



Bundesinstitut  
für Arzneimittel  
und Medizinprodukte

# Jahresbericht 2014/15

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte





## IMPRESSUM

### **Herausgeber**

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

Prof. Dr. Karl Broich,  
Präsident (V.i.S.d.P.)

### **Bezugsquelle | Ansprechpartner**

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
presse@bfarm.de  
www.bfarm.de  
Tel.: +49 (0)228 99 307-3256  
Fax: +49 (0)228 99 307-3195

### **Stand**

Mai 2016

### **Druck**

Kunst- und Werbedruck, Bad Oeynhausen

### **Gestaltung**

Heike Klobes, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit BfArM

### **Übersetzung**

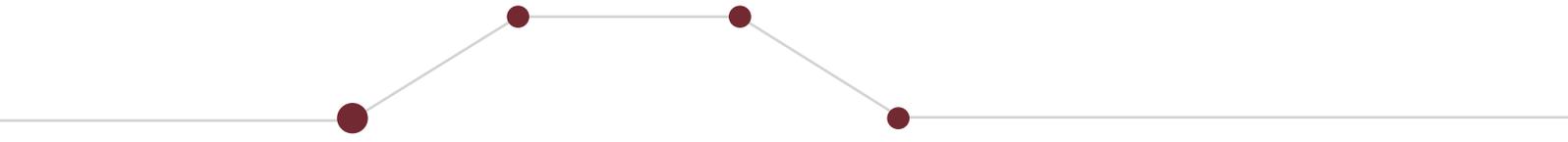
Editha Boldt

### **Bildnachweis**

BfArM: S. 24, S. 30, S. 38, S. 46, S. 50, S. 54, S. 58, S. 62, S. 68, S. 72, S. 76  
Dragon Images / Shutterstock.com: S. 18  
© „everythingpossible“ / Fotolia.com: Cover  
Frank Alexander Rümmele: S. 12  
gajdamak / Shutterstock.com: S. 21  
Jens Wenzel: S. 4, S. 6, S. 40  
NASA: S. 32  
parinyabinsuk / Shutterstock.com: S. 28  
Photographiee.eu / Shutterstock.com: S. 35  
wavebreakmedia / Shutterstock.com: S. 14

### **Text/Redaktion**

Sabine Cibura, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit BfArM



# Inhalt

Vorwort .....	4
Innovative Arzneimittel schneller zur Verfügung stellen .....	6
Versorgungslücken bei Kinderarzneimitteln schließen .....	14
Dialog zwischen BfArM und G-BA wird intensiver .....	18
Sichtweise von Betroffenen ist gefragt .....	21
Kontrazeptiva: Bei Auswahl Thromboserisiko beachten .....	24
Risiko neu bewertet: Kein Codein für Kinder .....	28
Studie analysiert unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	30
Individualisierte Medizin für Weltraummissionen .....	32
Schmerz- und Palliativmedizin: Lernprozess dauerhaft anlegen .....	35
Medizinprodukte: Neue Methoden zur Risikoidentifikation .....	38
Pharmakogenetische Diagnostik besser zugänglich machen .....	40
Medical Apps: BfArM bietet Orientierungshilfe .....	46
Pyrrrolizidinalkaloide: BfArM macht neue Vorgaben .....	50
Arzneimittel gegen seltene Leiden gewinnen an Bedeutung .....	54
Sicherheit: Verantwortung der Parallelimporteure steigt .....	58
BfArM: Unternehmen sollen Lieferengpässe melden .....	62
Klinische Studien: Künftig Genehmigung über EU-Portal .....	68
Vertriebswege sicherer machen, Patienten schützen .....	72
Mangelhafte Arzneimittelstudien: Klare Haltung des BfArM .....	76
Zahlen .....	80



*Prof. Dr. Karl Broich  
Präsident des BfArM*

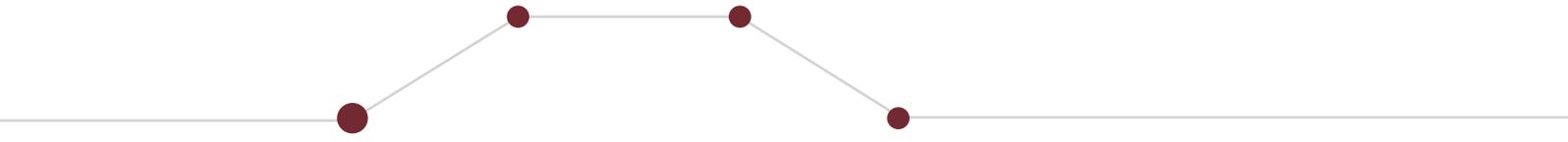


*Prof. Dr. Julia Stingl  
Vizepräsidentin des BfArM*

Liebe Leserin, lieber Leser,

das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hat die strategische Ausrichtung seiner Arbeit im Blick und nimmt wichtige Weichenstellungen für die Zukunft vor. Dabei spielt die perspektivische Entwicklung von Handlungsfeldern eine wichtige Rolle: Wohin entwickeln sich die regulatorischen Anforderungen? Wie werden technologische und wissenschaftliche Innovationen unsere Arbeit verändern? Welche Ansprüche werden an Zulassung, Vigilanz und Forschung gestellt?

Durch die Veränderungsprozesse der vergangenen Jahre sind die Rahmenbedingungen und Handlungsmöglichkeiten auch durch das BfArM spürbar weiterentwickelt worden. Steigende Anforderungen bei der Beratung von pharmazeutischen Unternehmen, immer komplexere Studiendesigns in der klinischen Prüfung, neue Wege der Datenanalyse: Das sind nur einige der Herausforderungen, denen wir uns in diesem Zusammenhang stellen. Um adäquat im Sinne der Patientinnen und Patienten handeln zu können, stehen wir im intensiven Dialog mit unseren Anspruchsgruppen. Unter anderem haben wir die strategische Ausrichtung des BfArM für die kommenden zehn Jahre gemeinsam diskutiert. Ein wichtiges Thema ist beispielsweise der frühe Marktzugang von neuen und innovativen Arzneimitteln. Hier geht es darum, Wege zu finden, die sowohl unseren Ansprüchen als Zulassungsbehörde als auch dem Interesse der betroffenen Patientinnen und Patienten gerecht werden.



---

Das BfArM ist eine der führenden Zulassungsbehörden in Europa. Wir sind Teil eines internationalen Netzwerks, das wir aktiv mitgestalten. Im Sinne des Ausbaus unserer wissenschaftlichen Expertise sind wir außerdem mit zahlreichen Forschungseinrichtungen und Universitäten vernetzt. Nicht zuletzt trägt unsere eigene Forschungsabteilung zu einer entsprechenden Reputation auch auf europäischer Ebene bei.

Mit Blick auf die künftigen Entwicklungen ist das BfArM damit gut aufgestellt. Wir haben kompetente und engagierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im regulatorischen, wissenschaftlichen und administrativen Bereich. Den veränderten Bedingungen durch neue Aufgaben und Neuausrichtungen sehen wir optimistisch entgegen. Das Ziel all unserer Maßnahmen bleibt auch in Zukunft die Versorgung der Bevölkerung mit sicheren, wirksamen Arzneimitteln und Medizinprodukten.



Prof. Dr. Karl Broich  
Präsident des BfArM



Prof. Dr. Julia Stingl  
Vizepräsidentin des BfArM

# Innovative Arzneimittel schneller zur Verfügung stellen

Prof. Dr. Karl Broich über die Rolle des BfArM bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit neuen Wirkstoffen, den Umgang mit immer komplexeren Studiendesigns und die steigende Bedeutung der Datenanalyse.



*Prof. Dr. Karl Broich  
Präsident des BfArM*

**Die Pharmakovigilanz gewinnt immer stärker an Bedeutung. Potentielle Risiken sollen noch schneller aufgespürt werden, gleichzeitig müssen dazu immer mehr Daten ausgewertet werden. Was bedeutet das für die Aufgaben des BfArM?**

Diese Entwicklung ist grundsätzlich zu begrüßen, denn mehr Daten bedeuten auch bessere Möglichkeiten zur Bewertung der Risiken. Natürlich sind damit auch neue Herausforderungen verbunden, denn diese Datenmengen müssen gepflegt, bearbeitet und analysiert werden. Das BfArM sammelt die nationalen UAW-Meldungen in einer eigenen Datenbank. Dort erfolgt auch das Monitoring in Form von strukturierten Analysen, um entsprechende Signale zu finden und diese auf europäischer Ebene zu diskutieren. Die Daten werden außerdem an die Europäische Arzneimittel-Agentur weitergeleitet, die mit „EudraVigilance“ ebenfalls eine eigene Datenbank zur Auswertung der Berichte vorhält. Auch von dort erhalten wir strukturierte Daten, die wir analysieren. Vor wenigen Monaten ist außerdem das Projekt „Medical Literature Monitoring“ gestartet, mit dem die medizinische Fachliteratur systematisch nach Berichten über Nebenwirkungen zu bestimmten Stoffen durchsucht werden kann. Dies alles zeigt, dass die Suche nach frühzeitigen Risikosignalen

immer wichtiger wird. Dabei erfordert die Analyse all dieser Daten ein hohes Maß an wissenschaftlicher und regulatorischer Expertise. Letztlich wird das System der Arzneimittelüberwachung durch die zahlreichen Entwicklungen immer besser, aber gleichzeitig auch komplexer.

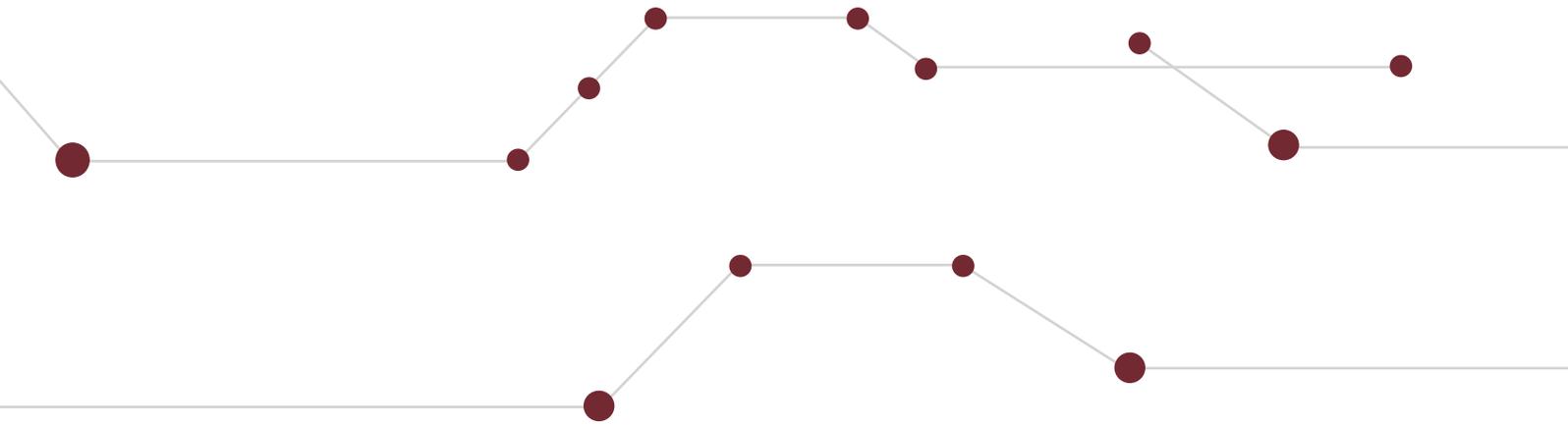
#### Wie positioniert sich das BfArM zu dieser Entwicklung?

Diese Entwicklung nehmen wir national und auf EU-Ebene nicht nur auf, sondern bringen uns aktiv ein. Nicht zuletzt wird die Arbeit unseres Instituts gerade daran gemessen. Die Diskussionen um Gerinnungshemmer wie Pradaxa oder Xarelto haben gezeigt, wohin es führt, wenn in der Öffentlichkeit keine ausgewogene Darstellung des Nutzens gegenüber den potentiellen Risiken mehr vorkommt und Patientinnen und Patienten verunsichert bei uns nachfragen. Wir werden in Zukunft viel früher und aktiver in solche Diskussionen einsteigen. Die Bürgerinnen und Bürger verlangen zu Recht fundierte und unabhängige Informationen zu den Arzneimittelrisiken. Ich sehe es so, dass hier niemand an der Einschätzung des BfArM vorbeikommen kann. Risiken auf Basis von Daten und Fakten zu bewerten und in Relation zum Nutzen des Arzneimittels zu stellen, ist eine unserer Kernaufgaben. Nicht zuletzt betreibt das BfArM eigene Forschung zu eben diesen Fragestellungen, die für unser regulatorisches Alltagsgeschäft sehr wichtig ist. Darüber hinaus sind unsere



Das BfArM entwickelt derzeit zusammen mit Partnern aus Forschung und Industrie neue Methoden für die systematische Nutzung und Auswertung großer Datenmengen, wie sie beispielsweise in medizintechnischen wissenschaftlichen

Veröffentlichungen und behördlichen beziehungsweise öffentlichen Datenbanken vorhanden sind. Damit soll die Beobachtung von auf dem Markt befindlichen Medizinprodukten unterstützt werden. Mehr dazu auf Seite 38.



Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im europäischen Kontext bestens vernetzt und leisten in den entsprechenden Ausschüssen der Europäischen Arzneimittel-Agentur sehr gute Arbeit.

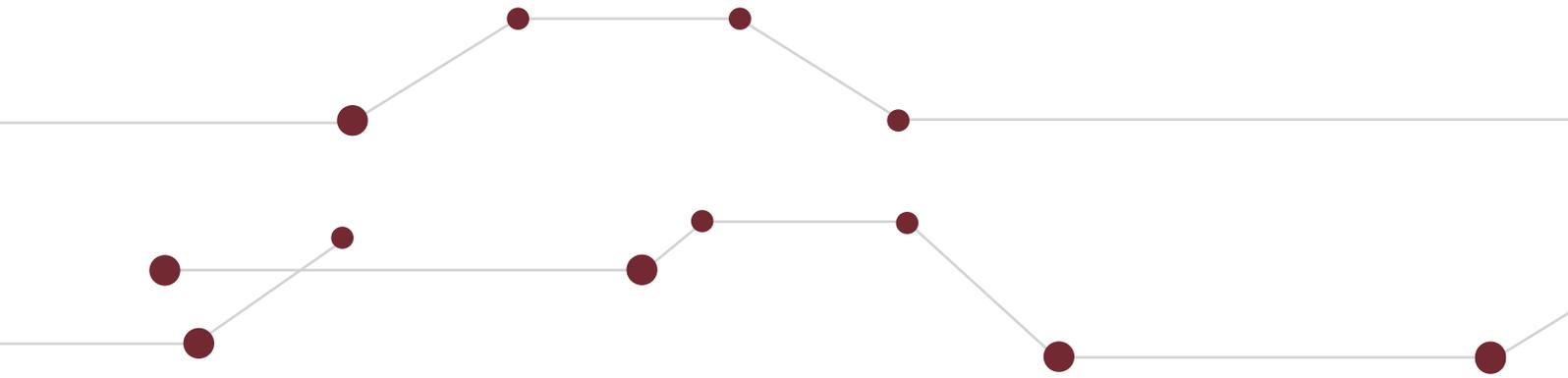
**Wie sieht es mit der Risikoidentifikation im Bereich der Medizinprodukte aus? Spielt die Auswertung der Daten hier eine ähnliche Rolle?**

Die Entwicklung ist durchaus vergleichbar. Die Risikobewertung bei Medizinprodukten gehört ebenso zu den vorgegebenen Kernkompetenzen des BfArM. Große Mengen wichtiger Informationen finden sich dabei nicht nur in behördlichen beziehungsweise öffentlichen Datenbanken, sondern auch in medizintechnischen wissenschaftlichen Veröffentlichungen. Um auch diese Quellen optimal auswerten zu können, arbeiten wir gerade gemeinsam mit Partnern aus Forschung und Industrie an der Entwicklung einer Risikoidentifikations-Software. Sie soll uns die Möglichkeit bieten, auf dem Markt befindliche Medizinprodukte zu beobachten und sehr früh Hinweise auf eventuelle Risiken zu entdecken. Aber auch die Medizinproduktehersteller hätten durch die Software eine verbesserte Möglichkeit, Risiken zu erkennen und zu minimieren. Auch das liegt im direkten Interesse des BfArM und der anderen nationalen wie europäischen Behörden. Der Auseinandersetzung mit solchen innovativen Analysetools kommt also eine große Bedeutung zu. Wir wollen ganz bewusst die Chance nutzen, Vorreiter in Europa zu sein, wenn es um die schnelle Gewinnung neuer Informationen und die Einschätzung neuer Risiken bei Medizinprodukten geht.

**Auf anderen Gebieten würde man sich dagegen mehr Daten wünschen. Die Meldung von Lieferengpässen bei Arzneimitteln erfolgt bislang auf freiwilliger Basis der Hersteller. Reicht das aus?**

Mit Blick auf die adäquate Versorgung der Patientinnen und Patienten kann das natürlich langfristig keine Lösung sein. Wenn beispielsweise ein wichtiges Krebsmedikament mehrere Wochen lang nicht lieferbar ist, hat das zwangsläufig Auswirkungen auf die Therapie. Ich plädiere daher schon seit geraumer Zeit für eine Selbstverpflichtung der Industrie beziehungsweise eine gesetzliche Meldepflicht für Engpässe bei wichtigen Arzneimitteln, um entsprechend reagieren

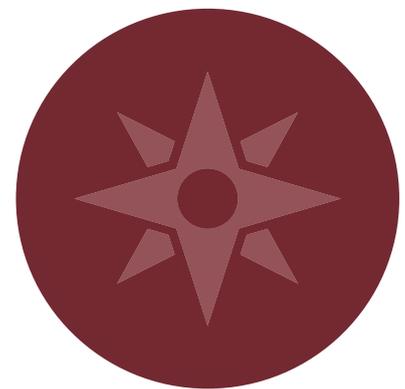




zu können. Gleichzeitig würde dies hoffentlich auch bei den Firmen zu entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen führen. Besonders wichtige und von Lieferengpässen bedrohte Arzneimittel könnten beispielsweise länger bevorratet werden.

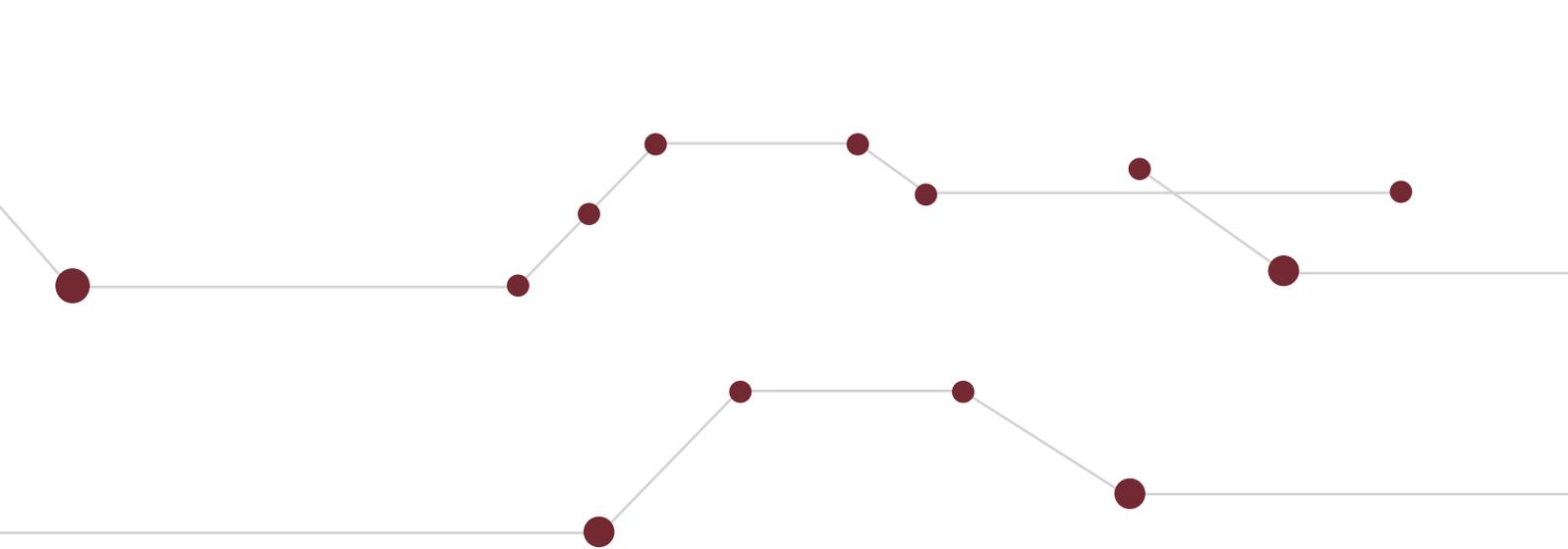
#### **Wie geht das BfArM mit der Situation um?**

Nicht alle Lieferengpässe führen zu Versorgungsengpässen, beispielsweise, weil es Alternativen in der Behandlung gibt oder man auf andere Hersteller ausweichen kann. Wir stehen aufgrund der vielschichtigen Ursachen mit allen Beteiligten in Kontakt, um die Situation gemeinsam besser angehen zu können. Gespräche gibt es beispielsweise mit den Arzneimittelkommissionen der Ärzteschaft und der Apotheker sowie den Krankenhausapothekern, aber auch den Verbänden der pharmazeutischen Industrie. Ausgehend von bestehenden Listen unverzichtbarer Arzneimittel der WHO und der medizinischen Fachgesellschaften haben wir in einem risikobasierten Ansatz eine Liste von Arzneimitteln zusammengestellt, bei denen es keine ausreichenden Ausweichmöglichkeiten auf Therapiealternativen gibt und für die es auch nur ein oder zwei Hersteller gibt. Lieferengpässe würden bei diesen Arzneimitteln dann zu einem Versorgungsengpass führen. Diese „Shortage-Liste“ umfasst derzeit rund 100 Mittel, für die entsprechende Reserven angelegt werden sollten.



**In den Themenfeldern Beratung und klinische Prüfung zeichnen sich mit immer komplexeren Studiendesigns ebenfalls neue Herausforderungen ab, auf die sich das BfArM einstellen muss. Die pharmazeutischen Unternehmen fordern eine stärkere Konvergenz der Anforderungen von Zulassungsverfahren und Nutzenbewertung. Wie steht das BfArM dazu?**

Mit Blick auf das AMNOG, also das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes, muss man sicher zunächst noch einmal auf die unterschiedlichen Aufgaben des BfArM und des Gemeinsamen Bundesausschusses hinweisen. Unsere Aufgabe ist es, das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels zu bewerten. Im Gemeinsamen Bundesausschuss geht es um die Frage, ob der Nutzen eines neuen Arzneimittels höher ist als der Nutzen einer bekannten und bewährten Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer reicht dazu ein Dossier ein, in dem auf Grundlage der Zulassungsunterlagen und aller Studien dieser



*„Es geht allen Beteiligten darum, eine gute Gesundheitsversorgung für die Bevölkerung sicherzustellen.“*

**Prof. Dr. Karl Broich,  
Präsident des BfArM**

Zusatznutzen dargelegt wird. Das BfArM berät die pharmazeutischen Unternehmen zu den konkreten Anforderungen der Zulassungsstudien schon lange, für das Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss sind häufig zusätzliche Daten zur sogenannten „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ oder mehr patientenrelevante Endpunkte erforderlich. Es gibt also trotz der unterschiedlichen Aufgabenstellungen eine Reihe von Berührungspunkten. Wir arbeiten – auch vor diesem Hintergrund der Konvergenz der Anforderungen – eng mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zusammen und bieten nun auch gemeinsame Beratungsgespräche an. Es geht allen Beteiligten darum, eine angemessene und qualitativ hochwertige Gesundheitsversorgung für die Bevölkerung sicherzustellen. Der Erfolg dieser gemeinsamen Aufgabe hängt auch von einem professionellen Dialog ab.

#### **PRIME (Priority Medicines)**

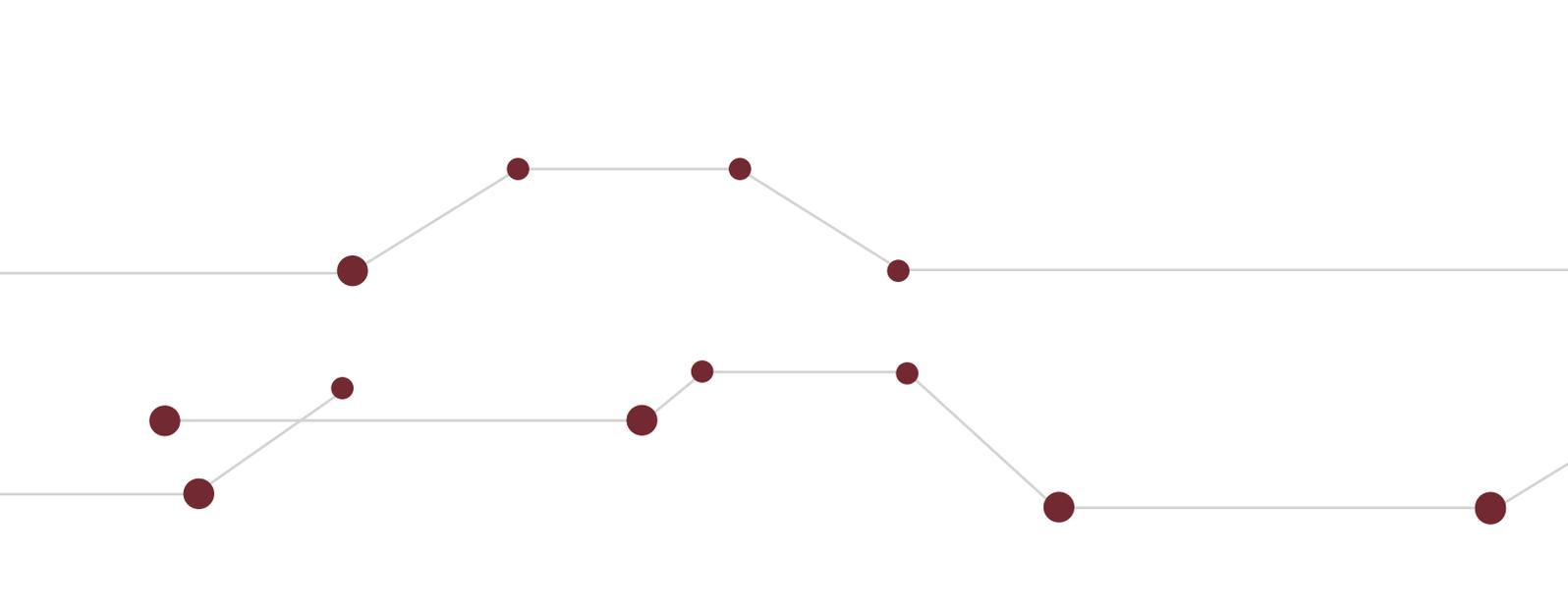
*PRIME (Priority Medicines) ist ein Programm, das von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ins Leben gerufen wurde. Es soll die Entwicklung von Arzneimitteln gegen Krankheiten verbessern, bei denen keine ausreichenden Therapiemöglichkeiten bestehen. Bei der Entwicklung solcher Arzneimittel bietet die EMA zu einem frühen Zeitpunkt Unterstützung mit Blick auf eine beschleunigte Zulassung an, beispielsweise durch die Optimierung von Entwicklungsplänen. So sollen die Arzneimittel den Patientinnen und Patienten möglichst frühzeitig zur Verfügung stehen.*

**Es gibt auch immer stärkere Bestrebungen, Patientinnen und Patienten innovative Arzneimittel schneller zur Verfügung zu stellen. Welche Rolle hat das BfArM in Sachen „Adaptive Pathway“ und „PRIME“?**

Leider gibt es immer noch sehr viele Krankheitsbilder, bei denen keine ausreichenden Therapiemöglichkeiten bestehen. Das gilt beispielsweise für viele Krebserkrankungen, aber auch für sehr selten auftretende Erkrankungen. Man spricht hier von einem hohen „unmet medical need“. Wenn es sich also um lebensbedrohliche Erkrankungen handelt oder es ohne Behandlung zu einer erheblichen Beeinträchtigung kommen würde, ist es nachvollziehbar, dass Patientinnen und Patienten in dieser Situation neue Arzneimittel möglichst schnell nutzen möchten. Daher haben sich die Europäische Kommission in der STAMP-Arbeitsgruppe sowie die europäischen Zulassungsbehörden in ihrem Strategiepapier auf die Fahne geschrieben, neue und innovative Arzneimittel schneller zu den Patientinnen und Patienten zu bringen.

#### **Wie kann das genau aussehen?**

Die arzneimittelrechtlichen Voraussetzungen dafür gibt es bereits seit längerer Zeit, sie sollen jetzt nur noch besser und flexibler genutzt werden. Am konsequentesten setzt dies die PRIME-Initiative der Europäischen Arzneimittel-Agentur um, vergleichbar mit dem Programm der „Breakthrough Therapy Designa-



tion“ der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA. Innovationen entstehen heute oft in akademischen Zentren oder kleineren und mittleren Start-up-Unternehmen. Die Menschen dort haben sehr gute Ideen, sind aber unerfahren in den regulatorischen Entscheidungswegen und treffen dabei nicht selten falsche Entscheidungen. Nicht zuletzt daran scheitern viele Entwicklungsprogramme. Durch die PRIME-Initiative sollen solche Fehler vermieden werden, indem sehr früh Rapporteur-Teams und Experten der Zulassungsbehörden mit Antragstellern zusammenarbeiten - von der frühen wissenschaftlichen Beratung bis zur Zulassungsentscheidung. So wissen die Antragsteller und Unternehmen früh, welche Daten wir benötigen und was wir wollen. Am Schluss erwartet man von uns eine Entscheidung zur Zulassung, die wir auch verantworten müssen. Mit dem Druck, der bei diesem Prozess zwangsläufig auf uns lastet, gehen wir daher gelassen um.

**Was sagen Sie mit Blick auf die Kritik an diesen Ansätzen? Werden hier tatsächlich Standards aufgeweicht?**

Bei diesen Modellen geht es darum, einen Weg zu finden, der sowohl unseren Ansprüchen als Zulassungsbehörde als auch dem Interesse der betroffenen Patientinnen und Patienten gerecht wird. Eine der Ideen ist, dass man die Zulassungsstudien nicht direkt in einer großen Patientenpopulation testet, sondern bei den Patientinnen und Patienten beginnt, die am ehesten von der neuen Therapie profitieren könnten. Kritiker sprechen hier von limitierter Datenbasis und Absenkung von Standards, das ist aber nicht zutreffend. Die Evidenz für die Wirksamkeit einer neuen Therapie ist in einer solchen besser definierten Patientengruppe sogar höher. Für die breitere Anwendung eines Arzneimittels nach initial enger Zulassung müssen dann aber weitere umfangreiche Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten generiert werden. Hier sammeln wir nun Erfahrungen, wieviel zusätzliche Evidenz aus klassischen randomisierten, kontrollierten Studien kommen muss und inwieweit sogenannte „real world“ beziehungsweise Versorgungsdaten berücksichtigt werden können. Wie sich das Produkt entwickelt und welche Indikationen noch dazukommen können, zeigt sich dann im Laufe der Zeit. Eine frühe Einbindung der Health Technology Assessment-Behörden, also der Behörden, die für die Bewertung gesundheitsrelevanter Technologien zuständig sind, ist auch hier unabdingbar: Mit der Weiterentwicklung

**STAMP**

*Die Expertengruppe STAMP (Commission Expert Group on Safe and Timely Access to Medicines for Patients) wurde eingerichtet, um die Dienststellen der Europäischen Kommission mit Blick auf die Umsetzung des EU-Arzneimittelrechts sowie Programme und Maßnahmen in diesem Bereich zu beraten. Die Gruppe tauscht sich über Möglichkeiten und Initiativen in den EU-Mitgliedstaaten aus, die bestehenden Regulierungsmaßnahmen noch effizienter einzusetzen, damit Patientinnen und Patienten neue Arzneimittel möglichst frühzeitig zur Verfügung stehen.*

**Breakthrough Therapy Designation**

*Das Programm der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA (Food and Drug Administration) sieht bei Vorliegen aller nötigen Voraussetzungen für vielversprechende Arzneimittel zur Behandlung schwerer Erkrankungen eine Beschleunigung der Marktzulassung vor.*



eines Produktes und der möglichen Ausweitung oder Spezifizierung der Anwendungsgebiete werden auch daran angepasste aktualisierte Bewertungen zum Zusatznutzen erfolgen. Konkret werden wir also mehr bedingte Zulassungsentscheidungen mit Auflagen sehen, die in bestimmten Zeitfenstern erfüllt werden müssen. Entsprechend dürfte es befristete Bewertungen zum Zusatznutzen geben. Die Pilotphasen von Adaptive Pathway und PRIME wollen wir zu deren Weiterentwicklung nutzen und uns als BfArM dabei einbringen.

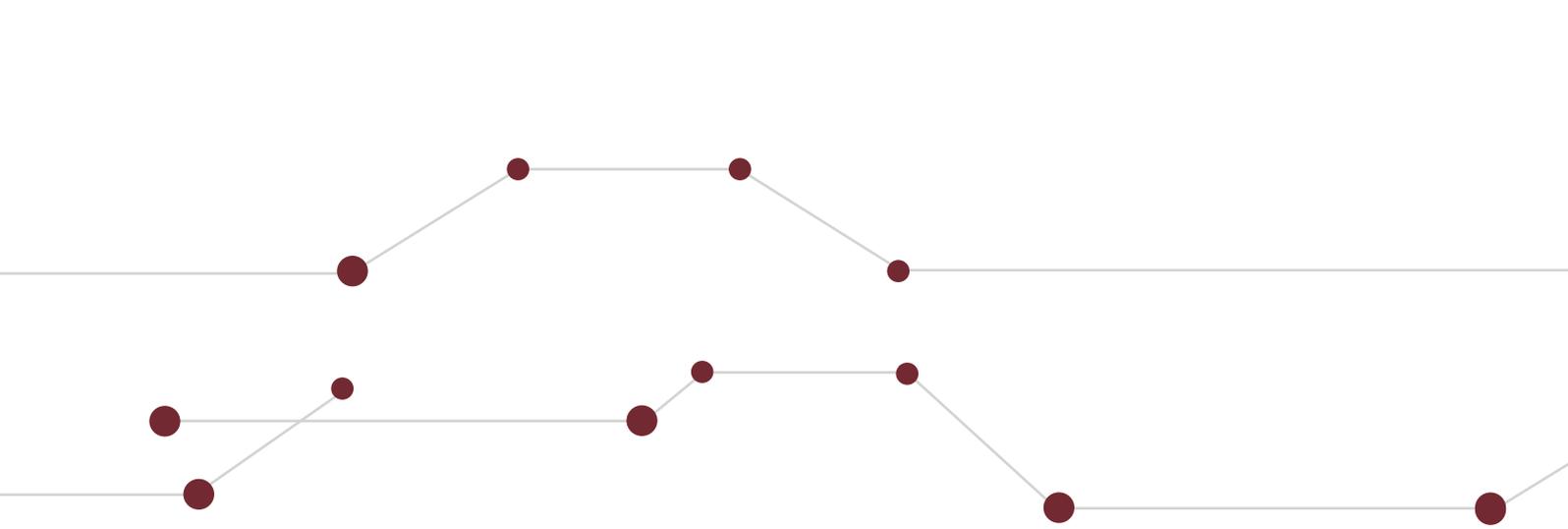
#### **Haben diese Entwicklungen auch im Pharmadialog der Bundesregierung eine Rolle gespielt?**

Natürlich, das spiegelt sich im Bericht der Bundesregierung entsprechend wider. Es war sehr gut, dass das BfArM und das Paul-Ehrlich-Institut dabei intensiv eingebunden waren und wir unsere Einschätzungen zu vielen Themenschwerpunkten im Sinne einer aktiven Politikberatung darlegen konnten. Bei konkreten Aktivitäten des Dialogs habe ich mich deshalb auch persönlich stärker aktiv eingebracht, beispielsweise im Bereich der Vermeidung von Resistenzentwicklungen bei Antibiotika und möglichen Anreizen zur Entwicklung neuer Antibiotika, bei Maßnahmen zum verbesserten Umgang mit Liefer- und Versorgungsengpässen oder der strukturierten Zusammenarbeit mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss.

#### **Ist das BfArM mit Blick auf diese vielfältigen Themen denn ausreichend aufgestellt?**

Eindeutig ja! Wir haben kompetente und engagierte Kolleginnen und Kollegen im regulatorischen, im wissenschaftlichen wie im administrativen Bereich. Natürlich tragen wir den veränderten Bedingungen durch immer neue Aufgabenkritik und Neuausrichtung Rechnung. Neue Aufgaben und Schwerpunktsetzungen zu integrieren ist dabei nicht immer leicht, zumal die Arbeitsverdichtung auch bei uns insgesamt stark zugenommen hat. Das Engagement der Kolleginnen und Kollegen und neue elektronische Techniken helfen uns aber, damit umzugehen.

Gleichzeitig setzen wir sehr stark auf die Netzwerke mit unseren nationalen und europäischen Partnerbehörden. Wir bauen unsere wissenschaftliche Ex-



partise in Kooperation mit Forschungseinrichtungen und Universitäten, beispielsweise mit den Fakultäten der Universität Bonn, den Deutschen Zentren für Neurodegenerative Erkrankungen und Infektionsforschung, Trägern von Medizinprodukteregistern und vielen anderen aus. Damit ergeben sich Möglichkeiten der Arbeitsteilung. Die Zusammenarbeit führt bei uns aber auch insgesamt zu einem Wissenszuwachs. Wir werden sowohl von der Fachöffentlichkeit als auch den Antragstellern aus der Industrie als Partner auf Augenhöhe wahrgenommen und geschätzt.

#### **Wie beurteilen die Betroffenen dieses Engagement?**

Wir sind in einen intensiveren Austausch mit den Patientenvertretern eingetreten, um deren Erwartungen und Einschätzungen zu hören. Es gilt, die Sicht der Patientinnen und Patienten beispielsweise bei Fragen zu Studienendpunkten oder potentiellen Risiken stärker zu berücksichtigen: Was sind geeignete patientenrelevante Endpunkte? Welche Nebenwirkungen sind bei einem bestimmten Wirksamkeitsspektrum noch akzeptabel? Unter dem Strich sollen die Patientinnen und Patienten mit Hilfe unserer Arbeit schnell die benötigten Arzneimittel und Medizinprodukte erhalten, ohne unvermeidbaren Risiken ausgesetzt zu sein. Grundlage unserer Entscheidungen ist dabei immer der aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisstand. Um das zu schaffen, haben wir unseren Strategieplan 2025 mit unseren verschiedenen Partnern diskutiert und werden diesen nun über die nächsten Jahre umsetzen.

# Versorgungslücken bei Kinderarzneimitteln schließen

BfArM und Bundesministerium für Gesundheit wollen Kinderzulassung für patentfreie Arzneimittel stärken.



Das BfArM setzt sich seit Langem konsequent dafür ein, die Arzneimittelsituation für Kinder und Jugendliche weiter zu verbessern. Nach wie vor werden viele zugelassene Arzneimittel bei Kindern angewendet, ohne dass dafür systematische klinische Studien zur Dosierung oder zur Darreichungsform vorliegen. Stattdessen werden die Dosierungen häufig nur an das Körpergewicht angepasst, obwohl sich der Stoffwechsel von Erwachsenen und Kindern - in Abhängigkeit von der kindlichen Entwicklungsphase - teils erheblich unterscheidet. Die für Erwachsene ermittelte Dosis kann damit für Kinder zu hoch oder zu niedrig sein oder die Anwendung zu selten oder zu häufig erfolgen. Das kann dazu führen, dass die Arzneimittel nur eingeschränkt oder auch gar nicht wirken. Im schlimmsten Fall können sogar schwere Nebenwirkungen auftreten. Ein weiteres Problem in diesem Zusammenhang ist die geeignete Darreichungsform. Arzneimittel, die für Erwachsene in Tablettenform vorliegen, müssen für Kinder häufig zerkleinert und in Flüssigkeiten oder Lebensmitteln eingerührt werden. Eine genaue Dosierung des Arzneimittels ist dann nicht immer sicher zu gewährleisten. Zudem ist bisher nicht ausreichend überprüft, inwieweit die Arzneimittelwirkung durch die beigemischten Lebensmittel beeinflusst wird.



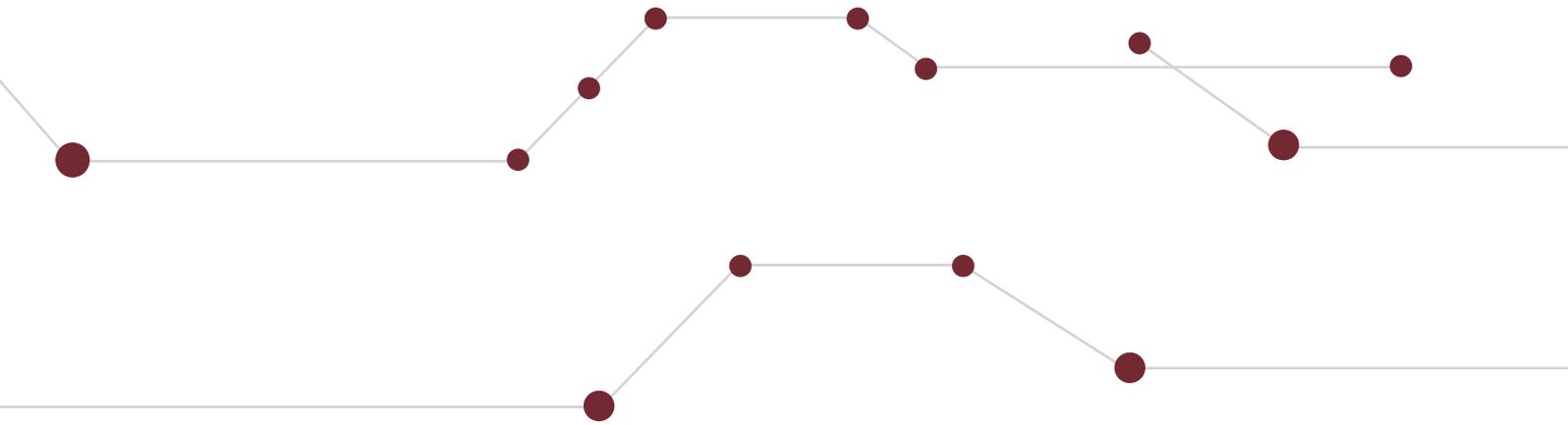
Bisher wurden EU-weit seit 2007 erst zwei sogenannte PUMA-Zulassungen erfolgreich beantragt. Das BfArM will Hemmschwellen identifizieren und abbauen, um diese Zulassungsmöglichkeiten für Kinderarzneimittel zu stärken.

„Wir wollen dafür sorgen, dass mehr sichere Kinderarzneimittel auf den Markt gebracht werden“, betont der Präsident des BfArM, Prof. Dr. Karl Broich. Dabei habe das BfArM vor allem bereits verfügbare und patentfreie Arzneimittel im Blick. Zulassungsregelungen, mit denen diese auch sicher bei Kindern angewendet werden könnten, nutze die pharmazeutische Industrie bislang kaum. „Aber gerade mit der Weiterentwicklung solcher Arzneimittel könnten Versorgungslücken in dieser Altersgruppe schnell geschlossen werden“, so Broich.

Das BfArM hat daher in Kooperation mit dem Bundesministerium für Gesundheit einen Dialog mit allen relevanten Gruppen initiiert. In einem eigens dazu veranstalteten BfArM-Kinderarzneimittel-Symposium wurde besonders auf eine verbesserte Nutzung der zu diesem Zweck geschaffenen Zulassungsmöglichkeit der „Paediatric use marketing authorisation“ (PUMA) abgezielt. Dieses 2007 implementierte Zulassungsverfahren räumt den Inhabern dieser Zulassungen eine zehnjährige Unterlagenschutzfrist für die beantragten pädiatrischen Indikationen ein. Damit können andere Hersteller dieser generischen Arzneimittel für einen Zeitraum von zehn Jahren keinen Bezug auf diese Zulassung nehmen und daher ohne eigene klinische Prüfungen keine Zulassungen für diese pädiatrischen Indikationen und Darreichungsformen erhalten. Um diesen weitgehenden Unterlagenschutz zu erhalten, muss der pharmazeutische Unternehmer jedoch beim Pädiatrieausschuss der Europäischen Arzneimittel-Agentur ein pädiatrisches Prüfkonzept vorlegen und genehmigen lassen sowie das Arzneimittel entsprechend der Entscheidung des Ausschusses entwickeln.

Bisher wurden jedoch EU-weit seit 2007 erst zwei solcher PUMA-Zulassungen erfolgreich beantragt. Das BfArM hat es sich daher zur Aufgabe gemacht, Hemmschwellen zu identifizieren und abzubauen, um diese Zulassungsmöglichkeiten für Kinderarzneimittel zu stärken. „Die pharmazeutische Industrie muss hier mitarbeiten und bereit sein, ihre Arzneimittel weitergehend zu beforschen“, erklärt dazu der BfArM-Präsident.

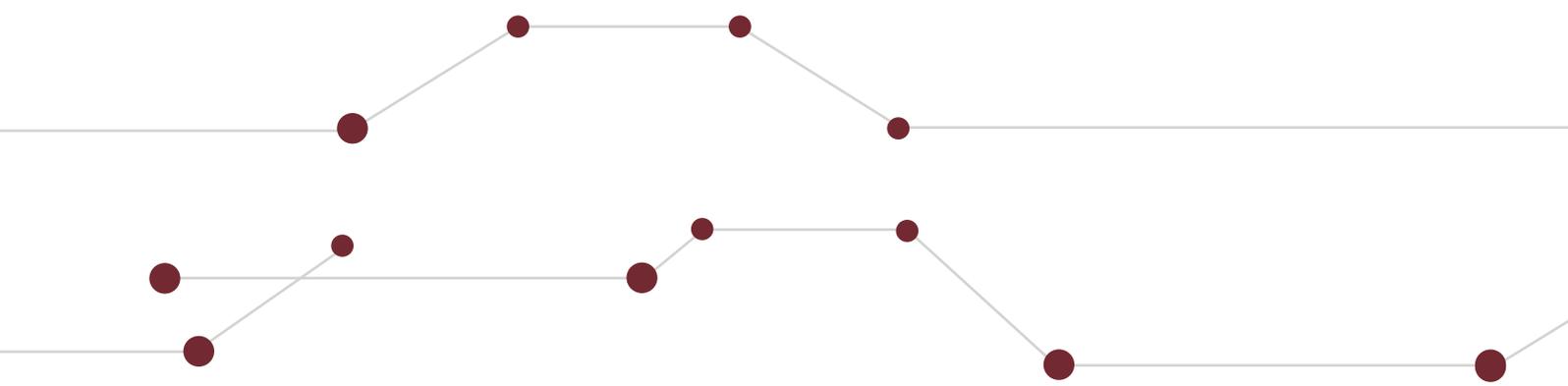
Darüber hinaus werden Sponsoren für klinische Prüfungen zur „Überleitung“ von Erwachsenenarzneimitteln auf Kinderarzneimittel benötigt, etwa die pharmazeutische Industrie oder auch Universitätskliniken. Und es bedarf der Mitwirkung von Ärztinnen und Ärzten, die systematische Untersuchun-



gen als Prüfer durchführen können. Nicht zuletzt muss auch mehr Aufklärungsarbeit geleistet werden, um die Bereitschaft von Eltern zur Teilnahme ihrer erkrankten Kinder an klinischen Studien zu steigern. Denn natürlich wünschen sich Eltern umfassende Daten zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern, stehen einer Teilnahme an klinischen Prüfungen aber oft sehr zurückhaltend gegenüber.

„Hier sind Aufklärung und vertrauensbildende Maßnahmen gefragt“, so Broich. „Wir beraten darüber hinaus auch die Hersteller und kümmern uns darum, dass die entsprechenden Zulassungsverfahren zügig ablaufen können.“ Das BfArM steht hier auch weiterhin mit allen Beteiligten in Kontakt, um gemeinsam entsprechende Lösungen zu erarbeiten. Hier sind vor allem die Fachkreise zu nennen, mit denen gemeinsam eine Priorisierung der Arzneimittel vorgenommen wird. Ziel ist es, bei diesen Mitteln schnellstmöglich über geeignete Studien eine spezielle Kinderzulassung anzustoßen.





## Hintergrund: PUMA

### **Genehmigung für die pädiatrische Verwendung**

Die Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (Paediatric use marketing authorisation (PUMA)) ist eine neue Form der Arzneimittelzulassung. Diese besondere, zusätzliche Genehmigung kann für jedes Arzneimittel erteilt werden, welches bereits für Erwachsene zugelassen ist, und für das eine weitere Zulassung ausschließlich für die Verwendung in der pädiatrischen Bevölkerung beantragt wird. Diese Genehmigung kann für alle pädiatrischen Indikationen in allen oder bestimmten Altersgruppen und für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Die Entwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dem durch den Pädiatrieausschuss gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept folgen.

# Dialog zwischen BfArM und G-BA wird intensiver

Der Austausch dient der Wirtschaftlichkeit und Innovationsförderung beider Häuser sowie einer hochwertigen Patientinnen- und Patientenversorgung.



Das 2011 eingeführte Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AM-NOG) sieht vor, dass Arzneimittel nach der Markteinführung einer frühen Zusatznutzenbewertung unterzogen werden müssen. Der pharmazeutische Unternehmer (PU) reicht dazu beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Dossier ein, in dem unter anderem auf Grundlage der Zulassungsunterlagen dieser Zusatznutzen dargelegt wird. Ist ein Zusatznutzen im Vergleich zu einer vorher vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) belegt, handelt der GKV-Spitzenverband mit dem PU einen Zuschlag auf die ZVT als Erstattungsbetrag aus. Auch das BfArM berät die PU bei der Erstellung dieses Dossiers und arbeitet – auch vor dem Hintergrund der absehbaren Konvergenz der Anforderungen – zunehmend enger mit dem G-BA zusammen.

Die Herausforderung für den PU besteht heute darin, klinische Studien so zu konzipieren, dass sie den Anforderungen der Zulassungsbehörden in den verschiedenen Märkten gerecht werden, gleichzeitig aber auch die Anforderungen des G-BA für die frühe Zusatznutzenbewertung erfüllen. Da auch andere Länder komplexe Health Technology Assessment-Verfahren implementiert haben, müssen die meist multinational durchgeführten Studien auch deren

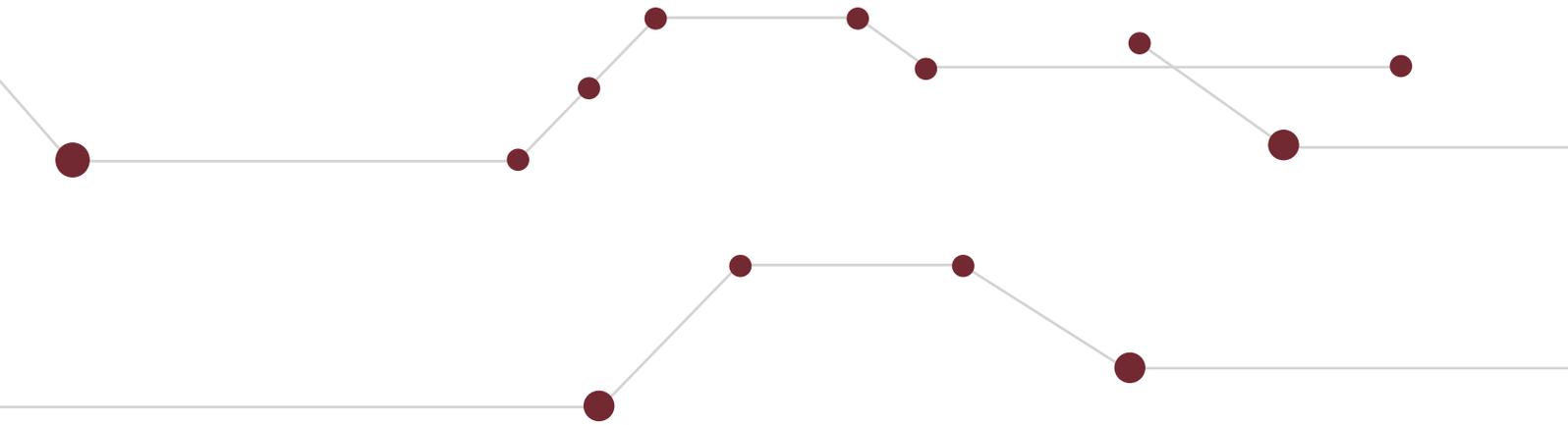


Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen in Deutschland. Er bestimmt in Form von Richtlinien den Leistungskatalog

der gesetzlichen Krankenversicherung und legt damit fest, welche Leistungen erstattet werden. Darüber hinaus beschließt der G-BA Maßnahmen der Qualitätssicherung für den ambulanten und stationären Bereich des Gesundheitswesens.

Anforderungen erfüllen. Hier kommt der wissenschaftlichen Beratung durch die beteiligten Einrichtungen eine zunehmende Bedeutung zu. Denn bereits im Zulassungsverfahren werden von den Assessorinnen und Assessoren des BfArM entscheidende Erkenntnisse über den Nutzen neuer Arzneimittel gewonnen. Der Nutzen eines Arzneimittels wird in der Regel im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien untersucht. Dabei werden Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil des zu untersuchenden Arzneimittels entweder mit dem einer etablierten Vergleichstherapie (Komparator) oder mit Placebo verglichen. In den meisten Fällen erfolgt die Anwendung des Komparators gemäß den Angaben des Zulassungstextes in Deutschland. Die Zulassungsbehörden in der EU akzeptieren einen aktiven Komparator aber auch dann, wenn er in der entsprechenden Dosierung in den Richtlinien der Fachgesellschaften mindestens eines Mitgliedstaates aufgeführt wird. Dies ermöglicht es den PU, große multinationale klinische Studien durchführen zu können, selbst wenn Zulassungstexte und Therapiestandards in den einzelnen Ländern unterschiedlich sind.

Die Ergebnisse des Zulassungsverfahrens sind anschließend auch maßgeblich für die Zusatznutzenbewertung, denn die im Zulassungsprozess klar umrissene Indikation schafft die Basis für eine Bewertung des Zusatznutzens beim G-BA. Der Zusatznutzen ist ein Nutzen, der quantitativ oder qualitativ höher ist als der Nutzen, den die ZVT aufweist. Die ZVT muss darüber hinaus in der verwendeten Indikation und Dosierung in Deutschland zugelassen sein. Die ZVT ist somit enger definiert als die Vergleichstherapie, die für Zulassungszwecke herangezogen wird. Das BfArM kann insofern frühzeitig einen Beitrag leisten: Die relevanten Endpunkte und Vergleichstherapien sind hier bekannt, sodass im Beratungsgespräch wertvolle Hinweise gegeben werden können. Bei der Zusammenarbeit mit dem G-BA zeigten sich jedoch immer wieder Diskussionspunkte bezüglich der Frage nach der ZVT oder der Endpunkte von klinischen Studien. Dies war auch ein Thema der Dialog-Veranstaltung „Gemeinsam Gesundheit gestalten - Strategie BfArM 2025“. PU merkten an, dass von den Zulassungsbehörden teilweise andere Anforderungen gestellt werden als von den Health Technology Assessment-Agenturen. Denn während das BfArM das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet, geht es dem G-BA um die Frage, ob der Nutzen eines Arzneimittels höher ist als der



Nutzen einer Vergleichstherapie. Dies hat Gründe: Die Zulassung und die frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel sind in unterschiedlichen Rechtskreisen (AMG vs. SGB V) angesiedelt und verfolgen unterschiedliche Zwecke und Prüfprogramme.

Unbeschadet der unterschiedlichen Aufgabenstellungen gibt es jedoch die berechtigte Frage nach der Konvergenz der Anforderungen. Viele für die frühe Nutzenbewertung wichtigen Parameter wären ohne größeren Mehraufwand im Rahmen von Zulassungsstudien ermittelbar. Die für die Zulassung gewählten Endpunkte werden häufig nicht bei der Zusatznutzenbewertung akzeptiert, beispielsweise die Messung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (progressionsfreies Überleben). Die Diskrepanzen zwischen dem G-BA und den beteiligten PU betreffen daher zumeist die Festlegung der ZVT, die Definition von relevanten Untergruppen, die Akzeptanz patientenrelevanter Endpunkte oder die Klassifikation und Einstufung von Nebenwirkungen. Dies wird sich aber nur ändern, wenn die PU eine Beratung tatsächlich vor Beginn der Phase-III-Studien anstreben und es die Möglichkeit gibt, Anforderungen sowohl von Health Technology Assessment-Institutionen als auch Zulassungsbehörden gemeinsam abzustimmen. Aufgrund dieses Abstimmungsbedarfes haben der Präsident des BfArM, Prof. Dr. Karl Broich, und der Vorsitzende des G-BA, Prof. Josef Hecken, beschlossen, die gemeinsame frühe Beratung beim G-BA und beim BfArM als Routineverfahren zu etablieren. Zusätzlich soll der Datenaustausch verbessert und der Dialog zwischen den beiden Häusern gefördert werden. Assessorinnen und Assessoren erhalten jetzt die Möglichkeit, für einen bestimmten Zeitraum im jeweils anderen Haus zu arbeiten. Ziel ist es, die Strukturen vor Ort kennenzulernen und einen vertieften Einblick in die Arbeitsabläufe zu erhalten. Auf diese Weise soll ein Netz von Ansprechpartnern entstehen. Der Austausch dient damit der Wirtschaftlichkeit und Innovationsförderung beider Häuser sowie einer hochwertigen Patientinnen- und Patientenversorgung.



# Sichtweise von Betroffenen ist gefragt

Die Rückmeldungen von Patientenvertretern sind für die regulatorischen Behörden wertvolle Informationen. Die Zusammenarbeit soll künftig weiter ausgebaut werden.



Welche Erfahrungen haben Patientinnen und Patienten mit einem Arzneimittel gemacht? Wie wird die Lebensqualität von Betroffenen durch bestimmte Therapien beeinflusst? Solche Rückmeldungen sind für die regulatorischen Behörden wertvolle Informationen.

Die Sichtweise der Betroffenen ist auch mit Blick auf neue Wege in der Arzneimittelzulassung gefragt. Das BfArM hat daher gemeinsam mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) den Dialog mit Selbsthilfeorganisationen intensiviert. Bei entsprechenden Treffen wurden die Möglichkeiten der Zusammenarbeit auch auf europäischer Ebene ausgelotet und Rahmenbedingungen für die Beteiligung der Patientenvertreter bei zentralen Verfahren besprochen. Ein entsprechendes Pilotprojekt soll zeitnah starten.

„Die Erwartungen der Patientinnen und Patienten werden mit Blick auf regulatorische Entscheidungen immer wichtiger“, so der Präsident des BfArM, Prof. Dr. Karl Broich. „Sie nehmen eine Schlüsselrolle bei der Umsetzung und Optimierung von Behandlungsstrategien ein und sind auch Ideengeber neuer Verfahren.“



Bereits seit 2004 ist die Beteiligung von Patientenorganisationen an der Gestaltung des Gesundheitswesens gesetzlich geregelt.

Im Sozialgesetzbuch heißt es dazu entsprechend: „Die für die Wahrnehmung

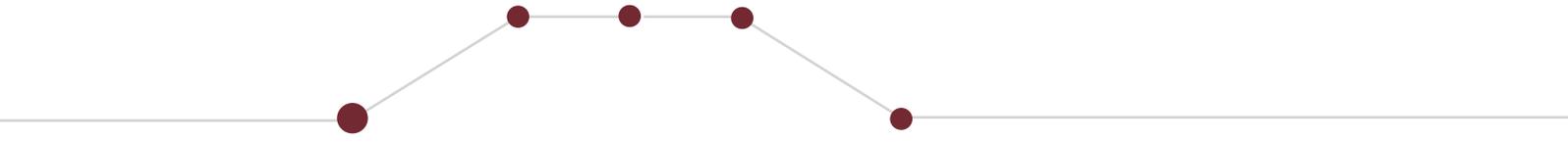
der Interessen der Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch kranker und behinderter Menschen maßgeblichen Organisationen sind in Fragen, die die Versorgung betreffen, (...) zu beteiligen.“

Die Erfahrungen der Betroffenen sind für die Behörden unter anderem ein wichtiger Faktor, wenn es um die Entwicklung neuer Therapieansätze bestimmter Erkrankungen geht. Neue Formen der Arzneimittelzulassung, wie das beschleunigte Zulassungsverfahren (adaptive licensing), stellen für beide Seiten neue Herausforderungen dar. So sollen die innovativen Arzneimittel schnell zugelassen werden, um den Betroffenen zu helfen. Zum Zeitpunkt der Zulassung ist die Datenlage zu dem Arzneimittel noch dementsprechend eingeschränkt. Auch hier sind die Erfahrungen der Patientinnen und Patienten mit dem Mittel eine wichtige Informationsquelle für das weitere regulatorische Handeln.

Die Idee, Patientinnen und Patienten an solchen Prozessen teilhaben zu lassen, ist grundsätzlich nicht neu. Bereits seit 2004 ist die Beteiligung von Patientenorganisationen an der Gestaltung des Gesundheitswesens gesetzlich geregelt. Im Sozialgesetzbuch heißt es dazu entsprechend: „Die für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch kranker und behinderter Menschen maßgeblichen Organisationen sind in Fragen, die die Versorgung betreffen, (...) zu beteiligen.“

Daher haben Organisationen, die auf Bundesebene maßgeblich die Interessen von Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch kranker und behinderter Menschen in Deutschland vertreten, ein Mitspracherecht bei den Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Zu diesen Organisationen gehören derzeit der Deutsche Behindertenrat, die BundesArbeitsGemeinschaft der PatientInnenstellen, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen und der Verbraucherzentrale Bundesverband. Sie können sachkundige Personen benennen, die dann in Gremien mitdiskutieren und beraten. Eine entsprechende Einbindung dieser Organisationen bei den Zulassungsbehörden ist gesetzlich nicht verankert.

Das BfArM versteht sich als Partner der Patientinnen und Patienten und ist daher bestrebt, diese Zusammenarbeit mit den Organisationen zu intensivieren. „Unser Ziel ist es, einen intensiven Austausch und eine transparente Kommunikation zu etablieren, die die Arbeit beider Seiten voranbringt“, betont Broich.



Schon einbezogen sind die Patientenvertreter beim G-BA. Was dort entschieden wird, hat unmittelbare Auswirkungen auf mehr als 70 Millionen gesetzlich Krankenversicherte in Deutschland. Wie der G-BA entscheidet, hängt unter anderem von der wissenschaftlichen Beratung durch das BfArM ab. Der Dialog zwischen der Zulassungsbehörde und den Patientenorganisationen kann die Beteiligten also auch auf dieser Ebene voranbringen.

Über weitere Möglichkeiten der Zusammenarbeit wird derzeit gemeinsam beraten. Erste Treffen im BfArM wurden von den Mitgliedern der Organisationen positiv bewertet. Das Signal der beiden Zulassungsbehörden, die Zusammenarbeit weiter ausbauen zu wollen, sorgte für optimistische Rückmeldungen. In einem nächsten Schritt sollen die Pläne und Ideen weiter konkretisiert werden. BfArM und PEI erklärten, beispielsweise eine entsprechende Beteiligung der Vertretenden in den europäischen Gremien bei Bedarf zu unterstützen. Beide Behörden nehmen zusammen mit Expertinnen und Experten der anderen europäischen Arzneimittelbehörden die wissenschaftlichen Aufgaben in allen maßgeblichen Ausschüssen der Europäischen Arzneimittel-Agentur wahr.

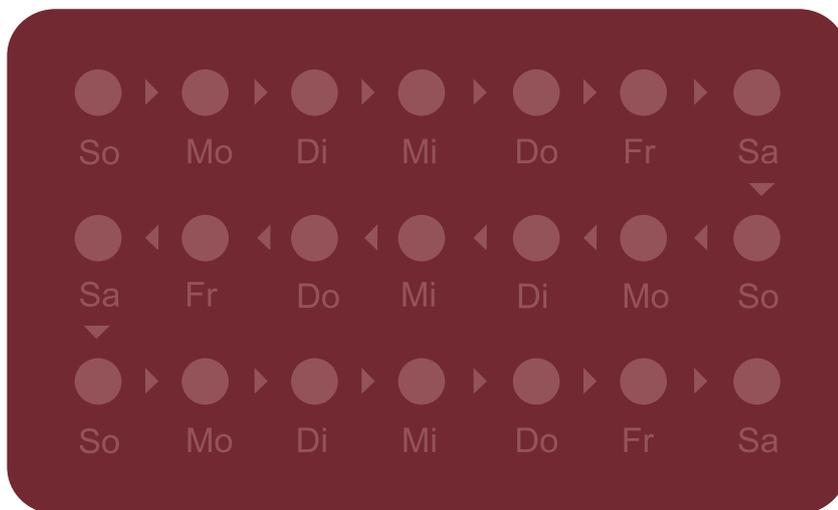
„Wir haben diesen Informationsbedarf ganz bewusst aufgegriffen, um den Austausch im Sinne der Patientinnen und Patienten noch stärker voranzubringen“, so Broich. „Die Resonanz zeigt uns, dass wir ein wichtiges Thema angeschnitten haben, das mit Blick auf die künftigen Entwicklungen für beide Seiten einen besonderen Mehrwert darstellt.“

*„Die Erwartungen der Patientinnen und Patienten werden mit Blick auf regulatorische Entscheidungen immer wichtiger. Sie nehmen eine Schlüsselrolle bei der Umsetzung und Optimierung von Behandlungsstrategien ein und sind auch Ideengeber neuer Verfahren.“*

**Prof. Dr. Karl Broich,  
Präsident des BfArM**

# Kontrazeptiva: Bei Auswahl Thromboserisiko beachten

Das BfArM empfiehlt, insbesondere für Erstanwenderinnen und Anwenderinnen unter 30 Jahren die Verordnung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums mit dem niedrigsten Risiko für venöse Thromboembolien zu bevorzugen.



Venöse Thromboembolien sind eine seit Langem bekannte, seltene Nebenwirkung bei der Anwendung hormonaler Verhütungsmittel, den sogenannten kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (KHK), bestehend aus einem Progestagen und einem Östrogen. Seit vielen Jahren weist das BfArM auf das erhöhte Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie bei Anwendung der hormonalen Kontrazeptiva hin. Das BfArM appelliert in besonderem Maße an die Ärztinnen und Ärzte, die Frauen ausführlich zum Thromboserisiko der verschiedenen zugelassenen Pillen zu beraten und alle zusätzlichen individuellen Risikofaktoren abzuwägen.

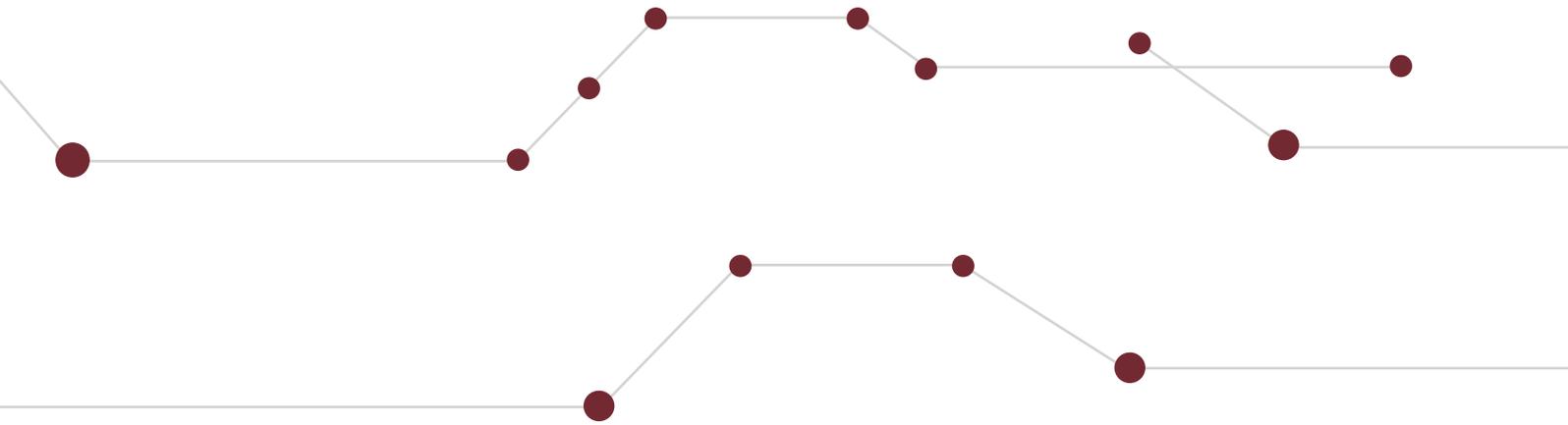
Die Klage einer Patientin gegen einen Pharmakonzern hat dazu geführt, dass das Thromboserisiko im Zusammenhang mit Pillen aktuell in der Öffentlichkeit erneut diskutiert wird. Im Fokus steht eine kombinierte Pille mit den Wirkstoffen Drospirenon (als Progestagenanteil) und Ethinylestradiol (als Östrogenanteil).

Die Risiken von Verhütungsmitteln mit den weiblichen Geschlechtshormonen (Progestagene) Drospirenon und Levonorgestrel wurden bereits in zwei

Studien aus 2011 (Jick et al. 2011, Parkin et al. 2011, Ergebnisse über zweifach erhöhtes Thromboserisiko bestätigt in einer von der EMA in 2011 beauftragten Re-Analyse von neuen Daten einer dänischen Kohortenstudie von Lidegaard et al. aus 2009.) miteinander verglichen. Die Studien kamen zu dem Ergebnis, dass bei der Einnahme von Pillen mit Drospirenon das Thromboserisiko im Vergleich zu Levonorgestrel bis zu doppelt so hoch ist. Die Packungsbeilage der drospirenonhaltigen Pillen wurde daraufhin entsprechend aktualisiert und zusätzliche Hinweise zum erhöhten Thromboserisiko bei Drospirenon ergänzt.

Das BfArM hatte sich schon seinerzeit dafür ausgesprochen, das Risiko einer venösen Thromboembolie für die verschiedenen Pillen neben individuellen Risiken zum wesentlichen Auswahlkriterium bei der Verschreibung eines geeigneten Präparates zu machen. Zusammen mit den anderen europäischen Behörden und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) hat das BfArM 2013 erneut das Verhältnis von Nutzen und Risiko bei der Anwendung kombinierter Verhütungsmittel bewertet. Untersucht wurden alle in der Europäischen Union für die Anwendung als kombinierte hormonale Kontrazeptiva zugelassenen Arzneimittel. Die Untersuchung ergab, dass bei allen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva der Nutzen die Risiken überwiegt. Jedoch bestehen je nach enthaltenem Progestagen zum Teil erhebliche Unterschiede bezüglich des Thromboserisikos. Das geringste Risiko wurde bei Pillen mit dem Progestagen Levonorgestrel nachgewiesen (siehe Tabelle). Deshalb empfiehlt das BfArM insbesondere für Erstanwenderinnen und Anwenderinnen unter 30 Jahren die Verordnung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums mit dem niedrigsten Risiko für venöse Thromboembolien (levonorgestrelhaltige KHK) zu bevorzugen.

Den verschreibenden Ärztinnen und Ärzten kommt die wesentliche Aufgabe zu, die Frauen besser über Unterschiede bei der Häufigkeit des Auftretens von venösen Thromboembolien bei den verschiedenen zugelassenen Pillen (abhängig vom darin enthaltenen Progestagen) zu informieren. Bevor eine Pille verschrieben wird, ist es zudem notwendig, die Frauen darüber aufzuklären, wie sie Anzeichen einer Thrombose erkennen können. Auch persönliche Risikofaktoren, die eine venöse Thromboembolie zusätzlich fördern können, wie



Rauchen oder Übergewicht, sollen mit jeder Anwenderin vor Verschreibung der Pille ausführlich geklärt werden.

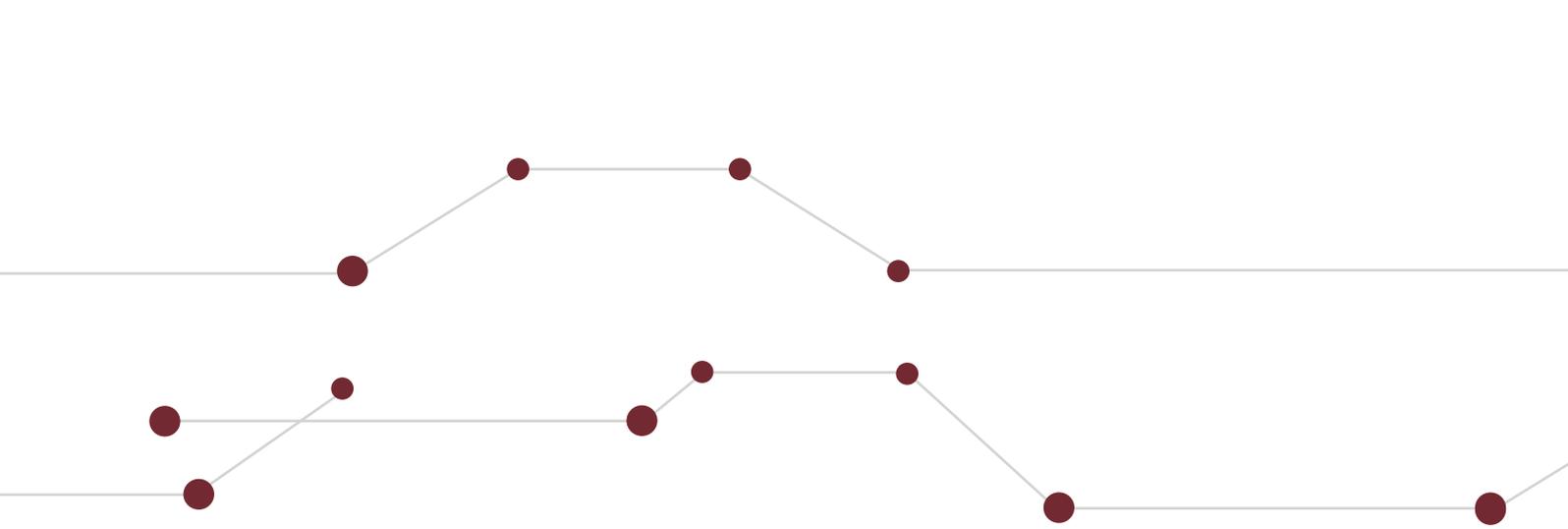
2014 wurde unter Beteiligung des BfArM ein Rote-Hand-Brief erstellt und versendet und zusätzlich eine Checkliste für Ärztinnen und Ärzte sowie eine Anwenderinnenkarte entwickelt. Die Anwenderinnenkarte soll bei Neverschreibung von den Ärztinnen und Ärzten an die Patientin ausgehändigt werden. Sie enthält wichtige Informationen zum Thromboembolierisiko und erklärt, wie die Anwenderin bei sich selbst eine Thrombose erkennen kann. Ärztinnen und Ärzte sind angehalten, bei der Verordnung von Kontrazeptiva die unterschiedlichen Risiken stärker zu berücksichtigen und ihre Patientinnen besser darüber aufzuklären, dass es bei den Kontrazeptiva große Unterschiede gibt, insbesondere beim Risiko, eine Thrombose zu entwickeln.

Der Beratung durch die Ärztin oder den Arzt kommt zudem eine entscheidende Bedeutung zu, wenn junge Erstanwenderinnen gezielt bestimmte Kontrazeptiva verlangen, ohne sich vorher mit den Risiken befasst zu haben. Hier ist in besonderer Weise Aufklärung darüber gefragt, dass es sich bei Kontrazeptiva um Arzneimittel handelt, die mit Risiken verbunden sind, und nicht um Lifestyle-Produkte, die für schönere Haut und Haare, Gewichtsabnahme und bessere Stimmung sorgen.

Alle Informationen zu dem Thema hat das BfArM auf seiner Internetseite zusammengestellt:

[www.bfarm.de/kontrazeptiva](http://www.bfarm.de/kontrazeptiva)

In der folgenden Tabelle sind die einzelnen in Pillen enthaltenen Progestagene mit dem jeweiligen Risiko, eine Thrombose zu entwickeln, aufgeführt:



### Wie hoch ist das Risiko, innerhalb eines Jahres eine venöse Thromboembolie zu erleiden?

Frauen, die keine hormonalen Verhütungsmittel verwenden und nicht schwanger sind	Etwa 2 von 10.000 Frauen
Frauen, die ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum verwenden, das Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthält	Etwa 5-7 von 10.000 Frauen
Frauen, die ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum verwenden, das Etonogestrel oder Norelgestromin enthält	Etwa 6-12 von 10.000 Frauen
Frauen, die ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum verwenden, das Drospirenon, Gestoden oder Desogestrel enthält	Etwa 9-12 von 10.000 Frauen
Frauen, die ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum verwenden, das Chlormadinon, Dienogest oder Nomegestrol enthält	Noch nicht bekannt*

\* Um das Risiko für diese Produkte einschätzen zu können, sind weitere Studien geplant beziehungsweise laufen derzeit, um ausreichende Daten zu ermitteln.

# Risiko neu bewertet: Kein Codein für Kinder

Das BfArM hatte ein neues Risikobewertungsverfahren angestoßen, um bei der Behandlung von Husten weitergehende Maßnahmen zur Risikominimierung durchzusetzen.



Das BfArM hat im April 2014 dafür gesorgt, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von codeinhaltigen Arzneimitteln auf europäischer Ebene neu bewertet wurde. Schon seit 2013 war die Anwendung zur Schmerzbehandlung bei Kindern deutlich eingeschränkt, nachdem mehrere tödliche oder lebensbedrohliche Fälle einer Atemdepression (Abflachung beziehungsweise Herabsetzung der Atmung) bekannt geworden waren. Das BfArM wollte jedoch auch bei der Behandlung von Husten weitergehende Maßnahmen zur Risikominimierung durchsetzen.

Codein ist ein seit Jahrzehnten bekannter Wirkstoff, der zur Schmerzbehandlung sowie zur Therapie des Reizhustens angewendet wird. Codein wirkt, indem es durch ein körpereigenes Enzym zu Morphin umgewandelt wird. Fünf bis zehn Prozent der europäischen Bevölkerung haben eine genetische Sonderform dieses Enzyms: „Langsame Metabolisierer“ weisen einen Mangel daran auf, sodass bei ihnen kein schmerzstillender Effekt durch Codein eintritt. „Ultraschnelle Metabolisierer“ haben einen hohen Anteil des Enzyms im Körper und wandeln daher Codein schneller und in größeren Mengen in Morphin um. Die genetische Sonderform des Enzyms sorgt auch bei anderen



Es gibt angeborene Unterschiede in der Verstoffwechslung von Arzneimitteln. Genetisch bedingt sind etwa drei Prozent unserer Bevölkerung Ultraschnell-Metabolisierer für eine Reihe

von Arzneimitteln. In Südeuropa sind etwa 10 Prozent und in Äthiopien sowie einigen arabischen Ländern bis zu 30 Prozent Ultraschnell-Metabolisierer.

Arzneimitteln dafür, dass diese unterschiedlich verstoffwechselt werden, beispielsweise bei Antidepressiva.

In Deutschland wurde dem BfArM in der Zeit von Januar 1978 bis August 2012 für Codein ein Todesfall im Kindesalter gemeldet. Auch in anderen Ländern war es zu tödlichen oder lebensbedrohlichen Fällen im Zusammenhang mit Codein gekommen. Es stellte sich heraus, dass es sich bei den betroffenen Kindern um ultraschnelle Metabolisierer gehandelt hatte. In ihrem Körper wurde das Codein sehr schnell umgewandelt. Dies führte zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie der eingeschränkten Atmung oder sogar zum Tod. Da keine Schnelltests zur Überprüfung des Vorliegens einer entsprechenden genetischen Veranlagung verfügbar sind, kann man nicht voraussehen, wie eine Patientin oder ein Patient Codein verstoffwechselt.

Um auf europäischer Ebene dafür zu sorgen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis auch bei der Behandlung von Husten untersucht wird, hatte das BfArM daher 2014 ein entsprechendes Risikobewertungsverfahren angestoßen. Die zuständigen Gremien in der Europäischen Arzneimittel-Agentur beschlossen daraufhin, dass Codein bei Kindern unter 12 Jahren nicht mehr angewendet werden darf. Weitere Maßnahmen waren beispielsweise, dass flüssige Arzneimittel, die Codein enthalten, jetzt in einer kindersicheren Verpackung abgegeben werden, um Medikationsfehler und Fehlanwendungen (zum Beispiel durch Überdosierungen) zu vermeiden.

Das BfArM beschäftigt sich darüber hinaus auch grundsätzlich mit der Frage, wie man derartige Arzneimittelrisiken besser erkennen und Therapien individuell anpassen kann. Ein zentraler Forschungsschwerpunkt des Bundesinstituts ist das Gebiet der Pharmakogenomik und der individualisierten Medizin.

Ziel ist es, neues Wissen über individuelle Unterschiede im Ansprechen und in der Verträglichkeit verschiedener Arzneimittel von den molekularen Grundlagen bis hin zur klinischen Ebene zu erhalten. Damit soll es ermöglicht werden, Risiken besser zu erkennen und die Therapie individuell anpassen zu können. Eine auf die Besonderheiten der Patientinnen und Patienten verbessert abgestimmte Therapie ist damit ein Beitrag zur personalisierten Medizin der Zukunft.

# Studie analysiert unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Ergebnisse der ADRED-Studie sollen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit für Patientinnen und Patienten beitragen.



Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) werden in der Bevölkerung und der Fachöffentlichkeit als wichtiges gesundheitliches und ökonomisches Problem wahrgenommen. Schätzungen zufolge ist ein beträchtlicher Anteil der jährlichen Notaufnahmen in Krankenhäusern durch UAW bedingt. Angaben zum Anteil der Medikationsfehler hieran sowie zu Häufigkeiten und Ursachen unterscheiden sich jedoch teils erheblich. Das BfArM hat daher im Jahr 2015 die ADRED-Studie gestartet. ADRED steht für: „Adverse Drug Reactions in Emergency Departments“.

Gefördert durch:



Bundesministerium  
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses  
des Deutschen Bundestages

Die ADRED-Studie zielt darauf ab, die unterschiedlichen Ursachen schwerer UAW, darunter insbesondere Medikationsfehler, zu analysieren und genauere Daten sowohl zur Häufigkeit als auch zum Verlauf zu erheben. Die Fehlerarten werden klassifiziert und ihre Häufigkeiten auf Ebene der Medikationsprozesskette bestimmt. Ein zweiter Schwerpunkt der Studie ist die Erfassung und Bewertung patientenabhängiger Risikofaktoren von UAW. Dies sind zum Beispiel Alter und Begleiterkrankungen, Einnahme vieler Medikamente gleichzeitig sowie Pharmakogenetik. Um das wirtschaftliche Ausmaß abzubilden, werden auch pharmakoökonomische Analysen durchgeführt.

Dafür werden im Rahmen der ADRED-Studie in drei zentralen Notaufnahmen von Kliniken der Schwerpunkt- und Maximalversorgung jeweils über ein Jahr lang prospektiv alle Verdachtsfälle schwerer UAW in die Studie eingeschlossen, die zu Notfalleinweisungen von Patientinnen und Patienten geführt haben. Jeder dieser Verdachtsfälle wird über den Verlauf des Klinikaufenthaltes nachverfolgt und dokumentiert. Für diese Fallverlaufskohorte geht das BfArM davon aus, mindestens 9.000 UAW-Fälle erfassen zu können.

Eine gezielte Untersuchung der möglichen Ursachen von UAW im Rahmen dieser Studie bildet eine Grundlage für Entwicklungen von Maßnahmen zu ihrer Vermeidung. Mithilfe der Ergebnisse der ADRED-Studie soll zukünftig zu Verbesserungen der Arzneimitteltherapiesicherheit für Patientinnen und Patienten beigetragen werden.

Das Projekt findet in enger Kooperation mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft statt, die zeitgleich ein Projekt zur zentralen Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern durchführt. Hierbei kommen auch Daten aus dem Spontanmeldesystem zum Einsatz, also Verdachtsmeldungen, die unter anderem Ärzte und Patienten melden. Beide Projekte werden mit Mitteln des Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland des Bundesministeriums für Gesundheit gefördert.



Pharmazeutische Unternehmen müssen alle bekannt gewordenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen sammeln und auswerten sowie im Beipackzettel angeben. Um die Therapiesicherheit zu verbessern, besteht für die Angehörigen von Heilberufen außerdem eine gesetzliche Verpflichtung, UAW zu melden.

Das BfArM bietet einen Online-Zugang zu seiner Datenbank mit Verdachtsmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen an. Mit dem neuen Internetangebot steht Ärzten und Patienten eine weitere Möglichkeit offen, sich vertieft über Arzneimittelrisiken zu informieren: <http://nebenwirkung.bfarm.de>

# Individualisierte Medizin für Weltraummissionen

Die Pharmakogenomik und individualisierte Pharmakotherapie ist ein zentraler Forschungsschwerpunkt des BfArM. Ein Ziel ist es, schwere Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden – auch für die Besatzung der ISS hat dies besondere Bedeutung.



Foto: NASA

Während die meisten Menschen ein Arzneimittel gut vertragen, rufen die Mittel bei anderen schwere Nebenwirkungen hervor. Dies soll bei Patientinnen und Patienten möglichst vermieden werden. Auch für die Besatzung in der Internationalen Raumstation ISS könnte das Auftreten von Nebenwirkungen fatale Folgen haben. Umso wichtiger ist es, entsprechende Reaktionen auf bestimmte Arzneimittel vorherzusagen und damit vermeiden zu können. Mit diesem Thema hat sich das BfArM zusammen mit der Universität Bonn und der Europäischen Weltraumorganisation beschäftigt. Die Forscherinnen und Forscher gingen der Frage nach, welchen Nutzen die pharmakogenetische Diagnostik für Weltraummissionen haben kann.

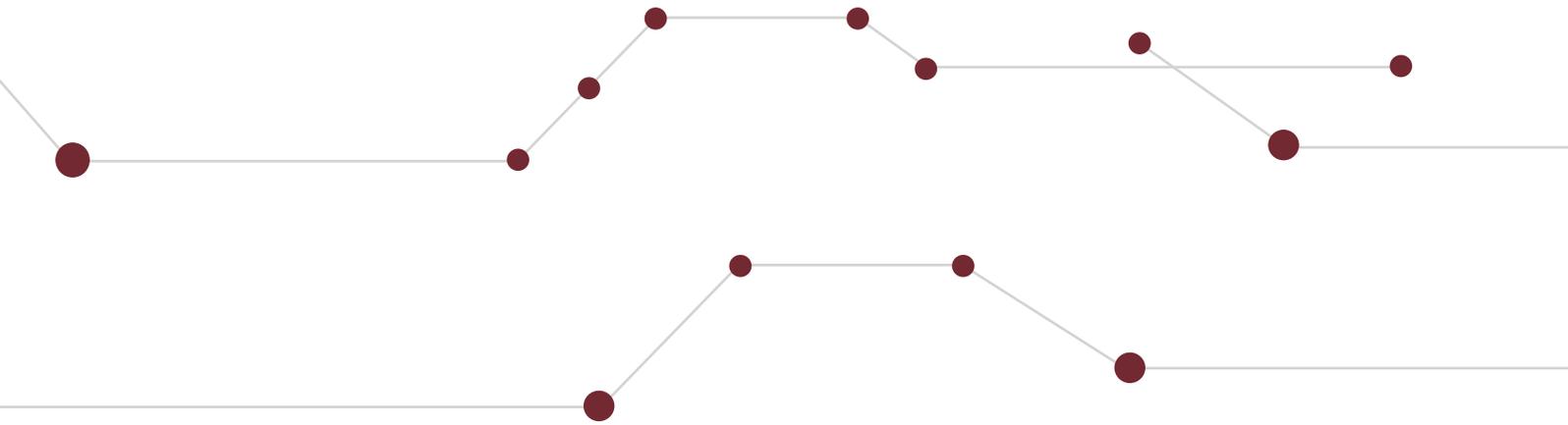
Wie eine Patientin oder ein Patient auf ein Arzneimittel reagiert, ist unter anderem eine Frage der genetischen Veranlagung. So gehören etwa drei Prozent der Menschen unserer Bevölkerung zu den sogenannten Ultraschnell-Metabolisierern. Das heißt, dass sie Wirkstoffe in Arzneimitteln deutlich schneller abbauen als die meisten Menschen. Damit steigt das Risiko, dass bei ihnen Nebenwirkungen auftreten oder die therapeutische Wirkung ausbleibt. Im Gegensatz dazu stehen die sogenannten schlechten Metabolisierer. Sie bauen die

Wirkstoffe in Arzneimitteln langsamer ab als die meisten Menschen. Auch bei ihnen zeigen damit bestimmte Mittel nicht die gewünschte Wirkung. Es besteht das Risiko, dass die Konzentration des Arzneimittelwirkstoffs im Blut zu lange hoch ist oder auf hohem Niveau gehalten wird. Auch das kann zu schweren Nebenwirkungen führen. Der Anteil der unterschiedlichen Metabolisierer variiert: Beispielsweise sind in Südeuropa etwa 10 Prozent und in Äthiopien sowie einigen arabischen Ländern bis zu 30 Prozent der Bevölkerung Ultra-schnell-Metabolisierer.

Das Gebiet der Pharmakogenomik und der individualisierten Medizin ist deshalb ein zentraler Forschungsschwerpunkt des BfArM. Die Forschungsgruppe unter der Leitung von Prof. Dr. Julia Stingl beschäftigt sich mit den individuellen Unterschieden von Arzneimittelwirkungen, die durch angeborene genetische Unterschiede verursacht werden. Ziel ist es, Risiken besser erkennen und die Therapie individuell anpassen zu können. Pharmakogenetische Tests geben dabei Aufschluss darüber, wie ein Mensch bestimmte Arzneimittel verstoffwechselt. Entscheidend sind dabei bestimmte Leberenzyme. So werden beispielsweise rund ein Viertel aller Arzneimittel von zwei Leberenzymen verstoffwechselt, den Enzymen CYP2D6 und CYP2C19. Eine genetisch bedingte Mangelfunktion oder erhöhte Aktivität dieser Enzyme führt zu den beschriebenen Formen der Metabolisierung.



Das BfArM hat sich die Liste der 78 Arzneimittel angeschaut, die im Jahr 2014 an Bord der ISS verfügbar waren. Die Auswahl dieser Arzneimittel ist insofern interessant, als dass sie als repräsentativ für die typische Medikation grundsätzlich gesunder Menschen angesehen werden kann.



Das BfArM hat sich unter diesen Aspekten die Liste der 78 Arzneimittel angeschaut, die im Jahr 2014 an Bord der ISS verfügbar waren. Die Auswahl dieser Arzneimittel ist insofern interessant, als dass sie als repräsentativ für die typische Medikation grundsätzlich gesunder Menschen angesehen werden kann. In der Hauptsache werden auf der ISS Mittel zur Behandlung von Infektionen, Schmerzen und Entzündungen, Übelkeit und Allergien vorgehalten, gefolgt von Mitteln gegen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und Bluthochdruck. Die ISS bietet für die Pharmakogenetik noch eine weitere Besonderheit: Die internationale Herkunft der Besatzung spiegelt die breite genetische Variabilität der Arzneimittelnutzerinnen und -nutzer wider. Die Pharmakogenetik der ISS-Apotheke kann daher als ein Kompendium über die Auswirkungen der genetischen Variabilität von Menschen aus einem internationalen Umfeld angesehen werden. Insofern diene die Untersuchung auch dem Erkenntnisgewinn darüber, wie sich für die durchschnittliche Verbraucherin beziehungsweise den durchschnittlichen Verbraucher das pharmakogenetische Risiko bei der Einnahme der durchschnittlich vorhandenen Arzneimittel darstellt.



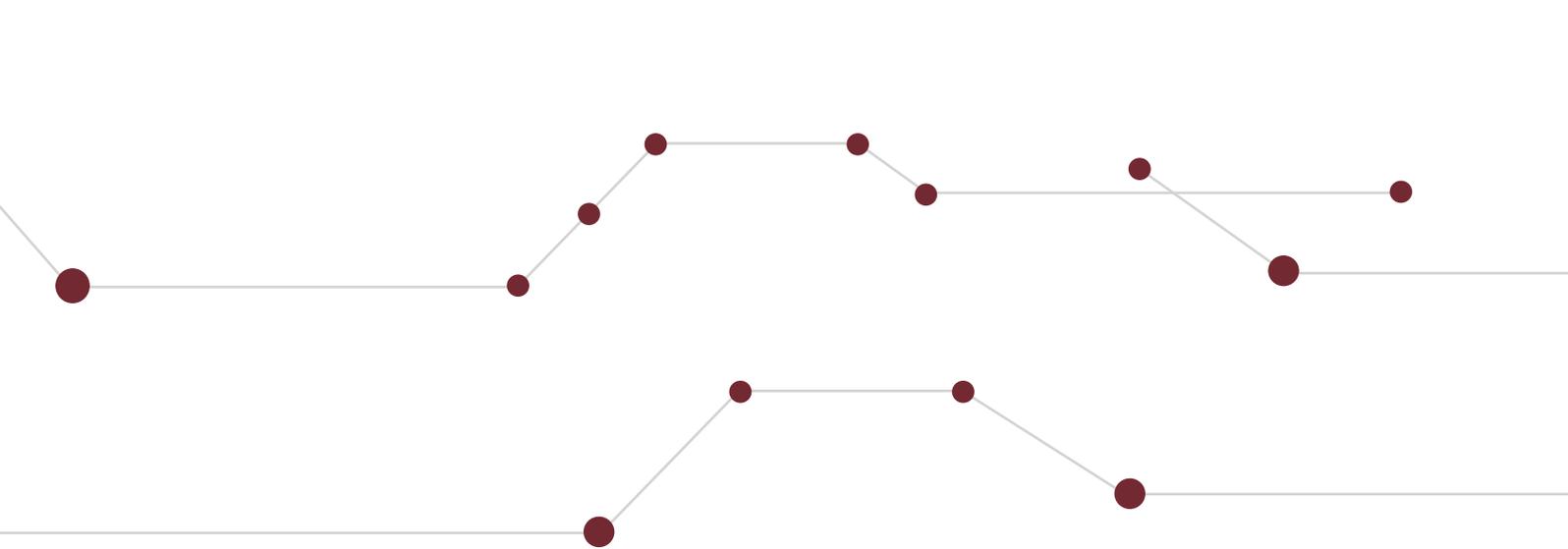
# Schmerz- und Palliativmedizin: Lernprozess dauerhaft anlegen

Die Bundesopiumstelle beschäftigt sich mit dem Aufbau von Grundstrukturen eines entsprechenden Kompetenzzentrums mit dem Schwerpunkt Betäubungsmittelversorgung.



Eine der Hauptaufgaben der Bundesopiumstelle ist die Überwachung des legalen Betäubungsmittelverkehrs. Dabei wird sie von ihren Kunden als stark regulierend wahrgenommen. Das ist unter anderem der Tatsache geschuldet, dass im Betäubungsmittelverkehr zunächst alles verboten ist, es sei denn, es wird ausdrücklich behördlich erlaubt. Durch klare Regeln, umfangreiche individuelle Beratung und möglichst unbürokratische Umsetzung von praktischen Erfordernissen im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben fördert die Bundesopiumstelle den sicheren Umgang mit Betäubungsmitteln in Industrie und Handel.

Daneben ist die Bundesopiumstelle aber auch einer der Garanten für eine sichere Versorgung der Patientinnen und Patienten mit medizinisch notwendigen Betäubungsmitteln. So versendet sie jährlich etwa 14 Millionen Betäubungsmittelrezepte, die für die Verschreibung von Betäubungsmitteln erforderlich sind, an Ärztinnen und Ärzte. Sie genehmigt den Import von Betäubungsmitteln und überwacht deren Weg von der Herstellung über den Großhandel bis hin zur Apotheke. Durch Inspektionen stellt sie sicher, dass alle betäubungsmittelrechtlichen Regelungen eingehalten werden, sodass



*„Die Bundesopiumstelle legt einen Schwerpunkt ihrer Arbeit darauf, Bedürfnisse und Fragestellungen des Gesundheitswesens in Bezug auf die Betäubungsmittelversorgung aufzunehmen und pragmatische Lösungen zu entwickeln.“*

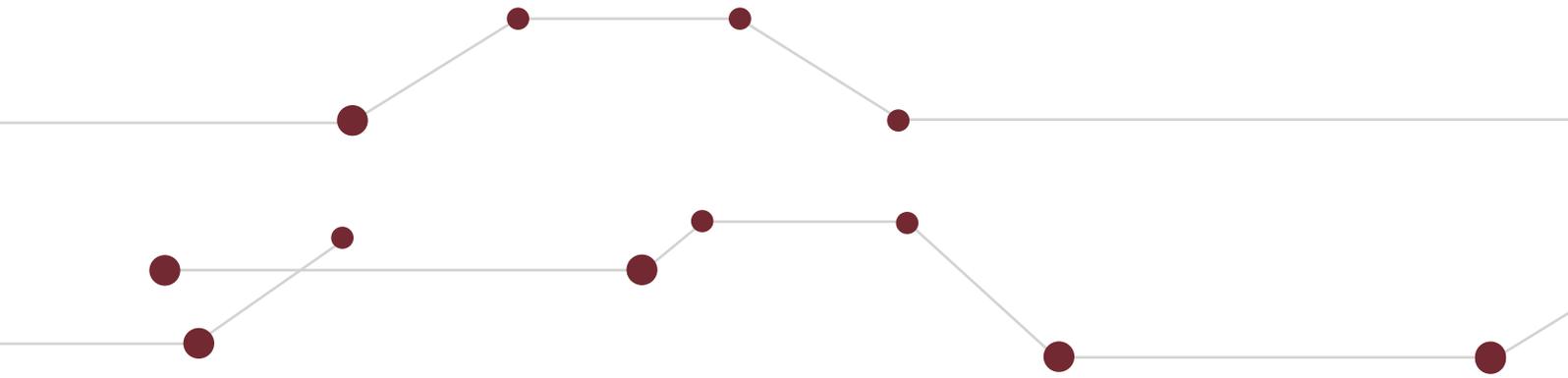
**Dr. Peter Cremer-Schaeffer,  
Leiter der Bundesopiumstelle**

die Produkte sicher die Patientinnen und Patienten erreichen und die Abzweigung für den Missbrauch weitgehend ausgeschlossen wird.

„Die Versorgung mit Betäubungsmitteln ist kein statischer Prozess“, erklärt dazu Dr. Peter Cremer-Schaeffer, der Leiter der Bundesopiumstelle. „Die Bundesopiumstelle legt einen Schwerpunkt ihrer Arbeit darauf, Bedürfnisse und Fragestellungen des Gesundheitswesens in Bezug auf die Betäubungsmittelversorgung aufzunehmen und pragmatische Lösungen zu entwickeln.“ Dazu gehört auch die Beratung der Bundesregierung bei der Änderung betäubungsmittelrechtlicher Regelungen. Ziel ist es, die Versorgung mit Betäubungsmitteln in einer sich verändernden Gesellschaft mit veränderten Versorgungsstrukturen an die Bedürfnisse von Patientinnen und Patienten anzupassen.

Ihrem Anspruch, zu einer Verbesserung in der Patientenversorgung beizutragen, kann die Bundesopiumstelle nur gerecht werden, wenn sie sich mit den Leistungserbringern im Gesundheitswesen vernetzt und ständig mehr über die Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten lernt. Schon jetzt werden an die Bundesopiumstelle zahlreiche Fragestellungen herangetragen, die vor zehn Jahren bei der Versorgung mit Betäubungsmitteln noch keine Rolle spielten. Weitere Verbesserungen in der Palliativmedizin und Schmerztherapie, die sinkende Zahl an Ärztinnen und Ärzten, die Substitutionstherapien durchführen, der demographische Wandel, neue Herausforderungen im Rettungswesen, die weitere Verstärkung unserer Gesellschaft und viele weitere Themen werden Einfluss auf die Versorgung mit Betäubungsmitteln haben. Dieser Lernprozess muss dauerhaft angelegt und bei der Planung der Personalressourcen berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wird die Bundesopiumstelle zunächst für die Dauer von vier Jahren eine Projektstelle besetzen, die dem Aufbau von Grundstrukturen eines Kompetenzzentrums für Schmerz- und Palliativmedizin unter regulatorischen Gesichtspunkten dienen soll.

Innerhalb des Projekts wird es drei Arbeitsschwerpunkte geben: Erstens, die Evaluierung des bereits vorhandenen Wissens zum Themenbereich ‚Versorgung mit Betäubungsmitteln‘ im BfArM unter Einbindung aller inhaltlich betroffenen Abteilungen. Das sind sowohl Zulassungsabteilungen und die Pharmakovigilanz als auch die Bundesopiumstelle, das Fachgebiet zur Geneh-



migung klinischer Prüfungen und das zuständige Rechtsreferat. Zweitens, die Intensivierung der Kontakte mit medizinischen Fachgesellschaften, die dauerhaft mit der Anwendung von Betäubungsmitteln befasst sind. Das betrifft besonders die Bereiche Schmerztherapie, Palliativmedizin, Substitutionsmedizin, Anästhesiologie, Intensivmedizin und das Rettungswesen. Drittens, die Bestandsaufnahme von Daten, die im BfArM im Themenbereich ‚Betäubungsmittelversorgung‘ gesammelt werden, aber bisher nicht ausgewertet werden konnten. Das betrifft insbesondere Daten der Bundesopiumstelle, die mittelfristig in die Versorgungsforschung mit Betäubungsmitteln eingehen könnten.

Bei erfolgreicher Projektdurchführung ist geplant, dauerhaft ein Kompetenzzentrum für Schmerz- und Palliativmedizin mit dem Schwerpunkt Betäubungsmittelversorgung beim BfArM zu etablieren.



Informationen innerhalb von Freitexten in strukturierte Daten zu überführen und zu analysieren. Innerhalb des Projektes mit dem Namen „OntoPMS“, der sich aus dem Begriff Ontologie und der Abkürzung für Post Market Surveillance (PMS) zusammensetzt, werden die wissenschaftlichen Teilprojekte des BfArM von Dr. Robin Seidel geleitet.

Erste Ansätze für die entsprechende Auswertung beispielsweise von Vorkommnisdaten bei Medizinprodukten wurden bereits in der BfArM-Forschungsgruppe entwickelt. Durch das Projekt und die enge Zusammenarbeit mit weiteren Forschungs- und Industriepartnern sollen sich verbesserte Möglichkeiten ergeben, solche wissenschaftlichen Ansätze in der praktischen Anwendung zu bewerten. Darüber hinaus sollen sie für die Nutzung in der regulatorischen Risikobewertung des BfArM bei Medizinprodukten weiterentwickelt werden. Dabei geht es darum, zukünftig technische sowie medizinisch-anwendungsbezogene Risiken noch besser identifizieren zu können, die beispielsweise mit bestimmten Materialien, Designmerkmalen oder Anwendungsgebieten einzelner Medizinprodukte assoziiert sind. Andererseits sollen auch Risiken erfasst werden, die im Umfeld ähnlicher Produkte mit vergleichbaren Charakteristika (beispielsweise Batterien, Isolationswerkstoffe) aufgetreten sind. Hierbei stehen produktübergreifende Analysen und die praxisbezogene Ergebnisaufbereitung im Vordergrund. Das BfArM möchte so neue Möglichkeiten der Datenanalyse erschließen, um die vorhandenen Risiken von Produktgruppen zukünftig noch besser zu charakterisieren und potentielle Medizinproduktemängel noch frühzeitiger erkennen zu können.

Darüber hinaus sollen in dem Projekt neue Konzepte für die gebrauchstaugliche, insbesondere grafische und schnell fassbare Darstellung der gewonnenen Risikoinformationen entwickelt und erprobt werden. Nicht zuletzt erhalten die Medizinproduktehersteller durch die Software eine verbesserte Möglichkeit, Risiken zu erkennen und zu minimieren - sowohl bei aktuellen Produkten als auch mit Blick auf Neu- und Weiterentwicklungen. Auch das liegt im direkten Interesse des BfArM und der anderen nationalen wie europäischen Behörden.

GEFÖRDERT VOM



**Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung**

*Die Förderung erfolgt durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Förderprogramms KMU-innovativ / IKT (Förderkennzeichen 01IS15056G).*

**Projektpartner:**

*Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig, IntraFind Software AG, MT2IT GmbH & Co. KG, novineon Healthcare Technology Partners GmbH, OntoPort UG, Ovesco Endoscopy AG*

# Pharmakogenetische Diagnostik besser zugänglich machen

Die Implementierung von Verfahren für die individualisierte Medizin ist ein wichtiger Baustein zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit.



*Prof. Dr. Julia Stingl  
Vizepräsidentin des BfArM*

Unter „Horizon 2020“, dem größten Förderprogramm, das die Europäische Union bisher aufgelegt hat, werden seit 2014 alle Aktivitäten zur Forschungs- und Innovationsförderung in der EU gebündelt. Ein Forschungsschwerpunkt von „Horizon 2020“ liegt auf der Implementierung von Verfahren für die individualisierte Medizin mit dem Ziel der Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch pharmakogenetische Diagnostik. Durch deren Einsatz sollen die Arzneimitteltherapie individuell angepasst und pharmakogenetisch basierte Dosierungskonzepte für Patientinnen und Patienten nutzbar werden. Wesentliches Ziel dabei ist es, die Anzahl und Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu senken.

Durch die Etablierung der Forschungsabteilung am BfArM durch Prof. Dr. Julia Stingl ist es gelungen, die Teilnahme an großen europäischen Verbundforschungsprojekten zu verwirklichen. Die seit Januar 2016 europäisch geförderte Studie „U-PGx: Ubiquitous Pharmacogenomics: Piloting personalised medicine in health and care systems“ hat zum Ziel, pharmakogenetische Diagnostik als ein Instrument der personalisierten Medizin für Patientinnen und Patienten in der EU besser zugänglich zu machen.

Die Studie wird an großen Universitätskliniken in sieben europäischen Ländern durchgeführt und soll die Arzneimitteltherapiesicherheit durch pharmakogenetische Typisierung von Patientinnen und Patienten erhöhen. Diese Studie wird von der EU mit einem Zuschuss von 15 Millionen Euro gefördert und ist auf fünf Jahre angelegt. Prof. Julia Stingl ist Partnerin in dem aus insgesamt 16 Partnern bestehenden Konsortium, das von Prof. Dr. Henk-Jan Guchelaar von der Universität Leiden koordiniert wird.

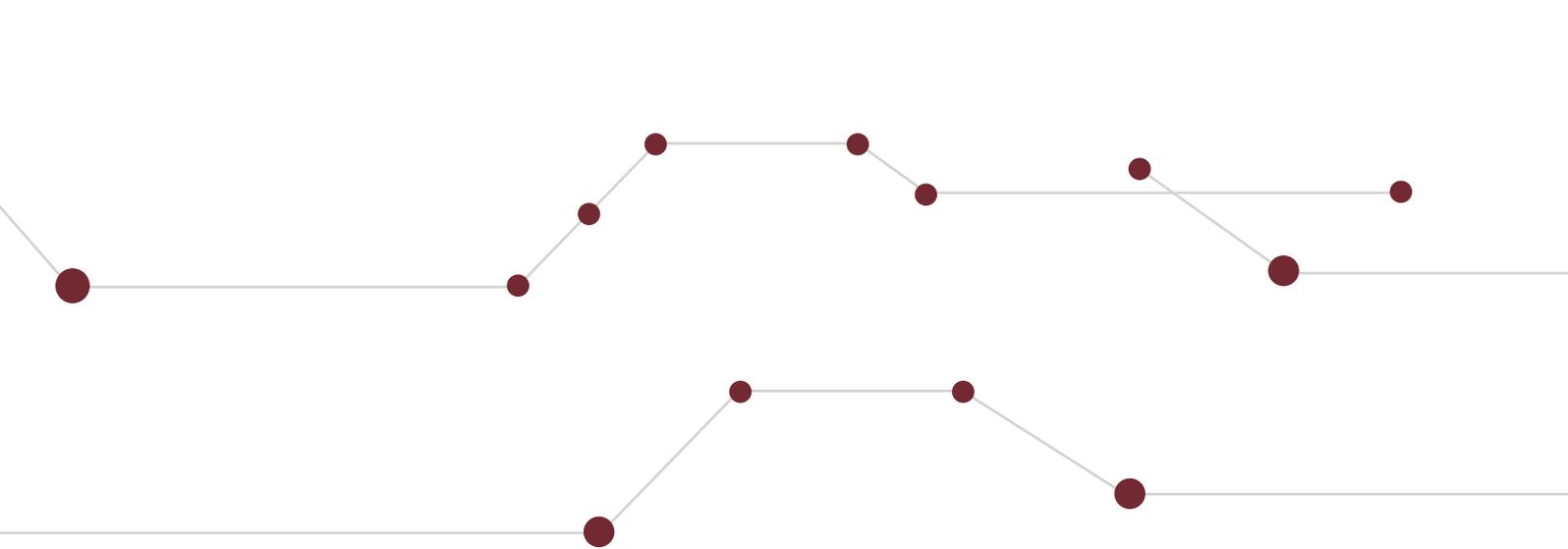
#### **Frau Prof. Stingl, welches Ziel hat das Forschungsprojekt am BfArM?**

Unser Ziel ist es, durch den Einsatz von pharmakogenetischer Diagnostik und individueller Dosierung eine Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei den Patientinnen und Patienten zu erreichen. In dieser Studie soll untersucht werden, ob eine individuelle Risikoinformation, die auch pharmakogenetische Besonderheiten der Patientinnen und Patienten mit einschließt, die Arzneimitteltherapiesicherheit erhöhen kann. Dazu wird in sieben klinischen Zentren innerhalb Europas untersucht, ob die routinemäßige Bereitstellung der pharmakogenetischen Therapieinformation an die behandelnden Ärztinnen und Ärzte zu einer Senkung der Anzahl und Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen in einem Krankenhaus führt. Dazu wird in jedem der beteiligten Krankenhäuser eine 18-monatige Phase mit der



Seit 2014 gibt es das EU-Förderprogramm „Horizon 2020“. Es hat ein Budget von rund 80 Milliarden Euro und ist damit das größte europäische Forschungsprogramm, das es je gab.

Ein Schwerpunkt ist die bessere Vernetzung von Forschenden sowie die Ermöglichung von Forschungsaufenthalten in anderen Staaten.



üblichen Verschreibungspraxis von Arzneimitteln mit einer 18-monatigen Phase verglichen, in der für Patientinnen und Patienten die Pharmakogenetik angeboten wird. Während der Phase der pharmakogenetischen Diagnostik werden Schulungen der Ärzte und Krankenhausapotheker durchgeführt, die dazu dienen, das Bewusstsein individueller Arzneimittelrisiken bei den Behandelnden zu stärken und die Möglichkeiten der Pharmakogenetik im klinischen Alltag stärker ins Bewusstsein zu rücken.

#### **Welche Möglichkeiten der Pharmakogenetik sind das genau?**

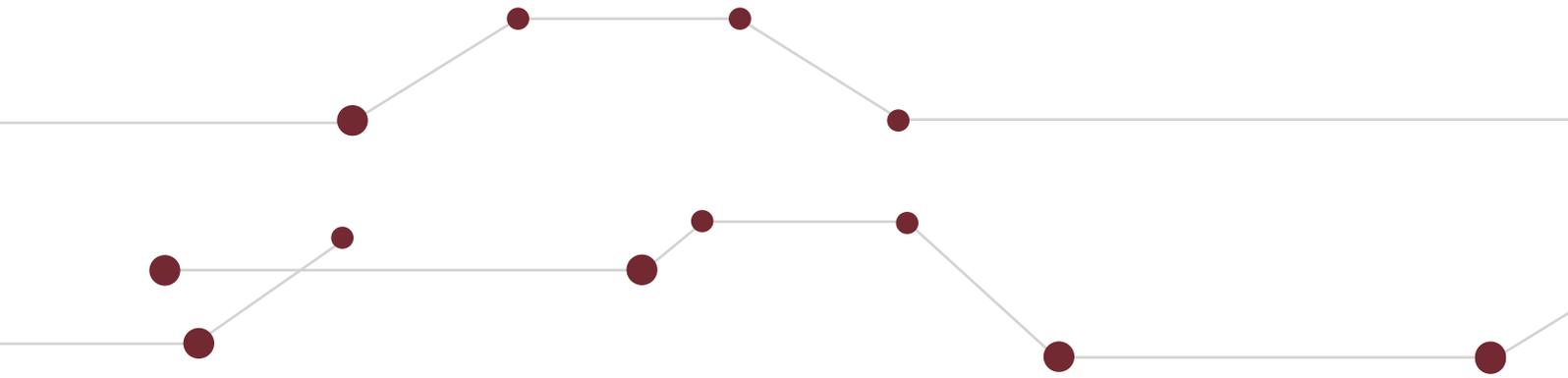
Schon heute gibt es zahlreiche Ansätze, die medikamentöse Therapie auf die genetische Veranlagung der Patientinnen und Patienten abzustimmen. Bislang werden pharmakogenetische Tests im klinischen Alltag jedoch noch nicht umfassend genutzt. Zum Beispiel kann man untersuchen, ob die systematische Typisierung von Patientinnen und Patienten, die viele Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, zu sichereren Behandlungen führt und ob damit langfristig ein Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit geliefert werden kann.

#### **Was bedeutet das konkret für die Patientinnen und Patienten?**

Die Patientinnen und Patienten erhalten Informationen zu ihren individuellen Risikofaktoren bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Das kann im einen Fall bedeuten, dass die Ärztin oder der Arzt eine etwas niedrigere Dosierung verschreibt oder in einem anderen Fall, dass auf ein alternatives Arzneimittel umgestiegen werden kann. So wird auch das Bewusstsein der Patientinnen und Patienten gestärkt, dass Menschen unterschiedlich auf Arzneimittel reagieren können und dass es wichtig ist, die eigene Reaktionsweise möglichst genau vorherzusagen, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden.

#### **Welche Vorteile bringt ein solches Verfahren mit sich?**

Neben den konkreten Anpassungen der Dosis oder der Auswahl des am besten geeigneten Medikaments wird das individuelle Gesundheitsbewusstsein



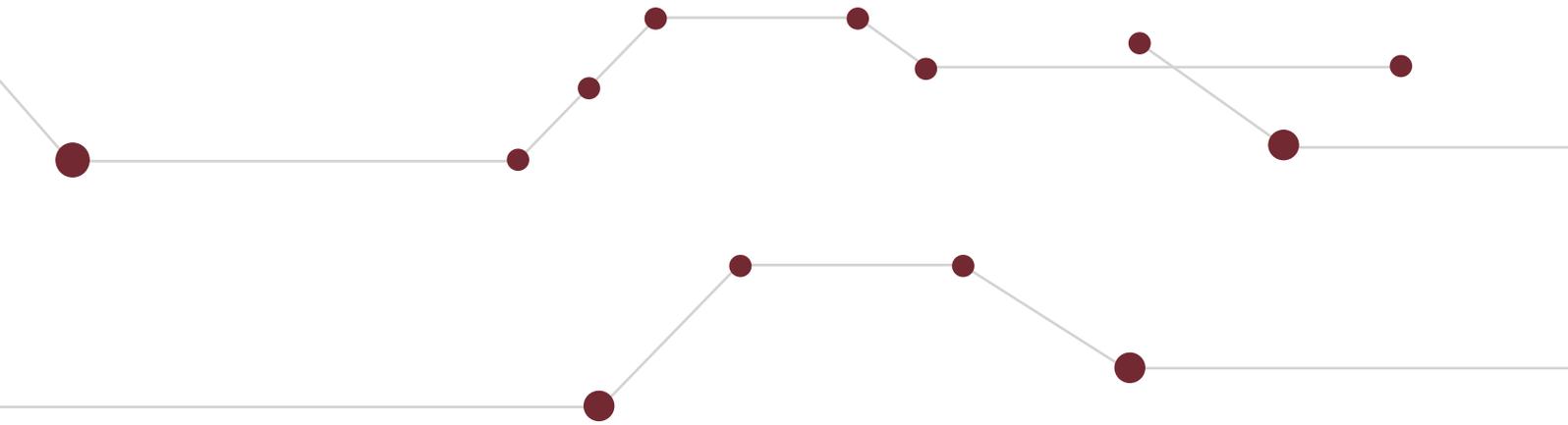
gestärkt sowie generell das Wissen über Risiken und Nebenwirkungen von Arzneimitteltherapien erhöht. Durch die Untersuchung individueller Risiken können gleichzeitig mögliche Unsicherheiten und Ängste zu Arzneimitteltherapien verringert und dadurch die Mitwirkung der Patientinnen und Patienten bei ihrer Behandlung erhöht werden.

**Können wir damit rechnen, dass pharmakogenetische Diagnostik künftig zum Standard in der Arzneimitteltherapie wird?**

Es handelt sich hier primär um eine Therapiebegleitdiagnostik, auch „companion diagnostic“ genannt, die nicht bei jeder Patientin oder jedem Patienten und für jede Arzneimitteltherapie erforderlich ist. Auch in unserer Studie wird diese Diagnostik nur begleitend bei denjenigen Arzneimitteltherapien eingesetzt werden, für die Therapieanpassungen je nach Genotyp empfohlen sind. Ein solches standardisiertes Vorgehen bietet einerseits die Chance, weniger wirksame Arzneimitteltherapien zu reduzieren sowie andererseits das Auftreten von Nebenwirkungen zu minimieren und dadurch bedingte Kostenfaktoren einzusparen. Solche Kosten können beispielsweise durch Diagnostik und Therapie in Folge schwerer Arzneimittelnebenwirkungen entstehen.

**Welche Aufgaben übernehmen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im BfArM bei diesem Forschungsprojekt?**

Unser Projektteil bezieht sich vor allem auf die Erhebung des Wissensstandes zur Pharmakogenetik bei Ärztinnen und Ärzten sowie bei den Patientinnen und Patienten selber. Wir werden Unterschiede bezüglich dieses Wissensstandes innerhalb der beteiligten europäischen Länder herausarbeiten. Bei den Patienten und Patientinnen werden wir insbesondere die Einstellung gegenüber Arzneimitteltherapie und personalisierter Medizin untersuchen und hier ebenfalls Unterschiede in den einzelnen europäischen Ländern herausarbeiten. Wir wollen untersuchen, ob beispielsweise Patientinnen und Patienten, die Arzneimittel langsam metabolisieren und vielleicht schon öfter die Erfahrung gemacht haben, diese nicht gut zu vertragen, eine andere Einstellung gegenüber Arzneimitteltherapien entwickelt haben als solche,



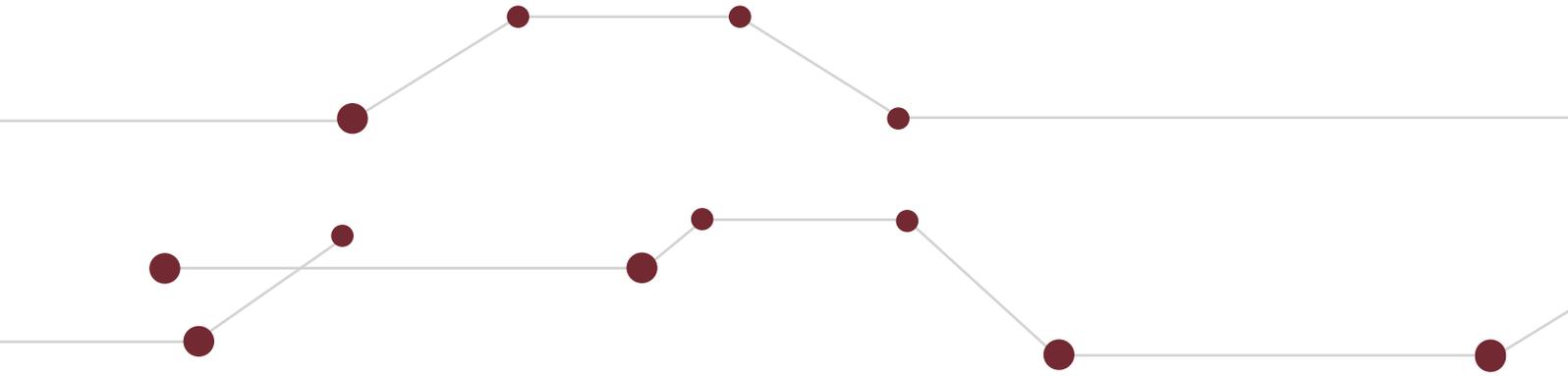
die bisher zwar viele Arzneimittel einnehmen, aber auch bei hohen Dosierungen kaum Nebenwirkungen erfahren. Um das Thema der individuellen Behandlung auch bei Patientinnen und Patienten sowie in der Öffentlichkeit bekannt zu machen, werden wir ein Video zur Personalisierten Medizin erstellen lassen.

**Ein Ziel der Forschungsabteilung ist es, die gesetzlichen Aufgaben des BfArM wissenschaftlich zu fundieren und die gesundheitliche Versorgung und Sicherheit der Bevölkerung weiter zu verbessern. Inwieweit kommt die Beteiligung an der Studie diesen Aufgaben nach?**

Diese Studie erfüllt ganz zentral diese Aufgabe. Sie dient dazu, die Patientensicherheit durch Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu erhöhen und bezieht die modernen pharmakogenetischen Testmethoden mit ein. Diese Methoden haben auch für die Entwicklung neuer Arzneimittel eine hohe Bedeutung. Eine deutlich zunehmende Anzahl neu entwickelter Arzneimittel kommt mit spezifischen Empfehlungen zur pharmakogenetischen Begleitdiagnostik auf den Markt. Die betrifft viele wichtige Indikationen, wie beispielsweise neue Therapieansätze in der Krebsmedizin. Damit leistet die Studie nicht nur einen Beitrag zur Erhöhung der Patientensicherheit, sondern unterstützt auch die gesetzlichen Aufgaben des BfArM im Rahmen der Arzneimittelzulassung und Sicherheitsüberwachung.

**Die personalisierte Medizin gewinnt im Gesundheitswesen immer mehr an Bedeutung. Welche Rolle nimmt das BfArM bei dieser Entwicklung ein?**

In der Forschungsabteilung werden im Bereich der Pharmakogenetik molekulare Untersuchungen zur Variabilität des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in der Arzneimitteltherapie durchgeführt und diese Forschungsergebnisse in hochrangigen internationalen Fachzeitschriften publiziert. Darüber hinaus ist unsere Forschungsabteilung federführend an deutschen und europäischen Verbundforschungsprojekten beteiligt und hat in hochkompetitiven Verfahren Drittmittel öffentlicher Förderinstitutionen eingeworben. Die in diesem Rahmen am BfArM durchgeführten Projekte zur Arzneimitteltherapiesicherheit bei pharmakogenetischen Besonderheiten, bei vulnerablen Pa-



tientinnen und Patienten sowie zu individualisierten Therapie, stellen langfristige wissenschaftliche Schlüsselgebiete dar, die die gesetzlichen Aufgaben des BfArM wissenschaftlich fundieren. Sie dienen insbesondere dazu, die gesundheitliche Versorgung und Sicherheit der Bevölkerung zu verbessern und unterstreichen die wissenschaftliche Expertise des BfArM sowohl in der Breite der internationalen multizentrischen Aufgaben als auch bei spezifischen aktuellen Fragestellungen. Von zentraler Bedeutung für den Bereich klinische Studien sei hier gegenwärtig das Wissen um Biomarker und biologische Begleitdiagnostik genannt, die heutzutage Bestandteil nahezu jeder multizentrischen Studie sind.

# Medical Apps: BfArM bietet Orientierungshilfe

Wo ist die Grenze zwischen Wellnessanwendung und Medizinprodukt?  
Das BfArM hat sich mit dieser Frage auseinandergesetzt.



Softwareanwendungen für Mobiltelefone und Tablets, sogenannte „Apps“, sind inzwischen alltägliche Begleiter in Beruf und Freizeit. Im Gesundheitsbereich ist das Angebot in den letzten Jahren rasant gestiegen. Apps vermessen unsere Fitness, geben Gesundheitstipps, analysieren physiologische Daten und berechnen die Dosierung von Medikamenten. Wo aber ist die Grenze zwischen Wellnessanwendung und Medizinprodukt? Das BfArM hat sich mit dieser Frage auseinandergesetzt und eine entsprechende Orientierungshilfe entwickelt.

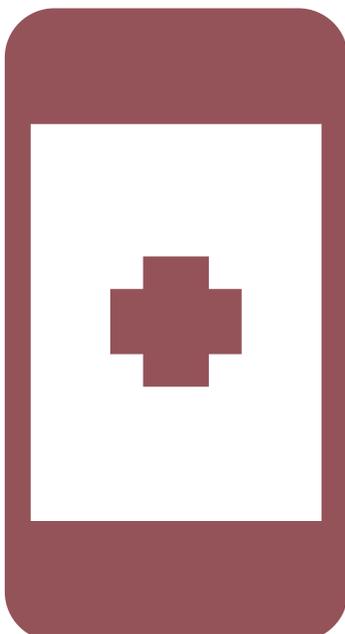
Das BfArM hat das Thema „Medical Apps“ 2015 und 2016 jeweils in einer eigenen „BfArM im Dialog“-Veranstaltung proaktiv aufgegriffen, um der Vielzahl von Akteuren eine Diskussionsplattform zu schaffen. Rund 200 Expertinnen und Experten aus Wirtschaft, Forschung, Politik und Verwaltung hatten die Gelegenheit genutzt, sich über Chancen und Risiken von Medical Apps auszutauschen. „Das BfArM versteht sich hierbei als Impulsgeber im Sinne des Gesundheitsschutzes“, so der Präsident des BfArM, Prof. Dr. Karl Broich. „Verbraucherinnen und Verbraucher müssen sich darauf verlassen können, dass Apps für medizinische Zwecke klar reguliert und verlässlich geprüft werden.“

Softwareanwendungen für Mobiltelefone und Tablets, sogenannte „Apps“, sind inzwischen für viele Patientinnen und Patienten tägliche Begleiter in Beruf und Freizeit. Auch im Gesundheitsbereich ist das Angebot in den vergangenen Jahren rasant gestiegen. Dabei ist die Grenze zwischen Wellnessanwendung und Medizinprodukt nicht immer klar zu erkennen. Das BfArM hat diese Unsicherheiten zum Anlass genommen, eine entsprechende Orientierungshilfe zu erstellen. Die Orientierungshilfe gibt Hinweise darauf, ob ein Produkt dem Geltungsbereich des Medizinproduktegesetzes (MPG) und der entsprechenden Verordnungen unterliegt und bietet Hilfe bei der Abgrenzung sowie der nachfolgenden Risikoklassifizierung im Sinne des MPG.

Insbesondere dort, wo Apps zur Diagnostik und Therapieentscheidung genutzt werden, zum Beispiel zur Bilddarstellung in der ärztlichen Diagnostik, zur Bildinterpretation von Karzinomen oder auch zur Berechnung einer Medikamentendosis, birgt die Anwendung Risiken. Für Medizinprodukte gibt es daher klare Vorschriften bezüglich der Sicherheit, Qualität und Überwachung. Anwenderinnen und Anwender sollen sich schließlich darauf verlassen können, dass etwa die Ergebnisse der Berechnung einer Insulindosis auch stimmen. Für eine „Wellness-App“ beispielsweise gelten diese Regularien nicht. Mancher Anbieter versucht daher, die Vorschriften zu umgehen, indem er sein Produkt mit dem Hinweis versieht, dass es sich dabei nicht um

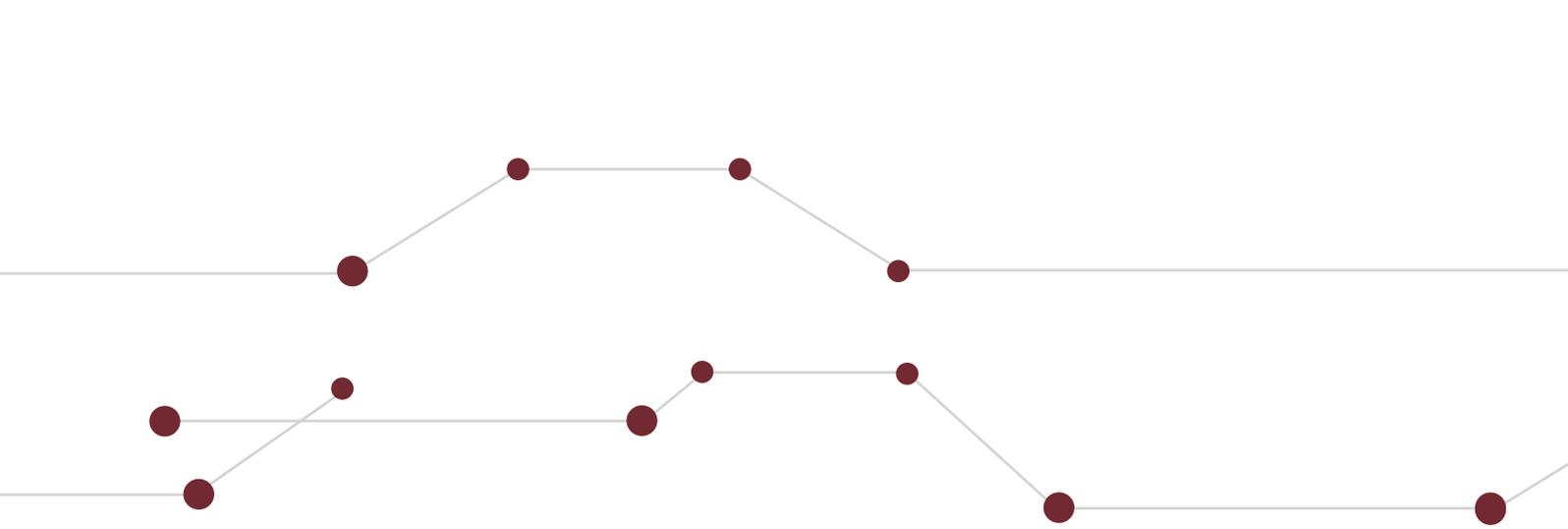


Die Orientierungshilfe gibt Hinweise darauf, ob eine „Medical App“ dem Geltungsbereich des Medizinproduktegesetzes und der entsprechenden Verordnungen unterliegt.



ein Medizinprodukt handle. Wird für die App eine medizinische Zweckbestimmung angegeben, ist ein solcher Hinweis zur Abgrenzung aber nicht relevant. Von Medizinprodukteeigenschaften ist im Allgemeinen auszugehen, wenn die Software mit einem medizinischen Zweck eingesetzt wird, dabei beispielsweise in einer Gesundheitseinrichtung medizinische Wissensdatenbanken und Algorithmen mit patientenspezifischen Daten kombiniert werden und die Software dazu bestimmt ist, medizinischem Fachpersonal Empfehlungen zur Diagnose, Prognose, Überwachung oder Behandlung einer einzelnen Patientin oder eines einzelnen Patienten zu geben.

Ob es sich bei einem Produkt um ein Medizinprodukt handelt oder nicht, wird zunächst einmal vom Hersteller oder seinem Bevollmächtigten entschieden, gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit einer Benannten Stelle oder der zuständigen Landesbehörde. Entscheidend ist dabei die Zweckbestimmung des Produkts, die sich aus der Kennzeichnung, der Gebrauchsanweisung und den Werbematerialien ergibt. In Einzelfällen entscheidet das BfArM auf Antrag über die Abgrenzung und Klassifizierung einzelner, konkreter Medizinprodukte. Antragsberechtigt sind Hersteller von Medizinprodukten, für den Hersteller zuständige Landesbehörden und Benannte Stellen. Letztere allerdings nur im Falle von Meinungsverschiedenheiten zwischen dem Hersteller und der Benannten Stelle.



## Hintergrund: Medizinprodukte

### **Inverkehrbringen und Markt Zugangsregelungen**

Medizinprodukte sind Apparate, Instrumente oder andere Gegenstände mit medizinischer Zweckbestimmung, die vom Hersteller für die Anwendung beim Menschen bestimmt sind und die in der Medizin eingesetzt werden. Sie wirken am Körper (beispielsweise Pflaster, Blutdruckmessgeräte) oder im Körper (beispielsweise künstliche Hüftgelenke, Herzschrittmacher), ohne dabei wie ein Arzneimittel zum Beispiel in den Stoffwechsel der Patientin oder des Patienten einzugreifen. Anders als Arzneimittel werden Medizinprodukte nicht vom BfArM oder einer anderen staatlichen Stelle im Rahmen eines behördlichen Zulassungsverfahrens zugelassen. Medizinprodukte durchlaufen ein sogenanntes Konformitätsbewertungsverfahren. In diesem, einer Zulassung gleichwertigen Verfahren, muss der Hersteller nachweisen, dass sein Produkt sicher ist und die technischen und medizinischen Leistungen so erfüllt, wie sie von ihm beschrieben werden. Abhängig davon, in welche Risikoklasse ein Medizinprodukt eingestuft wurde, muss dabei eine Prüf- und Zertifizierungsstelle hinzugezogen werden. Diese Stellen werden staatlich benannt und heißen daher „Benannte Stellen“.

### **Aufgaben des BfArM im Zusammenhang mit Medizinprodukterisiken**

Das BfArM nimmt bei Sicherheitsproblemen mit Medizinprodukten, 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, eine Risikobewertung vor. Wenn das BfArM aus Sicherheitsgründen eine Änderung am Produkt oder an der vom Hersteller eigenverantwortlich durchgeführten beziehungsweise vorgesehenen korrektiven Maßnahme für notwendig hält, spricht es, gemäß den gesetzlichen Regelungen und soweit erforderlich, eine Empfehlung an den Hersteller und die Überwachungsbehörden der Bundesländer aus. Bei den Landesbehörden liegen die Zuständigkeiten und die gesetzlichen Möglichkeiten, diese Empfehlungen zu überwachen oder anzuordnen, wenn der Hersteller sie nicht in eigener Verantwortung umsetzt.

# Pyrrolizidinalkaloide: BfArM macht neue Vorgaben

Es wurden weitere Maßnahmen auf den Weg gebracht, um Patientinnen und Patienten besser vor Verunreinigungen pflanzlicher Arzneimittel mit Pyrrolizidinalkaloiden zu schützen.



Die Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen (Phytotherapie, Homöopathie und Anthroposophie) haben in Deutschland ein ganz spezielles Umfeld. Sie wurden im Arzneimittelgesetz bewusst als ein Beitrag zur Vielfalt der therapeutischen Möglichkeiten berücksichtigt. In der Bevölkerung haben diese Arzneimittel eine hohe Akzeptanz. Im BfArM befasst sich dementsprechend eine eigene Abteilung mit Verfahren und Aufgaben rund um die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen. Das beinhaltet auch die aktive Gestaltung der Harmonisierung in Europa und die Beteiligung an der globalen Diskussion zur Anwendung traditioneller Arzneimittel. Wichtig ist dem BfArM dabei, dass die Bewertung der Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit eine angemessene Verfügbarkeit der Arzneimittel ermöglicht, aber auch, dass dort, wo erforderlich, die Grenzen der Anwendung aufgezeigt werden.

Das BfArM hat weitere Maßnahmen auf den Weg gebracht, um Patientinnen und Patienten besser vor Verunreinigungen pflanzlicher Arzneimittel mit Pyrrolizidinalkaloiden zu schützen. Pyrrolizidinalkaloide sind eine Gruppe von Naturstoffen, die eine leberschädigende Wirkung haben können. Diese Na-



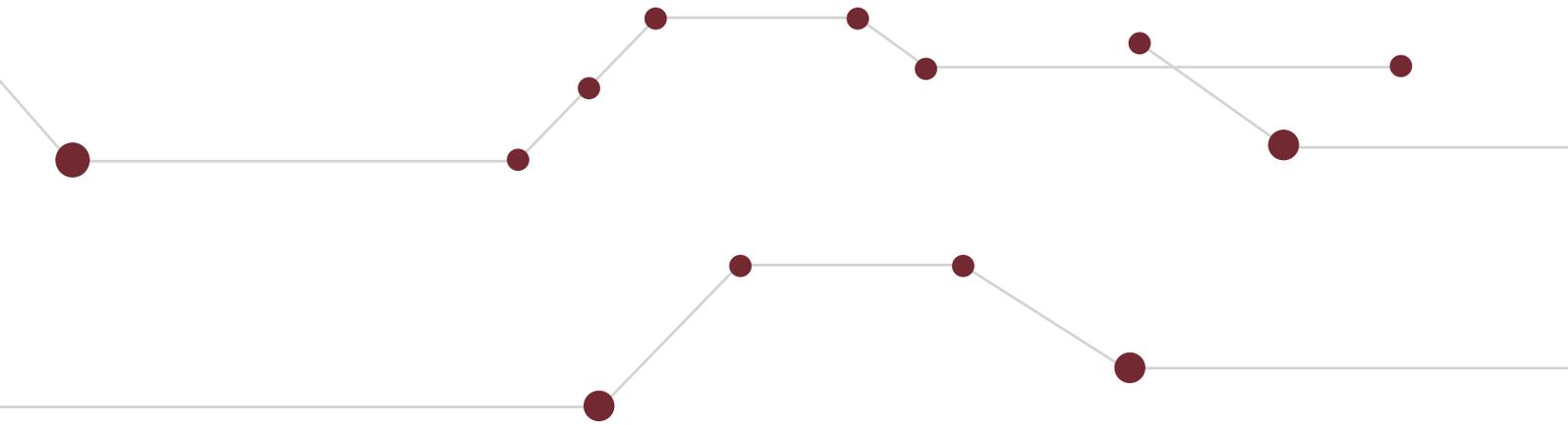
Pyrrolizidinalkaloide sind eine Gruppe von Naturstoffen, die eine leberschädigende Wirkung haben können. Sie werden auf einem komplexen Biosyntheseweg gebildet und sind in bestimmten Pflanzenfamilien besonders verbreitet.

turstoffe werden auf einem komplexen Biosyntheseweg gebildet und sind in bestimmten Pflanzenfamilien, wie zum Beispiel den Asteraceae (Korbblütengewächse) oder den Boraginaceae (Rauhblattgewächse), besonders verbreitet. Das BfArM hat daher Vorgaben für Testszenarien und Grenzwerte definiert, die von der pharmazeutischen Industrie im Rahmen der Qualitätssicherung eingehalten werden sollen. Ziel ist es, das Vorkommen von Pyrrolizidinalkaloiden in pflanzlichen, traditionellen pflanzlichen, homöopathischen und anthroposophischen Arzneimitteln zu minimieren und zugleich die Verfügbarkeit solcher Arzneimittel zu gewährleisten, die nicht von dem Verunreinigungsproblem betroffen sind.

Grundsätzlich ist das Thema nicht neu: Bereits 1992 hatte das BfArM einen Stufenplan verabschiedet, der einen Grenzwert für solche Arzneimittel vorsah, die als wirksame Bestandteile pyrrolizidinalkaloid-haltige Wirkstoffe enthalten. Dazu gehören zum Beispiel pflanzliche Zubereitungen mit Huflattich (*Tussilago farfara*) oder Beinwell (*Symphytum officinalis*).

In den vergangenen Jahren konnte durch verbesserte analytische Technologien allerdings nachgewiesen werden, dass auch solche Pflanzen betroffen sein können, die selbst nicht zur Biosynthese von Pyrrolizidinalkaloiden in der Lage sind. So veröffentlichte das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) 2013 Daten, denen zu Folge in einigen Fällen in Kräutertees Pyrrolizidinalkaloide nachgewiesen werden konnten. Die Stichprobe der BfR-Analyse stammte überwiegend aus dem Lebensmittelbereich, enthielt aber auch einige Proben von Arzneitees. Der Nachweis von Pyrrolizidinalkaloiden überraschte, da die Pflanzen der untersuchten Teeproben nicht von Natur aus befähigt sind, Pyrrolizidinalkaloide zu biosynthetisieren. Aus wissenschaftlicher Sicht konnte die Ursache nicht darin liegen, dass Pflanzen wie Kamille oder Johanniskraut plötzlich die Fähigkeit zur Biosynthese von Pyrrolizidinalkaloiden erhalten hatten, sondern es bestand der Verdacht, dass es sich um Verunreinigungen handelte.

„Wir haben dieses Thema von Anfang an kritisch verfolgt“, so Prof. Dr. Werner Knöss, Leiter der Zulassungsabteilung 4. „Für uns ging es darum, Maßnahmen zu entwickeln, um die Qualität und die Unbedenklichkeit pflanzlicher und



traditioneller pflanzlicher Arzneimittel weiter sicherstellen zu können.“ Das BfArM steht daher bereits seit den ersten Hinweisen in Kontakt mit den pharmazeutischen Verbänden (Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller und Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie). Besonders wichtig war es zu dem Zeitpunkt, das Ausmaß des Auftretens der Pyrrolizidinalkaloide einschätzen zu können, um erforderliche, aber auch angemessene Maßnahmen ergreifen zu können. Seitens der Verbände wurden in Zusammenarbeit mit den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern verschiedene Maßnahmen ergriffen, wie Ursachenforschung, Initiierung von GACP-Projekten (GACP: Good Agricultural and Collection Praxis) zur Minimierung, weit reichende Testung und Aufbau einer Datenbank. Darüber hinaus wurde, aufbauend auf den Gesprächen mit dem BfArM, von den Verbänden ein „Code of Practice“ entwickelt, den pharmazeutische Unternehmen im Rahmen ihrer Eigenverantwortung zur Minimierung des Gehalts an Pyrrolizidinalkaloiden anwenden sollten.

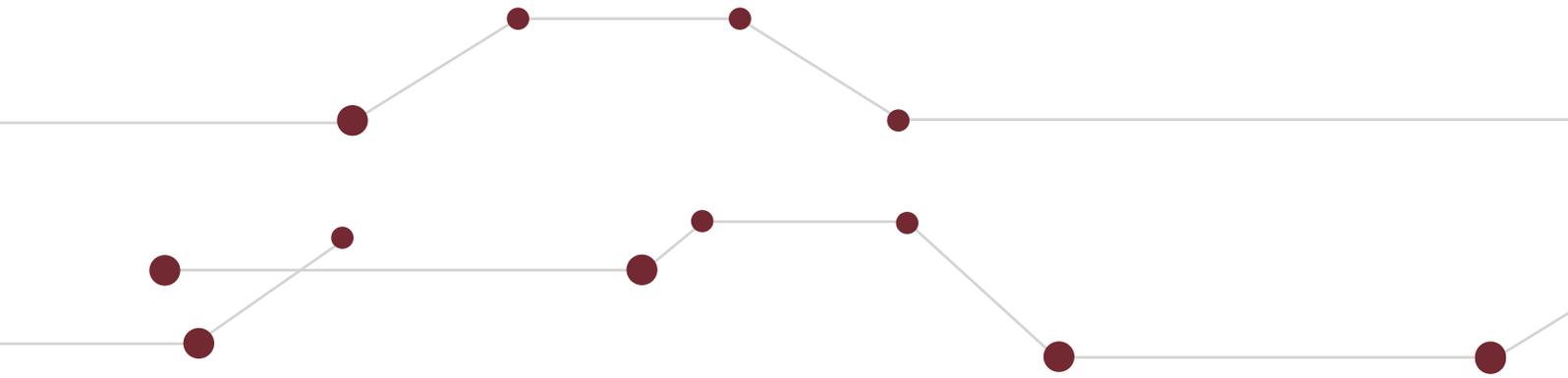
*„Für uns ging es darum, Maßnahmen zu entwickeln, um die Qualität und die Unbedenklichkeit pflanzlicher und traditioneller pflanzlicher Arzneimittel weiter sicherstellen zu können.“*

**Prof. Dr. Werner Knöss,  
Leiter der Zulassungsabteilung 4**

Aufgrund der bisherigen Untersuchungen ist davon auszugehen, dass der Gehalt an Pyrrolizidinalkaloiden auf Verunreinigungen mit so genannten Beikräutern, wie z. B. Heliotropium- oder Senecio-Arten, zurückzuführen ist, die bei der Ernte in die jeweiligen Chargen gelangen. Da unter Umständen der Gehalt an Pyrrolizidinalkaloiden aus einer Verunreinigung mit sehr wenigen Pflanzen resultieren kann, ist eine zeitnahe Lösung der Kontaminationsproblematik mit landwirtschaftlichen Maßnahmen alleine nicht möglich, sondern wird einige Jahre in Anspruch nehmen, sodass auch eine verstärkte Kontrolle erforderlich ist.

Die mit der Exposition von Pyrrolizidinalkaloiden verbundenen Risiken einer möglichen Leberschädigung sind bekannt. Sie wurden detailliert im Stufenplan des BfArM (Stufenplan von 1992; Bundesanzeiger Nr. 111 vom 17.06.1992) dargelegt und auch in einem Public Statement des Ausschusses für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) bewertet (Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids; EMA/HMPC/893108/2011). In beiden Dokumenten wurden Grenzwerte für die maximale Tagesexposition vorgesehen, im Public Statement des HMPC lautet die Empfehlung „so gering wie praktisch erreichbar“. Natürlich gibt es in der Wissenschaft eine anhaltende Diskussion über Grenzwerte. Aber es gibt auch kein wissenschaftlich einheitlich akzeptiertes Berechnungsmodell, das die Exposi-





tion für kurze Zeit oder Lebenszeit berücksichtigt oder die mögliche Belastung aus dem Verzehr von Lebensmittel einbezieht. Dabei besteht jedoch bei der Bewertung von Arzneimitteln Konsens, dass der Gehalt und damit die Exposition soweit wie praktisch möglich zu minimieren ist.

Das BfArM hat nun definiert, welche Maßnahmen die pharmazeutischen Unternehmen im Rahmen der Qualitätssicherung erfüllen sollen, um das Vorkommen von Pyrrolizidinalkaloiden in pflanzlichen, traditionellen pflanzlichen, homöopathischen und anthroposophischen Arzneimitteln zu minimieren. Alle pharmazeutischen Unternehmen sind aufgefordert, das Risiko einer Kontamination produktspezifisch zu prüfen, den Gehalt an Pyrrolizidinalkaloiden zu bestimmen und entsprechende Maßnahmen zu ergreifen. Es wurde ein Klassifikationssystem vorgegeben, das in Abhängigkeit von dem Risiko einer Kontamination einen Umfang für die Testung und Grenzwerte für die Klassifikation beinhaltet. Ziel der Maßnahme ist es, das Auftreten einer Tagesexposition durch Arzneimittel von über 1 µg pro Tag (in Anlehnung an den Stufenplan zu Pyrrolizidinalkaloiden von 1992) zu vermeiden. „Damit wollen wir die Sicherheit für Patientinnen und Patienten gewährleisten“, betont Knöss. Die geforderten Maßnahmen sollen bewirken, dass die erforderlichen Ressourcen insbesondere dort eingesetzt werden, wo das Risiko einer Kontamination besonders hoch ist. Homöopathische Zubereitungen ab einer bestimmten Potenzstufe oder mit einem bestimmten Herstellungsverfahren können bei entsprechender Datenlage analog zum Stufenplan von den Maßnahmen ausgenommen werden.

Das Thema Pyrrolizidinalkaloide wurde auch bei einer „BfArM im Dialog“-Veranstaltung im April 2016 mit pharmazeutischen Unternehmern diskutiert. Das BfArM ist darüber hinaus auf europäischer Ebene mit den Zulassungsbehörden im Gespräch über weitere Maßnahmen. Es besteht dringender Bedarf für die Entwicklung einer analytischen Methode zur Bestimmung der Pyrrolizidinalkaloide im Europäischen Arzneibuch. Gemeinsame Strategien zur weiteren Vorgehensweise werden im Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel der Europäischen Arzneimittel-Agentur entwickelt. Ein weites Feld bleibt schließlich der Austausch mit den Erzeugern und Herstellern, um während des Anbaus, der Ernte und der Verarbeitung die Kontamination so weit wie möglich minimieren zu können.

# Arzneimittel gegen seltene Leiden gewinnen an Bedeutung

Die Entwicklung ist neben dem allgemeinen wissenschaftlichen und pharmazeutischen Fortschritt auch das Ergebnis gezielter Förderung durch die EU.



Die Entwicklung von Nischenprodukten gewinnt seit einigen Jahren für die pharmazeutischen Unternehmen zunehmend an Bedeutung. Das gilt auch für die „Arzneimittel für seltene Leiden“, die sogenannten Orphan Drugs. Die Ausweisung (orphan designation) wird von der EU-Kommission erteilt und zeichnet Arzneimittel aus, die für seltene Erkrankungen entwickelt werden. Konkret heißt das, dass nur 5 oder weniger von 10.000 Personen in der EU betroffen sein dürfen. Zusätzlich muss eine auszuweisende Erkrankung lebensbedrohlich oder schwerwiegend sein. Zudem dürfen keine oder keine zufriedenstellenden Behandlungsmethoden bestehen. Bereits im Jahr 1999 wurde die europäische Verordnung beschlossen, die den Pharmaunternehmen Anreize zur Entwicklung von Präparaten bietet, für die es nur eine kleine Patientinnen- und Patientengruppe und somit einen kleinen Absatzmarkt gibt.

Der Orphan-Status hat keinen Einfluss auf die prinzipiellen Anforderungen hinsichtlich der Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln. Die Anreize sind finanzieller Natur und unterscheiden sich je nach Phase der Entwicklung des Arzneimittels. Oft werden die Anträge auf den Orphan-Status zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Entwicklung eingereicht. Über eine Aus-



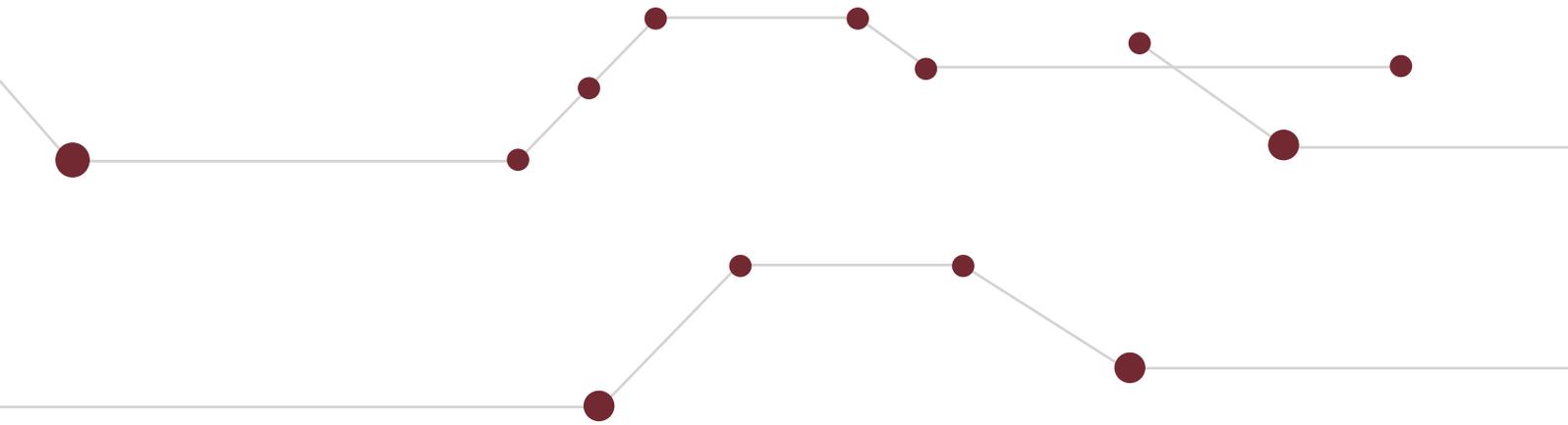
Die Zahl der Neuzulassungen von Orphan Drugs steigt von Jahr zu Jahr. 2015 hatte sie mit 15 Neuzulassungen einen Höchststand erreicht. Aktuell sind 92 Arzneimittel für seltene Leiden in Europa zugelassen.

weisung werden also zunächst Kandidaten identifiziert, die über ihre gesamte Entwicklung hinweg von den Anreizen profitieren können. Die Unternehmen können bei einem Orphan Drug beispielsweise mit geringeren Gebühren für die wissenschaftliche Beratung rechnen. Gerade der vereinfachte Zugang zur wissenschaftlichen und regulatorischen Beratung soll die erfolgreiche Entwicklung von zugelassenen Orphan Drugs fördern. Auch die Gebühren für die Zulassung eines Orphan Drug sind reduziert.

Zwischen Ausweisung als Orphan Drug und Zulassung liegen oft mehrere Jahre. Zum Zeitpunkt der Zulassung wird deshalb erneut geprüft, ob alle Orphan-Kriterien weiterhin erfüllt sind. Wenn der Orphan-Status bei erfolgreicher Zulassung bestätigt wird, genießen die Produkte eine zehnjährige Marktexklusivität gegenüber sogenannten ähnlichen Arzneimitteln. Die Definition für ähnliche Arzneimittel schließt nicht nur Generika ein, sondern zielt auch auf strukturell ähnliche Substanzen mit ähnlichem Wirkprinzip und ähnlicher Indikation ab. Wenn der Orphan-Status bei der Zulassung nicht bestätigt werden sollte, muss der Unternehmer zwar keine Gebühren nachzahlen, erhält jedoch keine Marktexklusivität.

Die Zahl der Neuzulassungen von Orphan Drugs steigt von Jahr zu Jahr. 2015 hatte sie mit 15 Neuzulassungen einen Höchststand erreicht. Diese Entwicklung ist neben dem allgemeinen wissenschaftlichen und pharmazeutischen Fortschritt auch das Ergebnis gezielter Förderung durch die EU. Aktuell sind 92 Arzneimittel für seltene Leiden in Europa zugelassen. Bei mehr als einem Dutzend ist die Marktexklusivität bereits abgelaufen. Die meisten Orphan Drugs behandeln Krebs- oder Stoffwechselerkrankungen und wurden typischerweise in vergleichenden, randomisierten Studien geprüft, wie auch die meisten Arzneimittel für häufigere Erkrankungen.

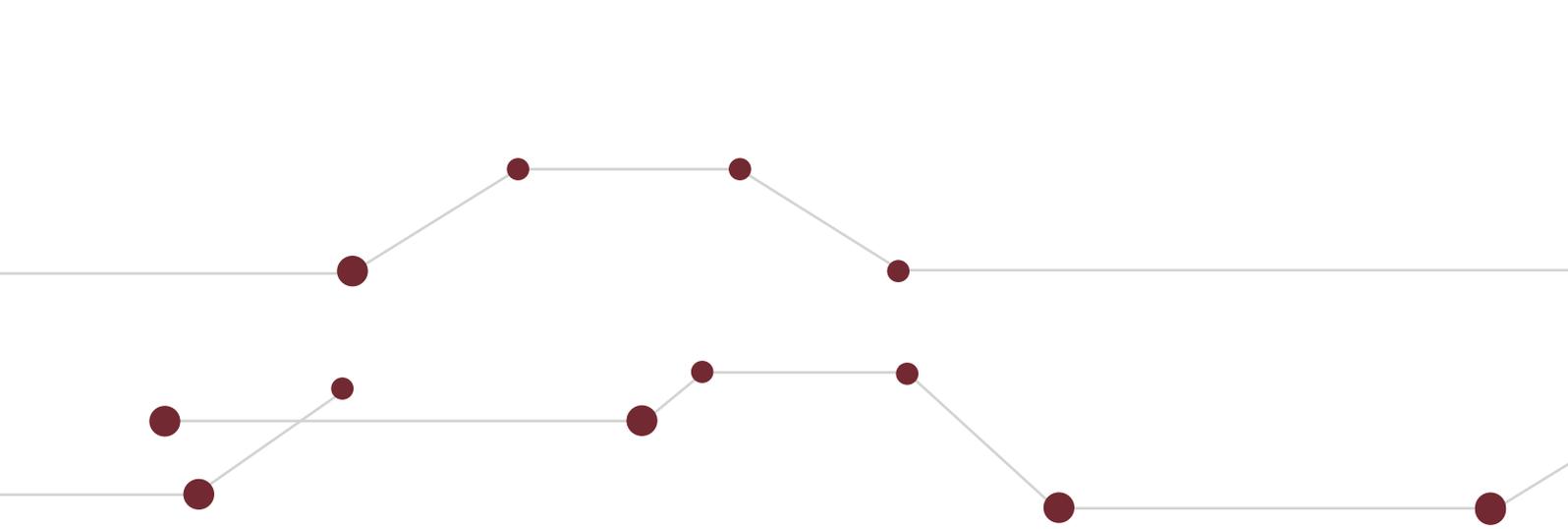
Anträge auf den Status als Orphan Drug werden in einem freiwilligen und kostenfreien Verfahren im Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) geprüft. In dem interdisziplinären Ausschuss mit Klinikern, Pharmazeuten und Naturwissenschaftlern werden Anträge gesichtet und wissenschaftlich bewertet. Er setzt sich aus je einem Vertreter



pro Mitgliedstaat des europäischen Wirtschaftsraums zusammen, zusätzlich nehmen Patientenvertreter und weitere von der EU-Kommission berufene Expertinnen und Experten als stimmberechtigte Mitglieder teil. Der Ausschuss berät die EU-Kommission außerdem bei der Weiterentwicklung der Richtlinien und Verordnungen im Zusammenhang mit Orphan Drugs. Er pflegt auch international Kontakte mit anderen Zulassungsbehörden, die die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen fördern, beispielsweise in den USA und Japan.

Auch die europäische Forschungsförderung im aktuellen Rahmenprogramm „Horizon 2020“ hat die Ausweisung als Orphan Drug aufgegriffen. Hier kann die finanzielle Förderung von klinischen Studien beantragt werden, wenn die Testsubstanz als Orphan Drug ausgewiesen ist und die Antragsteller die Empfehlungen der wissenschaftlichen Beratung der EMA umgesetzt haben. Diese Vorgaben haben eine erhebliche Steigerung der Antragszahlen auf die initiale Ausweisung als Orphan Drug auf über 250 Anträge pro Jahr bewirkt, auch aus den Reihen der Akademie.

Kritiker sehen hinter den steigenden Zulassungszahlen auch das Ergebnis einer fortschreitenden Aufspaltung bekannter Krankheitsbilder in immer kleinere Patientinnen- und Patientenuntergruppen. Dr. Frauke Naumann-Winter als deutsche Vertreterin im COMP kennt diese Kritik. „Bislang werden nur Arzneimittel für eindeutig abgrenzbare seltene Erkrankungen ausgewiesen und eine Aufteilung bekannter Erkrankungen in Untergruppen gemäß der personalisierten Medizin bisher nicht akzeptiert“, berichtet die Epidemiologin. Das lässt sich auch an den entsprechenden Zahlen belegen: Keines der zielgerichteten Arzneimittel, die für bestimmte Untergruppen häufiger Krebserkrankungen zugelassen sind, beispielsweise des malignen Melanoms, des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms oder des Brustkrebs, wurde vorher in der EU als Orphan Drug ausgewiesen. Insgesamt liegt auch die Häufigkeit knapp dreiviertel der Erkrankungen, für die Orphan Drugs zugelassen wurden, unter 2 in 10.000 Personen und damit deutlich unterhalb der gesetzlichen Grenze. Ungefähr ein Drittel der als Orphan Drugs bestätigten Arzneimittel stellt zudem die erste zugelassene Behandlung für eine seltene Erkrankung dar.



Wenn es bereits zugelassene Therapiemöglichkeiten gibt, müssen Orphan Drugs gegenüber diesen einen sogenannten erheblichen Nutzen aufweisen. Nur dann können sie den Orphan-Status bei Zulassung aufrechterhalten. Der erhebliche Nutzen wird entweder als „klinisch relevanter Vorteil“ oder als „wichtiger Beitrag zur Patientenversorgung“ definiert.

Klinisch relevant wäre es beispielsweise, wenn die Behandlung mit dem Orphan Drug nach Versagen der vorherigen Behandlungen bei Patientinnen und Patienten eine Wirkung zeigt. Ein wichtiger Beitrag zur Patientenversorgung läge beispielsweise vor, wenn das Arzneimittel als Tablette eingenommen statt gespritzt werden könnte.

„Die Frage nach dem ‚erheblichen Nutzen‘ wird immer individuell diskutiert“, so Dr. Frauke Naumann-Winter. „Oft werden die Anträge auf die Ausweisung noch in einem sehr frühen Stadium eingereicht, in dem noch nicht einmal klinische Daten vorliegen.“ Dann werde unter anderem geprüft, ob die pharmakologischen Ansätze plausibel sind und vor allem die Annahmen zum erheblichen Nutzen gegenüber etablierten Methoden wissenschaftlich belegt werden können. Zum Zeitpunkt der Zulassung müssen diese Annahmen dann durch klinische Daten belegt werden.

Mit Blick auf die Zukunft will man den Herausforderungen begegnen und die Anwendung der Verordnung aktuellen Entwicklungen anpassen. So hat die Europäische Kommission Ende November 2015 ein „Notice from the Commission“ zur Kommentierung veröffentlicht, in der unter anderem Aspekte des „erheblichen Nutzens“ klarer definiert werden sollen.

*„Die Frage nach dem erheblichen Nutzen wird immer individuell diskutiert.“*

**Dr. Frauke Naumann-Winter,  
Mitglied im Committee for Orphan  
Medicinal Products**

# Sicherheit: Verantwortung der Parallelimporteure steigt

Weitergehende Maßnahmen zur Minderung des Anwendungsrisikos müssen von Parallelimporteuren ebenso umgesetzt werden wie vom Zulassungsinhaber des Bezugsarzneimittels.



Deutschland ist innerhalb der Europäischen Union (EU) beziehungsweise des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) das Land mit der höchsten Einfuhrquote von Arzneimitteln aus dem Parallelimport. Die Zahlen der jährlich im BfArM eingehenden Anträge für Parallelimportneuzulassungen haben sich in den vergangenen Jahren auf rund 500 eingependelt. Dabei ist zu erwähnen, dass auch Parallelimporteure aus anderen europäischen Mitgliedsländern regelmäßig im BfArM Parallelimportzulassungen beantragen und erhalten.

Der Parallelimport ist ein Geschäftsmodell, das aufgrund der unterschiedlichen Arzneimittelpreise in den verschiedenen Mitgliedstaaten entstanden ist. Viele Arzneimittel werden von den pharmazeutischen Unternehmen sowohl in Deutschland als auch in anderen Mitgliedstaaten der EU beziehungsweise des EWR vermarktet. Die Unternehmer besitzen dabei für jedes Arzneimittel in dem jeweiligen Mitgliedstaat eine separate nationale Zulassung. Arzneimittel werden als Parallelimport-Arzneimittel bezeichnet, wenn eine vom ursprünglichen Zulassungsinhaber beziehungsweise Hersteller unabhängige Firma das Arzneimittel in einem der Mitgliedstaaten erwirbt

und dann nach Deutschland importiert. Dort wird das Arzneimittel dann – parallel zu dem in Deutschland zugelassenen Arzneimittel – in Verkehr gebracht.

In Deutschland kann ein Arzneimittel generell nur von einem pharmazeutischen Unternehmer in den Verkehr gebracht werden. Somit sind Parallelimporteure im regulatorischen Sinne pharmazeutische Unternehmer mit allen damit verbundenen Rechten und Pflichten. Sie benötigen einen Stufenplan und einen Informationsbeauftragten. Da das Behältnis und die äußere Umhüllung des Arzneimittels für den Parallelimport in deutscher Sprache gekennzeichnet werden müssen und eine Packungsbeilage in deutscher Sprache beizufügen ist, braucht der Parallelimporteur außerdem eine entsprechende Herstellungserlaubnis zum Umverpacken. Parallelimporteure unterliegen – wie alle pharmazeutischen Unternehmer – der Überwachung durch die zuständigen Gesundheitsbehörden der Bundesländer.

Die Parallelimport-Arzneimittel selbst müssen in Deutschland außerdem eine eigene nationale Zulassung erhalten, damit sie verkehrsfähig sind. Sie durchlaufen dazu jedoch abweichend von den üblichen Anforderungen ein vereinfachtes Zulassungsverfahren, in dem nur bestimmte Unterlagen vorgelegt werden müssen.



Deutschland ist innerhalb der Europäischen Union beziehungsweise des Europäischen Wirtschaftsraumes das Land mit der höchsten Einfuhrquote von Arzneimitteln aus dem Parallelimport.



Da der Parallelimporteur nicht im Besitz des „Zulassungsdossiers“ des zu importierenden Arzneimittels ist, in dem der Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Mittels enthalten ist, muss das Parallelimport-Arzneimittel im Wesentlichen gleich sein mit einem Arzneimittel, für das in Deutschland bereits eine gültige nationale Zulassung besteht (dem sogenannten Bezugsarzneimittel). Auf dessen Unterlagen zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit kann der Parallelimporteur dann für sein zu importierendes Arzneimittel Bezug nehmen. Dieses Vorgehen basiert unter anderem auf der Tatsache, dass in allen EU-Mitgliedstaaten die gleichen Anforderungen an den Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln gelten.

Gerade im Hinblick auf die Arzneimittel- und Fälschungssicherheit ist die Verantwortung des Parallelimporteurs in den vergangenen Jahren gestiegen, da ein Parallelimporteur die Patientensicherheit in gleicher Weise gewährleisten muss wie jeder andere pharmazeutische Unternehmer auch.

Bereits 2011 trat die EU-Fälschungsrichtlinie in Kraft. Mit der Umsetzung sind Neuerungen verbunden, die ebenfalls den Parallelimport betreffen, wie zum Beispiel die Serialisierung jeder einzelnen Arzneimittelpackung über den 2D-Barcode oder auch eine Manipulationssicherung der äußeren Verpackung. Diese Sicherheitsmerkmale müssen vom Parallelimporteur gemäß der Richtlinie nach dem Umpacken des importierten Arzneimittels erneut aufgebracht werden.

Zusätzliche Verpflichtungen im Sinne der Patienten- und Arzneimittelsicherheit ergeben sich aus der geänderten pharmazeutischen Gesetzgebung auf europäischer Ebene und deren nationaler Umsetzung im Arzneimittelgesetz. Parallelimporteure müssen beispielsweise als pharmazeutische Unternehmer ein Pharmakovigilanzsystem in ihrem Unternehmen vorhalten und im sogenannten „pharmacovigilance system master file“ schriftlich niederlegen. Dieses wird entsprechend der „good pharmacovigilance practice“ von Vertretenden der Bundesoberbehörden (BfArM oder Paul-Ehrlich-Institut) beim Parallelimporteur vor Ort inspiziert. Bei festgestellten Mängeln werden auch vom Parallelimporteur Maßnahmen eingefordert, um festgestellte Defizite zu beseitigen.





Mit der Umsetzung der EU-Fälschungsrichtlinie 2011 waren Neuerungen verbunden, die auch den Parallelimport betreffen, wie die Serialisierung jeder einzelnen Arzneimittelpackung über den 2D-Barcode oder auch eine Manipulationssicherung der äußeren Verpackung.

Ebenfalls besteht für Parallelimporteure die Verpflichtung, beim Umverpacken bestimmter Arzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen, die Kennzeichnung durch ein auf dem Kopf stehendes schwarzes Dreieck in der deutschen Packungsbeilage und Fachinformation zu übernehmen. Dies kann der Fall sein, wenn es sich zum Beispiel um einen neuartigen Wirkstoff handelt, für den die vorliegenden Daten zu bestimmten Risiken noch begrenzt sind.

Das BfArM legt Wert darauf, dass auch weitergehende Maßnahmen zur Minderung des Anwendungsrisikos von Parallelimporteuren ebenso umgesetzt werden wie vom Zulassungsinhaber des Bezugsarzneimittels. Hierzu gehören insbesondere Schulungsmaterialien oder kontrollierte Abgabesysteme, die für das Bezugsarzneimittel angeordnet werden, um Anwendungsrisiken weiter zu senken. Die Sicherheit der Patientinnen und Patienten steht für das BfArM an oberster Stelle. Hier darf es keine Unterschiede bei der Sicherheitsbewertung von Bezugsarzneimittel oder parallelimportiertem Arzneimittel geben. Hierfür wird sich das BfArM auch in Zukunft sowohl national als auch innerhalb der EU aktiv einbringen.

# BfArM: Unternehmen sollen Lieferengpässe melden

Die Daten sollen dazu beitragen, mögliche Versorgungslücken frühzeitiger zu erkennen und Unternehmen bei der Problemlösung zu unterstützen.



Die ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier mit sicheren Arzneimitteln, insbesondere in Bezug auf die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist der Zweck des Arzneimittelgesetzes (AMG). Obwohl in Deutschland über 100.000 Arzneimittel verkehrsfähig sind, mehren sich seit ein paar Jahren die Fälle, in denen eine ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung nicht mehr gewährleistet ist, weil zugelassene Arzneimittel nicht oder nicht in der erforderlichen Menge verfügbar sind. Betroffen sind hiervon zum Teil auch Arzneimittel zur Behandlung lebensbedrohlicher oder schwerwiegender Erkrankungen, für die keine Alternativpräparate zur Verfügung stehen.

„Einige Unternehmen scheinen ihre Arzneimittel ohne Plan B zu produzieren“, sagt Dr. Michael Horn, Leiter der Zulassungsabteilung 1. „Anders ist es nicht zu erklären, dass bei vielen Arzneimitteln die Wirkstoffproduktion von einem einzigen Hersteller abhängt. Dieser Weg mag für ein Unternehmen vielleicht ökonomisch günstiger sein, ist aber sicher nicht im Interesse der Patientinnen und Patienten.“

In der Tat wurden als Gründe für die bislang beim BfArM angezeigten Lieferengpässe in circa 70 Prozent der Fälle Probleme bei der Herstellung an-

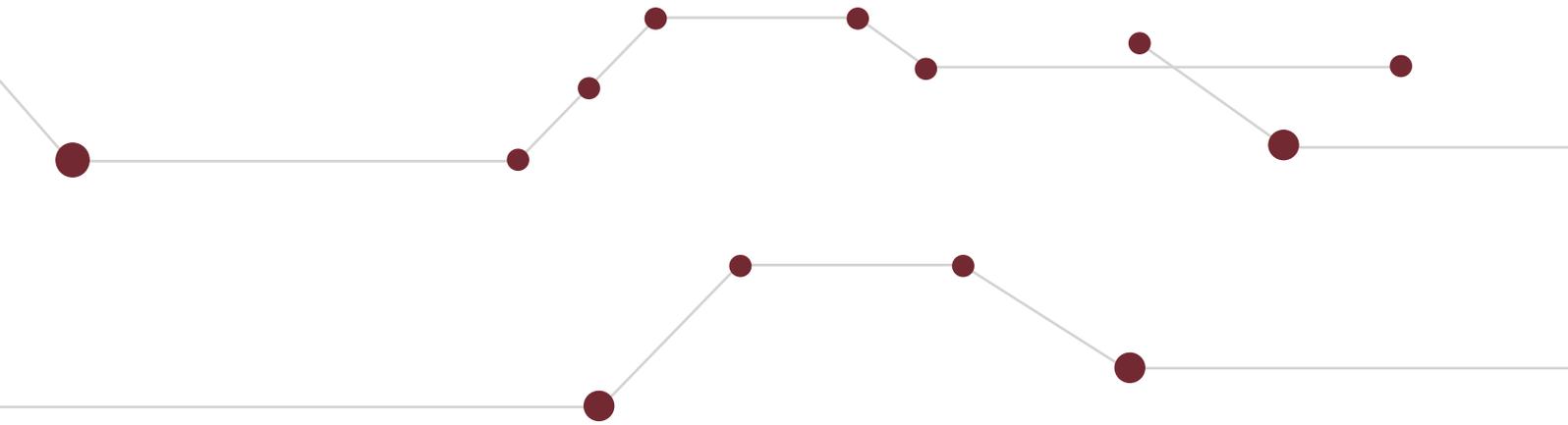
geführt, in ca. 25 Prozent der Fälle wurden nicht ausreichende Produktionskapazitäten als Grund angegeben. Lieferengpässe können allgemein ganz unterschiedliche Ursachen haben (s. Tabelle 1). Hintergründe können zum Beispiel Produktionsprobleme sein, wenn etwa Herstellungsprozesse umgestellt oder aufgrund einer gestiegenen Nachfrage die Kapazitäten erhöht werden müssen. Immer öfter kommt es aber auch zu Engpässen aufgrund von Qualitätsmängeln. Durch einen Konzentrationsprozess übernehmen häufig immer weniger Hersteller die Produktion eines bestimmten Wirkstoffes. Wenn in solchen Fällen Herstellungsstätten wegfallen, ist ein Wirkstoff plötzlich für alle Zulassungsinhaber nicht mehr verfügbar.

*„Mittelfristig brauchen wir ein umfassenderes Bild über Lieferengpässe und besonders über Versorgungengpässe bei wichtigen Arzneimitteln.“*

**Dr. Michael Horn,**  
**Leiter der Zulassungsabteilung 1**

Tabelle 1: Ursachen für Lieferengpässe

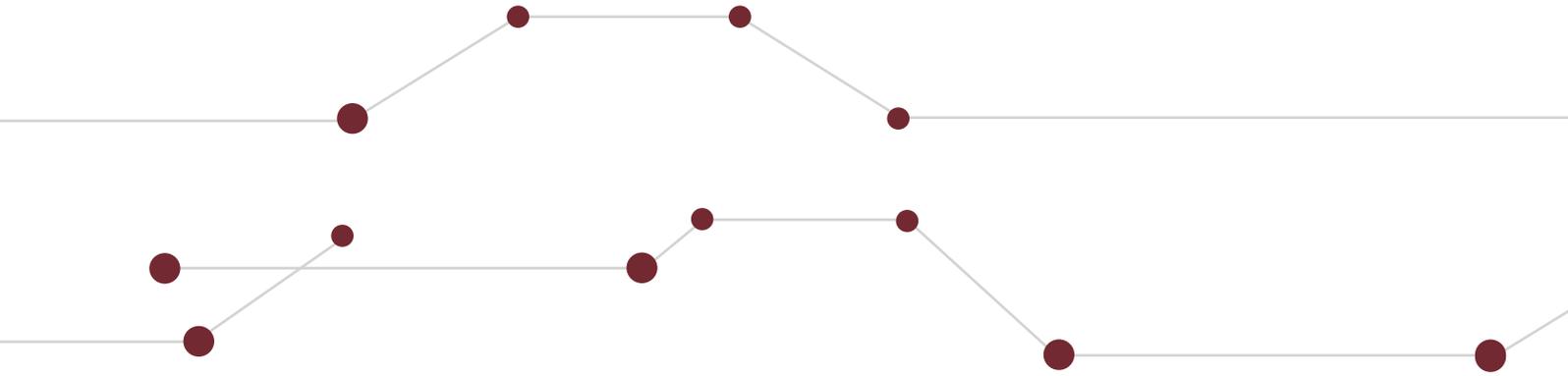
Kapazitätsplanung	Herstellung	Vertrieb
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Falsche Bedarfsabschätzung</li> <li>· Unzureichende Produktionskapazität</li> <li>· Verringerte Lagerkapazität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Nicht-Verfügbarkeit von Wirkstoff, insbesondere durch Good Manufacturing Practice-Status des Herstellers</li> <li>· Chargenbezogene Herstellungsprobleme</li> <li>· Komplexe, zeitintensive Herstellung</li> <li>· Langwierige Neuproduktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Lieferprobleme bei Wirk- und Hilfsstoffen</li> <li>· Probleme mit Großhändlern beispielsweise wegen Good Distribution Practice-Status</li> <li>· Rückrufe bedingt durch Fälschungsverdacht</li> </ul>



Aus diesem Grund wurde Anfang 2013 ein freiwilliges Meldeverfahren für die Zulassungsinhaber eingeführt und gleichzeitig ein Register für gemeldete Lieferengpässe auf der Homepage des BfArM veröffentlicht. „Ziel dieses Lieferengpassregisters war es, die Öffentlichkeit besser über akute Lieferengpässe für Arzneimittel zur Behandlung lebensbedrohlicher oder schwerwiegender Erkrankungen zu informieren. Dies kann aber nur der erste Schritt sein“, so Dr. Michael Horn. „Mittelfristig brauchen wir ein umfassenderes Bild über Lieferengpässe und besonders über Versorgungsengpässe bei wichtigen Arzneimitteln.“

Hierfür ist es nach Auffassung des BfArM erforderlich, dass sich Unternehmen dazu verpflichten, Lieferengpässe an das BfArM zu melden. Das BfArM hätte dann die Möglichkeit, sowohl aufgrund seiner Fachexpertise als auch aufgrund der vorliegenden Daten dazu beizutragen, mögliche Versorgungslücken frühzeitiger zu erkennen und Unterstützung bei der Problemlösung zu leisten. So prüft das BfArM bereits jetzt auf Basis der verfügbaren Daten, ob und gegebenenfalls wie viele Alternativpräparate bei Produktionsproblemen verfügbar sind. Auch hat das BfArM, ausgehend von einer langen Liste unverzichtbarer Arzneimittel, eine risiko-adaptierte Liste erstellt. Diese Liste wurde mit den Fachgesellschaften abgestimmt und wird kontinuierlich überprüft und weiterentwickelt. Sie sei aber schon jetzt wichtige Grundlage für einen differenzierten Umgang mit Lieferengpässen, so Dr. Horn. Für Arzneimittel, die von der Wirkstoffliste betroffen sind, könne beispielsweise auch eine weitergehende Bevorratung gemäß § 52b AMG vorgesehen werden.

Zur besseren Einschätzung gemeldeter Lieferengpässe beabsichtigt das BfArM, künftig auch die Absatzmenge eines betroffenen Arzneimittels sowie weitere Daten im Zusammenhang mit dem Verschreibungsvolumen in die Bewertung einfließen zu lassen. Hierfür soll kurzfristig ein Einreichungsportal entwickelt werden, damit diese Daten strukturiert an das BfArM übertragen werden können.

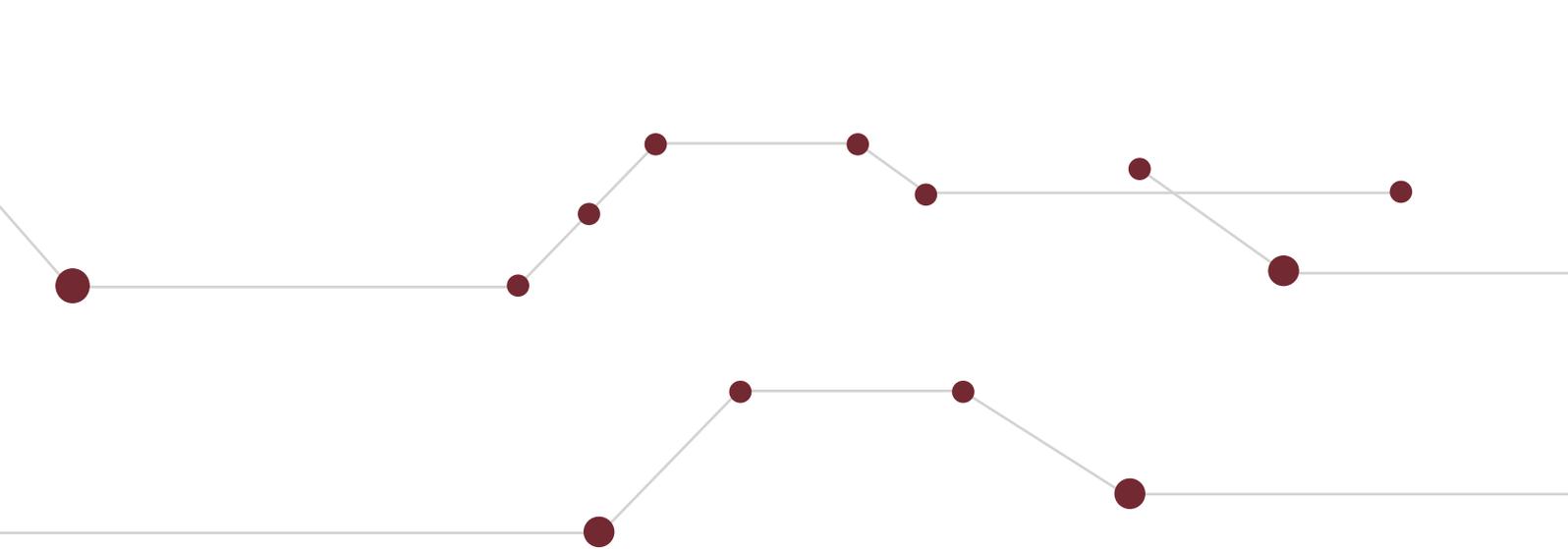


Die Übersicht zu aktuellen Lieferengpässen für Humanarzneimittel in Deutschland auf der Basis freiwilliger Informationen der Zulassungsinhaber befindet sich auf der Internetseite des BfArM unter:

[www.bfarm.de/lieferengpaesse](http://www.bfarm.de/lieferengpaesse)

Die Tabelle umfasst sowohl Arzneimittel in der Zuständigkeit des BfArM wie auch des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI). Informationen zu Lieferengpässen von Humanimpfstoffen gegen Infektionskrankheiten befinden sich auf der Internetseite des PEI unter:

[www.pei.de/lieferengpaesse-impfstoffe-human](http://www.pei.de/lieferengpaesse-impfstoffe-human)



## Hintergrund: Nicht jeder Lieferengpass ist versorgungsrelevant

Eine Versorgungsrelevanz liegt nach Auffassung des BfArM vor, wenn folgende Punkte kumulativ erfüllt sind:

- Die zu behandelnde Krankheit ist lebensbedrohlich oder irreversibel progredient oder bei fehlender Behandlung würde die Patientin oder der Patient schwer geschädigt. Dies gilt sowohl für Akutsituationen (Notfall), chronische Situationen oder Situationen mit einem möglichen tödlichen Verlauf, in denen das Arzneimittel den Verlauf positiv beeinflusst (Kriterien der EMA).
- Das Arzneimittel ist für die Gesamtbevölkerung relevant.
- Es sind keine therapeutischen Alternativen verfügbar.
- Das Versorgungsrisiko ist relevant erhöht.

Von einem erhöhten Versorgungsrisiko ist insbesondere dann auszugehen, wenn nur ein Wirkstoff- oder Fertigprodukthersteller vorhanden ist oder nur ein pharmazeutischer Unternehmer das Arzneimittel in den Verkehr bringt.

Seit 2013 sind beim BfArM insgesamt 100 Meldungen über Lieferengpässe eingegangen, von denen 60 mittlerweile wieder behoben wurden. Von Lieferengpässen besonders betroffen waren hierbei die Indikationsgebiete Antiinfektiva zur systemischen Anwendung sowie Antineoplastika und Immunmodulatoren (siehe Tabelle 2). Eine gesetzliche Verpflichtung für ein Unternehmen, ein zugelassenes Arzneimittel auch in den Verkehr zu bringen, gibt es in der europäischen Gesetzgebung nicht. Vielmehr haben Unternehmen das Recht, ihre Produkte bis zu drei aufeinanderfolgende Jahre lang nicht in den Verkehr zu bringen. Aktuell werden basierend auf den Abmeldungen nach § 29 Abs. 1c AMG ca. 8.500 verkehrsfähige Arzneimittel (entspricht ca. 20 Prozent der meldepflichtigen Arzneimittel) in der Zuständigkeit des BfArM nicht in den Verkehr gebracht.

Wird ein Arzneimittel jedoch in den Verkehr gebracht, ist der Unternehmer gemäß § 52b AMG verpflichtet, eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung in Deutschland sicherzustellen.

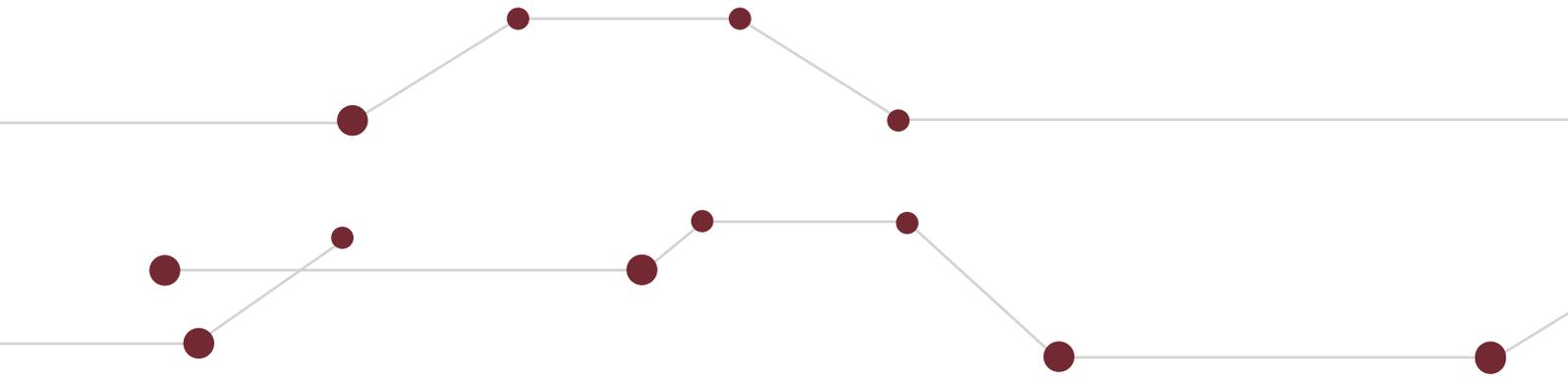


Tabelle 2 Statistik Auswertung nach Häufigkeit ATC-Code

ATC-Code	Anteil
Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	24%
Antineoplastika und Immunmodulatoren	20%
Cardiovaskuläres System	11%
Nervensystem	11%
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline	8%
Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellenzien	5%
Sonstige	21%

# Klinische Studien: Künftig Genehmigung über EU-Portal

Die Ethik-Kommissionen und Bundesoberbehörden arbeiten bei der Bewertung von Genehmigungsanträgen noch enger zusammen.



Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 reguliert zukünftig die Genehmigungsverfahren zu klinischen Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen und löst damit die Richtlinie 2001/20/EG als bisherige Rechtsgrundlage ab. Obwohl diese Verordnung eine EU-Verordnung ist und damit unmittelbar geltendes Recht in allen Mitgliedstaaten darstellt, erlaubt, beziehungsweise erfordert diese Verordnung in bestimmten Bereichen auch nationale Ausgestaltungen. Dies betrifft insbesondere den Bereich der Antragsbewertungen durch Ethik-Kommissionen.

Nach derzeit geltendem Recht bewerten Ethik-Kommissionen und Bundesoberbehörden Genehmigungsanträge vollständig unabhängig voneinander. Daher müssen Sponsoren derzeit ihre Anträge schriftlich und elektronisch auf Datenträger sowohl bei der Bundesoberbehörde als auch bei der federführenden Ethik-Kommission sowie allen beteiligten Ethik-Kommissionen getrennt einreichen. Voraussetzung für den Beginn einer klinischen Prüfung ist derzeit noch sowohl die zustimmende Bewertung durch die federführende Ethik-Kommission als auch die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde. Diese Zweigleisigkeit wird durch die EU-Verordnung zukünftig aufgehoben.

Künftig erfolgt die Antragstellung ausschließlich elektronisch über ein EU-Portal. Über dieses Portal wird auch jeder betroffene Mitgliedstaat seine entsprechende Genehmigung erteilen. Der neue Genehmigungsantrag ist dabei so strukturiert, dass er im Teil I alle allgemeinen Aspekte der klinischen Prüfung beinhaltet, die für alle Mitgliedstaaten identisch sind. Die Aspekte, die überwiegend nationale Belange betreffen, wie beispielsweise Einwilligungsverfahren nach Aufklärung, Datenschutzaspekte oder auch die Rekrutierungsmaßnahmen, werden dann in Teil II des Antrages gefasst. Bei multinationalen Verfahren wird Teil I von allen betroffenen Mitgliedstaaten unter Federführung eines berichterstattenden Mitgliedstaates bewertet, während die Aspekte des Teils II ausschließlich national in jedem Mitgliedstaat bewertet und in einem eigenen Bewertungsbericht zu Teil II zusammengefasst werden. Der jeweils berichterstattende Mitgliedstaat erstellt dann stellvertretend für alle anderen beteiligten Mitgliedstaaten den Bewertungsbericht zu Teil I eines Antrages.

Ob und wie ein Mitgliedstaat bei der Erteilung der Genehmigung Ethik-Kommissionen beteiligt, regeln die Mitgliedstaaten zukünftig über ihre nationalen Gesetzgebungen. In Deutschland wird die Zusammenarbeit zwischen Ethik-Kommission und Bundesoberbehörde im Rahmen der anstehenden Novellierung des Arzneimittelgesetzes neu geregelt werden. Danach sieht der

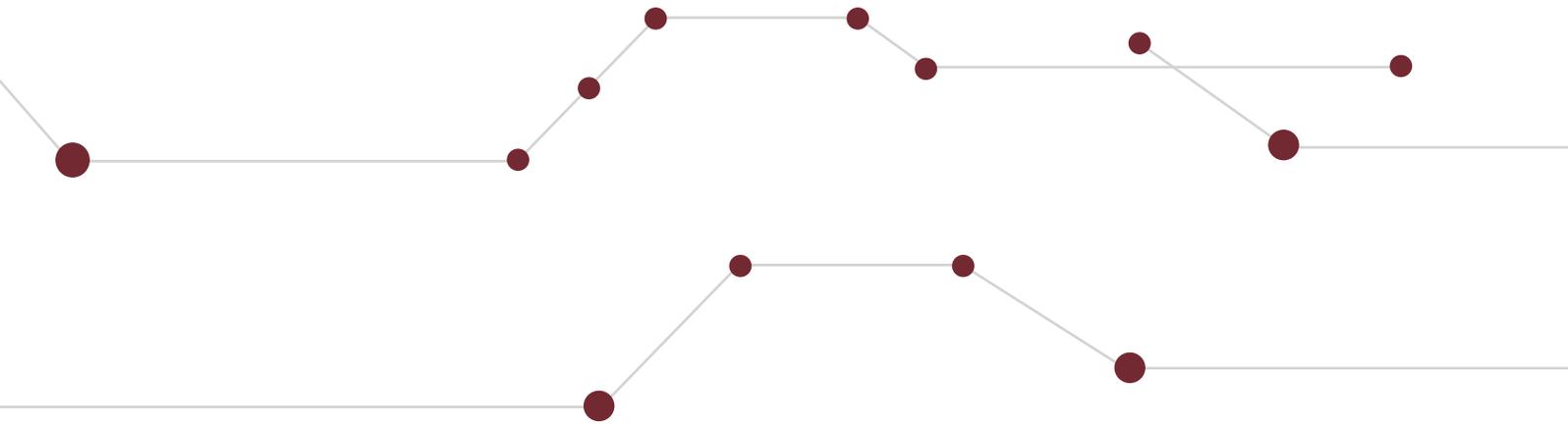
*„Auf Initiative des BfArM wurde ein Pilotprojekt zur gemeinsamen Bewertung initiiert. Ziel dieses Projektes ist es, aktuelle Genehmigungsanträge soweit wie möglich bereits jetzt schon gemeinsam anhand der Vorgaben und Fristen der EU-Verordnung zu bewerten, dabei gleichzeitig aber sicherzustellen, dass die erteilten Genehmigungen im Einklang mit den derzeit gültigen Rechtsvorschriften erteilt werden.“*

**PD Dr. Thomas Sudhop,  
Leiter der Abteilung Wissenschaftlicher  
Service**



Mit dem Gesetz werden Anpassungen im Arzneimittelgesetz (AMG) vorgenommen, die durch die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln erforderlich geworden sind. Durch diese Verordnung sind die Regeln für

die Genehmigung, Durchführung und Überwachung von klinischen Prüfungen europaweit verbindlich vorgegeben. Im AMG werden die nationalen Zuständigkeiten und Verfahren für die Genehmigung klinischer Prüfungen geregelt.

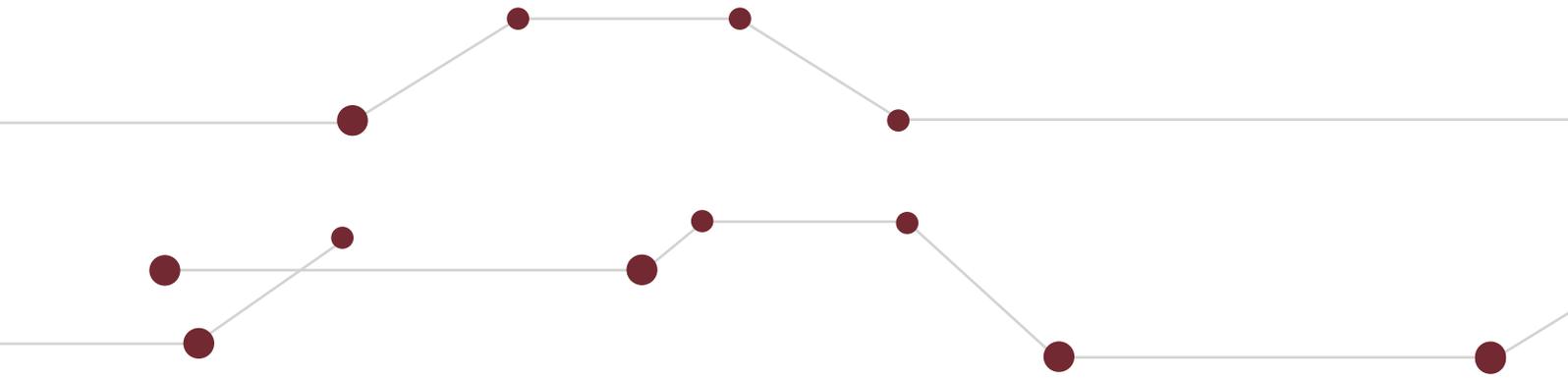


derzeitige Referentenentwurf vor, dass zukünftig die jeweils zuständige Bundesoberbehörde das Verfahren in Deutschland administrieren wird.

Die inhaltliche Bewertung zu Teil II des Antrages erfolgt ausschließlich durch die jeweils zuständige Ethik-Kommission, die auch den entsprechenden Bewertungsbericht erstellt. Die inhaltliche Bewertung zu Teil I erfolgt grundsätzlich durch die jeweils zuständige Bundesoberbehörde, sofern die Bundesoberbehörde auch berichterstattender Mitgliedstaat ist. Die Ethik-Kommission nimmt aber zu bestimmten Aspekten des Teils I Stellung. Diese Stellungnahme hat die zuständige Bundesoberbehörde bei der Erstellung oder gegebenenfalls bei der Kommentierung des Bewertungsberichts zu Teil I maßgeblich zu berücksichtigen. Die Gesamtentscheidung über die klinische Prüfung erlässt dann die zuständige Bundesoberbehörde auf der Basis der Bewertungsberichte zu Teil I und II des Antrages. Aufgrund der kurzen Fristen sind damit insbesondere bei der Bearbeitung des Teils I des Antrags strukturierte und transparente Kommunikationsprozesse zwischen jeweiliger Bundesoberbehörde und Ethik-Kommissionen erforderlich.

Obwohl die EU-Verordnung frühestens 2017 wirksam werden wird, bereiten sich Ethik-Kommissionen wie Bundesoberbehörden bereits jetzt auf eine engere Zusammenarbeit bei der Bewertung von Genehmigungsanträgen vor. „Auf Initiative des BfArM wurde ein Pilotprojekt zur gemeinsamen Bewertung initiiert“, so der Leiter der Abteilung Wissenschaftlicher Service, PD Dr. Thomas Sudhop. „Ziel dieses Projektes ist es, aktuelle Genehmigungsanträge soweit wie möglich bereits jetzt schon gemeinsam anhand der Vorgaben und Fristen der EU-Verordnung zu bewerten, dabei gleichzeitig aber sicherzustellen, dass die erteilten Genehmigungen im Einklang mit den derzeit gültigen Rechtsvorschriften erteilt werden.“

Über eine gesicherte Computerplattform validieren zuständige Ethik-Kommission und zuständige Bundesoberbehörde den Antrag zunächst anhand der Fristen der Verordnung und bewerten dann anhand eines Bewertungsberichts den Antrag bezüglich der Inhalte zu Teil I eines Antrags gemeinsam. Ausgeschlossen von der gemeinsamen Bewertung sind Unterlagen zur pharmazeutischen Qualität, die ausschließlich von der zuständigen Bundesober-



behörde bewertet werden. Unterlagen zu Teil II eines Antrags werden hingegen ausschließlich von der Ethik-Kommission bewertet.

Mit dem Pilotprojekt erhalten Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen, aber auch Antragsteller die Möglichkeit, die neuen Verfahren einzuüben, ihre Prozesse darauf auszurichten und sich so auf die Herausforderungen der neuen EU-Verordnung vorzubereiten.

# Vertriebswege sicherer machen, Patienten schützen

Der Fall der in Italien gestohlenen Arzneimittel zeigte, dass sich Fälschungen derzeit oft nur erschwert oder in begrenztem Maße zurückverfolgen lassen. Der fachliche Rat des BfArM ist auch in diesem Zusammenhang gefragt.



Der Handel mit gefälschten Arzneimitteln ist in den vergangenen Jahren stark angestiegen. 37 Meldungen zu Fälschungen erhielt das BfArM im Jahr 2013 über das europäische Schnellwarnsystem, im Jahr 2014 hat sich diese Zahl mit 60 fast verdoppelt und ist auch 2015 mit 64 Meldungen auf diesem Niveau geblieben. Die Entwicklung stellt aus Sicht des BfArM eine ernstzunehmende Bedrohung für die Patientensicherheit dar. „Wir sehen hier zunehmend kriminelle Strukturen, ausgelöst nicht zuletzt durch die hohen Gewinnmargen und das unterschiedliche Preisgefüge dieser Arzneimittel in Europa“, sagt dazu der Präsident des BfArM, Prof. Dr. Karl Broich. „Sicherheit muss hier oberste Priorität haben, denn es geht um den Schutz schwerstkranker Menschen.“

In diesem Zusammenhang müsse man sich auch die Frage nach der Sicherheit der Vertriebswege und der Parallelimporte stellen. So wurden 2014 in Italien Arzneimitteldiebstähle bekannt, deren Auswirkungen die deutschen Behörden in besonderem Maße beschäftigten. Betroffen waren hochpreisige Arzneimittel, beispielsweise solche gegen Krebserkrankungen. Einem Parallelvertreiber in Deutschland war initial manipuliertes Herceptin aufgefallen, das aus einem Diebstahl in Italien stammte. Es habe sich schnell gezeigt, dass man es hier

nicht mit einem Einzelfall zu tun hatte, sondern, dass in Italien wiederholt Arzneimittel illegal in die Vertriebskette eingebracht worden waren, so Dr. Norbert Paeschke, Leiter der Abteilung Pharmakovigilanz im BfArM. In den meisten Fällen stimmten die auf den Fläschchen aufgedruckte Chargennummer und das Verfallsdatum nicht mit den entsprechenden Angaben auf der äußeren Verpackung überein. In einigen Fällen wurde sogar der Wirkstoff in Ampullen verdünnt und Antibiotika beigesetzt, damit bei den Patientinnen und Patienten, die das Arzneimittel erhielten, zumindest keine Infektionen auftreten würden und die Fälschung damit nicht so schnell entdeckt werden konnte.

Im Verlauf der Untersuchungen stellte sich heraus, dass noch eine Reihe weiterer wichtiger Arzneimittel in Italien gestohlen, verfälscht und im Anschluss wieder in die legale Handelskette eingeschleust worden waren. Sowohl in Deutschland als auch in anderen europäischen Ländern wurden die Fälschungen bei verschiedenen Großhändlern sowie Parallelvertreibern und -importeuren identifiziert. Um die gefälschten Arzneimittel in Deutschland ausfindig zu machen, waren umfangreiche Überprüfungen der im Verdacht stehenden Lieferungen notwendig. Diese wurden von den für die Überwachung der Hersteller, Großhändler und Apotheken zuständigen Landesbehörden veranlasst.

Aufgabe der Bundesoberbehörden ist es in solchen Fällen, die Öffentlichkeit schnell und umfassend zu informieren. Das BfArM nimmt dabei sowohl im nationalen als auch im internationalen Austausch eine herausgehobene Rolle ein: Nachrichten zu Ermittlungen und Maßnahmen werden hier zusammengetragen und der Austausch mit den europäischen Zulassungsbehörden sowie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) koordiniert. Im Fall der Diebstähle in Italien war dies eine besonders komplexe Aufgabe. Nicht zuletzt galt es mit Blick auf die Indikationen der gefälschten Arzneimittel, Schaden von schwerkranken Patientinnen und Patienten abzuwenden. „Das BfArM und das Paul-Ehrlich-Institut hatten daher bereits bei Bekanntwerden der ersten Informationen durch die italienische Gesundheitsbehörde die Fachkreise, Medien und Öffentlichkeit ausführlich informiert“, betont Paeschke. „Apotheker und Ärzte wurden mit Hinweisen versorgt, um mögliche Manipulationen erkennen zu können. Die Bundesoberbehörden gaben auch die aktuellen Rückrufe von Chargen bekannt und informierten alle Beteiligten über den aktuellen Ermittlungsstand.“ Nicht zuletzt fand auch die Kommunikation mit den italienischen

*„Wir sehen hier zunehmend kriminelle Strukturen, ausgelöst nicht zuletzt durch die hohen Gewinnmargen und das unterschiedliche Preisgefüge dieser Arzneimittel in Europa. Sicherheit muss hier oberste Priorität haben, denn es geht um den Schutz schwerstkranker Menschen.“*

**Prof. Dr. Karl Broich,  
Präsident des BfArM**



Patientinnen und Patienten, die den Verdacht auf eine Arzneimittelmanipulation haben, sollten sich mit der Apotheke in Verbindung zu setzen, bei der das Arzneimittel erworben wurde. Weitere

Informationen zum Erkennen illegaler Arzneimittel, insbesondere auch beim Einkauf im Internet, hat das BfArM auf seiner Internetseite zusammengestellt: [www.bfarm.de/versandhandel](http://www.bfarm.de/versandhandel)

Behörden über die Bundesoberbehörden statt. Die Anordnung entsprechender Maßnahmen zur Gefahrenabwehr sowie deren Überwachung lag wiederum in der Verantwortung der Landesbehörden. Sie überprüften die aus Italien stammenden Arzneimittelchargen auf ihre Echtheit und riefen Fälschungen zurück. 37 solcher Rückrufe musste dabei allein der größte betroffene deutsche Parallelimporteur vornehmen.

Insgesamt waren neben BfArM, Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und Landesbehörden das Bundeskriminalamt, alle Landeskriminalämter, das Zollkriminalamt und die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz sowie verschiedene Staatsanwaltschaften und Polizeidienststellen an dem Verfahren beteiligt. Um sicherzustellen, dass wichtige Informationen möglichst sofort an alle Empfänger kommuniziert werden, richtete das BfArM zusammen mit dem PEI eine entsprechende Bund-Länder-Arbeitsgruppe ein. Die erforderlichen Maßnahmen konnten damit schnell und in enger Abstimmung umgesetzt werden.

Der Fall der in Italien gestohlenen Arzneimittel zeigte, dass sich Fälschungen derzeit oft nur erschwert oder nur in begrenztem Maße zurückverfolgen lassen. Das BfArM steht deshalb im engen Austausch mit der Politik. Ziel muss es sein, die Vertriebswege sicherer zu machen, Lieferketten besser zu kontrollieren und das Fälschen beispielsweise durch Codes komplizierter zu machen. Mit diesen und weiteren Maßnahmen muss dafür gesorgt werden, dass die gesamte Händlerkette nachvollziehbarer und sicherer wird. Der fachliche Rat des BfArM ist auch in diesem Zusammenhang gefragt.

## Hintergrund: Arzneimittelfälschungen

Bei einer **Arzneimittelfälschung** handelt es sich nach Definition der Weltgesundheitsorganisation um ein Arzneimittel, das in betrügerischer Absicht falsch gekennzeichnet wurde. Das bedeutet, dass zur Identität, zu den Inhaltsstoffen und/oder der Herkunft falsche Angaben gemacht werden. Diese Definition findet sich auch im europäischen Rechtsrahmen und entsprechend im deutschen



37 Meldungen zu Fälschungen erhielt das BfArM im Jahr 2013 über das europäische Schnellwarnsystem, im Jahr 2014 hat sich diese Zahl mit 60 fast verdoppelt und ist auch 2015 mit 64 Meldungen auf diesem Niveau geblieben.

Arzneimittelgesetz. Zuständig für die Verfolgung und Aufklärung solcher Fälle sind die Überwachungsbehörden der Bundesländer beziehungsweise das Bundeskriminalamt.

Die **Überwachung des Arzneimittelverkehrs** liegt in der Zuständigkeit der Landesbehörden. Diese überwachen sowohl die Herstellung als auch den Vertrieb von Arzneimitteln einschließlich der Lagerung in Krankenhausapotheken.

Die Überwachung des Arzneimittelverkehrs in Europa obliegt den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) übernimmt dabei eine koordinierende Rolle, soweit Arzneimittel betroffen sind, die im zentralen Verfahren zugelassen wurden. Zu dieser koordinierenden Rolle gehört auch, den Informationsfluss bei Arzneimittelrisiken sicherzustellen.

Die Bundesoberbehörden (BfArM, PEI und das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) sind nach dem sogenannten Stufenplan (Verordnung gemäß §63 Arzneimittelgesetz) die zentrale Koordinierungsstelle innerhalb Deutschlands im **Management von Arzneimittelrisiken**, zu denen auch die Fälschungsfälle gehören. Die Überwachung und Anordnung von Maßnahmen ist dagegen Sache der Länder. Das Zusammentragen entsprechender Informationen für die europäischen Schwesterbehörden und die EMA ist die Aufgabe der Bundesoberbehörden. Sie informieren außerdem die Öffentlichkeit über Fälschungsfälle und entsprechende Maßnahmen.

Beim **Bezug von Arzneimitteln über das Internet** müssen Verbraucherinnen und Verbraucher insbesondere darauf achten, dass es sich bei den Anbietern um legale, für den Internethandel zugelassene Apotheken handelt. Jedes EU-Land listet die dort ansässigen legalen Arzneimittelhändler in einem Register. In Deutschland liegt dieses Versandhandels-Register beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Apotheken, die hier erfasst sind, dürfen auf ihren Webseiten ein Sicherheitslogo führen. Dieses wurde Ende Juni 2015 europaweit vereinheitlicht. Ein Klick auf das Logo führt zu den Angaben der Apotheke im Register.

Weitere Informationen: [www.bfarm.de/versandhandel](http://www.bfarm.de/versandhandel)

# Mangelhafte Arzneimittelstudien: Klare Haltung des BfArM

Nachdem erhebliche Mängel bei der Studiendurchführung und der Datenvalidität in einer indischen Firma festgestellt wurden, ordnete das BfArM als erste europäische Behörde das Ruhen der betroffenen Generikazulassungen an.



Erhebliche Mängel bei der Studiendurchführung und der Datenvalidität: Das war das Ergebnis einer Inspektion, die 2014 von der französischen Arzneimittelbehörde bei der indischen Firma GVK Biosciences durchgeführt wurde. Dabei wurden Datenmanipulationen von Elektrokardiogrammen in den meisten der inspizierten Studien und über einen Zeitraum von mehreren Jahren festgestellt. Das BfArM zog die Konsequenzen aus dem Vorfall und ordnete Ende 2014 als erste europäische Behörde ein Ruhen der betroffenen Generikazulassungen an.

Die Firma GVK Biosciences in Hyderabad (Indien) führt für pharmazeutische Unternehmer unter anderem sogenannte Bioäquivalenzstudien durch. Diese Studien sind notwendig, damit die Generika eine arzneimittelrechtliche Zulassung erhalten. Durch die Studien wird unter anderem nachgewiesen, dass der Wirkstoff des Generikums im Blut eine vergleichbare Konzentration erreicht wie die Originalpräparate. Firmen, die solche Studien durchführen, werden stichprobenartig von Arzneimittelbehörden inspiziert. Unter anderem werden dabei die Daten kontrolliert und geprüft, ob die Angaben in den Antragsunterlagen stimmen. Bei einer solchen Inspektion der Firma GVK Biosciences hatte

die französische Arzneimittelbehörde Mängel an den Studien festgestellt, die Grundlage von Zulassungen verschiedener Arzneimittel waren. Es waren in den meisten der inspizierten Studien und über mehrere Jahre falsche Elektrokardiogramme verwendet worden.

„Im Sinne des vorbeugenden Patientenschutzes konnten diese Bioäquivalenzstudien nicht weiter als Zulassungsgrundlage akzeptiert werden“, so Prof. Dr. Karl Broich, Präsident des BfArM. „Daher haben wir uns schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt nach Bekanntwerden des Problems dazu entschlossen, für nationale Zulassungen von Arzneimitteln, die auf Bioäquivalenzstudien der Firma GVK Biosciences basierten, das Ruhen der Zulassung anzuordnen.“ Damit waren diese Arzneimittel nicht mehr verkehrsfähig und durften nicht mehr von pharmazeutischen Unternehmen, Großhändlern, Apotheken oder anderen Stellen abgegeben beziehungsweise verkauft werden.

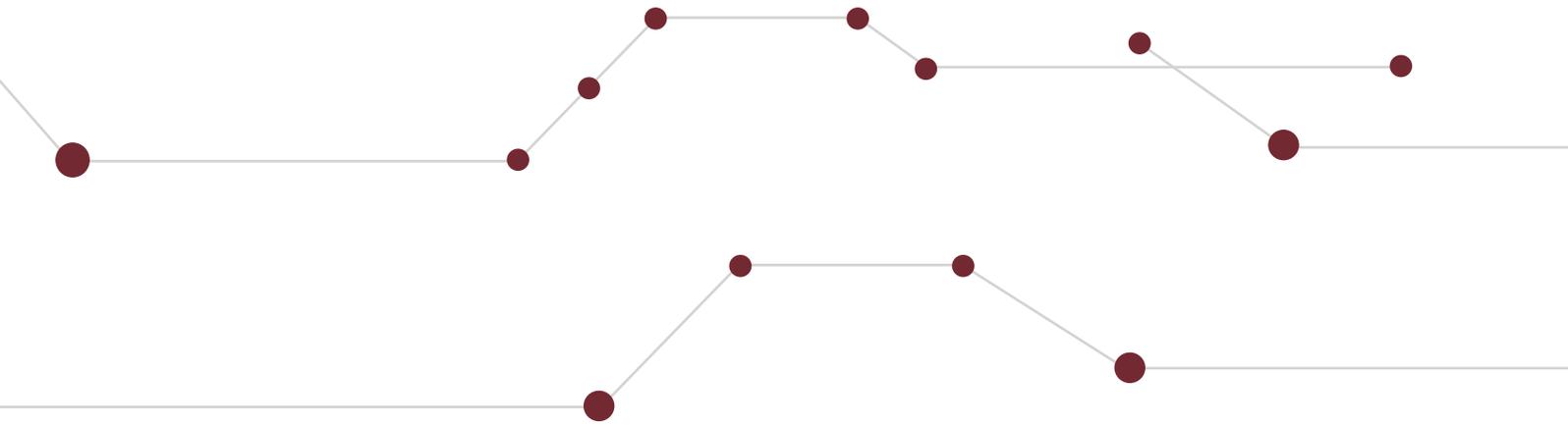
Parallel zu diesem nationalen Verfahren des BfArM wurden auf Ebene der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) weitere Zulassungen auf mögliche Mängel untersucht. Auch hierbei war das BfArM aktiv eingebunden. Dr. Harald

*„Es ist gut, dass wir auch auf europäischer Ebene ein deutliches Signal für die Einhaltung unserer hohen ethischen und medizinischen Standards für klinische Prüfungen setzen.“*

**Prof. Dr. Karl Broich,  
Präsident des BfArM**

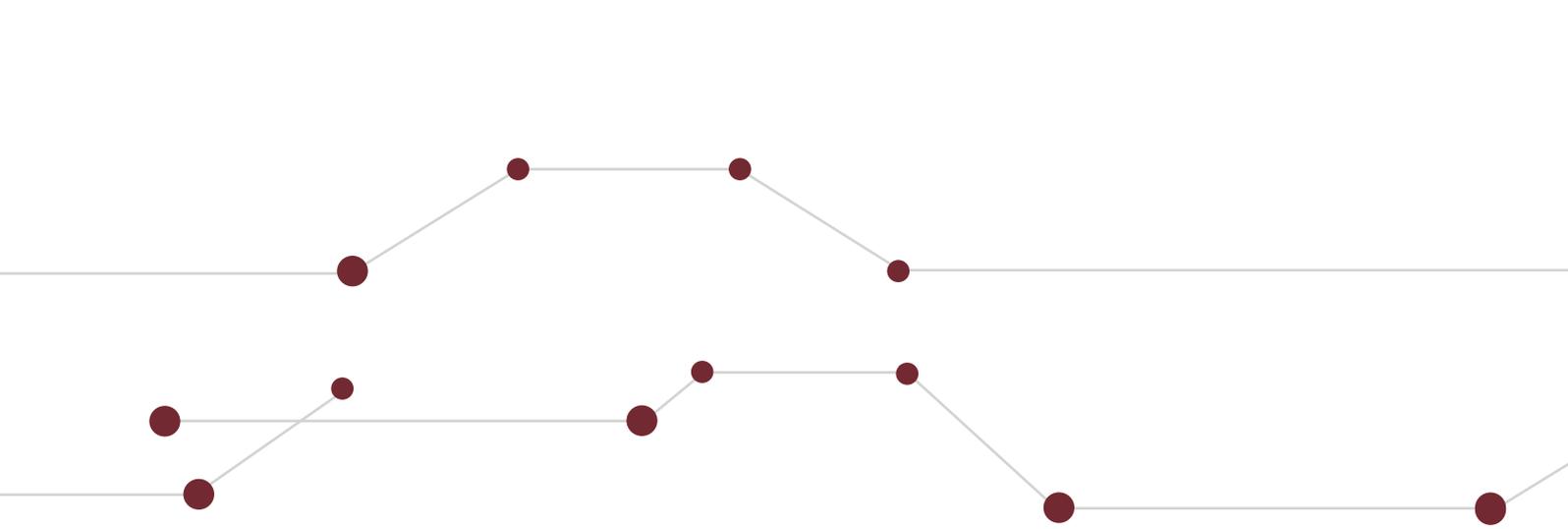
## Hintergrund: Bioäquivalenzstudien

Auch Generika dürfen nur auf den Markt gebracht werden, wenn sie eine entsprechende Zulassung erhalten haben. Dazu muss nachgewiesen werden, dass Wirkung und Sicherheit des Generikums mit der des „Originalpräparates“ vergleichbar, und daher keine neuen Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit nötig sind. Dies kann durch eine Bioäquivalenzstudie gezeigt werden. Durch diese Studie wird nachgewiesen, dass der Wirkstoff aus dem Generikum im Blut dieselbe Konzentration erreicht wie der (identische) Wirkstoff aus dem Originalpräparat. Solche Studien sind für alle Arzneimittel erforderlich, die vom Körper aufgenommen werden, bevor die Wirkstoffe in die Blutbahn gelangen. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn man ein Mittel einnimmt, das zunächst im Magen verstoffwechselt wird, bevor die Wirkstoffe dann in die Blutbahn gelangen.



Enzmann, Leiter der Zulassungsabteilung 2, vertrat Deutschland im Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der EMA. Dort wurden nach Bekanntwerden der mangelhaften Studien alle Generika-Hersteller aufgefordert, Studien zur Überprüfung einzureichen, die von GVK Biosciences durchgeführt worden waren. „In einem mehrere Monate dauernden Verfahren wurden dann mehr als 1.000 Zulassungen aus den verschiedenen Mitgliedstaaten überprüft“, berichtet Enzmann. „Für rund 700 Darreichungsformen und Stärken der betroffenen Generika hat der Ausschuss schließlich die Empfehlung ausgesprochen, die Zulassung auszusetzen.“ Auch wenn keine Hinweise auf eine tatsächliche Schädigung oder konkrete Gefährdung der Patientinnen und Patienten vorgelegen hatten, sei dies mit Blick auf die Durchsetzung der hohen europäischen Anforderungen für die Arzneimittelsicherheit die einzig richtige Konsequenz gewesen, betont Enzmann.

BfArM-Präsident Broich begrüßte die CHMP-Empfehlung: „Mit der kritischen Position des CHMP sehen wir unsere klare Haltung im Sinne des vorbeugenden Patientenschutzes bestätigt. Es ist gut, dass wir auch auf europäischer Ebene ein deutliches Signal für die Einhaltung unserer hohen ethischen und medizinischen Standards für klinische Prüfungen setzen.“ Gerade mit Blick auf die Einhaltung dieser Standards beobachtet das BfArM die Entscheidung von pharmazeutischen Unternehmen mit Sorge, immer mehr Studien in Schwellenländer außerhalb von Europa zu verlagern. Gravierende Mängel in den Studienzentren seien zwar eher die Ausnahme. „Sie zeigen aber einmal mehr, wie wichtig die Inspektionen sind und dass das bestehende System der Inspektionen funktioniert.“



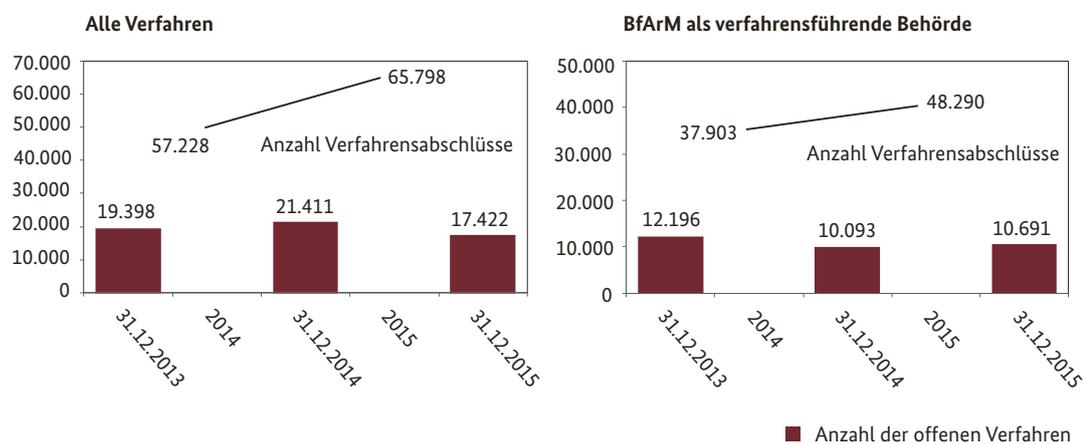
## Hintergrund: Inspektionen

Die reguläre Überwachung von Auftragsforschungseinrichtungen in Drittstaaten, wie beispielsweise GVK Biosciences, unterliegt grundsätzlich dem Staat, auf dessen Hoheitsgebiet sich eine solche Einrichtung befindet.

Im Rahmen von Zulassungsanträgen werden die Einrichtungen von internationalen Teams inspiziert. Dabei ist die EMA für die Koordinierung von Inspektionen zentraler Zulassungsanträge zuständig. Für die Koordinierung und Durchführung von Inspektionen in dezentralisierten Zulassungsverfahren beziehungsweise Zulassungsverfahren der gegenseitigen Anerkennung, die überwiegend Generika betreffen, ist der jeweilige Reference Member State verantwortlich, also der Mitgliedstaat, der federführend die Bewertung eines Zulassungsantrags vornimmt.

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

## ABGESCHLOSSENE UND OFFENE ZULASSUNGSVERFAHREN 2014-2015



## ZULASSUNGSVERFAHREN INSGESAMT

	Neuanträge*		Verfahrensabschlüsse*		Offene Verfahren	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Nationale Verfahren	28.192	40.301	29.518	38.929	6.761	8.181
Dezentrale EU-Verfahren	30.787	21.022	27.368	26.490	14.553	9.159
Zentrale EU-Verfahren	262	364	342	379	97	82
<b>Gesamt</b>	<b>59.241</b>	<b>61.687</b>	<b>57.228</b>	<b>65.798</b>	<b>21.411</b>	<b>17.422</b>

## NATIONALE VERFAHREN

	Neuanträge*		Verfahrensabschlüsse*		Offene Verfahren	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Zulassungen	250	268	243	262	341	347
Registrierungen	64	37	76	71	147	113
Parallelimporte	492	484	490	388	309	405
Änderungen	26.690	38.743	27.570	37.789	4.632	5.634
Verlängerungen	696	769	1.139	419	1.332	1.682
<b>Gesamt</b>	<b>28.192</b>	<b>40.301</b>	<b>29.518</b>	<b>38.929</b>	<b>6.761</b>	<b>8.181</b>



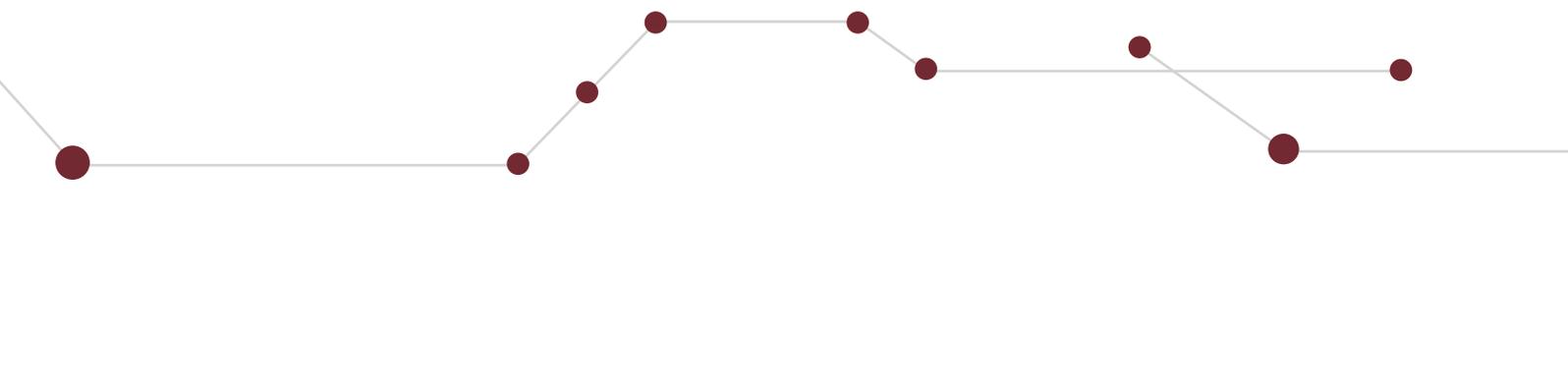
Arzneimittel

## DEZENTRALE EU-VERFAHREN

	Neuanträge*		Verfahrensabschlüsse*		Offene Verfahren	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015
<b>Zulassungen</b>						
DC - DE = RMS	738	553	476	570	867	850
DC - DE = CMS	655	728	621	611	1.003	1.120
MR - DE = RMS	6	4	11	3	14	15
MR - DE = CMS	69	111	61	90	63	84
<b>Variations</b>						
IA - DE = RMS	2.750	4.768	3.401	5.088	598	278
IB - DE = RMS	3.046	2.151	3.077	2.551	708	308
II - DE = RMS	518	442	591	471	347	318
IA - DE = CMS	12.453	6.169	9.677	9.573	4.772	1.442
IB - DE = CMS	7.700	4.265	6.221	5.791	3.485	1.959
II - DE = CMS	1.817	970	2.237	843	742	869
<b>Renewals</b>						
DC - DE = RMS	343	285	372	283	584	586
DC - DE = CMS	531	459	276	412	916	963
MR - DE = RMS	28	41	190	96	202	147
MR - DE = CMS	133	76	157	108	252	220
<b>Gesamt</b>	<b>30.787</b>	<b>21.022</b>	<b>27.368</b>	<b>26.490</b>	<b>14.553</b>	<b>9.159</b>

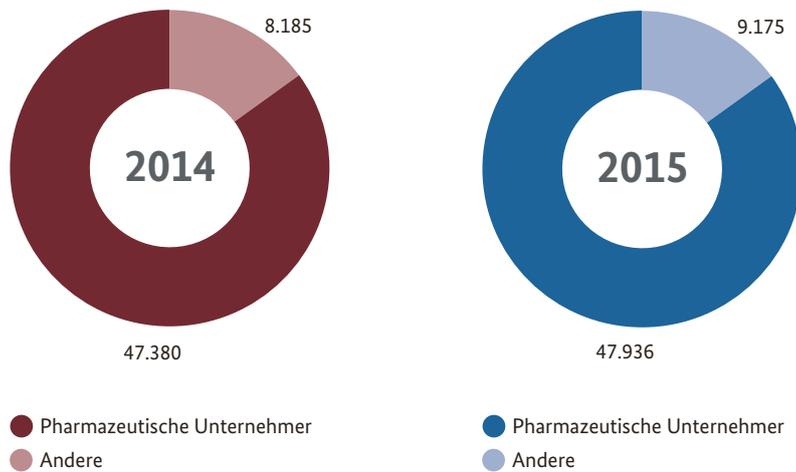
## ZENTRALE VERFAHREN

	Neuanträge*		Verfahrensabschlüsse*		Offene Verfahren	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015
<b>Zulassungen</b>						
DE = Rapp	2	2	6	0	2	4
DE = CoRapp	7	4	8	5	5	4
DE = OMS	76	65	67	75	80	70
<b>Variations</b>						
Variations	146	154	138	161	10	3
<b>Renewals</b>						
Renewals	31	139	123	138	0	1
<b>Gesamt</b>	<b>262</b>	<b>364</b>	<b>342</b>	<b>379</b>	<b>97</b>	<b>82</b>

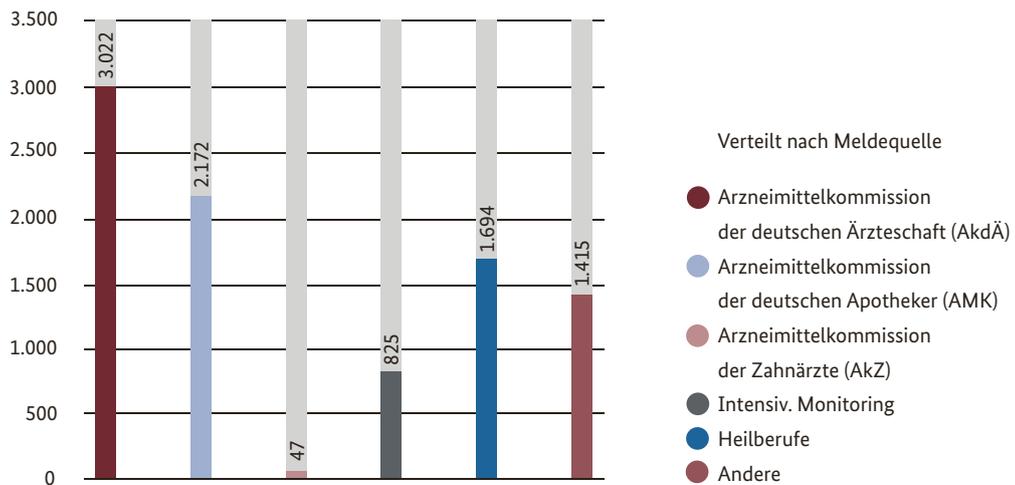


## ANZAHL DER EINGÄNGE ZU VERDACHTSFÄLLEN AUS DEUTSCHLAND

Verteilt nach Meldequelle



## ANZAHL DER EINGÄNGE ZU VERDACHTSFÄLLEN AUS DEUTSCHLAND

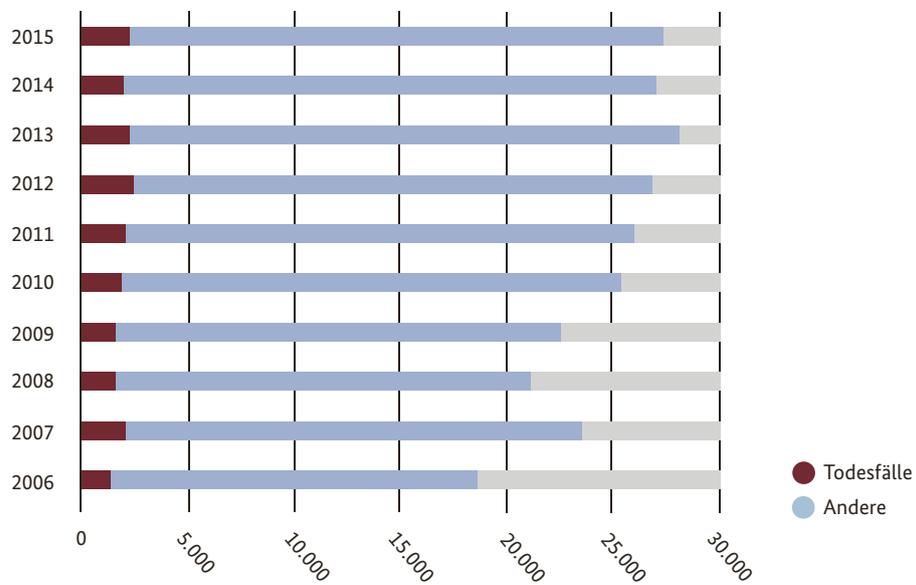


2015 (außer pharmazeutische Unternehmen)

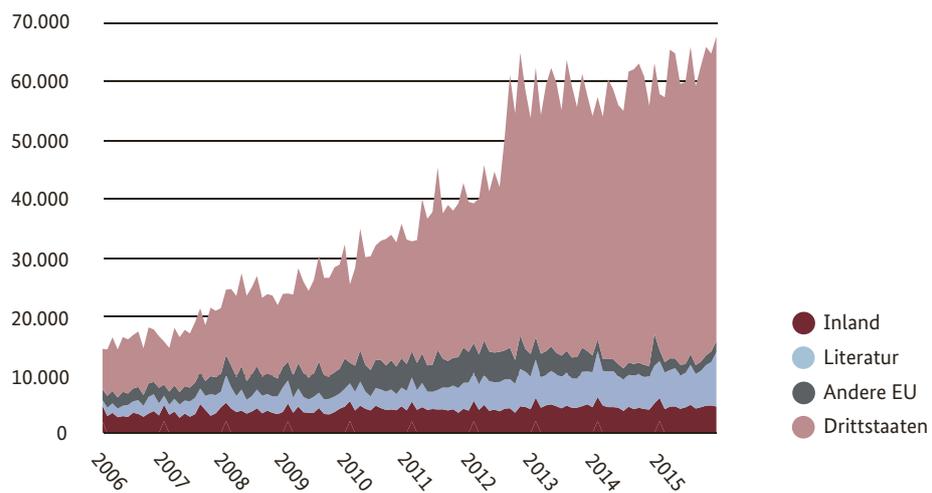


Arzneimittel

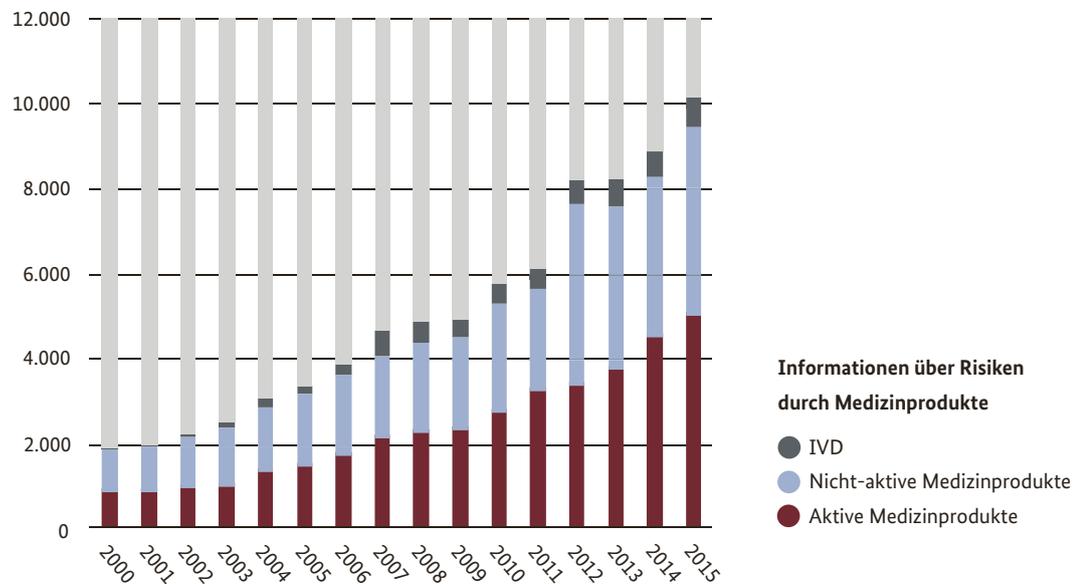
### ANZAHL DER UAW-BERICHTE (INLAND, NETTO)



### EINGÄNGE ZU UAW-EINZELFÄLLEN PRO MONAT



## ANZAHL DER EINGEGANGENEN RISIKOMELDUNGEN



## VERTEILUNG NACH RISIKOKLASSEN

Nicht bekannt	4.838
Sonstige In-vitro-Diagnostika	2.516
Besonderes Produkt	8
In-vitro-Diagnostika zur Eigenanwendung	326
In-vitro-Diagnostika Anhang II Liste B	1.575
In-vitro-Diagnostika Anhang II Liste A	5
Aktives Implantat	12.122
Medizinprodukte Klasse III	7.775
Medizinprodukte Klasse IIb	14.001
Medizinprodukte Klasse IIa	6.307
Medizinprodukte Klasse I Messfunktion	8
Medizinprodukte Klasse I steril	150
Medizinprodukte Klasse I	4.116
<b>Summe</b>	<b>53.747</b>

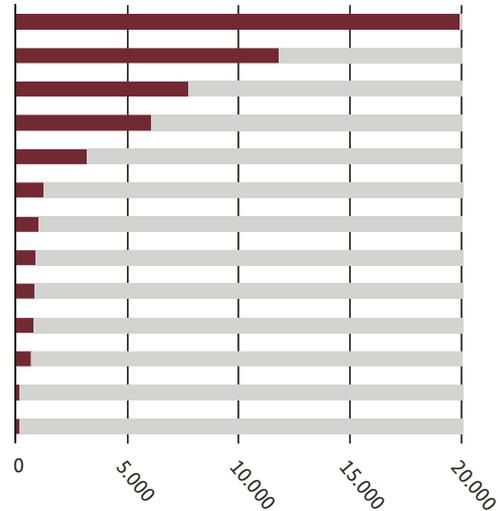
Statistische Auswertung der im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.12.2015 abschließend bewerteten Risikomeldungen



## Medizinprodukte

### FEHLERARTEN

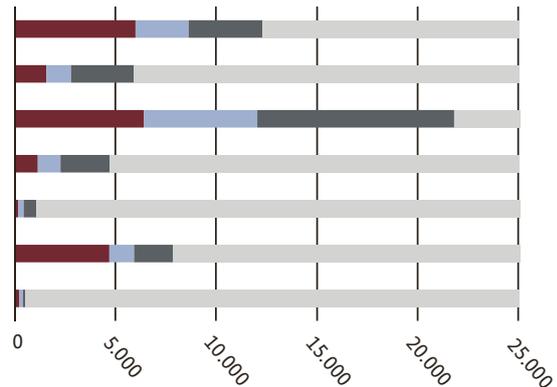
Mechanische Probleme  
 Funktionsausfälle und Fehlfunktionen  
 Zusätzliche spezielle Fehlerarten bei In-vitro-Diagnostik  
 Medizinisches Erscheinungsbild (hilfsweise)  
 Elektrische Fehler  
 (Potentielle) Unsterilität / Kontamination  
 Defizite in der Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung  
 Ausbleibende Alarmierung  
 Softwareprobleme eigener Art  
 Übermäßige Temperaturen und Zündung brennbarer Gemische  
 Sonstiges  
 Multifaktorielles Erscheinungsbild (Erfassung seit 01.01.2006)  
 nicht bekannt



Statistische Auswertung der im Zeitraum 01.01.2005 bis 31.12.2015 abschließend bewerteten Risikomeldungen  
 Summe: 53.747, Mehrfachnennungen möglich (532)

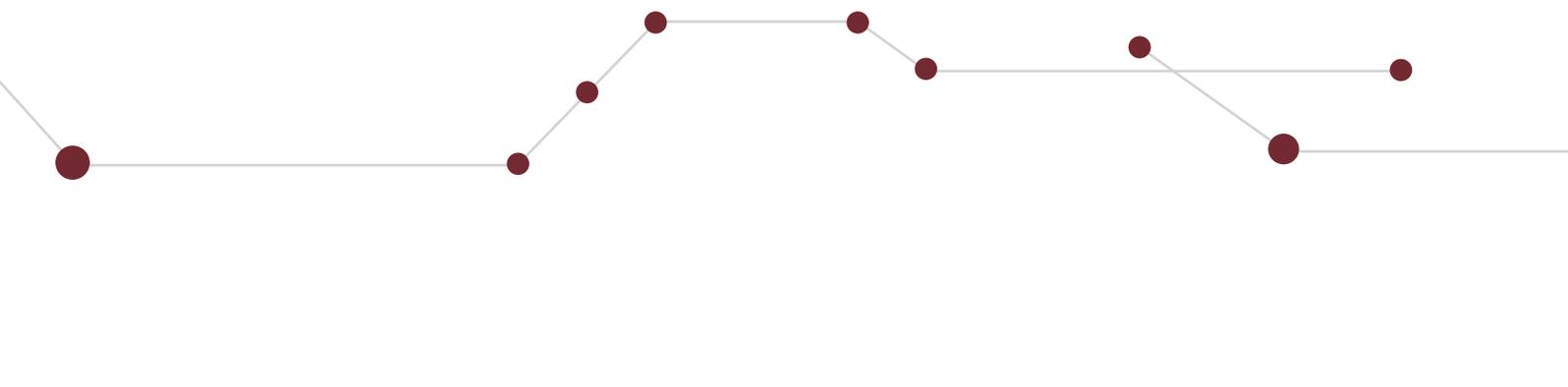
### EINGETRETENE AUSWIRKUNGEN IN VERBINDUNG MIT EINER MELDUNG

Keine / vernachlässigbar  
 (Befindlichkeitsstörungen, vorübergehende leichte Beschwerden)  
 Gering (vorübergehende Verletzung oder Beeinträchtigung, die keine ärztliche / zahnärztliche Behandlung erfordert)  
 Schweregrad (Verletzung oder Beeinträchtigung, die eine ärztliche / zahnärztliche Behandlung erfordert, einschließlich semikritischer vorzeitiger Explantation)  
 Kritisch (dauerhafte schwere Beeinträchtigung oder schwere Komplikation, die eine chirurgische oder intensivmedizinische Intervention erfordert, einschließlich kritischer vorzeitiger Explantation)  
 Tod (lebensbedrohliche Zustände mit hoher Wahrscheinlichkeit eines letalen Ausgangs)  
 Unbekannte Schädigung  
 Keine statistische Auswertung

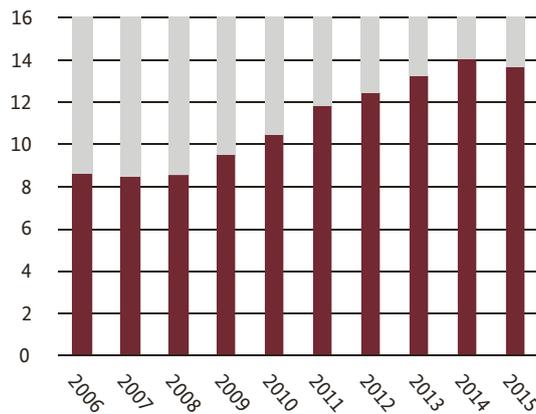


- Fehlerursache mit Produktbezug
- Fehlerursache nicht bekannt / nicht feststellbar
- Nicht-produktbezogene Fehlerursache

Statistische Auswertung der im Zeitraum 01.01.2005 bis 31.12.2015 abschließend bewerteten Risikomeldungen  
 Summe: 53.747, Mehrfachnennungen möglich (532)

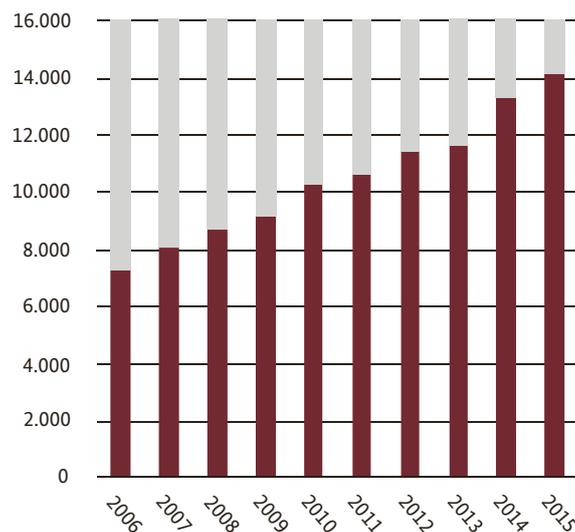


## AUSGEGEBENE BETÄUBUNGSMITTEL-REZEPTE IN MILLIONEN



Betäubungsmittel, beispielsweise 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

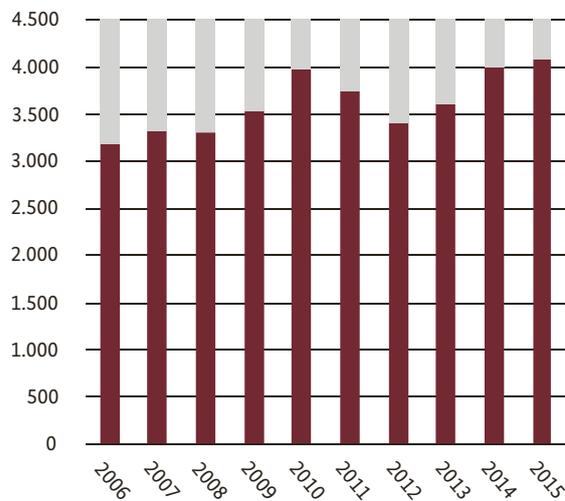


Der grenzüberschreitende Verkehr mit Betäubungsmitteln unterliegt einer besonderen Überwachung. Neben der erforderlichen Erlaubnis benötigen der Importeur und Exporteur jeweils eine Genehmigung des Einfuhr- beziehungsweise Ausfuhrlandes bevor ein grenzüberschreitender Verkehr stattfinden kann. Die Ein-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



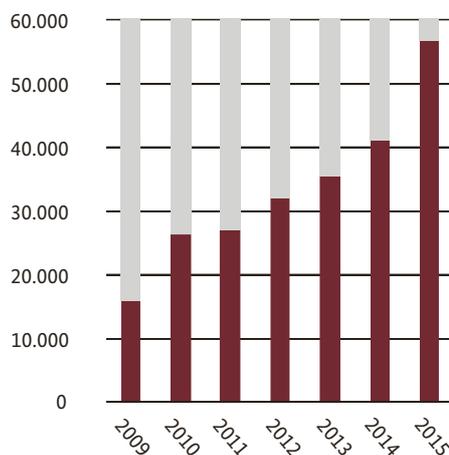
## Bundesopiumstelle

### 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 Ärztinnen/Ärzten beziehungsweise Apothekerinnen/Apothekern frühzeitig feststellen zu können.