sie Ihren Arzt oder Ihre Ärztin auf das Thema Medizinproduktesicherheit ansprechen.

**Welche Rolle spielen dabei die zahlreichen Medienberichte zum Thema Medizinprodukte?**

Eine umfangreiche Information der Patientinnen und Patienten zu Gesundheitsrisiken ist immer sehr begrüßenswert. Unsere Erfahrung zeigt: Mehr Information führt zu verstärkter Sensibilisierung von Ärzten und Patienten und damit bestenfalls auch

zu einem verbesserten Meldeverhalten, wenn es um konkrete Vorkommnisse geht. Denn bei der raschen Erkennung und Bewertung von Medizinprodukterisiken sind wir vor allem auf belastbare Risikosignale aus der Praxis angewiesen. Dabei spielen Vorkommnismeldungen im Rahmen unseres Vigilanzsystems eine zentrale Rolle. Je früher, häufiger und detaillierter wir diese Meldungen beispielsweise von Ärzten oder Pflegekräften erhalten, desto früher können wir Risikosignale erkennen, bewerten und bei Bedarf Maßnahmen zum Schutz der Patientinnen und Patienten empfehlen. Hinzu kommt: Die komplexen Zusammenhänge im Gesundheitsbereich – und ganz besonders die Regelungen speziell im Bereich der Medizinprodukte – sind noch längst nicht allen Bürgerinnen und Bürgern geläufig. Eine verständliche Medizinprodukte-Berichterstattung, die alle Aspekte in den Blick nimmt und damit zu einer differenzierten Wahrnehmung in der Öffentlichkeit beiträgt, setzt aber auch eine ausreichend vertiefte journalistische Auseinandersetzung mit diesem Thema voraus. Dazu tragen wir mit der Beantwortung zahlreicher Presseanfragen, etlichen Pressegesprächen und vielen Interviews regelmäßig und gern bei.

**Bei welchen Themen kommen in den nächsten Jahren besondere Herausforderungen auf Sie zu?**

Wir müssen davon ausgehen, dass sich der Trend zunehmend komplexer Produkte bei immer kürzeren Entwicklungszeiten fortsetzt. Zukünftige Medizinprodukte werden mehr im Grenzbereich zwischen klassischer Medizintechnik und Arzneimitteln bzw. auch biologischen Anteilen liegen. Auch die Personalisierung von Medizinprodukten, also der individuelle Zuschnitt z.B. von medikamentösen Beschichtungen oder der Geometrie von Implantaten auf den Bedarf

des jeweiligen Patienten stellt einen sehr interessanten Zukunftstrend dar. Zusätzlich wird uns der boomende Bereich medizinischer Apps für Smartphones und Tablets in den nächsten Jahren intensiv beschäftigen. Vielen Entwicklern ist gar nicht klar, dass ihre App, die sie anderen im Netz zur Verfügung stellen oder verkaufen, in Wirklichkeit ein Medizinprodukt mit allen dazugehörigen Risiken und Verpflichtungen ist. In diesen und weiteren Bereichen sehen wir Herausforderungen für unsere Arbeit und werden uns weiter intensiv für die Sicherheit von Medizinprodukten engagieren.



# Patientenrisiken in der außerklinischen Beatmung minimieren

Das BfArM bringt Ergebnisse seiner Risikobewertung aktiv in Normungsgremien und medizinische Fachgesellschaften ein.

Befinden sich CE-gekennzeichnete Medizinprodukte in Verkehr, also z.B. in der Anwendung am Patienten, so ist das BfArM zuständig für die zentrale Erfassung, Auswertung und Bewertung von Vorkommismeldungen. Eine Vorkommismeldung durch Anwender und Hersteller muss entsprechend der gesetzlichen Vorgaben erfolgen, wenn ein möglicher Produktmangel zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes von Patienten oder Anwendern geführt hat oder z.B. in anderen Situationen dazu führen könnte.

## JÄHRLICH INSGESAMT ÜBER 8.000 RISIKOMELDUNGEN

Aufgabe des BfArM bei der Analyse und Bewertung dieser insgesamt jährlich über 8.000 Risikomeldun-

gen ist es jeweils u.a., festzustellen, ob ein unvertretbares Risiko vorliegt und welche korrektiven Maßnahmen bzgl. der zukünftigen Produkthanwendung geboten sind, bzw. ob die eigenverantwortlich vom Hersteller getroffenen korrektiven Maßnahmen (z.B. Änderungen an der Produktauslegung) angemessen und ausreichend sind.

## ZEHN MELDUNGEN SEIT 2009 IDENTIFIZIERT

Im Rahmen der Vorkommnisbewertung sind dem BfArM Ereignisse gemeldet worden, bei denen Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit Beatmung im außerklinischen Bereich zu Schaden gekommen sind. In der Datenbank des BfArM wurden zehn Meldungen seit 2009 identifiziert, bei



*BfArM im interdisziplinären Austausch mit Fachgesellschaft und Herstellern.*

denen es hier zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes oder zum Tod im Zusammenhang mit Beatmungsgeräten gekommen ist. Die

Ereignisse fanden u.a. im Pflegeheim, während eines Transportes oder bei den Patientinnen und Patienten zu Hause statt. Im Folgenden sollen zwei Ereignisse beispielhaft vorgestellt werden.

## **BFARM HAT TODESFÄLLE VERTIEFT UNTERSUCHT**

In einem der Fälle ist während einer Transportfahrt zur Wohnung ein 29-jähriger körperbehinderter Mann verstorben. Der Patient war bedingt durch seine Erkrankung (Muskeldystrophie) ganztätig auf ein Beatmungsgerät angewiesen. Der Patient wurde mit seinem Spezialrollstuhl in einem Kastenwagen transportiert. Gemäß den Ermittlungen der Polizei ist davon auszugehen, dass sich während der Fahrt die Steckverbindung zwischen Patientenschlauch und Gerät gelöst hat. Der Diskonnektierungsalarm des Beatmungsgerätes war jedoch durch den Fahrer nicht wahrgenommen worden. Laut Gebrauchsanweisung des Beatmungsgerätes muss im Fall einer erhöhten Lärmbelastung ein externer Alarm angeschossen werden. Das Beatmungsgerät war jedoch während der Transportfahrt ohne weitere Überwachungsgeräte oder Fernalarm betrieben worden.

## **FEHLENDE BEATMUNG**

In einem anderen Fall kam es in einem Pflegeheim zu zwei Vorfällen im Zusammenhang mit zwei beatmeten Patienten, 28 und 77 Jahre alt. Beide Patienten

befanden sich im gleichen Zimmer. Im Rahmen eines wöchentlichen Schlauchwechsels wurden die Patienten handbeatmet und nach Beendigung des Leckagetests wieder mit dem Beatmungsgerät verbunden. Die Pflegekraft hatte dann das Patientenzimmer verlassen und ca. 20 Minuten später bei beiden Patienten eine fehlende Beatmung festgestellt. Beide Patienten zeigten bei der Pulskontrolle keine Herzaktion mehr, sodass eine kardiopulmonale Reanimation durchgeführt wurde. Die Beatmungsgeräte wurden vom Hersteller untersucht.

## **KEINE FEHLFUNKTIONEN AN DEN GERÄTEN**

Es konnte keine Fehlfunktion an den Geräten festgestellt werden. Der Standby-Modus des betroffenen Gerätes wird durch das aktive Drücken einer bestimmten Tastenkombination durch den Anwender erreicht und auf dem Display in großer Schrift („Standby“ anstelle von Beatmungskurven) signalisiert. Die Logbücher wurden analysiert und festgestellt, dass die Geräte nach dem Austausch des Beatmungsschlauches und Beenden des Leckagetests nicht wieder von der „Standby“-Funktion in den Beatmungsmodus gestellt wurden. Die Beatmungsgeräte waren ohne weitere Überwachungsgeräte betrieben worden. Bei den dargestellten Fällen handelt es sich um Beispiele von entsprechend ihren Spezifikationen korrekt funktionierender Medizinprodukte. Trotz entsprechender Sicherheitssysteme, z.B. in Form von Alarmierungen, traten bei der Anwendung der Produkte schwerwiegende Zwischenfälle auf.

## **BFARM IN NORMUNGSGREMIEN AKTIV**

Durch die aktive Mitarbeit des BfArM in den technischen Normungsgremien konnten mögliche kon-



struktive Verbesserungen dieser Produkte in die Normung eingebracht werden. Die beschriebenen Fälle wurden außerdem interdisziplinär im Austausch mit der zuständigen Fachgesellschaft, der Deutschen Interdisziplinären Gesellschaft für Außerklinische Beatmung (DIGAB) und den involvierten Herstellern bewertet. Es ist davon auszugehen, dass die schwerwiegenden Folgen der Ereignisse vor allem durch eine bessere Schulung der Anwender und eine bessere Überwachung der Patienten zu vermeiden gewesen wären. Um aus dieser Praxiserfahrung heraus fall- und produktübergreifend insbesondere die Überwachungssituation der außerklinisch beatmeten Patientinnen und Patienten zu verbessern, wurden die Fälle aus dem BfArM in die Fachöffentlichkeit getragen und dort aktiv diskutiert.

### Vorkommnisse melden

Die sogenannten „Vorkommnismeldungen“ sind unerlässlich für die Arbeit des BfArM. Mit diesen Meldungen wird das BfArM z.B. von Ärztinnen und Ärzten über Sicherheitsprobleme mit Medizinprodukten informiert, die bereits auf dem Markt sind und bei denen ein Produktmangel als Ursache für einen Todesfall oder eine schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustandes eines Menschen vermutet wird. Das BfArM nimmt dann eine Risikobewertung vor. Wenn das BfArM aus Sicherheitsgründen eine

Änderung am Produkt oder an der korrektiven Maßnahme des Herstellers für notwendig hält, spricht es eine Empfehlung an den Hersteller und die Überwachungsbehörden der Bundesländer aus.

Verantwortliche nach § 5 des Medizinproduktegesetzes (Hersteller, Bevollmächtigte, Importeure) sowie Anwender, Betreiber und sonstige Inverkehrbringer finden alle wichtige Informationen und die Meldeformulare auf der Internetseite des BfArM: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)



# Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten

Die klinische Erforschung der Tiefen Hirnstimulation: Ein Beispiel für die hohen Anforderungen des BfArM an klinische Prüfungen.

Um die Sicherheit, Leistungsfähigkeit und Wirkung innovativer Medizinprodukte in der klinischen Anwendung nachzuweisen, sind trotz vielfältiger Möglichkeiten außerklinischer Tests, letztlich meist klinische Studien am Menschen notwendig. Zu den Aufgaben des BfArM gehört die Genehmigung dieser klinischen Prüfungen. Dabei prüft das BfArM, ob die gesetzlichen Voraussetzungen, insbesondere die technischen und wissenschaftlichen Aspekte, für die Durchführung der klinischen Studie erfüllt sind.

Ein Beispiel dafür ist die Technik der Tiefen Hirnstimulation (THS), die in den vergangenen Jahren vermehrt zur Behandlung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen zum Einsatz kommt. Dabei wird den Patientinnen und Patienten ein Medizinprodukt

implantiert. Dieses umgangssprachlich „Hirnschrittmacher“ genannte Medizinprodukt besteht hauptsächlich aus ein oder zwei Elektroden, die während einer stereotaktischen Operation in die betreffende Hirnregion implantiert werden, sowie aus einem Impulsgeber, der meist im Brustbereich implantiert wird. Die THS ist derzeit schon bei Bewegungsstörungen mit neurologischem Hintergrund (Parkinson, Tremor, Dystonie) als operative Therapie anerkannt. Auch für zahlreiche weitere ZNS-Krankheiten kommt die THS als vielversprechende Therapiealternative in Frage. Bereits bekannte Medizinprodukte zur THS können in neuen Zweckbestimmungen angewendet werden, etwa bei therapieresistenten Depressionen oder schweren Formen einer Sucht. Zugleich befinden sich durch den technischen Fortschritt bei Elek-



troden und Impulsgebern immer wieder neue Medizinprodukte zur THS in der Entwicklung.

## HOHE ANFORDERUNGEN DES BfArM

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des BfArM bewerten, ob der klinische Prüfplan dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. Die beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien sollen bei Studien zur THS die Indikation (z.B. therapieresistente Depression) detailliert abbilden und beschränken. Das BfArM achtet darauf, dass nur Patientinnen und Patienten für einen Einschluss in die Studie in Frage kommen, bei denen etablierte Therapien (z.B. Antidepressiva) keinen Erfolg zeigten oder explizit nicht in Frage kommen.

Darüber hinaus stehen das Studiendesign und die geplante statistische Auswertung der Endpunkte im Fokus, um die spätere Verwendbarkeit der im Rahmen der Studie gewonnenen Daten sicherzustellen. Bei der THS wird häufig ein sogenanntes „Cross-Over-Design“ verwendet. Dabei wird der Patient jeweils für eine gewisse Zeit mit ein- bzw. ausgeschaltetem Medizinprodukt beobachtet und die resultierenden Effekte auf die Erkrankung, ebenso wie unerwünschte Wirkungen (z.B. Verhaltensänderungen) erfasst. Im Prüfplan sind dazu die Kriterien und Verfahren für die spätere statistische Auswertung festzulegen. Um eine ausreichende wissenschaftliche Qualität der Daten sicherzustellen, muss der Prüfplan den Regeln der „Guten klinischen Praxis“ (GCP) entsprechen. Auch die sicherheitstechnische Unbedenklichkeit und biologische Sicherheit des THS-Systems sind gegenüber dem BfArM nachzuweisen. Dazu gehört, dass die verwendeten Materialien bio-verträglich sind, also nachweislich für den dauerhaften Verbleib

der implantierten Elektrode im Gehirngewebe geeignet. Die technischen Eigenschaften, bei Elektroden und Generator insbesondere die elektrischen Spezifikationen, müssen dem aktuellen Stand der Technik in Form z.B. internationaler technischer Normen entsprechen. Ebenso muss die Soft- und Firmware des Systems vom Sponsor vorab validiert worden sein. Auch die Gebrauchstauglichkeit der Prüfprodukte im jeweiligen Nutzungskontext muss belegt sein, um sicherzustellen, dass das System von Arzt und Patienten komplikationsarm im Alltag benutzt werden kann. Der Umfang der geforderten technischen Dokumentation kann im Einzelfall unterschiedlich sein. Bei sogenannten „Sprung-Innovationen“ erwartet das BfArM jedoch sehr viel ausführlichere Nachweise als bei bekannten und langjährig etablierten Materialien und Produkteigenschaften.

## NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNIS

Ein weiterer zentraler Bestandteil des Genehmigungsverfahrens ist die Bewertung der zu erwartenden Risiken, die von dem stereotaktischen Eingriff, von weiterführenden Untersuchungen während der Studie sowie dem Medizinprodukt selbst ausgehen, jeweils in Abwägung zu dem zu erwartenden Nutzen durch das neue Produkt oder die neue Anwendung. Der Sponsor hat sämtliche Risiken aufzulisten, zu bewerten und ein von ihm postuliertes positives Nutzen-Risiko-Verhältnis wissenschaftlich fundiert zu belegen. Erst nach Genehmigung durch das BfArM darf die klinische Prüfung in Deutschland begonnen werden. Während der gesamten Durchführung sind alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) an das BfArM zu melden und werden hinsichtlich des resultierenden Risikos bewertet, um notfalls die Prüfung aussetzen oder abbrechen zu können.



# Bundesopiumstelle

Versorgung sichern. Missbrauch verhindern.





# Sichere Versorgung mit Betäubungsmitteln

Mit dem neuen Betäubungsmittel-Rezept und dem elektronischen Abgabebeleg-Verfahren bringt die Bundesopiumstelle sichere Patientenversorgung und effiziente Verwaltung gleichermaßen voran.

Betäubungsmittel (BtM) wie Morphin, Fentanyl oder Methylphenidat sind wichtiger Bestandteil einer adäquaten Patientenversorgung und dürfen nur auf sogenannten BtM-Rezepten verschrieben werden. Insbesondere die Verbesserungen in der Schmerztherapie und Palliativmedizin haben zu einer Ausweitung der Verschreibung beigetragen. 2013 hat die Bundesopiumstelle mehr als 13 Millionen BtM-Rezepte an die verschreibenden Ärztinnen und Ärzte ausgegeben – Tendenz steigend.

Das war einer der Gründe für ein neues BtM-Rezept und die Modernisierung der Rezept-Bestellungen. Die alten Rezepte mussten einzeln in der Bundesopiumstelle mit einem individuellen Aufdruck versehen werden. Der Aufdruck erlaubte die Zuordnung zu den verschreibenden Ärztinnen und Ärzten.

Allein für diesen Kodier-Prozess wurden jährlich 5.500 Arbeitsstunden aufgebracht.

## NEUE SICHERHEITSANFORDERUNGEN

Die neuen, seit März 2013 verfügbaren Rezepte tragen eine deutlich sichtbare, fortlaufende, neun-stellige Rezeptnummer. Sie werden der Bundesopiumstelle in dieser Form von der Bundesdruckerei zur Verfügung gestellt. Die Zuordnung der BtM-Rezepte erfolgt jetzt ausschließlich über diese Nummer. Der Einsatz neuer Technik vereinfacht die Arbeitsabläufe in der Bundesopiumstelle deutlich. Die mehr als 400 täglichen Bestellungen werden jetzt innerhalb eines Tages bearbeitet. Damit wird die Versorgung der Patientinnen und Patienten jederzeit sichergestellt. Die neuen BtM-Rezepte wurden mit zusätzlichen Sicherheits-Merkmalen versehen, die in der Apo-



theke überprüft werden können. Unter UV-A-Licht verändert das gelbliche BtM-Rezept seine Farbe und die schwarz eingedruckte Rezeptnummer erscheint grünlich-fluoreszierend. Fälschungen sind damit leicht erkennbar. Die zu beschriftenden Felder wurden soweit wie möglich an das aktuelle „Normalrezept“ (Muster 16) angepasst, das vereinfacht die Handhabung in den Arztpraxen und Apotheken.

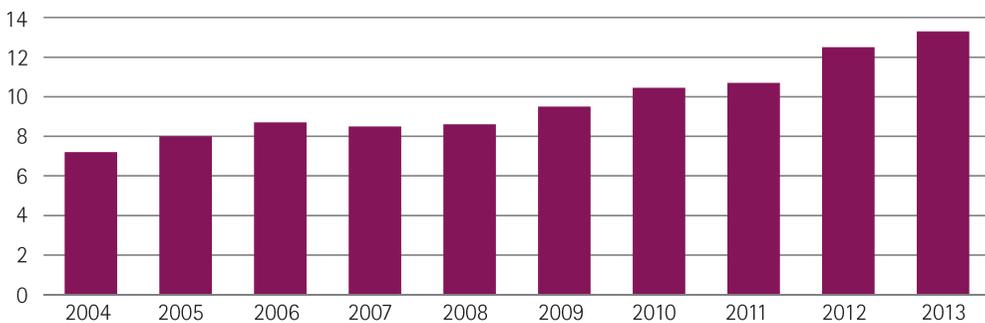
Weil Betäubungsmittel auch missbraucht werden, ist eine lückenlose Überwachung notwendig, die alle BtM-Bewegungen erfasst: vom Import der Rohstoffe bis zur Abgabe der Arzneimittel in der Apotheke. Das BtM-Rezept ist dabei ein wesentlicher Sicherheitsfaktor. Jederzeit ist nachvollziehbar, wie, wann und von wem BtM verschrieben und abgegeben wurden. Über die Datenbanken der Bundesopiumstelle kann jederzeit nachvollzogen werden, welcher Arzt welche Rezepte zur Verschreibung erhalten hat.

Zur Überwachung der BtM auf dem Weg vom Hersteller bis zur Apotheke dient das Abgabebeleg-Verfahren. Bereits vor Einführung der neuen Rezepte wurde dieses Verfahren vereinfacht. Bisher mussten die Großhändler nach jeder BtM-Lieferung an Apotheken einen Papierbeleg an die Bundesopiumstelle schicken, über sieben Millionen Belege im Jahr. Seit 2011 können die Belege auch elektronisch eingereicht werden. Eine enorme Erleichterung sowohl für die Händler als auch für die Bundesopiumstelle. Ende 2013 wurden bereits 85 % der Belege elektronisch vorgelegt. Für die 100 %ige Nutzung hat der Bundesrechnungshof ein Einsparvolumen im dreistelligen Millionenbereich für die Wirtschaft berechnet.



*Versorgung der Patientinnen und Patienten jederzeit sichergestellt.*

#### ANZAHL DER JÄHRLICH VERSENDETEN BETÄUBUNGSMITTEL-REZEPTE IN MILLIONEN



# Broschüre zur Palliativtherapie: Gesetze verständlich in die Praxis bringen

Dr. Peter Cremer-Schaeffer, Leiter der Bundesopiumstelle: "Wir wollen Ärztinnen und Ärzten praktische Hilfe bei der ambulanten Palliativversorgung an die Hand geben".

Mit der Herausgabe der Broschüre „Zum Umgang mit Betäubungsmitteln in der ambulanten Palliativversorgung“ hat die Bundesopiumstelle Neuland betreten.

## Wie kam es dazu?

Ende 2012 ist es zu einer bahnbrechenden Änderung des Betäubungsmittelgesetzes gekommen. Erstmals dürfen Ärzte Betäubungsmittel im Notfall schwerkranken Palliativpatienten zum späteren Gebrauch überlassen. Der Gesetzesänderung ging ein fast zweijähriger Diskussionsprozess voraus. Inhaltlich war man sich schnell einig. Alle Beteiligten hatten das gleiche Ziel: Die Patientenversorgung zu verbessern. In der rechtlichen Umsetzung wurde aber schnell klar, dass die gesetzlichen Regelungen für

Ärzte und Apotheker nicht unmittelbar verständlich sein würden. Hier sahen wir Handlungs-, also „Übersetzungs“-Bedarf.

## Wer sah den Handlungsbedarf?

Die Initiative ging von der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) und der Bundesopiumstelle aus. Durch unsere Beratung von Ärzten und Apothekern über unsere Telefon-Hotline hatten wir eine ziemlich genaue Vorstellung davon, welche Fragen am häufigsten aufkommen. Es war gemeinsames Ziel, den Akteurinnen und Akteuren vor Ort die Unsicherheit im Umgang mit Betäubungsmitteln zu nehmen, damit die neue Regelung ein Erfolg für die Patientinnen und Patienten wird. Die Bundesvereini-



Broschüre „Zum Umgang mit Betäubungsmitteln in der ambulanten Palliativversorgung“



”

*Wir agieren an der Schnittstelle zwischen Gesetzgeber und praktischer Anwendung. Deshalb haben wir eine ziemlich genaue Vorstellung davon, welche Fragen in der Praxis aufkommen.*

Dr. Peter Cremer-Schaeffer  
Leiter der Bundesopiumstelle



gung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) konnte schnell als Kooperationspartner gewonnen werden.

#### **Wie wurde die Broschüre erarbeitet?**

Schnell konnte eine Arbeitsgruppe aus Vertreterinnen und Vertretern der DGP, der ABDA und der Bundesopiumstelle gebildet werden. Unser Anliegen war es, nicht nur die aktuellen gesetzlichen Änderungen abzubilden. Wir wollten vielmehr eine Broschüre anbieten, die Antworten zu den am häufigsten gestellten Fragen zur Anwendung von Betäubungsmitteln in der Palliativmedizin gibt. Das fängt beim richtigen Ausfüllen eines BtM-Rezeptes an. Und geht hin bis zur Entsorgung oder Weiterverwendung nicht mehr gebrauchter Betäubungsmittel.

#### **Wer hat die Broschüre erhalten?**

Insgesamt haben wir 30.000 Broschüren drucken lassen. Die Bundesopiumstelle hat alleine 20.000 Exemplare zusammen mit BtM-Rezepten an Ärztinnen und Ärzte verschickt. Bei der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin gingen auch nach der Versand-

aktion weitere Bestellungen ein, sodass ein Nachdruck weiterer Broschüren erfolgte.

#### **Wie waren die Rückmeldungen?**

Die Rückmeldungen waren durchweg positiv. Anfragen von Apothekerkammern oder gar Außendienstmitarbeiterinnen und Außendienstmitarbeitern der pharmazeutischen Industrie zeigten, dass man an der Verbreitung der Informationen sehr interessiert ist.

#### **Wird es solche Projekte wieder geben?**

Unser Anliegen im BfArM ist es, auch aktiver Übersetzer der gesetzlichen Regelungen zu sein. Wir agieren an der Schnittstelle zwischen Gesetzgeber und praktischer Anwendung und kennen daher die Nöte der Patienten, Ärzte und Apotheker. Für den Bereich der Substitutionstherapie von Opiatabhängigen können wir uns eine ähnliche Broschüre vorstellen. Gleiches gilt für den Rettungsdienst, in dem sich die Berufsbilder in den letzten Jahrzehnten deutlich verändert haben.



## Wissenschaftliche Neubewertung der Opioiden Tilidin und Tramadol

Nach Hinweisen auf Missbrauch von Tilidin und Tramadol gab die Bundesopiumstelle den Anstoß zur Neubewertung – und damit wichtige Impulse für mehr Sicherheit der Patientinnen und Patienten.

In den vergangenen Jahren gab es wiederholt Hinweise auf einen regional begrenzten Missbrauch der Wirkstoffe in größerem Ausmaß. Für Tilidin/Naloxon betraf das vor allem den Großraum Berlin; für Tramadol kamen die Meldungen aus dem Ausland. Die Bundesopiumstelle gab den Anstoß, die Missbrauchssituation von Tramadol und Tilidin/Naloxon in Deutschland neu zu bewerten und brachte das Thema in den Sachverständigenausschuss für Betäubungsmittel ein. Ziel war es, die betäubungsmittelrechtliche Einstufung der beiden Stoffe zu überprüfen. Der Ausschuss ist beim BfArM angesiedelt und berät die Bundesregierung u.a. zur Einstufung von Stoffen in den Anlagen des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG). Die Opioiden Tilidin und Tramadol werden in Deutsch-

land als Standardtherapie der WHO Stufe zwei in der Schmerztherapie eingesetzt. Für Tramadol gilt dies weltweit. Tilidin unterliegt als Stoff der Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) den BtM-rechtlichen Regelungen und kann nur auf einem speziellen BtM-Rezept verschrieben werden. Tilidinhaltige Arzneimittel, die gleichzeitig den Stoff Naloxon enthalten, waren bis zum 1.1.2013 von den BtM-rechtlichen Regelungen ausgenommen und konnten auf einem „Normalrezept“ verschrieben werden. Naloxon verhindert zuverlässig den intravenösen Missbrauch von Tilidin. Bei Missbrauch der Wirkstoffkombination durch intravenöse Injektion würden umgehend starke Entzugsserscheinungen auftreten. Im Sachverständigenausschuss wurde eine Ar-



beitsgruppe aus Mitgliedern des Ausschusses und Vertretern der Bundesopiumstelle, jeweils mit besonderer Expertise im Bereich der Schmerzmittelversorgung gebildet.

## DATEN KRITISCH GEPRÜFT

In einem sechsmonatigen Prozess wurden alle verfügbaren Daten zu den beiden Wirkstoffen zusammengetragen und wissenschaftlich bewertet. Das BfArM brachte Daten aus dem Monitoring-System zum Missbrauch von Tilidin/Naloxon und die Verdachtsmeldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den Prozess ein.

Die Auswertung der Daten führte unter Einbeziehung der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur zu einer differenzierten Beurteilung der beiden Opiode. Beide Stoffe haben im Vergleich zu starken Opioiden ein relativ geringes Missbrauchspotential. Die Missbrauchsgefahr für Tilidin/Naloxon-Tropfen liegt deutlich höher als die für Tramadol-Tropfen. Für retardierte Darreichungsformen, also Tabletten oder Kapseln, die den Wirkstoff Tilidin über mehrere Stunden kontinuierlich freisetzen, besteht ein geringes Missbrauchsrisiko.

## EMPFEHLUNG UMGESETZT

Auf Grundlage der Ergebnisse empfahl der Sachverständigenausschuss für Betäubungsmittel der Bundesregierung die vollständige Unterstellung aller schnell freisetzenden Tilidin/Naloxon-haltigen Darreichungsformen unter die betäubungsmittelrechtlichen Regelungen. Die Bundesregierung setzte die Empfehlung unverändert um. Seit 1.1.2013 müssen Tilidin/Naloxon-Tropfen auf einem BtM-Rezept verschrieben werden. Es wird mit einem Rückgang der

missbräuchlichen Verwendung dieser Tropfen gerechnet. Die Bestimmungen für Tramadol blieben unverändert. Es handelt sich somit bei Tramadol nicht um ein Betäubungsmittel im Sinne des BtMG. Diese Entscheidung ist weltweit begrüßt worden. In vielen Ländern stellt Tramadol das stärkste verfügbare Schmerzmittel in der ambulanten Therapie dar. Auch aufgrund der internationalen Bedeutung wurde zur Problematik eine Publikation (Radbruch L. et al.) erstellt, die im Juli 2013 in der Fachzeitschrift „Substance Abuse“ veröffentlicht wurde.



*Bundesopiumstelle gibt Anstoß für Neubewertung.*



# Forschung

Wissen schaffen. Gesundheit gestalten.



# Das BfArM schärft sein Forschungsprofil

Prof. Dr. Julia Stingl, Leiterin der Abteilung Forschung, über die Aufgaben und Ziele der BfArM-Forschung.

**Sie waren bereits langjährig als Universitätsprofessorin für klinische Pharmakologie an der Universität Ulm tätig. Was reizt Sie am Aufbau einer neuen Forschungsabteilung im BfArM?**

Als Bundesinstitut beschäftigt sich das BfArM mit der Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln für Patientinnen und Patienten. Damit sehe ich als klinische Pharmakologin die Forschung zu individuellen Unterschieden der Wirksamkeit oder Nebenwirkungen hier sehr gut angesiedelt. Ich halte es für enorm wichtig, dass es unabhängige klinische Forschung zu bisher wenig oder gar nicht untersuchten Fragen der Arzneimitteltherapie in Deutschland gibt.

Wir haben beim BfArM beste Voraussetzungen, multizentrische und gebietsübergreifende klinische Forschung durchzuführen. Unsere Forschung schließt direkt an die Arzneimittelentwicklung an. Wenn ein Arzneimittel als wirksam und sicher zugelassen wurde, heißt das nicht, dass seine Wirkung bei allen Patientinnen und Patienten zu jedem Zeitpunkt vorhersagbar auftritt. Daher ist das Verständnis, welche individuellen Besonderheiten zu Unterschieden in Wirkung und Sicherheit führen, von großer Bedeutung für die Regulierung und Überwachung von Arzneimitteln. Diesen Themen der individualisierten Pharmakotherapie widmet sich die Abteilung For-

schung. Individuelle genetische Besonderheiten, die z.B. für Unterschiede im Arzneimittelstoffwechsel und -abbau ursächlich sind, untersucht die Pharmakogenetik. Auf diesem Gebiet forsche ich seit über zehn Jahren. Wir sind heute in der Lage, das komplette Genom zu untersuchen. Damit versuchen wir, einerseits besondere Arzneimittelwirkungen, wie z.B. seltene Nebenwirkungen, zu verstehen. Andererseits lernen wir auch mehr über die Mechanismen der Krankheitsentstehung. Dies sind Fragen von öffentlichem Interesse. Als Bundesinstitut möchten wir zu Fragen forschen, die die Bürgerinnen und Bürger unmittelbar betreffen.

**Was sind die weiteren Forschungsschwerpunkte der Abteilung und wie soll das wissenschaftliche Profil des BfArM geschärft werden?**

Die Schwerpunkte liegen auf Gebieten, in denen durch die regulatorischen Aufgaben im BfArM wissenschaftliche Expertise vorhanden ist. Für international kompetitive Forschung ist eine Konzentration auf inhaltliche Schwerpunkte Voraussetzung. Zusammen mit dem wissenschaftlichen Beirat wurden deswegen Forschungsschwerpunkte festgelegt. Strukturell wird dies durch die Etablierung mehrerer neuer Forschungsgruppen, die von ausgewiesenen Expertinnen und Experten geleitet werden, umge-



”

*Als Bundesinstitut möchten wir zu Fragen forschen, die die Bürgerinnen und Bürger unmittelbar betreffen.*

Prof. Dr. Julia Stingl  
Leiterin der Abteilung Forschung



setzt. Neben der klinischen Forschung, der sich meine Forschungsgruppe widmet, ist außerdem Forschung auf dem Gebiet der Epidemiologie zur Sicherheit und Verwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten in der Bevölkerung wichtig. Hierzu werden zusätzlich noch zwei weitere Professuren (W2) zu den Themen Pharmakoepidemiologie und Klinische Implantatsicherheit in gemeinsamer Berufung mit der Universität Bonn erfolgen. Bereits in der Vergangenheit wurden am BfArM Forschungsgruppen zur Neuropsychopharmakologie und Biostatistik sowie zur Medizinproduktesicherheit in enger Anlehnung an die Arbeit in der Abteilung Medizinprodukte etabliert. Diese Schwerpunktbildung mit klarem wissenschaftlichem Profil unterstützt die wissenschaftliche Expertise des BfArM in seinen regulatorischen Kernkompetenzen als Ressortforschungseinrichtung.

**Welche Ziele haben Sie sich als Nächstes gesetzt?**

Zunächst einmal steht für mich der Aufbau der Forschungsabteilung im Vordergrund. Dazu gehört es, im BfArM auch ein akademisches Forscherumfeld

weiterzuentwickeln, das international anerkannte Forschung zu den gewählten Schwerpunkten ermöglicht. Dies tun wir auch durch enge Kooperation mit der Universität Bonn. Die mit mir neu ins BfArM gekommenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler leisten hier ebenfalls sehr viel Aufbauarbeit und setzen auf die vorhandenen Strukturen auf. Derzeit setze ich auch einen Schwerpunkt in gute Kooperationen und die Entwicklung neuer Projekte, insbesondere die Einwerbung externer Drittmittel und Verbundforschungsprojekte, die unsere Forschung am Standort und europaweit bekannt machen und vernetzen. Auch die internationale Vernetzung des BfArM mit anderen Regulierungsbehörden und Forschungseinrichtungen ist für die inhaltliche Arbeit als wichtiges Alleinstellungsmerkmal sehr förderlich. Man kennt und schätzt das BfArM weltweit.



# Pharmakogenomik, individualisierte Arzneimitteltherapie und neue Therapiekonzepte

Das Forschungsgebiet soll patientenindividuelle Behandlungskonzepte ermöglichen und die Verbesserung der Patientensicherheit bei der Arzneimitteltherapie voranbringen.

Das Forschungsgebiet Pharmakogenomik und individualisierte Arzneimitteltherapie beschäftigt sich mit genetisch verursachter Variabilität von Arzneimittelwirkungen. Im Fokus der Forschung stehen molekulare, präklinische und klinische Fragestellungen einer patientenindividualisierten Pharmakotherapie. Ziel ist es, Ursachen individueller Unterschiede erwünschter und unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) sowie Arzneimittelwechselwirkungen herauszufinden. Die Ergebnisse sollen patientenindividuelle Behandlungskonzepte ermöglichen und zur Verbesserung der Patientensicherheit bei der Arzneimitteltherapie beitragen. Dieses Gebiet ist durch die von der Abteilungsleiterin geleiteten und zum Teil von der Universität Ulm transferierten Projekte überwiegend drittmittelfinanziert. Neu begonnene oder

weitergeführte Projekte werden im Folgenden kurz vorgestellt. Die pharmakogenomische Forschung ist in nationale und internationale klinische Forschungsprojekte und Kooperationen eingebunden.

## PHARMAKOGENOMISCHE BIOMARKER BEI KREBSTHERAPIE

Im von der Wilhelm Sander Stiftung (DERMATOXYGEN Nr. 2008.017.2) geförderten Projekt Dermatoxygen wird die von den EGF-Rezeptor-Hemmstoffen induzierte Hauttoxizität als Nebenwirkung der Therapie untersucht. Uns interessiert, ob die Stärke der Hautreaktion durch genetische Biomarker beim einzelnen Patienten vorhergesagt werden kann. Hierzu wird Biomaterial auf genetische Varianten im EGF-Rezeptor mittels Sequenzierung (Next Gene-



ration Sequencing) untersucht. Dadurch kann man molekulare Grundlagen der Hauttoxizität besser verstehen und die Schwere dieser Hautreaktion mit prognostischen Daten korrelieren. Eine frühe Vorhersage, ob eine Patientin oder ein Patient mit einem starken oder schwachen Hautausschlag reagieren wird, könnte auch eine Aussage zur Therapiewirksamkeit und damit eine rechtzeitige individuelle Therapieanpassung ermöglichen.

### PHARMAKOGENOMISCHE BIOMARKER DER WIRKSAMKEIT ANTIDEPRESSIVER THERAPIEN

Im Rahmen des ERA-Net Neuron vom BMBF geförderten Projektes zur Untersuchung von Biomarkern für das Ansprechen auf Antidepressiva (01EW1108: ERA-Net Neuron 2011–2014: Pharmacogenomics of antidepressant drug response, PADRE) werden am Zellmodell genomische Unterschiede in Bezug auf proliferative bzw. zelltoxische Arzneimittelwirkungen von Psychopharmaka untersucht. Solche genetischen Biomarker könnten dazu dienen, das Therapieansprechen bei Depression individuell besser vorherzusagen und häufige Therapiewechsel zu vermeiden.

### INDIVIDUELLE PRÄVENTION VON DARMKREBS

Im Rahmen eines von der Deutschen Krebshilfe geförderten Projektes wird die Rolle der regelmäßigen Einnahme grünen Tees auf die Entstehung von Darmkrebs untersucht. In einem Teilprojekt dieser großen multizentrischen Studie zur Prävention Kolorektaler Karzinome mittels Grüntee-Extrakt (Minimizing the Risk of Metachronous Adenomas of the Colorectum with Green Tea Extract, M.I.R.A.C.L.E) untersuchen wir anhand von Biomaterial gesunder Probanden,

inwieweit sich regelmäßige Einnahme von Grüntee-Extrakt in genetischen Expressionsmustern auswirkt.

### PHARMAKOGENETIK IN DER THERAPIE DES TYP-2-DIABETES

Das europaweit von der „Innovative Medicines Initiative“ (IMI) geförderte Forschungskonsortium DIRECT untersucht den Einfluss genetischer Variationen auf die Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus. In unserem Teilprojekt dieser europäischen Studie werden Diabetespatienten eines klinischen Verlaufsregisters genetisch untersucht. Ziel ist, genetische Biomarker für die Entwicklung von Intoleranz und die Wirkung oraler Antidiabetika zu finden, um diese in einer Genotyp-basierten Therapie einzusetzen und Sicherheit sowie Effizienz zu verbessern.

”  
Forschungsergebnisse sollen individuelle Behandlungskonzepte ermöglichen.

### INDIVIDUALISIERTE THERAPIE MIT ANTIKOAGULANTIEN

In einem Projekt zur Versorgungsforschung wollen wir untersuchen, ob Arzneimittelsicherheit bei älteren Patientinnen und Patienten durch eine individuelle Risikoaufklärung inklusive pharmakogenetischem Test verbesserbar ist. Hier werden wir vergleichen, wie sich individuelle Informationen zu Arzneimittelnebenwirkungen von einer Standardinformation in Bezug auf die Therapiesicherheit bei Antikoagulantien auswirken. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung fördert das Projekt mit insgesamt über 750.000 Euro.



# Forschung am BfArM – ein Zusammenspiel modernster Methoden

Translationale Ausrichtung: Die Forschung am BfArM führt wissenschaftliche Disziplinen zusammen und verknüpft moderne Methoden aus klinischen, experimentellen und theoretischen Fächern.

## PHARMAKOGENOMIK

Im Fokus der Pharmakogenomik steht die genetische Analyse. Hierbei sind DNA-Sequenzierung, Bestimmung genetischer Variationen sowie Untersuchung der Genexpression auf genomweiter Ebene oder von einzelnen Genen zentrale Bestandteile. Die Laboratorien des BfArM sind hierfür mit hochmodernen Geräten ausgestattet. Als Beispiel ist das Next-Generation Sequencing zu nennen. Neben der Echtzeit-PCR, die als Standardmethode für die Bestimmung bekannter genetischer Variationen dient, können mit dieser Methode am BfArM mittels DNA-Sequenzierung neue genetische Variationen aufgeklärt werden. Wichtiger Aspekt der Pharmakogenomik ist die Korrelation genetischer Daten mit

dem Effekt der Pharmakotherapie. Hierzu werden pharmakologisch-klinische Daten und pharmakokinetische Kenngrößen ermittelt und ausgewertet sowie In-vitro-Experimente durchgeführt, die einen Arzneimittel Effekt beschreiben. Nur durch Kombination dieser beiden methodischen Teile lassen sich die Ziele der Pharmakogenomik, nämlich das Aufspüren therapierelevanter genetischer Variation und die Implementierung neuer Biomarker in die klinische Praxis bringen und somit insgesamt eine Erhöhung der Patientensicherheit erreichen.

## GENETISCHE BIOINFORMATIK

Die genetische Bioinformatik ist Bestandteil der Pharmakogenomik. Für die Analyse von Genom- und



Transkriptomdaten der Hochdurchsatzmethoden stellt sie mathematische Modelle, Algorithmen und Software zur Verfügung. In den Laboratorien des BfArM generierte Mikroarray- und Sequenzierdaten werden mittels neuester bioinformatischer Methoden ausgewertet und mit Endpunkten pharmakologischer Wirkung, die aus Dosis-Wirkungskurven oder aus Daten von Hirnperfusionsmessungen funktioneller Bildgebung abgeleitet werden können, korreliert. Um DNA-Sequenzdaten zu analysieren, werden komplexe mathematisch-stochastische Verfahren wie Hidden-Markov-Modelle verwendet. Einsatz und Weiterentwicklung von Methoden der Graphentheorie ermöglichen es, Signaltransduktions- und Gen-Regulationsnetzwerke funktionell zu charakterisieren. Ziel ist die Entdeckung neuer Biomarker oder die Identifizierung und Modellierung pharmakogenetischer Mechanismen. Die Bioinformatik entwickelt auch Datenbanken zur Speicherung und Integration molekularer, epidemiologischer und klinischer Daten und verknüpft diese mit Informationen aus großen öffentlichen Datenbanken.

## NEURONALE BILDGEBUNG

Die Neuronale Bildgebung ermöglicht genetische Ursachen von strukturellen und funktionellen Unterschieden im Gehirn, die in Kognitionsprozesse und Emotionsempfinden involviert sind, im Menschen nicht-invasiv zu untersuchen. Ziel ist es, interindividuelle Unterschiede der Hirnperfusion zu identifizieren, die zukünftig als Biomarker für das Therapieansprechen von Neuropsychopharmaka oder für unerwünschte neuropsychiatrische Arzneimittelwirkungen dienen könnten. Dafür werden in der genomischen Bildgebung zunächst genetische Unterschiede in Hirnstrukturen in der Ruhehirnperfusi-

on charakterisiert. Darauf aufbauend werden in der pharmakologischen Bildgebung Einflüsse von verschiedenen Arzneimitteln und die Korrelation mit dem Therapieansprechen untersucht. Die Bildgebungstechnik erfolgt in Kooperation mit den Universitäten Bonn und Ulm.



*Ziel ist die Erhöhung  
der Patientensicherheit.*

## INNOVATIVE STUDIENDESIGNS

Im Rahmen verschiedener Forschungsprojekte werden innovative Studiendesigns und statistische Auswertungsstrategien entwickelt und bewertet. Dabei werden die drei folgenden Problemfelder untersucht:

1. Optimale Auswertungsstrategien für Dosisfindungsstudien für neue Arzneimittel im Vergleich zu einem Standardpräparat.
2. Innovative Studiendesigns und studienübergreifende statistische Auswertungen zur Arzneimittel-Wirksamkeit und Sicherheit für kleine Studienpopulationen (z.B. bei seltenen Erkrankungen oder Kindern) und die Ermittlung einer optimalen Dosis hierfür.
3. Valide und effiziente Auswertungsstrategien zur Auswertung klinischer Studien mit mangelnder Therapietreue zur Schätzung und zum Vergleich der Wirksamkeit sowohl im idealen Fall der korrekten Medikamenteneinnahme aller Patientinnen und Patienten und als auch im realen Fall tatsächlicher Therapietreue unter Berücksichtigung aller vorhandenen Wirksamkeitsdaten vor und nach Therapieabbruch.



# Neuropsychopharmakologie – Forschung für zukünftige Herausforderungen

Forschungsgruppe nimmt Entwicklung bei Demenzerkrankungen in den Blick.

Prävalenz und Inzidenz neurodegenerativer Erkrankungen sind stetig steigend. Etwa 1,4 Millionen Menschen in Deutschland leiden bereits heute an einer Demenz, für das Jahr 2030 gehen Schätzungen von 2,2 Millionen Demenzpatienten aus. Diese Entwicklung stellt konkrete Anforderungen sowohl an eine frühzeitige Diagnostik wie auch eine effiziente Pharmakotherapie. Daneben spielen auch die Schizophrenie und die Epilepsie als Krankheitsentitäten eine gravierende medizinische und gesundheitsökonomische Rolle. Insofern befasst sich die BfArM-Forschungsgruppe „Neuropsychopharmakologie“ schwerpunktmäßig mit den Auswirkungen von Neuropsychopharmaka auf die zentrale Rhythmik. Die Untersuchungen erfolgen bei Maus- und Rattenmodellen der Alzheimer Demenz, der Schizophrenie und der medialen Temporallappenepi-

lepsie (mTLE). Neben molekularbiologischen und proteinbiochemischen Verfahren liegt der methodologische Schwerpunkt im Bereich der systemischen Elektrophysiologie. Hierzu werden die in vivo Verfahren der Computer-gesteuerten 3D-Stereotaxie, der implantierbaren Video-EEG-Radiotelemetrie und der Messung ereigniskorrelierter Potentiale (ERPs) sowie das In-vitro-Verfahren der Multi-Electrode Arrays (MEAs) angewandt.

## FRÜHERKENNUNG ALZHEIMER-DEMENZ

Im Projekt „Veränderungen der zentralen Rhythmik als diagnostischer Marker in der Früherkennung der Alzheimer-Demenz“ werden mittels radiotelemetrischer EEG-Ableitungen in Alzheimer-Mausmodellen Zeit-Frequenz-analytische Untersuchungen durchgeführt, welche Informationen über alters- und



kognitionsspezifische Frequenzaktivitäten liefern. Es gibt erste Hinweise, dass sich Alterationen im Zeit-Frequenzmuster als pathognomonisch für die Alzheimer-Demenz erweisen könnten und so den Krankheitsprozess sichtbar machen, lange bevor Patientinnen und Patienten klinisch auffällig werden oder bildgebende Verfahren strukturelle Hinweise liefern. Die Ergebnisse zeigen, dass spezifische Kandidatengene einen großen Einfluss auf Zeit-Frequenzmuster, z.B. im hippocampalen Theta-Band des EEG ausüben und in Mausmodellen der Alzheimer-Demenz verändert sind.

## SCHIZOPHRENIE

Ein weiteres Projekt befasst sich mit Störungen der akustischen Informationsprozessierung bei der Schizophrenie und ihrer therapeutischen Beeinflussung. Störungen der akustischen Informationsverarbeitung sind ein zentrales Phänomen der Schizophrenie und Ausdruck eines sogenannten Sensory-Gating Defizits. Mittels akustisch-evozierter Potentiale (AEPs) und radiotelemetrischen EEG-Aufnahmen wird, auch unter Zuhilfenahme von Schizophreniemodellen der Maus, die regelhafte „Sprache“ der verschiedenen an der akustischen Informationsverarbeitung beteiligten Hirnareale untersucht sowie ihre „Kommunikationsstörungen“ bei der Schizophrenie.

Mittels osmotischer Pumpen erfolgt eine Langzeitapplikation verschiedener Neuroleptika, welche es ermöglicht, die unmittelbare Wirkungsweise dieser Arzneimittel auf einzelne Hirnareale zu studieren. Auf diese Weise lassen sich in Zukunft bereits in präklinischen Untersuchungen durch elektrophysiologische Tiefenableitungen im ZNS zielführende in-

novative Arzneimittel für die Schizophrenietherapie frühzeitig erkennen.

## WIRKUNGSPROFIL VON ANTIEPILEPTIKA

Die mediale Temporallappenepilepsie (mTLE) ist mit 40 % eine der häufigsten Epilepsieentitäten. Im Projekt „Wirkungsprofil von Antiepileptika in der Therapie der medialen Temporallappenepilepsie“ wird das sogenannte Pilokarpin-Modell der mTLE bei der Ratte zur Untersuchung der Wirkweise eines Standardantiepileptikum, z.B. Valproat, gegen Bromid untersucht. Bromid hat sich vor allem bei therapierefraktären Epilepsien des Kleinkindes- und Kindesalters in vielen Fällen als ultima ratio erwiesen. Dennoch ist das pharmakodynamische und pharmakokinetische Profil nur unzureichend bekannt. Wirksamkeitsdaten zu Bromid und Valproat werden mittels Applikation in mTLE-Ratten und anschließender radiotelemetrischer EEG-Messungen sowie Anfallsanalyse erhoben. Ergänzt wird dies durch pharmakokinetische Studien in unterschiedlichen Alterskategorien, da das Nebenwirkungsprofil des Bromids eine deutliche Altersabhängigkeit zeigt.

Die Arbeitsgruppe „Neuropsychopharmakologie“ kooperiert mit dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE, Bonn), der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Köln, dem Institut für Physiologie der Universität Rostock, dem Institut für Molekulare Psychiatrie (Life&Brain, Bonn) sowie der Molekularen Hörphysiologie der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Tübingen.



# Aufgabenbegleitende Arzneimittelforschung

Zielführende Verbindung zwischen regulatorischer Arbeit und aufgabenbegleitender Forschung.

Eigene regulatorische Arzneimittelforschung ist für die Aufgabenerledigung des BfArM besonders wichtig, denn der wissenschaftliche Fortschritt und innovative Entwicklungen bei Arzneimitteln bedingen immer neue Herausforderungen bei der Abwehr von Gesundheitsgefahren. Das BfArM muss deswegen bei möglichen neuen Risiken auch vorausschauend entscheiden können. Im Zentrum der Forschungstätigkeit des BfArM stehen daher auch verschiedene aktuelle und sicherheitsrelevante Fragestellungen sowie regulatorische Arbeiten. Dies schließt die Entwicklung von regulatorischen und wissenschaftlichen Standards und Normen mit ein. Die Verbindung dieser regulatorischen Probleme mit den Forschungsaufgaben bei der aufgabenbegleitenden Forschung des BfArM erfordert den Dialog zwischen allen Abteilungen und die Integration der Erfahrungen aller wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und

Mitarbeiter aus den verschiedenen Aufgabengebieten des BfArM. Eine weitere wichtige Voraussetzung dafür ist auch die aktive Forschungstätigkeit und wissenschaftliche Weiterqualifikation aller am BfArM tätigen wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, da dies zur Vertiefung und Weiterentwicklung der regulatorischen Expertise des Instituts beiträgt. Die strukturellen Voraussetzungen dafür und für die Bearbeitung solcher wissenschaftlicher Fragestellungen auf dem Gebiet der Pharmakoepidemiologie und anderer aktuell und regulatorisch relevanter Themen wurden geschaffen.

## PHARMAKOEPIDEMIOLOGIE

Das Forschungsgebiet der Pharmakoepidemiologie wendet Methoden sowie Erkenntnisse aus der Epidemiologie an und überträgt diese auf Fragestellungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit. Das Alleinstel-



lungmerkmal des BfArM ist seine wissenschaftliche Expertise hinsichtlich des bundesweiten Meldesystems unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Durch die Verbindung von wissenschaftlichen Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung mit Daten aus der breiten klinischen Anwendung können mögliche Arzneimittelrisiken besser identifiziert, bewertet und abgewehrt werden. Es können so Patientengruppen mit besonderen Risikoprofilen für die Arzneimitteltherapie identifiziert werden, die in Zukunft vermehrte Aufmerksamkeit oder eine individuelle Therapie benötigen.

### SPEZIELLE INDIKATIONEN

Die bereits im BfArM bestehenden Projektgruppen aktiver und aktuell wichtiger regulatorischer Forschung wurden in die neue Abteilungsstruktur integriert und setzten ihre Arbeit fort (vgl. Tabelle).

Nanopartikuläre Eisenpräparate
P53 Pathway und Genotox
DPP-Inhibitoren in Fett- und Glattmuskelzellen
CD66b Phagozytose
Sulfonylharnstoffe und Prä-Adipozyten
Verträglichkeitsstudie Macrogolsalbe
Arzneipflanzen-Datenanalysen
Mitochondriale Toxizität
hERG Kanäle
Bestrahlung von Granulozyten
Interaktion der Primärverpackung
Chemokine und Adipozyten

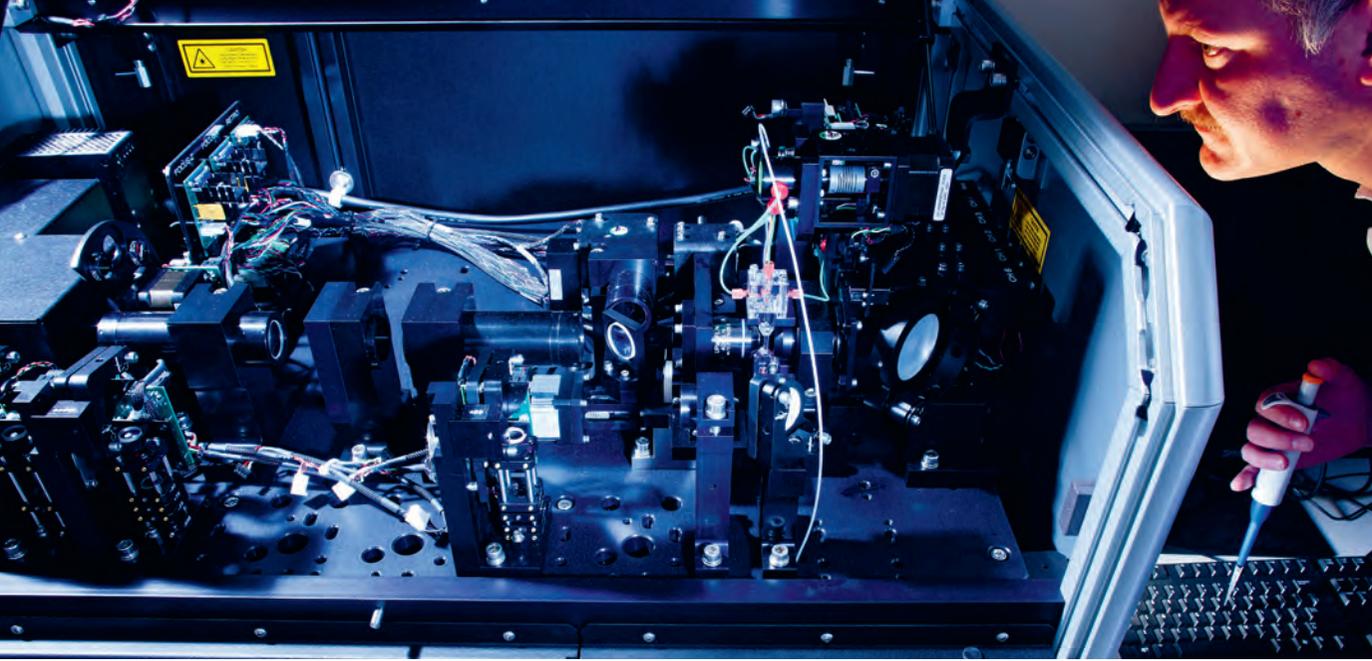
Diese Projekte bieten alle Voraussetzungen, die erworbenen wissenschaftlichen Expertisen und Projektideen zukünftig im Rahmen der neuen Forschungsschwerpunkte einzubringen.

### ZUSAMMENARBEIT MIT DER UNIVERSITÄT BONN

Darüber hinaus wird aktive Forschungstätigkeit und wissenschaftliche Weiterqualifikation aller im BfArM tätigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter weiterhin gefördert werden. Dafür wurde zunächst die bereits bestehende Zusammenarbeit mit der Universität Bonn deutlich intensiviert. Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des BfArM können die weiterbildenden Master-Studiengänge „Drug Regulatory Affairs“ oder „Klinische Medizintechnik“ absolvieren. Es besteht zudem die Möglichkeit, sich über Promotionsprojekte oder Teilnahme an wissenschaftlichen Forschungsprojekten weiter zu qualifizieren und es werden Beratungen zur Studien- und Forschungsprojektplanung einschließlich der Drittmittelinwerbung angeboten, ebenso biostatistische Beratung und Weiterbildung. Nicht zuletzt werden auch wissenschaftliche Symposien von der Abteilung Forschung organisiert. Das BfArM hat somit in vollem Umfang die notwendigen Voraussetzungen geschaffen, sich auf allen Ebenen wissenschaftlicher Forschung konkurrenzfähig zu engagieren.



*Patientengruppen mit besonderen Risikoprofilen identifizieren.*



# Forschung für die sichere Anwendung von Medizinprodukten

Die Forschungsgruppe „Medizinprodukte“ greift wissenschaftliche Fragestellungen auf und macht Ergebnisse für die regulatorische Arbeit des BfArM nutzbar.

Die interdisziplinäre Forschungsgruppe „Medizinprodukte“ nimmt wissenschaftliche Fragestellungen in den Blick, die aus regulatorischen Aufgaben des BfArM im Bereich der Medizinprodukte erwachsen. Diese Aufgaben umfassen u.a. die Genehmigung von Anträgen zur Durchführung klinischer Prüfungen mit meist neuen, innovativen Medizinprodukten, sowie die zentrale Erfassung, Analyse und Bewertung von Risikomeldungen zu im Verkehr befindlichen Produkten. Hieraus ergeben sich wissenschaftliche Fragestellungen, die sich sowohl auf konkrete Risiken bei der Medizinprodukteanwendung beziehen, als auch übergeordnete Aspekte der Risikoidentifizierung, -bewertung und -minimierung adressieren. Aufgabe der Forschungsgruppe ist es, entsprechende Fragestellungen in enger Anbindung an die Abtei-

lung „Medizinprodukte“ zu untersuchen. Über die Entwicklung und Publikation wissenschaftlicher Erkenntnisse hinaus ist auch die Nutzbarmachung der Ergebnisse für die regulatorische Arbeit der Abteilung „Medizinprodukte“ ein wichtiges Ziel. Die Forschungsgruppe unter der Leitung von Dr. Wolfgang Lauer, gleichzeitig Abteilungsleiter „Medizinprodukte“, beschäftigt sich derzeit vor allem mit zwei wissenschaftlichen Themenschwerpunkten:

## DATENBANKGESTÜTZTE RISIKO-IDENTIFIKATION UND -BEWERTUNG

Das BfArM erhält aus verschiedenen Quellen Risikoinformationen zu Medizinprodukten. In klinischen Prüfungen sind Prüfer und Sponsoren gesetzlich verpflichtet, „schwerwiegende unerwünschte Er-



eignisse" (serious adverse events, SAE) zu melden. Auch bei Produkten mit CE-Kennzeichnung bestehen entsprechende Meldepflichten. Hier muss eine Vorkommismeldung durch Anwender und Hersteller erfolgen, wenn ein möglicher Produktmangel bei Patienten, Anwendern oder Dritten zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte. Aufgabe des BfArM bei der Analyse und Bewertung der jährlich rund 13.000 Risikomeldungen ist es, jeweils u.a. festzustellen, ob ein unvertretbares Risiko vorliegt und welche korrektiven Maßnahmen bzgl. der zukünftigen Produktanwendung geboten sind. Um frühzeitig und zuverlässig mögliche Risiken für Patienten, Anwender oder Dritte identifizieren und bewerten zu können, müssen umfangreiche, komplexe und stark heterogene Datenmengen hinsichtlich potentiell risikorelevanter Muster analysiert werden. Dies erfordert breite Erfahrung, um Meldungen zu unterschiedlichen Medizinprodukten wie auch umfangreiche Untersuchungsberichte schnell erfassen und fundiert bewerten zu können. Wissenschaftliche Fragestellungen in diesem Bereich betreffen u.a. die Entwicklung intelligenter, lernender Analysealgorithmen sowie die effiziente Unterstützung menschlicher Risikobewertung durch bedarfsgerechte, softwaregestützte Datenauswertung und Ergebnisbereitstellung bzw. -visualisierung.

## MINIMIERUNG VON FEHLERRISIKEN BEI DER ANWENDUNG

Erfolg und Risiken der Anwendung von Medizinprodukten werden neben der reinen technischen Leistungsfähigkeit zu einem hohen Maß auch von der ergonomischen Qualität und Gebrauchstauglichkeit

(usability) der Produkte für den jeweiligen Nutzungskontext bestimmt. Untersuchungen zeigten, dass ein großer Anteil vermeidbarer Zwischenfälle bei der Anwendung von Medizinprodukten auf menschliche Fehler zurückzuführen ist. Auch wenn der Fehler letztlich beim Anwender bzw. der Anwenderin auftritt, so liegen die Ursachen in Wirklichkeit jedoch oft in einer fehlerförderlichen Gestaltung der Medizinprodukte oder ihrer Einbindung in die jeweiligen Arbeitsprozesse.

“

*Forschungsergebnisse für die regulatorische Arbeit nutzbar machen.*

Durch die zunehmende technische Komplexität der Medizinprodukte und ihrer Anwendung im klinischen wie im häuslichen Bereich entstehen neue Risiken für Handlungs- und Anwendungsfehler mit potentiell gravierenden Auswirkungen. Die Minimierung entsprechender medizinproduktbezogener Risiken schließt daher auch die Berücksichtigung der organisatorischen Einbindung und weiterer Faktoren ein, die die menschliche Leistungsfähigkeit beeinflussen und limitieren (human factors).

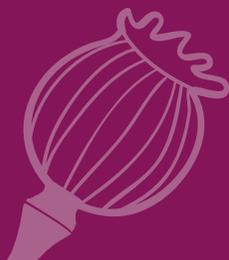
Wissenschaftliche Fragestellungen der Forschungsgruppe in diesem Bereich betreffen u.a. die Entwicklung von Methoden zur zuverlässigen Identifizierung und Bewertung fehlerförderlicher Faktoren sowie zur Vermeidung unerwünschter Ereignisse bei der Anwendung von Medizinprodukten in medizinisch-technischen Arbeitssystemen.

*Bundesinstitut  
für Arzneimittel und  
Medizinprodukte*

Zahlen

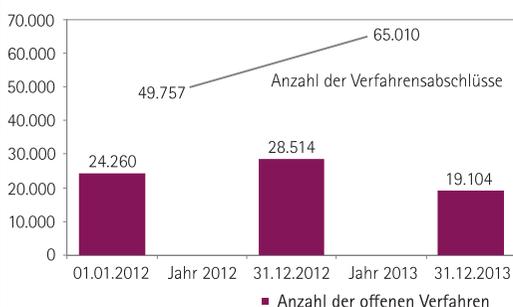


*d*

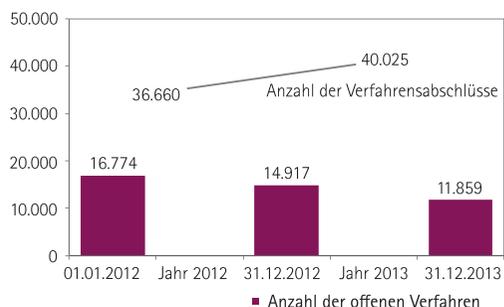


## ABGESCHLOSSENE UND OFFENE ZULASSUNGSVERFAHREN 2012-2013

### ALLE VERFAHREN



### BFARM VERFAHRENSFÜHRENDE BEHÖRDE



### ZULASSUNGSVERFAHREN INSGESAM

	Neuanträge*		Verfahrensabschlüsse*		Offene Verfahren	
	2012	2013	2012	2013	2012	2013
Nationale Verfahren	27.174	27.662	29.117	30.625	10.671	7.708
Dezentrale EU-Verfahren	26.460	27.653	20.157	33.973	17.539	11.219
Zentrale EU-Verfahren	377	285	483	412	304	177
<b>Gesamt</b>	<b>54.011</b>	<b>55.600</b>	<b>49.757</b>	<b>65.010</b>	<b>28.514</b>	<b>19.104</b>

### NATIONALE VERFAHREN

	Neuanträge*		Verfahrensabschlüsse*		Offene Verfahren	
	2012	2013	2012	2013	2012	2013
Zulassungen	390	216	614	390	534	360
Registrierungen	70	46	95	98	213	161
Parallelimporte	579	478	526	488	334	324
Änderungen	25.049	26.122	26.229	27.012	5.913	5.023
Verlängerungen	1.086	800	1.653	2.637	3.677	1.840
<b>Gesamt</b>	<b>27.174</b>	<b>27.662</b>	<b>29.117</b>	<b>30.625</b>	<b>10.671</b>	<b>7.708</b>

Rapp: Rapporteur · CoRapp: Co-Rapporteur · OMS: Other Member State · RMS: Reference Member State · CMS: Concerned Member State  
 \* Die Zahlen umfassen alle Neuzulassungs-, Neuregistrierungs- und Verlängerungsanträge sowie Änderungsanzeigen/Variations.



Arzneimittel

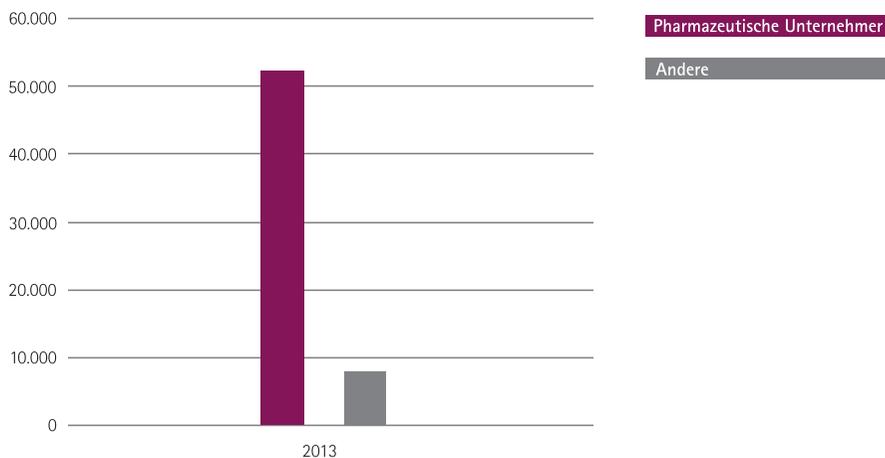
## DEZENTRALE EU-VERFAHREN

	Neuanträge*		Verfahrensabschlüsse*		Offene Verfahren	
	2012	2013	2012	2013	2012	2013
Zulassungen						
DC - DE = RMS	434	383	594	480	741	644
DC - DE = CMS	724	539	1.235	985	1.455	1.009
MR - DE = RMS	17	5	14	4	21	22
MR - DE = CMS	141	56	156	132	134	58
Variations						
IA - DE = RMS	2.897	5.291	2.452	4.741	699	1.249
IB - DE = RMS	3.050	2.336	3.319	2.746	1.149	739
II - DE = RMS	342	521	468	497	396	420
IA - DE = CMS	8.969	8.958	4.747	11.970	5.008	1.996
IB - DE = CMS	7.478	7.115	4.797	9.959	4.850	2.006
II - DE = CMS	1.015	1.366	1.673	1.410	1.206	1.162
Renewals						
DC - DE = RMS	396	407	73	255	461	613
DC - DE = CMS	536	424	87	262	499	661
MR - DE = RMS	190	106	213	304	562	364
MR - DE = CMS	271	146	329	228	358	276
<b>Gesamt</b>	<b>26.460</b>	<b>27.653</b>	<b>20.157</b>	<b>33.973</b>	<b>17.539</b>	<b>11.219</b>

## ZENTRALE VERFAHREN

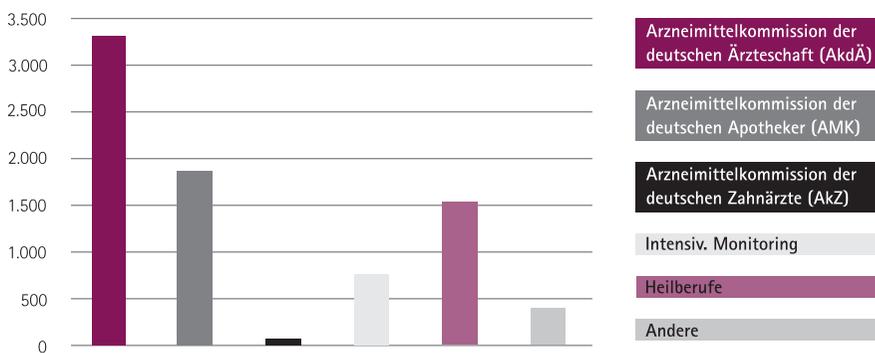
	Neuanträge*		Verfahrensabschlüsse*		Offene Verfahren	
	2012	2013	2012	2013	2012	2013
Zulassungen						
DE=Rapp	11	0	7	6	12	6
DE=CoRapp	5	3	2	2	5	6
DE=OMS	69	26	71	37	82	71
Variations	147	46	292	221	177	2
Renewals	145	210	111	146	28	92
<b>Gesamt</b>	<b>377</b>	<b>285</b>	<b>483</b>	<b>412</b>	<b>304</b>	<b>177</b>

## ANZAHL DER EINGÄNGE ZU VERDACHTSFÄLLEN AUS DEUTSCHLAND VERTEILT NACH MELDEQUELLE



## ANZAHL DER EINGÄNGE ZU VERDACHTSFÄLLEN AUS DEUTSCHLAND VERTEILT NACH MELDEQUELLE

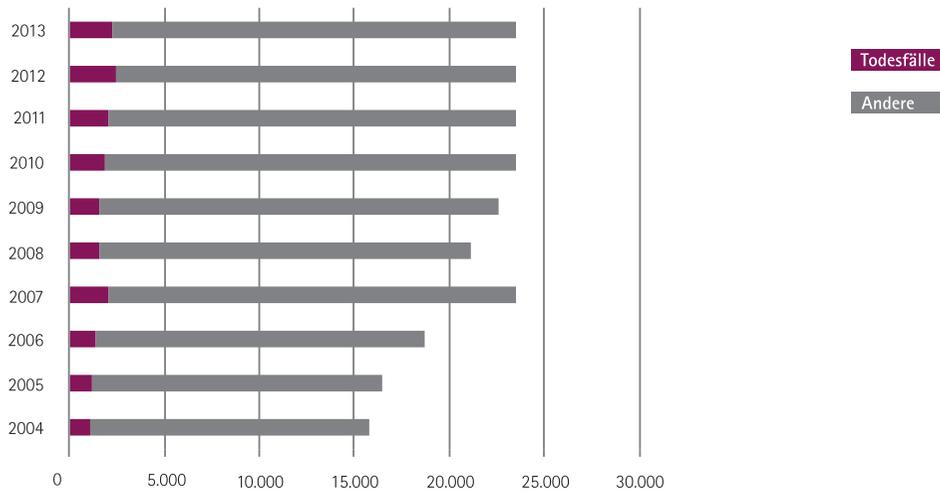
2013 (außer pharmazeutische Unternehmer)



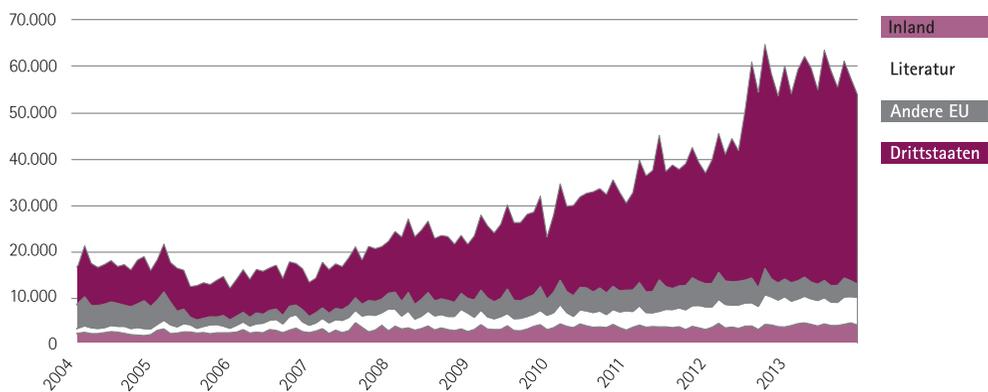


Arzneimittel

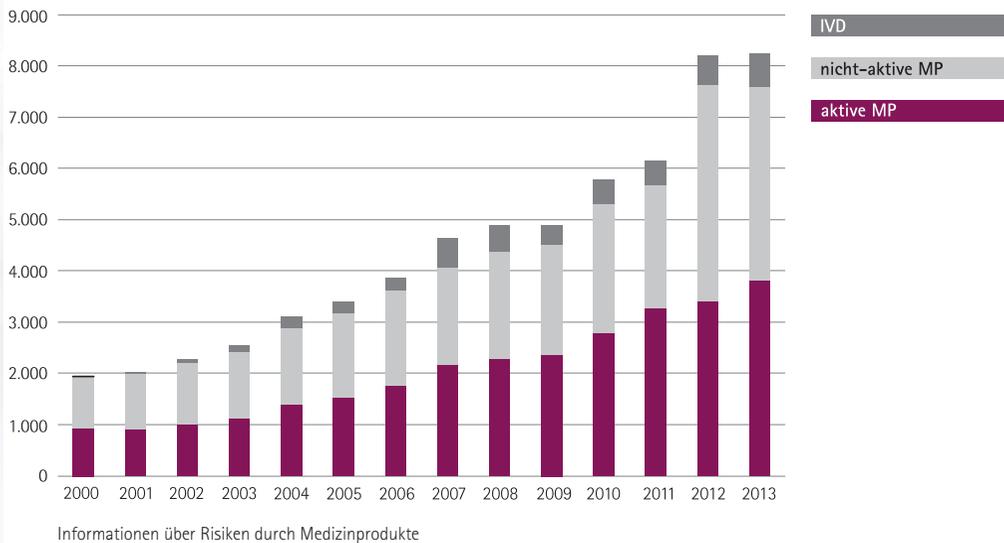
### ANZAHL DER UAW-BERICHTE OHNE DUPLIKATE UND ERGÄNZUNGEN



### EINGÄNGE ZU UAW-EINZELFÄLLEN PRO MONAT



## ANZAHL DER RISIKOMELDUNGEN



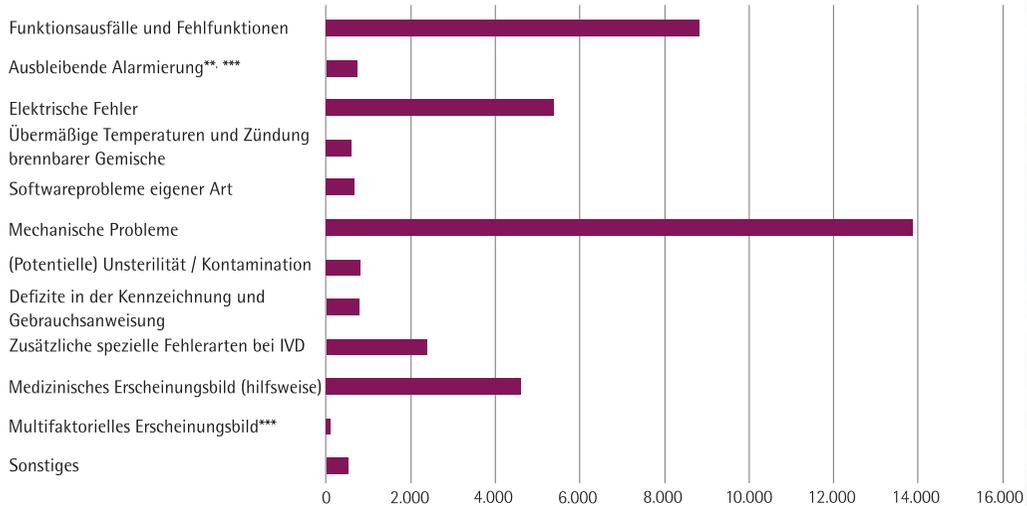
## VERTEILUNG NACH RISIKOKLASSEN\*

Nicht bekannt	2.608
Besonderes Produkt (Sonderanfertigung, In-Haus-Herstellung, Produkt zur klinischen Prüfung oder für Leistungsbewertungszwecke)	8
Sonstige In-vitro-Diagnostika	1.862
In-vitro-Diagnostika zur Eigenanwendung	299
In-vitro-Diagnostika Anhang II Liste B	1.232
In-vitro-Diagnostika Anhang II Liste A	3
Aktives Implantat	8.833
Medizinprodukte Klasse III	5.535
Medizinprodukte Klasse IIb	10.476
Medizinprodukte Klasse IIa	4.776
Medizinprodukte Klasse I steril	135
Medizinprodukte Klasse I Messfunktion	7
Medizinprodukte Klasse I	3.046
<b>Summe</b>	<b>38.820</b>

\* Statistische Auswertung der im Zeitraum 01.01.2005 bis 31.12.2013 abschließend bewerteten Risikomeldungen



## FEHLERARTEN\*



Statistische Auswertung der im Zeitraum 01.01.2005 bis 31.12.2013 abschließend bewerteten Risikomeldungen

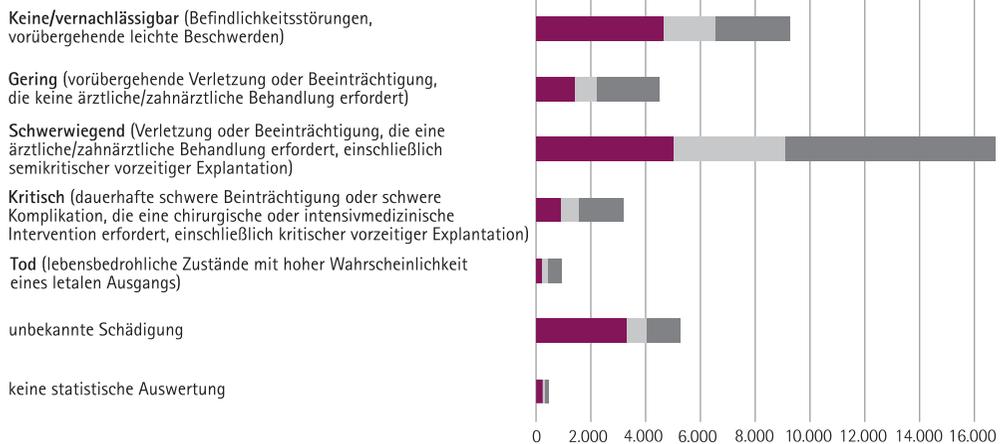
\* Welches unerwünschte Produktverhalten bzw. welche unerwünschte Produkteigenschaft bestand vor Eintreten der Auswirkung?

\*\* Falls zutreffend, wurde bei ausbleibender Alarmierung eine weitere Fehlerart angegeben.

\*\*\* modifizierte Erfassung seit 01.01.2006

Anzahl der auswertbaren Risikomeldungen: 38.820

## EINGETRETENE AUSWIRKUNGEN IN VERBINDUNG MIT EINER MELDUNG



Nicht-produktbezogene Fehlerursache

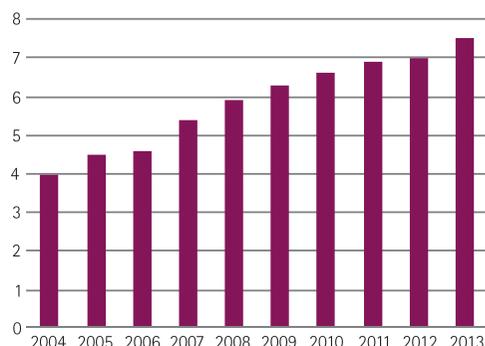
Fehlerursache nicht bekannt/  
Fehlerursache nicht feststellbar

Fehlerursache mit Produktbezug

Statistische Auswertung der im Zeitraum 01.01.2005 bis 31.12.2013 abschließend bewerteten Risikomeldungen

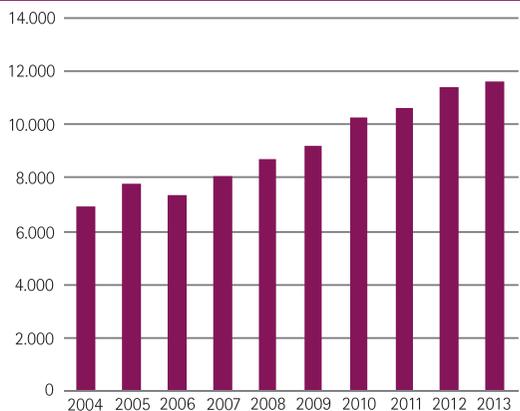
Anzahl der auswertbaren Risikomeldungen: 38.820.

## ERFASSTE ABGABEBELEGE FÜR BETÄUBUNGSMITTEL IN MILLIONEN



Betäubungsmittel, z.B. starke Schmerzmittel, Mittel zur Behandlung der Opioidabhängigkeit oder auch Arzneimittel zur Behandlung des ADHS, müssen auf einem Betäubungsmittel-Rezept verschrieben werden. Die Betäubungsmittel-Rezepte werden von der Bundesopiumstelle an die verschreibenden Ärztinnen und Ärzte ausgegeben. Durch eine bessere Versorgung von Schmerzpatienten ist es in den letzten Jahren zu einem deutlichen Anstieg der benötigten Betäubungsmittel-Rezepte gekommen.

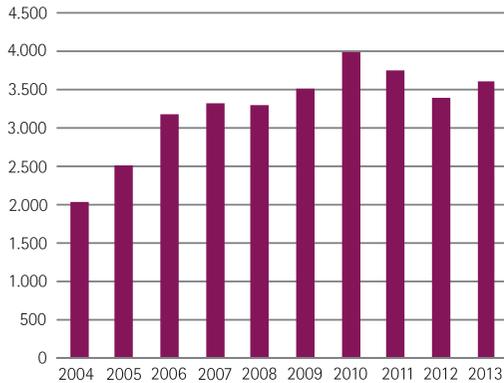
## EIN- UND AUSFUHRGENEHMIGUNGEN FÜR BETÄUBUNGSMITTEL



Betäubungsmittel dürfen zwischen den Beteiligten am Betäubungsmittelverkehr, z.B. zwischen Großhändler und Apotheke, nur abgegeben werden, wenn für sie ein Abgabebefehl ausgestellt wird. Ausfertigungen der Abgabebefehle werden zu Überwachungszwecken an die Bundesopiumstelle gesandt. Die verbesserte Schmerzmittelversorgung führt zu einem Anstieg der Abgabebefehle.

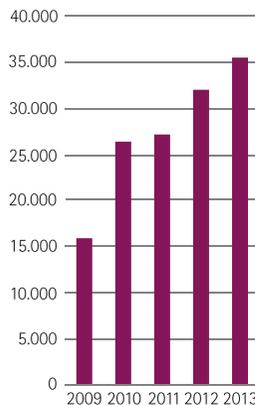


## EIN- UND AUSFUHRGENEHMIGUNGEN FÜR GRUNDSTOFFE



Der grenzüberschreitende Verkehr mit Grundstoffen unterliegt einer besonderen Überwachung. Neben der erforderlichen Erlaubnis benötigen der Importeur und Exporteur jeweils eine Genehmigung des Einfuhr- bzw. Ausfuhrlandes, bevor ein grenzüberschreitender Verkehr stattfinden kann. Die Ein- und Ausfuhrgenehmigungen werden in Deutschland von der Bundesopiumstelle ausgestellt.

## AUSGEWERTETE T-REZEPT-DURCHSCHLÄGE



Der Wirkstoff Thalidomid hat vor mehr als 50 Jahren die Contergan-Katastrophe ausgelöst. Da Thalidomid und verwandte Stoffe seit 2009 therapeutisch wieder angewendet werden, unterliegen sie einer besonderen Überwachung. Um Fehlbildungen bei Kindern zu verhindern, müssen Patientinnen und Patienten vor der Anwendung intensiv aufgeklärt werden. Die Verschreibung der Wirkstoffe darf nur auf einem besonderen Rezept, dem so genannten T-Rezept erfolgen. Die Durchschläge der Rezepte werden in der Bundesopiumstelle ausgewertet, um Fehlverhalten von Ärzten bzw. Apothekern frühzeitig feststellen zu können.

BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE

Jahresbericht 2012 | 13