

**DE**

**DE**

**DE**



KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN

Brüssel, den 10.12.2008  
SEK(2008) 2671

**ARBEITSDOKUMENT DER KOMMISSIONSDIENSTSTELLEN**

*Begleitdokument zum*

Vorschlag für eine

**VERORDNUNG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES**

**zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Festlegung von  
Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und  
Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur  
hinsichtlich der Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln**

*und zum*

Vorschlag für eine

**RICHTLINIE DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES**

**zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für  
Humanarzneimittel im Hinblick auf die Pharmakovigilanz**

**ZUSAMMENFASSUNG DER FOLGENABSCHÄTZUNG**

{KOM(2008) 664 endgültig}

{KOM(2008) 665 endgültig}

{SEK(2008) 2670}

## 1. EINLEITUNG

Arzneimittel leisten einen wichtigen Beitrag zur Gesundheit der Bürger in der EU. Die Entwicklung und Verwendung von Arzneimitteln hat die Lebensqualität vieler Menschen verbessert, Krankenhausaufenthalte verkürzt und Leben gerettet. Auf dem Arzneimittelmarkt wurde 2006 ein Umsatz von 141 Mrd. EUR verzeichnet und der Medikamentenverbrauch nimmt weiter zu.

Arzneimittel können jedoch auch Nebenwirkungen haben. Solche unerwünschten und schädlichen Wirkungen von Arzneimitteln sind eine ernsthafte Belastung der öffentlichen Gesundheit in der Europäischen Union. Man schätzt, dass auf Nebenwirkungen von Arzneimitteln 5 % der Klinikeinweisungen zurückgehen, dass 5 % aller Krankenhauspatienten darunter leiden und dass sie die fünfthäufigste Todesursache in Krankenhäusern sind. Jährlich sterben in der EU schätzungsweise 197 000 Menschen an Arzneimittelnebenwirkungen, und durch sie entstehen der Gesellschaft Kosten, die insgesamt auf 79 Mrd. EUR geschätzt werden.

Das Arzneimittelrecht und insbesondere das System zur Zulassung von Arzneimitteln sind von entscheidender Bedeutung, will man gewährleisten, dass nur hochwertige wirksame Arzneimittel mit annehmbarem Sicherheitsprofil auf den EU-Markt gelangen. Die für die Arzneimittelentwicklung geltenden Begrenzungen, insbesondere die für klinische Studien geltenden Grenzen in Bezug auf die Anzahl der Patienten, die Studiendauer und die kontrollierten Bedingungen, bewirken, dass manche Begleiterscheinungen erst nach der Zulassung und dem Markteintritt eines Arzneimittels entdeckt werden.

Unter Pharmakovigilanz sind die Wissenschaft und die Tätigkeiten zur Entdeckung, zur Beurteilung, zum Verständnis und zur Abwehr von Arzneimittelnebenwirkungen zu verstehen: Zusammentragen und Verwalten von Daten über die Sicherheit von Arzneimitteln, Überprüfung der Daten zur Feststellung von „Signalen“ (neue oder sich verändernde Sicherheitsprobleme), Bewertung der Daten und Treffen von Entscheidungen in Sicherheitsfragen, Maßnahmen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit (auch regulatorischer Art) und Kommunikation mit den Betroffenen über die Sicherheit von Arzneimitteln.

Von der Pharmakovigilanz sind betroffen:

- Patienten, weil sie Arzneimittel konsumieren, sowie Familien und Betreuer, weil sie Patienten beraten und betreuen;
- alle Angehörige der Gesundheitsberufe, aber insbesondere:
  - Ärzte (sie beraten Patienten, verschreiben Arzneimittel und melden Nebenwirkungen),
  - Apotheker (sie beraten Patienten, geben Arzneimittel ab und melden Nebenwirkungen),
  - Pflegekräfte (sie beraten Patienten, verabreichen Arzneimittel und melden Nebenwirkungen),

- Wissenschaftler (sie führen Studien über die Sicherheit von Arzneimitteln durch);
- Regulierer im Bereich des Arzneimittelrechts, darunter die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten (einschließlich regionaler Stellen), die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und die Europäische Kommission;
- Anbieter von Gesundheitsdiensten, Regierungen und Sozialversicherungsträger;
- die pharmazeutische Industrie, darunter Zulassungsinhaber (in den Bereichen innovative Arzneimittel, Generika und verschreibungsfreie Mittel), Hersteller und Großhändler (ein breites Spektrum von Unternehmen unterschiedlicher Größe mit einem hohen Anteil von kleinen und mittleren Unternehmen).

In dieser Gruppe interessierter Kreise unterliegen lediglich die Regulierer und die Industrie unmittelbaren Verpflichtungen, die sich im Wesentlichen aus den Vorschriften der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und der Richtlinie 2001/83/EG (mit den Leitlinien für ihre Durchführung) ergeben. Die Auswirkungen dieser Vorschriften können jedoch indirekt alle genannten Kreise betreffen, insbesondere was die Belastung der öffentlichen Gesundheitsfürsorgesysteme durch Nebenwirkungen angeht.

## **2. PROBLEMSTELLUNG**

Im Rahmen einer von der Kommission in Auftrag gegebenen unabhängigen Studie, einer ausführlichen öffentlichen Konsultation (2006 und nochmals 2007) und einer eingehenden Analyse durch die Kommissionsdienststellen wurde festgestellt, dass das derzeitige Pharmakovigilanzsystem beträchtliche Schwachstellen hat, unter anderem folgende:

- keine Übertragung klar umrissener Aufgaben und Zuständigkeiten an die Verantwortlichen mit entsprechenden eindeutigen Verpflichtungen (was zu zahlreichen Verstößen führt);
- schwerfällige Entscheidungsfindung auf EU-Ebene bei Sicherheitsbedenken insbesondere gegen auf nationaler Ebene zugelassene Arzneimittel sowie häufig Uneinheitlichkeit der von den Mitgliedstaaten getroffenen Maßnahmen;
- kaum Transparenz im Bereich der Pharmakovigilanz und relativ geringe Koordinierung der Kommunikation über die Sicherheit von Arzneimitteln, dazu komplizierte Produktinformationen, in denen Warnhinweise nicht klar genug zu erkennen sind;
- schwieriger Einblick für die Behörden in die Pharmakovigilanzsysteme der Unternehmen;
- keine vorausschauende und verhältnismäßige Überwachung, kein Risikomanagement und keine strukturierte Datenerhebung in Form von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung sowie Doppelarbeit für die Industrie und die Behörden bei der Auswertung der Meldungen von Nebenwirkungen, die innerhalb von 15 Tagen nach

Feststellen erfolgen müssen, sowie der Berichte über Nebenwirkungen in der Fachliteratur und der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte (PSUR);

- keine Einbeziehung der Betroffenen, wozu gehört, dass es kaum Spontanmeldungen der Patienten über Nebenwirkungen gibt und Patienten von der Entscheidungsfindung praktisch vollkommen ausgeschlossen sind.

Insgesamt bewirken diese Schwächen, dass knappe Ressourcen zur Erfüllung komplizierter und Doppelparbeit verursachender Verwaltungsvorschriften fehlverwendet werden, dass man sich zu sehr auf im Nachhinein erhobene Daten von geringer Qualität stützt, die Entscheidungsfindung langsam ist und dass Maßnahmen zur Verringerung der Risiken für Patienten nicht nur manchmal verspätet getroffen werden, sondern häufig nur von begrenzter Wirkung sind. Insgesamt gesehen bedeuten diese Probleme, dass die EU-Bürger nicht optimal geschützt sind und dass daher die Möglichkeit besteht, die durch Nebenwirkungen entstehende Belastung der öffentlichen Gesundheitssysteme durch eine Verbesserung der Pharmakovigilanz auf EU-Ebene zu reduzieren. Darüber hinaus zeigen die vielfältigen Pharmakovigilanzbestimmungen der Mitgliedstaaten und ihre voneinander abweichenden Maßnahmen zur Sicherheit von Arzneimitteln, die auf nationaler Ebene zugelassen worden sind, dass der Binnenmarkt für Arzneimittel noch nicht voll verwirklicht wurde.

### **3. ZIELE**

Ziel der Vorschläge ist es, die Gesundheit der Bürgerinnen und Bürger der EU durch eine Stärkung und Rationalisierung der Pharmakovigilanz zu verbessern.

Die operativen Ziele des Vorschlags lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- (1) Übertragung klar umrissener Aufgaben und Zuständigkeiten an die Verantwortlichen mit entsprechenden eindeutigen Verpflichtungen;
- (2) Rationalisierung der Entscheidungsverfahren in der EU in Fragen der Arzneimittelsicherheit, damit Maßnahmen getroffen werden können, die für alle betroffenen Arzneimittel und in der gesamten Gemeinschaft ohne Unterschiede vollständig umgesetzt werden können, sodass Patienten nicht unnötig gefährdet werden;
- (3) Stärkung von Transparenz und Kommunikation im Bereich der Arzneimittelsicherheit, damit Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe über die Sicherheit von Arzneimitteln besser Bescheid wissen und mehr Vertrauen haben und damit wichtige Warnhinweise mehr Beachtung finden;
- (4) Ausbau und fortlaufende Verbesserung der Pharmakovigilanzsysteme der Unternehmen bei gleichzeitiger Reduzierung des Verwaltungsaufwands;
- (5) Gewährleistung der vorausschauenden und verhältnismäßigen Gewinnung hochwertiger Daten, die für die Sicherheit von Arzneimitteln relevant sind, durch Risikomanagement und strukturierte Datenerhebung in Form von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung sowie durch

rationalisierte Verfahren für Einzelfallberichte und die regelmäßige Berichterstattung über vermutete Nebenwirkungen;

- (6) Einbeziehung der von der Pharmakovigilanz betroffenen Kreise durch direkte Patientenmeldungen über vermutete Nebenwirkungen und Beteiligung von Patienten und Fachkräften des Gesundheitswesens an den Entscheidungsverfahren.

#### 4. OPTIONEN

Als Ausgangspunkt für die Folgenabschätzung wurden vier Optionen betrachtet:

- (1) Keine Änderung des Status quo,
- (2) Deregulierung,
- (3) Selbstregulierung und
- (4) Änderung des geltenden Arzneimittelrechts der Europäischen Gemeinschaft.

Durch konsequenteren Vollzug der zurzeit geltenden Rechtsvorschriften (d. h. Option 1) lassen sich die Pharmakovigilanz und der Schutz der öffentlichen Gesundheit in der EU verbessern; deshalb sind die Bemühungen um eine optimierte Durchführung des derzeitigen Pharmakovigilanzsystems auch Bestandteil der „Kommissionsstrategie für einen besseren Schutz der öffentlichen Gesundheit durch Stärkung und Rationalisierung der Pharmakovigilanz in der EU“, die im Februar 2007 angekündigt wurde. Allerdings würden die Verbesserungen im Großen und Ganzen nur begrenzt bleiben. Ein Qualitätssprung kann nur erzielt werden, wenn das einschlägige EU-Recht geändert wird. In Anbetracht dessen bietet lediglich die Option 4 eine realistische Aussicht auf die Verwirklichung der vorgeschlagenen Ziele.

In der unabhängigen Studie und bei der ersten öffentlichen Konsultation der Interessenträger wurde eine Vielzahl politischer Optionen aufgezeigt. Einzelne Optionen wurden ausgewählt und in einem iterativen Prozess von Problemuntersuchung, Verlaufsanalyse, Expertendialog und Konsultation der interessierten Kreise geändert, wobei einige Optionen verfeinert und andere ausgeschlossen wurden. Ausgewählt wurden diejenigen 15 Optionen, die sich insgesamt am besten auf das Regulierungssystem auswirken und es kohärenter machen. Sie wurden in die Legislativvorschläge aufgenommen.

Diese Optionen sind:

- Präzisierung und Kodifizierung der Aufgaben und Zuständigkeiten der beteiligten Stellen sowie Festlegung von Standards;
- Einführung einer klar abgegrenzten Ausschussstruktur bei der EMEA für die wissenschaftliche Beurteilung, die Entscheidungsfindung, für Koordinierungstätigkeiten und für die Formulierung von Empfehlungen zur Arzneimittelsicherheit auf EU-Ebene;

- Straffung der Verfahren zur Befassung des zuständigen Ausschusses im Bereich der Pharmakovigilanz auf EU-Ebene;
- Erhöhung der Transparenz im Bereich der Arzneimittelsicherheit;
- Verbesserung der EU-weiten Koordinierung der Kommunikation über wichtige neue oder sich verändernde Sicherheitsprobleme und Einrichtung eines EU-Portals für Arzneimittelsicherheit;
- Aufnahme eines neuen Abschnitts mit „wesentlichen Informationen“ in die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) und die Packungsbeilage unter Gewährung einer Übergangsfrist;
- Einrichtung einer „Pharmakovigilanz-Stammdokumentation“ (*Pharmacovigilance system master file*), um einen soliden, aber unbürokratischen Überblick über die Pharmakovigilanzsysteme der Unternehmen zu erhalten;
- Präzisierung der Rechtsgrundlage für Risikomanagementpläne für neue und bereits zugelassene Arzneimittel, gegen die Sicherheitsbedenken bestehen, einschließlich Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung;
- Kodifizierung von Leitlinien und Verfahren zur Überwachung nicht-interventioneller Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung;
- Vereinfachung der Meldung von Nebenwirkungen durch die Verwendung der EudraVigilance-Datenbank als zentrales Instrument;
- Durchsicht der wissenschaftlichen Fachliteratur durch die EMEA innerhalb eines klar abgegrenzten Rahmens;
- Datenaustausch über Fehlverordnungen, die zu Nebenwirkungen führen, und zwar auch zwischen den Arzneimittelbehörden und den für die Patientensicherheit zuständigen Behörden;
- Aufhebung der geltenden Routineanforderung an die Industrie, für kaum bedenkliche, altbekannte und bewährte Arzneimittel regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSUR) zu erstellen;
- Schaffung einer Rechtsgrundlage für den neuen Pharmakovigilanzausschuss bei der EMEA, der die Vorlage von PSUR fordern, ihre Beurteilung koordinieren sowie anschließend Empfehlungen zur Etikettierung eines Arzneimittels abgeben soll;
- Schaffung einer Rechtsgrundlage für die Meldung vermuteter Nebenwirkungen durch Patienten.

## 5. FOLGENABSCHÄTZUNG

Die ausgewählten Optionen stimmen mit der bestehenden internationalen Harmonisierung im Bereich der Pharmakovigilanz überein und führen zu einer weiteren

Annäherung an die Systeme, die in den Vereinigten Staaten, in Kanada und Japan existieren oder eingeführt werden.

Es konnten keine wesentlichen Umweltauswirkungen festgestellt werden. Der verstärkte Einsatz der Informationstechnologie wird die bislang anfallende doppelte Berichterstattung auf Papier reduzieren und die verbesserte Transparenz wird es ermöglichen, dass Pharmakovigilanzbeurteilungen weitgehend über das Internet zugänglich sind.

Keine der ausgewählten Optionen wirkt sich negativ auf die öffentliche Gesundheit (die wichtigste soziale Auswirkung) aus; am vorteilhaftesten sind die folgenden: kodifizierte Aufgaben, Zuständigkeiten und Standards; zügige Entscheidungsfindung bei der EU auf solider Grundlage; Transparenz und EU-weite Koordinierung der Mitteilungen über die Sicherheit von Arzneimitteln; verbesserte Produktinformation; verbessertes Risikomanagement, einschließlich hochwertiger Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung, gemeinsame Nutzung von Daten über Fehlverordnungen und Arbeitsteilung bei der Beurteilung der regelmäßigen Berichte (PSUR).

Nach der konservativsten Schätzung würden die Vorschläge der Gesellschaft gemeinschaftsweit Einsparungen in Höhe von 237 Mio. EUR jährlich erbringen; die günstigste Schätzung geht von 2,4 Mrd. EUR jährlich aus. Der konservativsten Schätzung zufolge würden in der Europäischen Union jährlich 591 Menschenleben gerettet; der Maximalschätzung nach wären es 5 910.

Derzeit wendet die Pharmaindustrie der EU schätzungsweise 833 Mio. EUR jährlich für die Einhaltung der Pharmakovigilanzvorschriften der Europäischen Union auf; durch die vorgeschlagenen Optionen würden die Aufwendungen der Industrie für doppelte Meldungen und regelmäßige Berichterstattung umgeleitet in eine vorausschauende Überwachung, die durch Risikomanagementplanung und Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung hochwertigere Daten erbringen wird. Einschließlich der Umwidmung dieser Mittel würde das Vorschlagspaket der EU-Pharma-Industrie insgesamt Einsparungen von schätzungsweise 145 Mio. EUR jährlich erbringen, was 17,4 % ihrer derzeitigen Pharmakovigilanzausgaben entspricht.

2004 beschäftigten die EU-Regulierungsstellen 317 Mitarbeiter für Pharmakovigilanztätigkeiten; ihre Zahl ist seitdem leicht gestiegen. Die Kosten, die den Regulierungsstellen durch die Vorschläge entstehen, belaufen sich Schätzungen zufolge auf einmalige Umsetzungskosten von 3,9 Mio. EUR für die EMEA und von 3 Mio. EUR für die zuständigen nationalen Behörden im gesamten Europäischen Wirtschaftsraum sowie auf laufende jährliche Kosten von 10,1 Mio. EUR für die EMEA und 4,6 Mio. EUR für den EWR. In den Vorschlägen ist ausdrücklich vorgesehen, dass die Industrie diese Pharmakovigilanzkosten über Gebühren finanziert. Diese Gebühren sind bereits in den Berechnungen berücksichtigt, die Einsparungen von insgesamt 17,4 % für die Industrie ergaben. Es sei darauf hingewiesen, dass diese Zahlen nicht unbedingt eine direkte Erhöhung der Gebühren bedeuten müssen, da zumindest die EMEA mit ihren Gebühreneinnahmen derzeit einen Überschuss erzielt.



## **6. FAZIT**

Die Folgenabschätzung hat gezeigt, dass die Verbesserung von Klarheit, Wirksamkeit und Qualität des Pharmakovigilanzsystems der EU durch die Änderung des geltenden gemeinschaftlichen Rechtsrahmens allen Betroffenen Vorteile bringt: für die öffentliche Gesundheit in Form von gemeinschaftsweit mindestens 591 geretteten Menschenleben und 237 Mio. EUR Kosteneinsparungen jährlich sowie für die Pharma-Industrie in der Europäischen Union in Form von Kosteneinsparungen von insgesamt 145 Mio. EUR im Jahr.