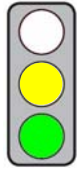


KERNPUNKTE

Ziel der Richtlinie: Die Überwachung zugelassener Arzneimittel soll verstärkt werden.

Betroffene: Pharmaproduzenten, Patienten, nationale und europäische Behörden.



Pro: (1) Die vorgeschlagenen Änderungen, insbesondere die Risikomanagement-Systeme für neue Arzneimittel und die erweiterten Befugnisse, nachträglich Auflagen zu erteilen, ermöglichen eine frühere Erkennung von Nebenwirkungen und verbessern dadurch die Arzneimittelsicherheit.

Contra: (1) Die Erfassung von Nebenwirkungen aufgrund unsachgemäßen Gebrauchs und die Voranstellung „wesentlicher Informationen“ in den Arzneimittelinformationen sind abzulehnen.
(2) Über in nur einem Mitgliedstaat zugelassene Arzneimittel sollte nicht die EU entscheiden.

INHALT

Titel

Vorschlag KOM(2008) 665 vom 10. Dezember 2008 für eine **Richtlinie** des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der **Pharmakovigilanz**

Kurzdarstellung

Artikelangaben verweisen, soweit nicht anders angegeben, auf die zu ändernde Richtlinie 2001/83/EG.

► Grundbegriffe

- Ein Pharmakovigilanz-System ist die Gesamtheit der Regeln und Maßnahmen, die zum einen die Inhaber einer Genehmigung zum Inverkehrbringen von Arzneimitteln („Zulassung“), zum anderen die Mitgliedstaaten anwenden, um Informationen über Gesundheitsrisiken von Arzneimitteln zusammenzutragen und die Sicherheit zugelassener Arzneimittel sowie Veränderungen ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu überwachen (neuer Art. 1 Nr. 28c; geänderte Art. 101 und 104).
- Die Pharmakovigilanz-Systeme müssen insbesondere alle tatsächlichen und vermuteten Nebenwirkungen von Arzneimitteln erfassen.
 - Als Nebenwirkung gilt dabei jede „Reaktion auf das Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist“ (geänderter Art. 1 Nr. 11), unabhängig davon, ob sie bei zulassungsgemäßer oder nicht zulassungsgemäßer Verwendung des Arzneimittels auftritt (wie Überdosierung, unsachgemäßer Gebrauch, Missbrauch und Medikationsfehlern) (geänderter Art. 101 Abs. 1).
 - Als vermutete Nebenwirkung gilt „eine Nebenwirkung, bei der ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden kann“ (neuer Art. 1 Nr. 14).
 - Erfasst werden auch Nebenwirkungen, die im Verlauf von Arzneimittelstudien oder bei beruflicher Exposition gegenüber dem Arzneimittel auftreten (geänderter Art. 101 Abs. 1).
- Die Pharmakovigilanz-Systeme müssen es ermöglichen, alle erfassten „Informationen wissenschaftlich auszuwerten, Möglichkeiten der Risikominimierung und -vermeidung zu prüfen und gegebenenfalls rechtliche Maßnahmen zu ergreifen“ (geänderter Art. 101 Abs. 2, 104 Abs. 2).

► Risikomanagement-Systeme als Zulassungsvoraussetzung für neue Arzneimittel

- Arzneimittel können, je nach Antrag, entweder durch nationale Behörden oder – nach einem Votum der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) – durch die Kommission zugelassen werden. Die Zulassungsvoraussetzungen sind in beiden Verfahren gleich (Art. 6 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004).
- Zur Sicherstellung einer angemessenen Überwachung der Arzneimittel nach ihrer Zulassung müssen in beiden Zulassungsverfahren folgende Unterlagen vorgelegt werden:
 - eine detaillierte Beschreibung des Risikomanagement-Systems, das der Antragsteller einsetzen wird; es muss der Ermittlung, Beschreibung, Vermeidung und Minimierung von Risiken dienen und im Verhältnis zu den ermittelten und potenziellen Risiken stehen (neuer Art. 8 Abs. 3 lit. aa, Art. 1 Nr. 28);
 - eine Zusammenfassung des verwendeten Pharmakovigilanz-Systems (geänderter Art. 8 Abs. 3 lit. ia), in dessen Rahmen der Antragsteller insbesondere eine verantwortliche Person benennen und eine „Pharmakovigilanz-Stammdokumentation“ für das Arzneimittel führen muss (geänderter Art. 104).
- Eine Arzneimittelzulassung kann insbesondere unter der Auflage erteilt werden, dass der Inhaber
 - bestimmte behördlich überwachte Unbedenklichkeitsstudien durchführt,
 - besonderen Pflichten in Bezug auf Erfassung oder Meldung von Nebenwirkungen nachkommt und
 - sein Risikomanagement-System anpasst (geänderter Art. 22 Abs. 1, neuer Art. 22a).
- Wurde ein Arzneimittel vor der Anwendbarkeit der Änderungsrichtlinie zugelassen, kann die zuständige nationale Behörde die Einrichtung eines Risikomanagement-Systems nur bei „Bedenken“ im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Arzneimittels verlangen (neuer Art. 104a Abs. 2).

► Patienteninformation

Die Packungsbeilagen müssen eine Zusammenfassung der „für eine sichere und wirksame Verwendung wesentlichen Informationen“ enthalten und diese besonders hervorheben (geänderter Art. 59 Abs. 1).

► **Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen**

- Die Zulassungsinhaber müssen alle vermuteten Nebenwirkungen in der EU oder in Drittstaaten erfassen und an eine zentrale Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) melden (neuer Art. 107 Abs. 1).
- Die Mitgliedstaaten müssen auf nationalen Webportalen Formulare zur Meldung von Nebenwirkungen durch Patienten und medizinisches Fachpersonal bereithalten (neuer Art. 106) und gewährleisten, dass Meldungen durch medizinisches Fachpersonal von „höchster Qualität“ sind (geänderter Art. 102 Abs. 2).
- Die Zulassungsinhaber müssen vermutete Nebenwirkungen binnen 90 Tagen elektronisch melden, „schwerwiegende“ binnen 15 Tagen (neuer Art. 107 Abs. 3). Die Mitgliedstaaten müssen alle bei ihnen eingehenden Meldungen binnen 15 Tagen weitergeben (neuer Art. 107 Abs. 2).

► **Regelmäßige Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln**

- Die Zulassungsinhaber müssen der EMA regelmäßig aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit der von ihnen in Verkehr gebrachten Arzneimittel vorlegen (neuer Art. 107b Abs. 1). Für Arzneimittel mit gleichem Wirkstoff kann ein EU-weit einheitlicher Stichtag bestimmt werden (neuer Art. 107c Abs. 3).
- Von dieser Verpflichtung ausgenommen sind Arzneimittel, die einem vereinfachten Zulassungsverfahren unterliegen (neuer Art. 107b Abs. 3). Dazu zählen Generika, homöopathische und traditionelle pflanzliche Produkte (Art. 10, 14 und 16a), Arzneimittel, deren Wirkstoffe seit mehr als 10 Jahren in der EU verwendet werden (Art. 10a) und Arzneimittel, deren Wirkstoffe mit denen zugelassener Produkte identisch sind, auch wenn sie in dieser Zusammensetzung noch nicht genutzt worden sind (Art. 10b).

► **Beurteilung der Unbedenklichkeitsberichte**

- Anhand der Unbedenklichkeitsberichte wird beurteilt, ob es neue oder veränderte Risiken gibt oder sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis geändert hat:
 - Ist ein Arzneimittel in nur einem Mitgliedstaat zugelassen, nimmt die jeweilige nationale Behörde die Beurteilung vor (neuer Art. 107d).
 - Ist ein Arzneimittel in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen oder gehört es zu einer Gruppe von Arzneimitteln, für die ein einheitlicher Stichtag festgelegt wurde, entscheidet eine „Koordinierungsgruppe“ aus nationalen Experten, welcher Mitgliedstaat für die Beurteilung zuständig ist (Art. 27 Abs. 1, neuer Art. 107e Abs. 1 lit. a). Die „Koordinierungsgruppe“ wird von einem bei der EMA neu einzurichtenden „Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz“ unterstützt (geänderter Art. 56 Abs. 1 lit. aa der Verordnung (EG) Nr. 726/2004).
 - Unterliegt ein Arzneimittel einer EU-Zulassung, werden die Unbedenklichkeitsberichte durch einen vom Beratenden Ausschuss der EMA ernannten Berichtersteller beurteilt (neuer Art. 107e Abs. 1 lit. b).
- Die Beurteilungsberichte der Koordinierungsgruppe und des Berichterstellers werden vom Beratenden Ausschuss der EMA, der auch Änderungen vornehmen darf, „verabschiedet“ (neuer Art. 107e Abs. 3).
- Dem Beurteilungsverfahren folgt im Fall mehrerer Zulassungsmitgliedstaaten und bei EU-Zulassungen ein Begutachtungsverfahren. Bei in nur einem Mitgliedstaat zugelassenen Arzneimitteln folgt ein Gemeinschaftsverfahren.

► **Begutachtungsverfahren für in mehreren Mitgliedstaaten und für EU-zugelassene Arzneimittel**

- Bei Arzneimitteln, die in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen sind, erstellt die Koordinierungsgruppe ein Gutachten über den Beurteilungsbericht. Sie entscheidet einstimmig, welche konkreten Maßnahmen zu ergreifen sind, und setzt der nationalen Behörde eine Frist für deren Umsetzung. Erreicht sie keine einstimmige Entscheidung, entscheidet die Kommission. (neuer Art. 107g Abs. 1 und 2)
- Bei Arzneimitteln mit EU-Zulassung erstellt der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA ein Gutachten über den Beurteilungsbericht. Er empfiehlt die zu ergreifenden Maßnahmen. Die Kommission entscheidet über die Empfehlung. (neuer Art. 107g Abs. 3)

► **Gemeinschaftsverfahren**

- Hält eine nationale Behörde – aufgrund ihrer Beurteilung eines Unbedenklichkeitsberichts oder aus anderen Gründen – konkrete Maßnahmen (beispielsweise Durchführung von Unbedenklichkeitsstudien, Änderung, Aussetzung oder Widerruf der Zulassung) für erforderlich, muss sie die Kommission, die EMA und die anderen nationalen Behörden informieren (neuer Art. 107i Abs. 1).
- Der Beratende Ausschuss der EMA prüft, ob die Bedenken der nationalen Behörde auch andere Arzneimittel betreffen. Falls nötig, weitet er das Gemeinschaftsverfahren auf diese Arzneimittel aus. (neuer Art. 107i Abs. 2)
- Der Beratende Ausschuss der EMA erstellt anschließend eine Beurteilung und gibt eine Empfehlung für die zu ergreifenden Maßnahmen ab (neuer Art. 107k).
 - Bei Arzneimitteln, die in nur einem oder in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen sind, erstellt die Koordinierungsgruppe ein Gutachten über die Empfehlung des Beratenden Ausschusses der EMA. Sie entscheidet einstimmig, welche konkreten Maßnahmen zu ergreifen sind, und setzt der nationalen Behörde eine Frist für deren Umsetzung. Erreicht sie keine einstimmige Entscheidung, entscheidet die Kommission. (neuer Art. 107l Abs. 1 und 2)
 - Bei Arzneimitteln mit EU-Zulassung erstellt der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA ein Gutachten über die Empfehlung des Beratenden Ausschusses der EMA. Er empfiehlt die zu ergreifenden Maßnahmen. Die Kommission entscheidet über die Empfehlung. (neuer Art. 107l Abs. 3 und 4)

Änderung zum Status quo

- ▶ Bisher sind Nebenwirkungen nur schädliche und ungewollte Reaktionen, die bei zulassungsgemäßer Anwendung auftreten. Künftig werden auch Reaktionen bei nicht zulassungsgemäßer Anwendung erfasst.
- ▶ Die zwingende Verknüpfung einer Arzneimittelzulassung mit der Pflicht zum Betrieb eines Risikomanagement-Systems sieht das EU-Recht bisher nicht vor.
- ▶ Bei in nur einem Staat zugelassenen Arzneimitteln konnte bisher die nationale Behörde über Zulassungsänderungen entscheiden. Künftig entscheidet die Koordinierungsgruppe oder die Kommission.
- ▶ Bisher muss jedem Antrag für die Zulassung eines Arzneimittels eine detaillierte Beschreibung des jeweiligen Pharmakovigilanz-Systems beigefügt werden. In Zukunft soll eine Zusammenfassung genügen, während die umfassende Stammdokumentation nur im Betrieb des Antragstellers vorgehalten werden muss.

Subsidiaritätsbegründung

Ein Vorgehen auf EU-Ebene ist laut Kommission erforderlich, da unterschiedliche nationale Maßnahmen die uneingeschränkte gemeinsame Nutzung von Unbedenklichkeitsstudien behindern und eine für den freien Handel hinderliche Zersplitterung des Arzneimittelmarktes nach sich ziehen würden.

Politischer Kontext

Die vorgeschlagene Richtlinie ist Teil des am 10. Dezember 2008 von der Kommission vorgelegten „Pharmapakets“. Sie weist einen sehr engen Sachzusammenhang mit dem Verordnungsvorschlag KOM(2008) 664 auf, der auf die Stärkung der Rolle der EMEA bei der Arzneimittelüberwachung in der EU zielt.

Das „Pharmapaket“ umfasst außerdem einen Richtlinienvorschlag über die Verbesserung des Schutzes vor gefälschten Arzneimitteln [KOM(2008) 668; vgl. [CEP-Kurzanalyse](#)], eine Mitteilung über die Zukunft der Arzneimittelindustrie [KOM(2008) 666] sowie einen Richtlinienvorschlag über die Information der breiten Öffentlichkeit über verschreibungspflichtige Arzneimittel [KOM(2008) 663; vgl. [CEP-Kurzanalyse](#)].

Stand der Gesetzgebung

10.12.08 Annahme durch Kommission

Offen Annahme durch Europäisches Parlament und Rat, Veröffentlichung im Amtsblatt, Inkrafttreten

Politische Einflussmöglichkeiten

Federführende Generaldirektion:	GD Unternehmen und Industrie
Ausschüsse des Europäischen Parlaments:	Umweltfragen, Volksgesundheit und Lebensmittelsicherheit (federführend), Berichterstatter Linda McAvan (SPE-Fraktion, UK); Industrie, Forschung und Energie; Binnenmarkt
Ausschüsse des Deutschen Bundestags:	Gesundheit (federführend)
Entscheidungsmodus im Rat:	Qualifizierte Mehrheit (Annahme durch Mehrheit der Mitgliedstaaten und mit 255 von 345 Stimmen; Deutschland: 29 Stimmen)

Formalien

Kompetenznorm:	Art. 95 EGV (Binnenmarkt)
Art der Gesetzgebungskompetenz:	Konkurrierende Gesetzgebungskompetenz
Verfahrensart:	Art. 251 EGV (Mitentscheidungsverfahren)

BEWERTUNG

Ökonomische Folgenabschätzung

Ordnungspolitische Beurteilung

Die Arzneimittelsicherheit bewegt sich im Spannungsfeld zwischen dem Wunsch der Pharmahersteller nach möglichst rascher Zulassung neuer Arzneimittel und dem Wunsch vieler Experten, eine Zulassung möglichst erst dann zu erteilen, wenn alle von dem Arzneimittel ausgehenden Risiken sicher feststehen. Die Kommission folgt mit der vorgeschlagenen Richtlinie einem Kompromiss: Einerseits hält sie am bestehenden Zulassungsverfahren weitgehend fest. Andererseits stärkt sie die Überwachung von Arzneimitteln nach deren Zulassung. Damit liegt sie auf einer Linie mit der International Society of Drug Bulletins (ISDB), die schätzt, dass durch eine systematische Pharmakovigilanz jede vierte unerwünschte Arzneimittelwirkung und jeder zweite bis dritte arzneimittelinduzierte Todesfall verhindert werden kann („Berliner Erklärung“ der ISDB, 2005, S. 7).

Die Zulassungsvoraussetzungen werden hauptsächlich ergänzt um **die Verpflichtung, ein Risikomanagementsystem für jedes neue Arzneimittel einzurichten**. Zudem soll die Überwachung nach erfolgter Zulassung verstärkt werden. Insbesondere sollen **nachträgliche Auflagen erteilt und behördlich überwachte Unbedenklichkeitsstudien** angeordnet werden können. Diese Maßnahmen sind ein wichtiger Beitrag zur Verbesserung der Sicherheit von Arzneimitteln und **ermöglichen es, auf neue Risiken umgehend reagieren zu können**.

Folgen für Effizienz und individuelle Wahlmöglichkeiten

Für eine effiziente Überwachung zugelassener Arzneimittel ist entscheidend, möglichst alle Meldungen über Nebenwirkungen zu erfassen. Bislang wird nur ein Bruchteil der tatsächlich vorkommenden Nebenwirkungen gemeldet. Deshalb ist die Möglichkeit für Patienten, vermutete Nebenwirkungen elektronisch zu melden, zu begrüßen. Allerdings ist zweifelhaft, ob dadurch die Melderate tatsächlich erhöht werden kann. Denn der Vorschlag ist auf den elektronischen Meldeweg beschränkt – obwohl beispielsweise die Arzneimittelkommission der Bundesärztekammer etwa 80% der Meldungen über Nebenwirkungen per Post oder Fax erhält.

Auch hinsichtlich der Qualität der zu sammelnden Daten ist vor zu viel Optimismus zu warnen. So bieten die vorgesehenen erleichterten Meldungen durch Patienten Vor- und Nachteile. Einerseits würde über Nebenwirkungen verschreibungsfreier Arzneimittel ohne Meldungen durch Patienten kaum etwas bekannt. Andererseits ist mit einer sehr unterschiedlichen Qualität von Meldungen zu rechnen, die kaum beeinflusst werden kann.

Ziel der Pharmakovigilanz ist die Aufdeckung von Nebenwirkungen und deren künftige Verhinderung. Meldungen, die keinen Beitrag zur Aufdeckung von Nebenwirkungen leisten, sollten daher möglichst ausgeschlossen werden. **Die Einbeziehung schädlicher Wirkungen infolge unsachgemäßen Gebrauchs in den Begriff der Nebenwirkungen ist aus diesem Grund abzulehnen.**

Auch **die Pflicht der Produzenten, den Arzneimittelinformationen „wesentliche Informationen“ voranzustellen, ist zumindest zweischneidig.** Sie kann Patienten verleiten, die übrigen Informationen, insbesondere zur Dosierung, nicht zur Kenntnis zu nehmen. Dies kann zu vermeidbaren Dosierungsfehlern führen, die wiederum unnötige Meldungen an die Pharmakovigilanz-Systeme auslösen könnten.

Die Möglichkeit, für alle Arzneimittel mit gleichem Wirkstoff einen EU-einheitlichen Stichtag für die Unbedenklichkeitsberichte festzulegen und dementsprechend auch nur eine einmalige Beurteilung und Begutachtung durchzuführen, ist zu begrüßen. Die Kommission erwartet Einsparungen von 145 Mio. € jährlich.

Folgen für Wachstum und Beschäftigung

Vernachlässigbar.

Folgen für die Standortqualität Europas

Da die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln nicht wesentlich verschärft werden, ist ein Zurückfallen der EU im globalen Wettbewerb der Pharmaforschungsstandorte nicht zu erwarten.

Juristische Bewertung

Kompetenz

Auch wenn die vorgeschlagenen Maßnahmen maßgeblich dem Gesundheitsschutz dienen, so sollen sie nicht zuletzt auch den freien Warenverkehr in der EU sicherstellen. Daher ist die Kompetenz aus Art. 95 EGV gegeben (vgl. EuGH, Rs. C-380/03, Deutschland ./ . Parlament und Rat – Tabakwerbung, Rn. 40).

Subsidiarität

Über Arzneimittel, die in nur einem Mitgliedstaat zugelassen sind, sollte nicht die EU entscheiden, weil es insoweit an einem grenzüberschreitenden Bezug fehlt. Beim Gemeinschaftsverfahren muss dies berücksichtigt werden.

Verhältnismäßigkeit

Da von Arzneimitteln erhebliche Gefahren für Leib und Leben ausgehen, ist die Pflicht zur Führung von Risikomanagement-Systemen eine verhältnismäßige Beschränkung der unternehmerischen Freiheit der Hersteller.

Vereinbarkeit mit EU-Recht

Unproblematisch.

Vereinbarkeit mit deutschem Recht

Im Arzneimittelgesetz (AMG) ist der Betrieb eines Risikomanagement-Systems bisher keine zwingende Zulassungsvoraussetzung (§ 22 Abs. 2 Nr. 5 AMG) und kann auch nicht nachträglich angeordnet werden. Zur Umsetzung des von der Richtlinie geforderten „Gemeinschaftsverfahrens“ wären insbesondere der zehnte Abschnitt des AMG und der auf § 63 AMG gestützte „Stufenplan“ zur Pharmakovigilanz zu ändern.

Alternatives Vorgehen

Nicht ersichtlich.

Mögliche zukünftige Folgemaßnahmen der EU

Nicht ersichtlich.

Zusammenfassung der Bewertung

Die vorgeschlagenen Änderungen, insbesondere die Risikomanagement-Systeme für neue Arzneimittel und die erweiterten Befugnisse, nachträglich Auflagen zu erteilen, ermöglichen eine frühere Erkennung von Nebenwirkungen und verbessern dadurch die Arzneimittelsicherheit. Freilich sind die Erfassung von Nebenwirkungen aufgrund unsachgemäßen Gebrauchs und die Voranstellung „wesentlicher Informationen“ in den Arzneimittelinformationen problematisch. Die Unterwerfung rein nationaler Sachverhalte unter das Gemeinschaftsverfahren verstößt gegen das Subsidiaritätsprinzip.