



Rat der
Europäischen Union

Brüssel, den 21. November 2019
(OR. en)

14425/19

PHARM 49
SAN 479
MI 807
COMPET 763

ÜBERMITTLUNGSVERMERK

Absender:	Herr Jordi AYET PUIGARNAU, Direktor, im Auftrag des Generalsekretärs der Europäischen Kommission
Eingangsdatum:	15. November 2019
Empfänger:	Herr Jeppe TRANHOLM-MIKKELSEN, Generalsekretär des Rates der Europäischen Union
Nr. Komm.dok.:	COM(2019) 591 final
Betr.:	BERICHT DER KOMMISSION AN DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DEN RAT über die Erfahrungen der Mitgliedstaaten und der Europäischen Arzneimittel-Agentur mit der Liste der Humanarzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen

Die Delegationen erhalten in der Anlage das Dokument COM(2019) 591 final.

Anl.: COM(2019) 591 final



Brüssel, den 15.11.2019
COM(2019) 591 final

**BERICHT DER KOMMISSION AN DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DEN
RAT**

**über die Erfahrungen der Mitgliedstaaten und der Europäischen Arzneimittel-Agentur
mit der Liste der Humanarzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen**

1. EINLEITUNG

In der EU unterliegen Humanarzneimittel einer strengen Prüfung und Bewertung hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit, bevor sie entweder auf Ebene der Mitgliedstaaten oder der Union zugelassen werden. Nach ihrer Markteinführung wird die Sicherheit der Arzneimittel im Rahmen eines Systems der Pharmakovigilanz weiter überwacht. Das bedeutet, dass alles, was sich auf das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels auswirkt, schnell festgestellt, bewertet und verstanden werden kann. Es können geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um das Problem zu lösen und die Gesundheit der Öffentlichkeit und der Patienten sicherzustellen.

Die Verordnung (EG) Nr. 726/2004¹ und die Richtlinie 2001/83/EG² bilden den Rechtsrahmen der EU für die Pharmakovigilanz für Humanarzneimittel. Die Vorschriften zur Pharmakovigilanz wurden 2010³ und 2012⁴ geändert. Aufgrund der Änderungen wurden die Aufgaben und Verantwortlichkeiten aller Parteien innerhalb eines proaktiven und angemessenen Risikomanagementsystems dargelegt. Es wurden der Zusammenhang zwischen den Sicherheitsbewertungen und den Regulierungsmaßnahmen sowie die Transparenz, Kommunikation und Patientenbeteiligung gestärkt. Der vorliegende Bericht betrifft die Erfahrungen, die in Bezug auf die „zusätzliche Überwachung“ gesammelt wurden, einem speziellen Aspekt der Pharmakovigilanz-Aktivitäten, der im Wege der Überarbeitung der Rechtsvorschriften eingeführt wurde.⁵

Bei manchen Arzneimitteln gibt es Einschränkungen bei den klinischen Prüfungen, beispielsweise weil die Patientenzahl beschränkt ist und die verfügbaren Belege begrenzt sind. Erfahrungen mit der Anwendung unter realen Bedingungen können die Nachweise aus klinischen Prüfungen ergänzen. Mit der zusätzlichen Überwachung soll die Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Arzneimitteln verbessert werden, für die die klinische Evidenzbasis weniger fundiert ist. Das wichtigste Ziel ist es, so früh wie möglich Daten für die sichere und wirksame Anwendung dieser Arzneimittel und für ihr Nutzen-Risiko-Profil zu erheben, wenn sie in der täglichen medizinischen Praxis verwendet werden.

Bei der Überarbeitung im Jahr 2010⁶ wurde für bestimmte Arzneimittel eine zusätzliche Überwachung eingeführt, die zwingend für neue biologische Arzneimittel und für Arzneimittel gilt, die einen neuen Wirkstoff enthalten. Die Arzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen, werden gekennzeichnet, indem in der Produktinformation ein „schwarzes Symbol“⁷ (ein auf der Spitze

¹ Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1).

² Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67).

³ Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 (ABl. L 348 vom 31.12.2010, S. 1), Richtlinie 2010/84/EU (ABl. L 348 vom 31.12.2010, S. 74).

⁴ Verordnung (EU) Nr. 1027/2012 (ABl. L 316 vom 14.11.2012, S. 38), Richtlinie 2012/26/EU (ABl. L 299 vom 27.10.2012, S. 1).

⁵ Das Konzept und der Umfang der zusätzlichen Überwachung wurden mit der Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 in Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeführt und mit der Verordnung (EU) Nr. 1027/2012 geändert.

⁶ Artikel 1 Absatz 11 der Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 zur Änderung von Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

⁷ Das „schwarze Symbol“ wird in Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und in Artikel 11 der Richtlinie 2001/83/EG definiert. In der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 198/2013 der Kommission vom 7. März 2013 über die Wahl eines Symbols für die Kennzeichnung von Humanarzneimitteln, die

stehendes schwarzes Dreieck) eingefügt wird.

Im Jahr 2012⁸ wurde der obligatorische Anwendungsbereich auf Arzneimittel mit bestimmten Verpflichtungen nach der Genehmigung ausgeweitet. Gleichzeitig brachten einige Mitgliedstaaten Vorbehalte gegen die Ausweitung des obligatorischen Anwendungsbereichs vor. Deshalb wurde die Kommission dazu aufgefordert, dem Europäischen Parlament und dem Rat einen Bericht über die Verwendung der Liste der Arzneimittel vorzulegen, die zusätzlich überwacht werden.⁹

Die Mitgliedstaaten und die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) haben folgendermaßen Informationen zu den Erfahrungen mit der Durchführung der zusätzlichen Überwachung von Arzneimitteln erhoben:

- a. durch eine Umfrage, um das Bewusstsein der Patienten und der Angehörigen der Gesundheitsberufe für das schwarze Symbol und das Konzept der zusätzlichen Überwachung abzuschätzen;
- b. durch die Erfahrungen der EMA mit der Verwendung der Liste der Arzneimittel, die zusätzlich überwacht werden, und durch eine Studie darüber, ob sich die Aufnahme von Arzneimitteln in die Liste auf die Meldung ihrer UAW ausgewirkt hat;
- c. durch eine Umfrage zur Erfassung der Erfahrungen der Mitgliedstaaten mit der zusätzlichen Überwachung.

Die wichtigste Grundlage des vorliegenden Berichts stellt ein gemeinsamer Bericht der Leiter der Arzneimittelagenturen und der EMA dar, der auf den oben genannten Umfragen und der Analyse basiert.¹⁰

2. HINTERGRUND

Die Sicherheit von Arzneimitteln wird während ihres gesamten Lebenszyklus überwacht. Dazu gehört auch die Erhebung von Informationen über Verdachtsfälle von UAW (Nebenwirkungen). Die EMA ist für die Entwicklung und Pflege von EudraVigilance, einem IT-System für die Verwaltung und Analyse von Informationen über Verdachtsfälle von UAW von Arzneimitteln zuständig, die im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) zugelassen sind.¹¹

Als Teil der Durchführung der neuen Vorschriften zur Pharmakovigilanz wurde das neue System zur Kennzeichnung von Arzneimitteln, die besonders engmaschig überwacht werden - normalerweise da weniger Informationen über sie zur Verfügung stehen - im Jahr 2013 übernommen. Diese Arzneimittel werden als unter „zusätzlicher Überwachung“ bezeichnet.

einer zusätzlichen Überwachung unterliegen (ABl. L 65 vom 8.3.2013, S. 17) wurde festgelegt, dass es ein auf der Spitze stehendes schwarzes Dreieck ist.

⁸ Artikel 1 Absatz 4 der Verordnung (EU) Nr. 1027/2012 zur Änderung von Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

⁹ Artikel 23 Absatz 4a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

¹⁰ Gemeinsamer Bericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur und der Mitgliedstaaten an die Europäische Kommission über die Erfahrungen mit der Liste der Arzneimittel, die unter zusätzlicher Überwachung stehen, EMA/153015/2018, 8. März 2018.

¹¹ Daten von EudraVigilance werden in der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen veröffentlicht <http://www.adrreports.eu/>.

Arzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen, weisen in der Produktinformation ein auf der Spitze stehendes schwarzes Dreieck (in den Rechtsvorschriften als „schwarzes Symbol“ bezeichnet) und eine Begleiterklärung auf.¹² In der Packungsbeilage steht beispielsweise Folgendes:

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Eine Liste der Arzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen, wird von der EMA veröffentlicht und monatlich aktualisiert, um neue Arzneimittel und alle Änderungen des Überwachungsstatus der Arzneimittel auf der Liste hinzuzufügen.¹³

Die Kommission hat eine gemeinsame Aktion zur Verbesserung der Zusammenarbeit im Hinblick auf die Durchführung der Pharmakovigilanz in Europa (SCOPE)¹⁴ gefördert, um die Mitgliedstaaten bei der Durchführung der neuen Vorschriften zur Pharmakovigilanz zu unterstützen. SCOPE hat Informationen und Fachwissen dazu erhoben, wie die Aufsichtsbehörden in den Mitgliedstaaten ihre nationalen Pharmakovigilanzsysteme betreiben und hat eine Reihe von Instrumenten zur Förderung bewährter Verfahren entwickelt.¹⁵

Die von der EMA verfasste Leitlinie *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module X – Additional monitoring* erklärt die allgemeinen Grundsätze, nach denen Arzneimitteln der Status der zusätzlichen Überwachung zugewiesen wird und beschreibt die Tätigkeiten des EU-Netzwerks in Bezug auf die Kontrolle der zusätzlichen Überwachung.¹⁶

2.1 Welche Arzneimittel unterliegen einer zusätzlichen Überwachung?

Der obligatorische Anwendungsbereich der Verpflichtung zur zusätzlichen Überwachung, die bei der Überarbeitung der Rechtsvorschriften im Jahr 2010 hinzugefügt wurde, umfasste die Namen und Wirkstoffe:

- der in der Union genehmigten Arzneimittel, die einen neuen Wirkstoff enthalten, welcher am 1. Januar 2011 in keinem in der Union genehmigten Arzneimittel enthalten war;
- biologischer Arzneimittel, die nach dem 1. Januar 2011 genehmigt wurden.

Bei der Überarbeitung der Rechtsvorschriften im Jahr 2012 wurde der obligatorische Anwendungsbereich der Liste der unter zusätzlicher Überwachung stehenden Arzneimittel auf bestimmte Arzneimittel mit spezifischen Verpflichtungen nach der Zulassung ausgeweitet, nämlich auf:

¹² Merkblatt zum schwarzen Dreieck
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/2013-10_blacksymbol/bs2013_10_de.pdf.

¹³ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>

¹⁴ <http://www.scopejointaction.eu/>

¹⁵ Radecka A. Loughlin, L., Foy, M. et al., Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action, Drug Safety, (2018) 41: 1285.
<https://doi.org/10.1007/s40264-018-0708-5>

¹⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf

- Arzneimittel, für die zum Zeitpunkt der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder nach der Erteilung der Genehmigung eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung gefordert wurde;
- Arzneimittel, für die eine bedingte Zulassung erteilt wurde;
- Arzneimittel, die unter besonderen Umständen zugelassen wurden;
- Arzneimittel, die mit Verpflichtungen zur umfassenderen Erfassung/Überwachung von vermuteten UAW zugelassen wurden.

In den Rechtsvorschriften wird auch die Möglichkeit vorgesehen, dass Arzneimittel in die Liste aufgenommen werden, die anderen Bedingungen unterliegen und in den „fakultativen Anwendungsbereich“ der zusätzlichen Überwachung fallen.¹⁷ Dies kann auf Veranlassung der Kommission oder einer nationalen zuständigen Behörde nach Konsultation des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz geschehen. Diese Möglichkeit wurde in dem Zeitraum, in dem über die Erfahrungen berichtet wurde, nicht wahrgenommen.

Grundsätzlich ist der Status der zusätzlichen Überwachung zeitlich befristet. Diese Frist beträgt fünf Jahre für Arzneimittel, die lediglich in die Liste aufgenommen wurden, weil es sich um ein neues biologisches Arzneimittel handelt oder weil sie einen neuen Wirkstoff enthalten. In anderen Fällen gilt die Frist, bis keiner der Gründe für die Aufnahme in die Liste der Arzneimittel, die zusätzlich überwacht werden, mehr vorliegt. Wenn Arzneimittel nicht mehr länger der zusätzlichen Überwachung unterliegen, wird das schwarze Symbol aus der Produktinformation entfernt.

Nur die Arzneimittel, die ausdrücklich in der Liste genannt sind, unterliegen der zusätzlichen Überwachung. Das bedeutet, dass Arzneimittel, die nicht ausdrücklich in der Liste genannt sind, keiner zusätzlichen Überwachung unterliegen, selbst wenn sie denselben Wirkstoff enthalten und dieselbe Indikation aufweisen, wie Arzneimittel, die in der Liste geführt werden.

Die erste Fassung der Liste wurde im April 2013 veröffentlicht und enthielt 105 Arzneimittel. Im Dezember 2016¹⁸ enthielt die Liste insgesamt 2099 Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.1 für nähere Informationen).

3. BEWUSSTSEIN DER ÖFFENTLICHKEIT FÜR DAS KONZEPT DER ZUSÄTZLICHEN ÜBERWACHUNG

Im Jahr 2017 führte die EMA eine öffentliche Umfrage durch, um zu erfahren, inwieweit die Öffentlichkeit in Bezug auf das Melden von unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch bei unter zusätzlicher Überwachung stehenden Arzneimitteln sensibilisiert ist.¹⁹

Es gingen insgesamt 2862 Antworten aus EWR-Ländern und 56 Antworten aus Ländern ein, die nicht dem EWR angehören (insgesamt 2918 Antworten). 53 % der Befragten waren im Gesundheitswesen Beschäftigte und 47 % der Befragten gehören nicht den Gesundheitsberufen an (d. h. Patienten oder die Öffentlichkeit).

In der Gruppe der Angehörigen der Gesundheitsberufe hatten 85 % mindestens eine UAW festgestellt und 76 % von ihnen hatten mindestens eine UAW gemeldet. In der Gruppe der Befragten, die nicht

¹⁷ Artikel 23 Absatz 1a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

¹⁸ Der Stichtag für die Berichterstattung über die Erfahrungen der EMA.

¹⁹ Die Umfrage war für die allgemeine Öffentlichkeit auf der Plattform EUSurvey zwischen September und Oktober 2017 fünf Wochen lang verfügbar. Informationen über die Umfrage wurden von der EMA, den nationalen zuständigen Behörden, von Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patientenorganisationen verbreitet.

den Gesundheitsberufen angehören, hatten 67 % mindestens eine UAW erlebt, von denen 73 % mindestens eine UAW gemeldet hatten.

Insgesamt gaben 88 % der Befragten an, dass sie im Fall eines Arzneimittels, das mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet ist (und folglich der zusätzlichen Überwachung unterliegt), auf alle Fälle oder wahrscheinlich eine UAW melden würden. Gemäß dem Bericht der EMA über die Erfahrungen mit dem Melden von UAW gaben 37 % der 227 Befragten an, die eine UAW in Bezug auf ein Arzneimittel gemeldet hatten, das mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet ist, dass das schwarze Dreieck ein Einflussfaktor gewesen sei. Gründe für das Unterlassen der Meldung einer UAW waren: die UAW wurde bereits aufgeführt (28%); sie war nicht schwerwiegend (15%); Unsicherheit, ob die UAW mit dem Arzneimittel im Zusammenhang stand (13 %); Gründe praktischer/technischer Natur/sonstige Gründe (18 %).

51% aller Befragten gaben an, dass sie das schwarze Dreieck und die Begleiterklärung gesehen hatten. Am stärksten sensibilisiert sind Apotheker (83 %) und Patienten am wenigsten (30 %). Die Mehrheit (83 %) gab an, die Bedeutung des schwarzen Dreiecks/der Begleiterklärung zu verstehen. Aufgrund der Antworten auf die Frage, was das schwarze Dreieck und die Begleiterklärung bedeuten, geht die EMA jedoch davon aus, dass das Verständnis von 53 % akzeptabel war, während 17 % das Konzept missverstanden hatten.²⁰ Unter den Antworten, die als „missverstanden“ bewertet wurden, wurden am häufigsten Sicherheitsbedenken oder fehlende Sicherheitsdaten für das Einfügen des schwarzen Dreiecks angegeben.

Unter allen im Rahmen der Umfrage Befragten, zeigten 36 % ein akzeptables Verständnis. Das Maß an Verständnis unterschied sich zwischen den einzelnen Gruppen von Befragten. Das höchste Verständnis wiesen Apotheker auf (45 %) und das geringste das Krankenpflegepersonal (23 %). Fast die Hälfte der Befragten (48 %), die das schwarze Dreieck bereits vorher gesehen hatte, wies ein „akzeptables“ Verständnis auf, verglichen mit 24 % derjenigen, die es vorher noch nicht gesehen hatten.

Im Bericht der Leiter der Arzneimittelagenturen und der EMA wird eine Umfrage aus dem Jahr 2016 erwähnt, die von der Europäischen Organisation für seltene Krankheiten (EURORDIS) zur Bedeutung des neuen Pharmakovigilanz-Systems für Patienten durchgeführt wurde.²¹ Laut der Umfrage von EURORDIS haben 61 % der Patienten eine UAW erfahren und 84 % dieser Patienten haben sie gemeldet. Bei der Umfrage gaben 20 % der Patienten an, dass sie ein schwarzes Dreieck gesehen hatten.

Eine Umfrage²² zur Sensibilisierung von Angehörigen der Gesundheitsberufe für die Pharmakovigilanz in Bezug auf biologische Arzneimittel wurde in Irland durchgeführt²³. Die Mehrheit der befragten Angehörigen der Gesundheitsberufe kannte das Konzept der zusätzlichen Überwachung (82 %). Unter den Apothekern waren es 94 % verglichen mit 73% der Ärzte und des Pflegepersonals. Unter den Befragten, die das Konzept der zusätzlichen Überwachung kannten, kannten 88% der Apotheker das schwarze Dreieck und 30 % der Ärzte und des Pflegepersonals.

²⁰ Die verbleibenden Antworten wurden als „unzureichende Informationen“, „unverständlich“ oder „keine Antwort“ bewertet.

²¹ Präsentation von François Houyez “What does the new PhV [*pharmacovigilance*] system mean for patients in real life?” Abrufbar unter:
https://www.eurordis.org/sites/default/files/Eurordis_patients_and_pharmacovigilance.pdf.

²² Die Forschung wurde von der Health Products Regulatory Authority, der Regulatory Science Ireland und dem University College Cork unterstützt.

²³ J. O’Callaghan *et al*, *BioDrugs* (2018) 32:267-280.

4. AUSWIRKUNGEN AUF DIE ÜBERWACHUNG VON NEBENWIRKUNGEN

4.1 Die Liste der Arzneimittel, die zusätzlich überwacht werden

Basierend auf den Erfahrungen im Zeitraum von April 2013 bis Dezember 2016 analysierte die EMA, ob sich die Aufnahme eines Arzneimittels in die Liste der Arzneimittel, die zusätzlich überwacht werden, auf die Meldung von UAW ausgewirkt hat.

Die erste Fassung der Liste der Arzneimittel, die zusätzlich überwacht werden, wurde im April 2013 veröffentlicht und enthielt 105 Arzneimittel (101 zentral zugelassene Arzneimittel und vier nicht zentral zugelassene Arzneimittel). Folgendes waren die Gründe für die Aufnahme in die Liste: neuer Wirkstoff²⁴: 70 %; neues biologisches Arzneimittel; 2 %; auferlegte Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung: 8 %; Arzneimittel, die unter besonderen Umständen zugelassen wurden, oder Arzneimittel, für die eine bedingte Zulassung erteilt wurde: 21 %.

Im Dezember 2016 umfasste die Liste insgesamt 2099 Arzneimittel (273 zentral zugelassene Arzneimittel und 1826 nicht zentral zugelassene Arzneimittel), die in eine Hauptliste mit 301 Arzneimitteln und 13 Anhänge mit 1798 Arzneimitteln untergliedert wurden. Jeder Anhang enthielt Arzneimittel mit demselben Wirkstoff, für die als Ergebnis einer EU-Überprüfung der Sicherheit der betroffenen Wirkstoffe eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung auferlegt wurde. Folgendes waren die Gründe für die Aufnahme in die Liste: neuer Wirkstoff: 9 %; neues biologisches Arzneimittel: 2 %; auferlegte Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung: 88%; Arzneimittel, die unter besonderen Umständen zugelassen wurden, oder Arzneimittel, für die eine bedingte Zulassung erteilt wurde: 1 %. Wenn jedoch jeder der Anhänge als ein Eintrag in die Hauptliste angesehen wird (was insgesamt 314 Arzneimittel ergibt), wären Folgendes die Gründe für die Aufnahme in die Liste: neuer Wirkstoff: 63 %; neues biologisches Arzneimittel: 15 %; auferlegte Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung: 18%; Arzneimittel, die unter besonderen Umständen zugelassen wurden, oder Arzneimittel, für die eine bedingte Zulassung erteilt wurde: 5%. Bei der Mehrzahl (87 %) der Arzneimittel in der Liste vom Dezember 2016 handelte es sich aufgrund der großen Zahl von national zugelassenen Arzneimitteln mit auferlegter Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung um nicht zentral zugelassene Arzneimittel.

4.2 Meldung von Nebenwirkungen (UAW) bei Arzneimitteln unter zusätzlicher Überwachung

Das vorrangige Ziel der zusätzlichen Überwachung ist eine Steigerung der Zahl an Meldungen von Nebenwirkungen (UAW). Die EMA hat untersucht, ob sich die Meldungen von UAW nach der Aufnahme eines Arzneimittels in die Liste der Arzneimittel, die zusätzlich überwacht werden, bei der Datenbank EudraVigilance geändert haben.

Die EMA zog die Liste der zusätzlich überwachten Arzneimittel vom Dezember 2015 heran, um Arzneimittel für die Analyse auszuwählen, da es so möglich war, die UAW-Meldungen während der zusätzlichen Überwachung für mindestens 12 Monate nachzuverfolgen. Die abschließende Analyse wurde auf Arzneimittel beschränkt, für die mindestens zehn UAW-Meldungen pro Monat aus dem EWR eingingen. Die EMA analysierte für 11 Arzneimittel die UAW-Meldungen für die Dauer von 12 Monaten bevor und 12 Monaten nachdem sie in die Liste der Arzneimittel, die zusätzlich überwacht werden, aufgenommen worden waren.

²⁴ Die Zahlen, bei denen ein neuer Wirkstoff der Grund für die Aufnahme in die Liste der Arzneimittel ist, die zusätzlich überwacht werden, umfassen alle Arzneimittel, die einen neuen Wirkstoff enthielten.

Die EMA berichtete, dass sich die UAW-Meldungen nach der Aufnahme in die Liste auf heterogene Weise veränderten. Von den fünf Arzneimitteln, die einen neuen Wirkstoff enthielten, zeigten zwei nach der Aufnahme in die Liste einen statistisch signifikanten Anstieg der Meldungen von UAW, während die anderen keine signifikanten Änderungen aufwiesen. Unter den sechs Arzneimitteln, die aufgrund einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung in die Liste aufgenommen worden waren, wurden bei drei Arzneimitteln keine Änderungen hinsichtlich der Meldungen festgestellt, während drei Arzneimittel einen signifikanten Rückgang der Meldungen von UAW zeigten.

Die EMA merkte an, dass die Studie verschiedene Beschränkungen aufwies, beispielsweise aufgrund des begrenzten Datensatzes (11 Arzneimittel) und der Länge des Beobachtungszeitraums (bis zu 24 Monate). Zeitabhängige Störfaktoren konnten in der Analyse nicht nachgewiesen werden und die Annahmen für die Berechnungen könnten sich auf die Ergebnisse auswirken. Die Fähigkeit, einen Unterschied bei den Meldungen festzustellen, war eingeschränkt.

Die EMA wies zusammenfassend darauf hin, dass es einige Anzeichen dafür gab, dass es für manche Arzneimittel, die einen neuen Wirkstoff enthielten, möglicherweise mehr Meldungen gab. Es gab keine Nachweise dafür, dass eine zusätzliche Überwachung bei Arzneimitteln, die einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung unterliegen, zu mehr Meldungen von UAW führt. Die EMA stellte fest, dass die Analyse auf eine kleine Untergruppe von Arzneimitteln beschränkt und die Stichprobe möglicherweise zu klein war, so dass die Ergebnisse mit Vorsicht auszulegen sind. Darüber hinaus merkte die EMA an, dass es auch aufgrund anderer Faktoren als der Aufnahme in die Liste der Arzneimittel, die zusätzlich überwacht werden, mehr Meldungen von UAW geben könnte.

Im Bericht der Leiter der Arzneimittelagenturen und der EMA wird folgende Schlussfolgerung gezogen: *„Wenn die Analysen einen ausgeprägten und gleichbleibenden Anstieg der UAW-Meldungen gezeigt hätten, könnte man zu Recht davon ausgehen, dass die zusätzliche Überwachung zu vermehrten Meldungen für diese Arzneimittel führt. Die uneinheitlichen und unbedeutenden Ergebnisse, kombiniert mit den bekannten, unterschiedlichen externen Einflüssen auf die Meldungen von UAW lassen jedoch vermuten, dass es selbst bei einem größeren Stichprobenumfang und einer längeren Nachverfolgung unwahrscheinlich ist, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der zusätzlichen Überwachung und einer steigenden Zahl an Meldungen endgültig nachgewiesen werden kann.“*

4.3 Auswirkungen des Status der zusätzlichen Überwachung auf die Sicherheitssignale für Arzneimittel

Ein Sicherheitssignal sind Informationen zu einem neuen oder bekannten unerwünschten Ereignis, das möglicherweise durch ein Arzneimittel hervorgerufen wird und weitere Untersuchungen erfordert.²⁵ Die EMA untersuchte, ob sich die Aufnahme eines Arzneimittels in die Liste der Arzneimittel, die zusätzlich überwacht werden, auf die Feststellung und Verwaltung von mit dem Arzneimittel in Verbindung stehenden Sicherheitssignalen auswirkt. Zwischen April 2013 und Dezember 2016 bewertete der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz 269 Signale, von denen 58 nur Wirkstoffe in Arzneimitteln betrafen, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen, während 26 Signale mehrere Arzneimittel betrafen, von denen einige auf der Liste der Arzneimittel standen, die zusätzlich überwacht werden.

Von den 58 Signalen (21 %), die nur Wirkstoffe in Arzneimitteln betrafen, die der zusätzlichen Überwachung unterliegen, bezogen sich 78 % auf Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, 19 % auf

²⁵ „Signal“ wird in Artikel 19 der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012 der Kommission definiert.

Arzneimittel, in Bezug auf die eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung auferlegt worden war und 3 % auf Arzneimittel, die unter besonderen Umständen zugelassen worden waren oder für die eine bedingte Zulassung erteilt worden war.

In vier Fällen (7 %) der Signale, die Arzneimittel betrafen, die auf der Liste der Arzneimittel standen, die zusätzlich überwacht werden, wurde eine Sicherheitsüberprüfung (Befassung)²⁶ eingeleitet - verglichen mit zwei Fällen (1 %) bei Arzneimitteln, die nicht auf der Liste standen. Die Weiterleitung einer direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) wurde in 7% der bewerteten Signale in Bezug auf Arzneimittel empfohlen, die auf der Liste der zusätzlich zu überwachenden Arzneimittel stehen - gegenüber 5 % der Arzneimittel, die nicht auf der Liste stehen. Die EMA stellte jedoch fest, dass Unterschiede mit Vorsicht zu bewerten sind. In 38 % der Bewertungen von Arzneimitteln auf der Liste und 49 % der nicht auf der Liste stehenden Arzneimittel wurde die Produktinformation aktualisiert. Die EMA zog die Schlussfolgerung, dass die Ergebnisse der Signale bei Arzneimitteln, die auf der Liste stehen, und bei nicht auf der Liste stehenden Arzneimitteln ähnlich waren und dass nicht geschlussfolgert werden kann, dass sich der Status der zusätzlichen Überwachung auf die Ergebnisse der Signale auswirkt.

5. NATIONALE ERFAHRUNGEN MIT DER ZUSÄTZLICHEN ÜBERWACHUNG

5.1 Erfahrungen der Mitgliedstaaten

Im Rahmen der gemeinsamen Aktion von SCOPE wurden die Erfahrungen der Mitgliedstaaten hinsichtlich der Erhebung von UAW auch bei der zusätzlichen Überwachung untersucht.²⁷ Es wurde berichtet, dass 60 % der Mitgliedstaaten UAW-Meldungen für Arzneimittel, die der zusätzlichen Überwachung unterliegen, nicht speziell ermitteln.

In einer gesonderten Umfrage aus dem Jahr 2017 befragte die EMA die Mitgliedstaaten zu ihren Erfahrungen mit der zusätzlichen Überwachung. 26 nationale zuständige Behörden antworteten auf die Umfrage und sie hatten alle mindestens eine Maßnahme zur Förderung des Konzepts der zusätzlichen Überwachung durchgeführt. 25 nationale zuständige Behörden haben diese Initiativen im Jahr 2013 ungefähr zu dem Zeitpunkt ergriffen, zu dem in der Produktinformation das schwarze Dreieck und die Begleiterklärung eingefügt wurden. Zwischen 2014 und 2017 gaben im Durchschnitt acht nationale zuständige Behörden an, dass sie neue Kommunikationsmaßnahmen durchführen.

20 nationale zuständige Behörden gaben an, dass es im Zusammenhang mit der Einführung des Symbols für die zusätzliche Überwachung zu einer Erhöhung der Arbeitsbelastung gekommen sei. Wenn Schätzungen in Bezug auf den zusätzlichen Zeitaufwand gegeben wurden, reichten diese von ungefähr 0,02 bis zu einem Vollzeitäquivalent.²⁸ Es waren jedoch keine Angaben zur Ausgangslage hinsichtlich der Ressourcen verfügbar. Die hauptsächlichen Gründe, die für die Erhöhung der Arbeitsbelastung angegeben wurden, waren verwaltungstechnische und regulatorische Aufgaben, wie beispielsweise: Tätigkeiten zur Feststellung von Signalen; die Verwaltung der UAW; mehr Meldungen

²⁶ Befassungsverfahren werden herangezogen, um Bedenken hinsichtlich der Sicherheit oder des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels auszuräumen. Sicherheitsüberprüfungen von Signalen erfolgen auf der Grundlage von Artikel 31 oder 107i der Richtlinie 2001/83/EG und Artikel 20 der Verordnung 726/2004.

²⁷ Work package 4 - Identification, management and raising awareness of ADR reports for drugs subject to additional monitoring - <http://www.scopejointaction.eu/assets/files/WP4-DEL3-Additional-Monitoring.pdf>.

²⁸ Drei nationale zuständige Behörden nannten eine niedrige zusätzliche Arbeitsbelastung, während vier nationale zuständige Behörden 0,5 Tage je Monat, ein Vollzeitäquivalent (VZÄ), 0,1 VZÄ beziehungsweise 150 Stunden pro Jahr angaben.

von UAW; Aktualisierungen der Website; die Beantwortung von Anfragen; sonstige regulatorische Aufgaben (z. B. Änderungen der Genehmigung zum Inverkehrbringen, die Überprüfung von Schulungsmaterialien).

Drei nationale zuständige Behörden machten zusätzliche Angaben in der Umfrage. Eine merkte an, dass es Hinweise gäbe, dass einige Patienten davon Abstand nehmen könnten, Arzneimittel anzuwenden, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen. Eine meldete, dass sie unter den Angehörigen der Gesundheitsberufe Kenntnisse über das schwarze Symbol festgestellt habe und dass die Angehörigen der Gesundheitsberufe speziell UAW für Arzneimittel meldeten, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen. Zwei nationale zuständige Behörden brachten Vorbehalte hinsichtlich der Zweckmäßigkeit des Systems zum Ausdruck, insbesondere in Bezug auf Arzneimittel, die einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung unterliegen.

5.2 Ansichten des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz wurde in Bezug auf den Entwurf des Berichts der Leiter der Arzneimittelagenturen und der EMA über die Erfahrungen mit der zusätzlichen Überwachung konsultiert. Bei dieser Konsultation machten einige Mitglieder Bedenken hinsichtlich der Tatsache geltend, dass eine auferlegte Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung ein zwingender Auslöser für die Aufnahme des Arzneimittels in die Liste ist. Der Ausschuss stellte fest, dass zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten wie eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung verhängt würden, wenn Routinetätigkeiten, wie spontane Meldungen die Sicherheitsaspekte nicht ausreichend angehen. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz stellte auch fest, dass es Fälle geben könnte, in denen für ein Arzneimittel eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung auferlegt wird, während dies bei ähnlichen Arzneimitteln nicht der Fall ist. In solchen Fällen würde nur das Arzneimittel mit der auferlegten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung in die Liste der Arzneimittel aufgenommen werden, die zusätzlich überwacht werden. Es wurde erwähnt, dass einige nationale zuständige Behörden die Erfahrung gemacht haben, dass Patienten die fehlende Übereinstimmung möglicherweise hinterfragen, so dass unter Arzneimitteln mit denselben Stoffen einige als „sicherer“ empfunden werden, weil sie nicht das schwarze Dreieck aufweisen. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ist der Ansicht, dass eine solche fehlende Übereinstimmung das Vertrauen in die Pharmakovigilanz im Allgemeinen und in die zusätzliche Überwachung im Besonderen untergraben könnte.

Er hat vorgeschlagen, dass Situationen verhindert werden könnten, in denen verschiedene Arzneimittel, die dieselben Wirkstoffe enthalten, einen unterschiedlichen Status der zusätzlichen Überwachung aufweisen, indem dieser Status eher auf der Ebene der Wirkstoffe statt auf der Ebene der einzelnen Arzneimittel festgelegt wird. Der Ausschuss hat ebenfalls auf Folgendes hingewiesen: wenn davon ausgegangen wird, dass die zusätzliche Überwachung auf Wirkstoffebene zu anderen Herausforderungen führen würde, könnten viele der Probleme gelöst werden, indem der Status der zusätzlichen Überwachung von Arzneimitteln entfernt wird, in Bezug auf die eine Studie auferlegt wurde.

5.3 Allgemeine Schlussfolgerungen, die in dem Bericht der Leiter der Arzneimittelagenturen und der EMA vorgelegt wurden

Laut der allgemeinen Schlussfolgerungen, die in dem Bericht der Leiter der Arzneimittelagenturen und der EMA über die Erfahrungen mit der zusätzlichen Überwachung vorgelegt wurden, lassen die Ergebnisse Folgendes vermuten:

- *Es sind sowohl mehr Zeit als auch eine verstärkte Kommunikation erforderlich, um das Bewusstsein für die zusätzliche Überwachung und für die Notwendigkeit der Meldung von UAW im Allgemeinen zu stärken. Die Ergebnisse der Umfrage der EMA lassen vermuten, dass die Kenntnisse hinsichtlich der zusätzlichen Überwachung in manchen Gruppen größer sind als in anderen Gruppen und dass diese Daten für einen zielgerichteten Datenaustausch und für eine zielgerichtete Intensität von Kommunikationen genutzt werden könnten.*
- *Die Analyse von EudraVigilance, in der die Auswirkungen des Status der zusätzlichen Überwachung auf die Meldung von UAW untersucht wurde, war nicht aussagekräftig und die bekannten, unterschiedlichen Einflüsse auf die Meldungen von UAW lassen daran zweifeln, dass ein längerer Zeitraum und ein größerer Stichprobenumfang die Feststellung von Auswirkungen der zusätzlichen Überwachung auf die Meldung von UAW und auf die Feststellung eines Signals ermöglichen würden, wenn solche Auswirkungen bestehen.*
- *Die Einbeziehung einer auferlegten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung als zwingender Auslöser für eine zusätzliche Überwachung führt dazu, dass eine große Zahl an Arzneimitteln in die Liste aufgenommen wird, und hat nur einen begrenzten Wert.*
- *Es wurde hervorgehoben, dass der Status der zusätzlichen Überwachung auf der Ebene des Arzneimittels kombiniert mit der Einbeziehung einer auferlegten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung als zwingender Auslöser für eine zusätzliche Überwachung ein großes Problem des Konzepts der zusätzlichen Überwachung ist. Das liegt an dem daraus folgenden Missverständnis unter Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe, das aufgrund von Situationen entsteht, in denen mehrere Arzneimittel, die denselben Wirkstoff enthalten, verschiedene Status der zusätzlichen Überwachung aufweisen. Die meisten Beispiele für diese fehlende Übereinstimmung könnten geklärt werden, indem eine auferlegte Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung nicht mehr ein zwingender Auslöser für den Status einer zusätzlichen Überwachung ist.*
- *Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz würde ein Überdenken des Anwendungsbereichs der zusätzlichen Überwachung empfehlen, und insbesondere der zwingenden Aufnahme von Arzneimitteln, die einer auferlegten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung unterliegen.*

6. SCHLUSSFOLGERUNGEN UND EMPFEHLUNGEN

In dem Bericht der Leiter der Arzneimittelagenturen und der EMA über die Erfahrungen der Mitgliedstaaten und der EMA mit der zusätzlichen Überwachung wird ein Überblick über die Erfahrungen in den drei Jahren seit der Einführung des schwarzen Dreiecks im Jahr 2013 gegeben.

Als das schwarze Dreieck in die Produktinformationen zu den betroffenen Arzneimitteln aufgenommen wurde, organisierten die nationalen zuständigen Behörden Maßnahmen, um das Konzept der zusätzlichen Überwachung zu fördern und allgemein auf die Bedeutung der Meldung von UAW hinzuweisen.

In Bezug auf das **Bewusstsein** hinsichtlich der zusätzlichen Überwachung weisen die in dem Bericht genannten Erfahrungen darauf hin, dass die bei der Erhebung erfassten Gruppen, einschließlich der Patienten und der im Gesundheitswesen Beschäftigten, Kenntnisse über das Konzept der zusätzlichen Überwachung hatten, auch wenn das Maß an Verständnis variierte. Die Umfrage unter Patienten und im Gesundheitswesen Beschäftigten ließ erkennen, dass hinsichtlich der Gründe, aus denen ein Arzneimittel einer zusätzlichen Überwachung unterliegt, ein Missverständnis vorliegt. In dem Bericht der Leiter der Arzneimittelagenturen und der EMA wird darauf hingewiesen, dass mehr Zeit und

verstärkte Kommunikationsaktivitäten erforderlich sind, um das Bewusstsein für die zusätzliche Überwachung und für die Gründe für die Aufnahme eines Arzneimittels in die Liste zu stärken.

Die Kommission unterstützte die Maßnahmen der gemeinsamen Aktion von SCOPE. Im Rahmen dieses Projekts wurden verschiedene Materialien entwickelt, die helfen können, dafür zu sensibilisieren, wie die mit der Verwendung von Arzneimitteln verbundenen Nebenwirkungen gemeldet werden.²⁹

Empfehlung 1 – Die Mitgliedstaaten und die EMA werden aufgefordert, das Melden von UAW weiter zu fördern und ihre Erfahrungen auszutauschen, um weiter bewährte Verfahren zu entwickeln.

In Bezug auf die **Auswirkungen** der Aufnahme eines Arzneimittels in die Liste der Arzneimittel, die zusätzlich überwacht werden, war die Analyse von EudraVigilance, mit der die Auswirkungen der Aufnahme in die Liste für die zusätzliche Überwachung auf das Melden von UAW untersucht wurde, nicht aufschlussreich. Es war auch nicht möglich, Schlussfolgerungen darüber zu ziehen, ob sich der Status der zusätzlichen Überwachung auf die Zahl der vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz validierten und bewerteten Signale und auf die Ergebnisse der Signale auswirkt.

Für den Bericht der Leiter der Arzneimittelagenturen und der EMA wurde eine Erhebung unter den Mitgliedstaaten durchgeführt, in der einige Befragten angaben, dass die Aufnahme von Arzneimitteln, die einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung unterliegen, in die Liste der Arzneimittel, die zusätzlich überwacht werden, dazu führt, dass eine große Zahl an Arzneimitteln, die seit vielen Jahren auf dem Markt sind, einer zusätzlichen Überwachung unterliegen. Einige Mitgliedstaaten stellten in diesen Fällen den Mehrwert in Frage und beanstandeten die Möglichkeit, dass die Gründe für die Aufnahme des schwarzen Dreiecks in die Produktinformation missverstanden werden könnten. Es wurde auch darauf hingewiesen, dass es Verwirrung stiften könne, wenn nicht immer alle Arzneimittel mit demselben Wirkstoff der zusätzlichen Überwachung unterliegen. Die Frage, ob Verwirrung in Bezug auf Arzneimittel mit demselben Wirkstoff besteht, war nicht Gegenstand der in dem Bericht genannten Umfragen.

Empfehlung 2 – Anhand der Nachweise lassen sich keine Rückschlüsse auf die Auswirkungen der zusätzlichen Überwachung auf die Meldung oder die Feststellung von Nebenwirkungen ziehen. Es wird empfohlen, die Auswirkungen weiter zu überwachen, um die Evidenzbasis für eine zukünftige Überarbeitung des Systems zu stärken.

In Bezug auf den **Anwendungsbereich** der Liste der Arzneimittel, die zusätzlich überwacht werden, verwies der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz auf seine Unterstützung für ein Überdenken des Anwendungsbereichs der Verpflichtung zur zusätzlichen Überwachung und insbesondere der zwingenden Aufnahme in die Liste von Arzneimitteln, die einer auferlegten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung unterliegen.

Die Kommission stellt fest, dass es von einigen Mitgliedstaaten Anmerkungen und Bedenken hinsichtlich der Gründe für die Aufnahme in die Liste der Arzneimittel gab, die zusätzlich überwacht werden, und zwar insbesondere der Arzneimittel, die einer auferlegten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung unterliegen, und dass der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ein Umdenken hinsichtlich der zwingenden Aufnahme in der Liste der Arzneimittel unterstützt, die zusätzlich überwacht werden.

²⁹ SCOPE ADR Awareness toolkit - <http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/>

Die Kommission vertritt nicht die Ansicht, dass diese Bedenken eine unverzügliche Überprüfung der Rechtsvorschriften erfordern. Die Nachweise über die Durchführung und die Auswirkungen der zusätzlichen Überwachung können jedoch bei einer künftigen Überprüfung der Rechtsvorschriften als geeignet angesehen werden.

Empfehlung 3 – Die zuständigen Behörden werden dazu aufgefordert, weiter Daten zur Durchführung der zusätzlichen Überwachung zu erheben, um zu einem späteren Zeitpunkt eine weitere Bewertung des Verständnisses der zusätzlichen Überwachung und ihrer Auswirkungen in Bezug auf Arzneimittel mit demselben Wirkstoff zu ermöglichen, sowie weiter Daten zu den Erfahrungen in Bezug auf Arzneimittel zu erheben, die einer auferlegten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung unterliegen.