



pharmazeutische Unternehmer

ABTEILUNG Pharmakovigilanz  
BEARBEITET VON Dr. Gerhard Lauktien  
TEL +49 (0)228 99 307-5563  
E-MAIL

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53175 Bonn  
TEL +49 (0)228 99 307-0  
FAX +49 (0)228 99 307-5207  
E-MAIL poststelle@bfarm.de  
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 10. April 2017

GESCHZ 75.03-3822-V-16007-8997/17

nachrichtlich

Stufenplanbeteiligte

Parallelimporteure

## **Einführung einer Patientenkarte für Arzneimittel, die Valproat und verwandte Substanzen enthalten, Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II**

Bezug: Umsetzung des einstimmigen Beschlusses der Koordinierungsgruppe<sup>1</sup> EMA/CMDh/654826/2014 vom 19.11.2014 zu den o.g. Arzneimitteln im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 Richtlinie 2001/83/EG

Hier: Anhörung vom 01. März 2017, GESCHZ 75.03-3822-V-17466-6245/17

Arzneimittel: siehe Anlage 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

zur Umsetzung des o.g. Beschlusses und in Ergänzung des Bescheides vom 09.01.2015 ergeht hiermit der folgende

### **Bescheid:**

1. Eine mit dem Symbol der „Blauen Hand“ versehene Patientenkarte entsprechend dem in der Anlage 2 beigefügten Muster ist jeder Originalpackung von Valproat-haltigen Arzneimitteln beizufügen.
2. Solange noch nicht alle Originalpackungen mit der Patientenkarte versehen sind, hat jeder Zulassungsinhaber die Patientenkarte den behandelnden Ärzten postalisch mit einem Informationsbrief zur Verfügung zu stellen, damit sie zusammen mit den anderen Schulungsmaterialien an die Patientinnen ausgehändigt werden kann.

---

<sup>1</sup> Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel

3. Zusätzlich hat jeder Zulassungsinhaber in dem o.a. Zeitraum die Patientenkarte allen Apotheken mit einem Informationsbrief zur Verfügung zu stellen. Der Kommunikationsplan soll mit dem BfArM abgestimmt werden.

## **Begründung**

Die Anordnung beruht auf § 30 Abs. 2 a i.V.m. Abs.3 S.2 AMG und erfolgt zur weiteren Konkretisierung des bereits zur Umsetzung des o.g. einstimmigen Beschlusses der Koordinierungsgruppe betreffend die Vorlage von Schulungsmaterialien erlassenen Bescheides vom 09.01.2015.

Auf der Grundlage von Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG wurde zu Humanarzneimitteln mit dem Wirkstoff „Valproat enthaltende Arzneimittel und verwandte Substanzen“ (EMEA/H/A-31/1387) ein europäisches Risikobewertungsverfahren durchgeführt, dessen Ergebnis der Beschluss der Koordinierungsgruppe darstellt.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Valproat und verwandten Substanzen mussten danach gemäß den vereinbarten Kernpunkten Informationsmaterialien ausarbeiten und bei den zuständigen nationalen Behörden einreichen. Mit diesen Materialien sollte sichergestellt werden, dass verordnende Ärzte informiert werden und Patientinnen die Risiken einer Valproatexposition im Mutterleib kennen und verstehen.

Die Koordinierungsgruppe (CMDh) hatte basierend auf den Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) am 19.11.2014 entschieden, dass Valproat enthaltende Arzneimittel bei Schwangeren, bei weiblichen Jugendlichen und Frauen im gebärfähigen Alter nur noch zur Behandlung von Epilepsien und manischen Episoden bei bipolaren Störungen anzuwenden seien, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Hintergrund für die Verschärfung der Warnhinweise in den Produktinformationen und der Einleitung von weiteren Risikominimierungsmaßnahmen in Form von Schulungsmaterialien war die Neubewertung der bereits bekannten teratogenen Wirkungen sowie von schwerwiegenden Entwicklungsstörungen bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren.

Die im Jahre 2014 vom PRAC zur Neubewertung des Risikos herangezogenen Daten zeigen, dass Kinder mit Valproatexposition im Mutterleib verglichen mit der allgemeinen Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für Autismus-Spektrum-Störung und Kindheitsautismus haben. Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Kinder mit Valproatexposition im Mutterleib mit höherer Wahrscheinlichkeit Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD) entwickeln könnten. Studien an Vorschulkindern mit Valproatexposition im Mutterleib zeigen, dass bei bis zu 40 % dieser Kinder Verzögerungen in der Entwicklung auftreten. Bei Kindern im Schulalter, die Valproat im Mutterleib ausgesetzt waren, wurde durchschnittlich ein bis zu 10 Punkte niedrigerer Intelligenzquotient gemessen als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren.

Neben der Inkenntnissetzung von Angehörigen von Gesundheitsberufen mittels eines Rote-Hand-Briefs, entschied der CMDh außerdem, Informationsmaterialien bereitzustellen, um sicherzustellen, dass Angehörige von Gesundheitsberufen und Patientinnen über die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter sowie die notwendigen Maßnahmen zur Risikominimierung in Kenntnis gesetzt werden. Dies beinhaltete bislang einen Leitfaden für medizinische Fachkräfte, eine Patientenbroschüre und ein Formular zur Bestätigung über die Risikoauflärung und Behandlung von Patientinnen mit Valproat.

Vor dem Hintergrund von erneuten Diskussionen und Bewertungen auf europäischer Ebene und aktuell vorliegenden Erkenntnissen und Diskussionen mit Fachgesellschaften hält das BfArM die zusätzliche Einführung einer Patientenkarte als weitere, die bisherigen Maßnahmen ergänzende Risikominimierungsmaßnahme für erforderlich:

Einige Mitgliedsstaaten in Europa hatten bereits im Jahr 2016 - jeweils auf nationaler Ebene - die Effektivität der eingeleiteten Risikominimierungsmaßnahmen und den Wissensstand der verordnenden Ärzte bezüglich der Sicherheitsanforderungen bei der Anwendung von Valproat überprüft. Im Ergebnis blieben Zweifel bestehen, ob verordnende Ärzte und Patientinnen jederzeit ausreichend über die potentiellen Risiken einer Valproatexposition von Kindern im Mutterleib in Kenntnis gesetzt werden konnten.

Der PRAC als für die Bewertung von Arzneimittelrisiken zuständiges europäisches Gremium hat sich im Juli 2016<sup>2</sup> mit dieser Frage befasst und dabei die Bedeutung der nationalen Behörden bei der Einschätzung der Effektivität von weiteren Risikominimierungsmaßnahmen bestätigt. Die konkrete Forderung von ergänzenden Maßnahmen zur Kommunikation und Förderung der Kenntnisnahme (u.a. Piktogramm auf Umverpackung, Einführung „patient alert card“) des Risikos von Entwicklungsstörungen bei Kindern und Missbildungen bei Neugeborenen bei erfolgter Valproatexposition im Mutterleib wurde den jeweils nationalen Behörden überlassen.

Im Herbst 2016 reichte ein pharmazeutischer Unternehmer eigenverantwortlich einen Entwurf für eine Patientenerinnerungskarte („patient alert card“) beim BfArM ein. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung wurden auch von einigen pharmazeutischen Unternehmen europaweit (u.a. in Deutschland) für notwendig erachtet und jeweils national an die Behörden herangetragen.

Das BfArM hat auf der Grundlage der geschilderten fachlichen Bewertungen auf europäischer Ebene im November 2016 mit Fachkreisen über die Zweckmäßig- und Sinnhaftigkeit der Einführung einer Patientenerinnerungskarte sowie weiterer Risikominimierungsmaßnahmen diskutiert; dabei ergab sich eine positive Bewertung für die Einführung einer Erinnerungskarte, die jeder Packung beizufügen ist. Die Einführung eines Piktogramms auf der Umverpackung wurde als nicht zielführend abgelehnt.

---

<sup>2</sup> vgl.: MS request for PRAC advice on valproate containing medicines: "need for boxed warning and patient alert card in addition to risk minimization measures agreed during Art. 31 referral"

Zum aktuellen Zeitpunkt haben schon mehrere Mitgliedstaaten (u.a. UK, BE, FR, IT) eine sog. „patient alert card“ jeweils national eingeführt.

Zusätzlich ist folgendes zu berücksichtigen: Im Rote-Hand-Brief zu Valproat und -verwandte Substanzen enthaltenden Arzneimitteln vom 12.12.2014 hatten die Zulassungsinhaber sich verpflichtet, allen Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patientinnen Schulungsmaterialien zur Verfügung zu stellen, um sie über die Risiken zu informieren, die mit der Gabe von Valproat an Mädchen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangere Frauen verbunden sind. Diese sollten (frei verfügbar) auf den Internetseiten der Zulassungsinhaber bereitgestellt werden. Diese Bereitstellung des Schulungsmaterials ist jedoch bisher z.T. gar nicht oder nicht vollumfänglich (da Passwort geschützt) erfolgt.

Vor diesem Hintergrund wird nunmehr nach der mit Schreiben vom 01.03.2017 erfolgten Anhörung die obige Maßnahme unter Bezug auf die o.g. Anordnung der Erstellung von Schulungsmaterialien zur weiteren Konkretisierung angeordnet; sie ist geeignet und erforderlich, um die Anwendungssicherheit Valproat-haltiger Arzneimittel im Hinblick auf die o.g. Risiken noch weiter zu verbessern. Mit der zusätzlichen Einführung der Patientenkarte als Bestandteil jeder Packung soll sichergestellt werden, dass insbesondere Schwangere, weibliche Jugendliche und Frauen im gebärfähigen Alter, ergänzend zur Patientenbroschüre, direkt und unmittelbar im Zusammenhang mit der Einnahme des Arzneimittels über die mit einer Valproatexposition im Mutterleib einhergehenden Risiken informiert werden.

Die Patientenkarte soll für den oben genannten Übergangszeitraum auch den Apotheken zur Verfügung gestellt werden, um (insbesondere für die bereits im Verkehr befindliche Ware) die beabsichtigte vom Arzt unabhängige ergänzende Informationsmöglichkeit der Patientinnen zu gewährleisten.

Auf der Grundlage der dargestellten fachlichen Bewertung halten wir es nicht für vertretbar, den Erlass des vorliegenden Bescheides im Hinblick auf das im März 2017 initiierte Verfahren nach Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG auszusetzen und damit die Einführung der Patientenkarte zu verzögern.

Soweit im Rahmen der Anhörung von betroffenen pharmazeutischen Unternehmen geltend gemacht wurde, dass die Angaben auf der Patientenkarte redundant, da bereits in den derzeitigen Informationen in der Gebrauchsinformation enthalten seien, kann dem ebenfalls nicht gefolgt werden.

Schulungsmaterialien basieren allgemein auf einer spezifischen Kommunikation von potentiellen Risiken eines Arzneimittels mit dem Ziel, die Informationen in der Fachinformation und Packungsbeilage zu ergänzen. Ziel ist es, die ordnungsgemäße Anwendung eines Arzneimittels zu verbessern und das Anwendungsrisiko zu mindern, indem man die Handlungsweise von Ärzten und Patientinnen mit Rücksicht auf das bestehende Risiko positiv beeinflusst. Mit der Einführung einer Patientenkarte sowie mit Schulungsmaterial allgemein ist immer auch eine gewollte, aber spezifische Redundanz verbunden.

Der vorliegende Bescheid ist sofort vollziehbar. Eine Anfechtungsklage hat keine aufschiebende Wirkung. Die sofortige Vollziehung folgt aus § 30 Absatz 3 Satz 4 AMG; danach ist die Entscheidung in den Fällen des § 25 Absatz 2 Satz 1 Nr. 5 AMG sofort vollziehbar. Ausweislich der Wissenschaftlichen Schlussfolgerungen der CMDh (s. Anhang II) erachtet der CMDh das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Valproat und verwandten Substanzen enthaltenden Produkten nur vorbehaltlich der Auflagen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und unter Berücksichtigung der Änderungen der Produktinformation und gegebenenfalls weiterer empfohlener Risikominimierungsmaßnahmen als weiterhin günstig. Hieraus folgt im Umkehrschluss, dass ohne die erforderlichen Risikominimierungsmaßnahmen, zu denen nach den obigen Ausführungen auch die Bereitstellung der Patientenkarte gehört, das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist, bei den angeordneten Umsetzungsmaßnahmen handelt es sich damit um solche, die auf § 25 Absatz 2 Satz 1 Nr. 5 AMG gestützt sind.

### **Rechtsbehelfsbelehrung**

Gegen diesen Bescheid des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Klage bei dem Verwaltungsgericht Köln, Appellhofplatz, 50667 Köln, schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle, erhoben werden. Die Klage muss den Kläger, den Beklagten und den Streitgegenstand bezeichnen. Sie soll einen bestimmten Antrag enthalten, die zur Begründung dienenden Tatsachen und Beweismittel sollten angegeben werden. Der Klage nebst Abschriften sollen so viele Abschriften beigelegt werden, dass alle Beteiligten eine Ausfertigung erhalten.

### **Weiteres Vorgehen**

Wir bitten Sie bis zum 29. April 2017 um Einreichung einer Variation zur Einführung der Patientenkarte, die dem beigelegten Muster entspricht (vgl. auch Bekanntmachung des BfArM über die Modalitäten der elektronischen Erst- und Folgeeinreichung sowie über die Bearbeitung von Schulungs- und Informationsmaterialien vom 16.5.2013<sup>3</sup>).

### **Funktionsstruktur-Nummer**

Bitte tragen Sie bei der Anzeige der wortwörtlichen Umsetzung der Texte in das elektronische Formular im Bemerkungsfeld die folgende Funktionsstruktur-Nummer (SKNR) ein:

6501 Stichwort: „Patientenkarte“

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Gerhard Lauktien

Anlagen: Liste der betroffenen Arzneimittel, Muster der Patientenkarte

---

<sup>3</sup> weitere Infos unter [www.bfarm.de/schulungsmaterial](http://www.bfarm.de/schulungsmaterial)