

Beauftragte Schulungsmaterialien als zusätzliche
Risikominimierungsmaßnahme in Deutschland. Eine
kritische Analyse aus Sicht der Industrie, der Ärzte und
Behörden

Wissenschaftliche Prüfungsarbeit

zur Erlangung des Titels

„Master of Drug Regulatory Affairs“

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Dr. Jenny Lauterbach

aus Hanau

Eching 2017

Betreuer und erster Referent: Michael Horn

Zweiter Referent: Prof. Dr. Barbara Sickmüller

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | IV |
| TABELLENVERZEICHNIS | V |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | VI |
| 1. EINLEITUNG..... | 1 |
| 1.1 PHARMAKOVIGILANZ IN EUROPA..... | 1 |
| 1.2 AUFBAU DES RISIKO-MANAGEMENT-PLANS IN EUROPA..... | 3 |
| 1.2.1 RISIKOMINIMIERENDE MAßNAHMEN | 4 |
| 1.3 BEAUFLAGTES SCHULUNGSMATERIAL IN EUROPA | 5 |
| 1.3.1 KOMPONENTEN DES BEAUFLAGTEN SCHULUNGSMATERIALS | 7 |
| 1.3.2 DIE „BLAUE HAND“ IN DEUTSCHLAND..... | 7 |
| 2. METHODEN | 9 |
| 2.1 AUSWERTUNG DER PRODUKTINFORMATIONEN BZGL. SCHULUNGSMATERIAL..... | 9 |
| 2.2 FRAGEBÖGEN FÜR ÄRZTE, BEHÖRDENVERTRETER UND MITARBEITER DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE | 10 |
| 3. ERGEBNISSE | 11 |
| 3.1 ANTEILE DER ZULASSUNGSARTEN DER ARZNEIMITTEL/ WIRKSTOFFE MIT BEAUFLAGTEM SCHULUNGSMATERIAL IN DEUTSCHLAND..... | 11 |
| 3.2 ANZAHL DER ARZNEIMITTEL MIT SCHULUNGSMATERIAL IN EUROPA..... | 12 |
| 3.3 ZUSAMMENSETZUNG DES SCHULUNGSMATERIALS DER ZENTRALEN ZULASSUNGEN | 18 |
| 3.3.1 DER PATIENTENPASS..... | 18 |
| 3.3.2 INFORMATIONSBROSCHÜRE FÜR PATIENTEN, ÄRZTE, MEDIZINISCHES FACHPERSONAL BZW. APOTHEKER .. | 21 |
| 3.3.3 MÖGLICHE ZUSAMMENSTELLUNGEN DER UNTERSCHIEDLICHEN SCHULUNGSMATERIALIEN | 23 |
| 3.4 ROLLE DES ANATOMISCH-THERAPEUTISCH-CHEMISCHEN KLASSIFIKATIONSSYSTEMS..... | 25 |
| 3.5 VERGLEICH VON SCHULUNGSMATERIAL ZU EINER INDIKATION..... | 28 |
| 3.6 FRAGEBÖGEN ZU BEAUFLAGTEM SCHULUNGSMATERIAL | 31 |
| 3.6.1 BEFRAGTE ZIELGRUPPEN & DEREN ANTWORTEN | 32 |
| 4. DISKUSSION..... | 41 |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK | 51 |
| 6. LITERATUR | 53 |
| 7. ANHÄNGE..... | 61 |
| 7.1 TABELLE DES BfArMs ZU WIRKSTOFFEN UND ARZNEIMITTELN MIT EDM..... | 61 |
| 7.2 ÜBERSICHT DER ZENTRALEN ZULASSUNGEN MIT BEAUFLAGTEM SCHULUNGSMATERIAL | 65 |
| 7.3 TABELLE DER EMA ZUR INDIKATION DIABETES MELLITUS TYP 2 | 68 |
| 7.4 AUSWERTUNG DER VERSCHIEDENEN SCHULUNGSMATERIALIEN | 70 |
| 7.5 FRAGEBÖGEN (TEMPLATES) | 77 |
| 7.5.1 FRAGEBOGEN – ÄRZTE | 77 |
| 7.5.2 FRAGEBOGEN – VERTRETER DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE..... | 85 |
| 7.5.3 FRAGEBOGEN – VERTRETER DER BUNDESÖBERBEHÖRDEN | 95 |
| 8. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG..... | 103 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 3.1 – Übersicht über zentrale Zulassungen mit beauflagtem Schulungsmaterial im jeweiligen Zulassungsjahr seit 2006 (Stand 14.04.2017)..... | 14 |
| Abbildung 3.2 – Überblick der zentralen Zulassungen mit beauflagtem Schulungsmaterial von 2006 – April 2017 (Stand 14.04.2017). | 16 |
| Abbildung 3.3 – Übersicht über die Anzahl von Zulassungen mit Angabe des jeweiligen Zulassungsjahres, die im aufgeführten Jahr Schulungsmaterialien als Auflage erhielten (Stand 14.04.2017). | 18 |
| Abbildung 3.4 – Übersicht über den prozentualen Anteil der zentral zugelassenen Arzneimittel mit beauflagten Schulungsmaterialien in Bezug auf die anatomischen Hauptgruppen (ATC-Level 1) (Stand 14.04.2017). | 28 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 3.1 – Überblick der zentralen Neuzulassungen mit EdM (Stand 14.04.2017) | 13 |
| Tabelle 3.2 – Rücknahmen der zentralen Zulassungen mit und ohne EdM im jeweiligen Jahr (Stand 14.04.2017) | 15 |
| Tabelle 3.3 – Übersicht wann der Patientenpass bei den zentralen Zulassungen Bestandteil des beauftragten Schulungsmaterials wurde und ob er im Anhang III der Produktinformation hinterlegt ist | 21 |
| Tabelle 3.4 – Zusammensetzung des beauftragten Schulungsmaterials der zentralen Zulassungen. | 22 |
| Tabelle 3.5 – Zusammensetzung des beauftragten Schulungsmaterials bzgl. der Zielgruppen | 24 |
| Tabelle 3.6 – Übersicht der Zusammensetzung des beauftragten Schulungsmaterials von 2006 - 2017 (April) bei zentral zugelassenen Arzneimitteln. | 25 |
| Tabelle 3.7 – Übersicht der zentralen Arzneimittel für die therapeutische Indikation Multiple Sklerose, modifiziert nach [98], Stand 10/2017. | 29 |
| Tabelle 3.8 – Tabellarische Zusammenfassung der Antworten der sechs befragten Ärzte | 33 |
| Tabelle 3.9 – Tabellarische Zusammenfassung der Antworten der neun befragten Vertreter der pharmazeutischen Industrie | 35 |

Abkürzungsverzeichnis

AkdÄ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM Arzneimittel
BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BH „Blaue Hand“
CHMP Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)
CMDh Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren-
Humanarzneimittel (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human*)
CP zentrales Verfahren (*Centralised Procedure*)
DCP dezentrales Verfahren (*Decentralized Procedure*)
DHPC direkte Kommunikation an die Ärzte (*Direct Healthcare Professional Communication*)
EdM Schulungsmaterial (*Educational Material*)
EG Europäische Gemeinschaft
EMA Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*)
EPAR öffentlicher europäischer Bewertungsbericht (*European Public Assessment Report*)
EU Europäische Union
FI Fachinformation
GI Gebrauchsinformation
GVP Praxis im Bereich der Pharmakovigilanz (*Good Pharmacovigilance Practices*)
k. A. keine Angabe
LCM *Life Cycle Management*
MRP Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (*Mutual Recognition Procedure*)
NP nationales Verfahren (*National Procedure*)
NW Nebenwirkung
PEI Paul-Ehrlich-Institut
PI Produktinformation
PRAC Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmakovigilance Risk
Assessment Committee*)
RHB Rote-Hand-Brief
RL Richtlinie
RMP Risiko-Management-Plan (*Risk Management Plan*)
RMS Risiko-Management-System (*Risk Management System*)
VO Verordnung
WHO Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)
Zul. Zulassung

Im Folgenden werden Begriffe aus dem Englischen kursiv dargestellt.

1. Einleitung

1.1 Pharmakovigilanz in Europa

Pharmakovigilanz ist gemäß der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization, WHO*) „*the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem*“ [1]. Also „die Wissenschaft und die Aktivitäten in Bezug auf die Erkennung, die Bewertung, das Verständnis und der Prävention von Nebenwirkungen oder anderen Arzneimittel-bezogenen Problemen.“

In Europa wird der rechtliche Rahmen der Pharmakovigilanz maßgeblich durch den Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel (Richtlinie (RL) 2001/83/EG) und der Verordnung (VO) für zentral zugelassene Arzneimittel (VO (EG) 726/2004) gebildet [2-5].

Die Rolle der Pharmakovigilanz und der damit verbundenen Aufgaben und Pflichten hat sich in den letzten Jahren vor allem durch das Inkrafttreten der neuen Pharmakovigilanz-Gesetzgebung, dem sogenannten EU-Pharmapaket 2010, bestehend aus Richtlinie (RL) 2010/84/EG zur Änderung der RL 2001/83/EG und VO (EG) 1235/2010 zur Änderung der VO (EG) 726/2004, im Juli 2012 maßgeblich verändert [2-8]. Ergänzt wurde das Pharmapaket u. a. im Jahr 2012 durch die Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012, die weitere Details der erweiterten Pharmakovigilanz-Aktivitäten konkretisiert, und die verbindlich in allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union gilt [2, 3, 6, 9]. Ebenfalls wurden die bisherigen Pharmakovigilanz-Leitlinien (*Guidelines*) (Volume 9a) im Juli 2012 durch die Einführung der neuen Leitlinien zur guten Praxis im Bereich der Pharmakovigilanz (*Good Pharmacovigilance Practices, GVP*) mit ihren sehr umfassenden ursprünglich geplanten 16 Modulen abgelöst [10, 11]. Diese GVP-Leitlinien haben eine enorme Bedeutung bei der praktischen Umsetzung des neuen Pharmakovigilanz-Systems, obwohl sie strenggenommen keinen verbindlichen rechtlichen Charakter besitzen [2, 12].

Doch was war das Grund dieser umfassenden Revision der Pharmakovigilanz-Gesetzgebung? Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen führen in Europa zu 5% der Krankenhauseinweisung und ca. 200.000 Patienten sterben jährlich daran [3]. Daher war das Hauptziel des EU-Pharmapakets 2010 die Gesundheit des

Menschen besser zu schützen, indem Nebenwirkungen reduziert werden und die Anwendung von Arzneimittel verbessert wird. Man erhofft sich dadurch 500-5.000 Patientenleben pro Jahr zu retten [3].

Vor allem um die Patientensicherheit zu gewährleisten, ist die Pharmakovigilanz durch die oben beschriebene gesetzliche Neuerung mittlerweile zu einem streng regulierten, komplexen System mit einer proaktiven Vorgehensweise geworden [2, 13, 14]. Zuvor wurde sie eher als ein reaktiv ausgerichtetes System verstanden [2, 13].

Dieser umfassenden Neuerung und Intensivierung gingen andere Änderungen, die das Pharmakovigilanz-System bereits verbessern sollten, voran. So führte die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bereits im November 2005 den sogenannten *Risk Management Plan* (RMP) als ein verbindlich vorzulegendes Dokument des zentralen Zulassungsantrags für viele Humanarzneimittel, vor allem die mit einem neuen Wirkstoff, ein. Auf Verlangen der Behörde konnte dieses Dokument auch für Altprodukte eingefordert werden [14]. Diese Vorlage wurde im Jahr 2012 durch die oben genannte Durchführungsverordnung EU Nr. 520/2012 verbindlich für alle neuen Arzneimittel, inklusive Generika [3, 9].

Wird ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff aufgrund eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses zugelassen, sind in der Regel die bisher gesammelten Erfahrungen mit diesem Produkt begrenzt, da die Zulassungsstudien unter sehr kontrollierten Bedingungen in meist nur einer Indikation und einem kleinen Patientenkollektiv über eine begrenzte Zeitspanne hinweg durchgeführt wurden [3, 14]. Daher sind zum Zeitpunkt der Zulassung die Informationen zur Arzneimittelsicherheit limitiert [3, 14].

Empirisch weiß man, dass sich nach der Zulassung und dem damit verbundenen Inverkehrbringen des Arzneimittels das Sicherheitsprofil noch ändert, da z. B. seltene oder sehr seltene Nebenwirkungen, Wechselwirkungen oder andere Risiken, wie z. B. der nicht bestimmungsgemäße Gebrauch (*off-label use*) oder Anwendungsfehler erst dann auftreten [3, 15]. Teilweise traten schon so drastische Nebenwirkungen bzw. Risiken nach dem Inverkehrbringen auf, dass Arzneimittel sogar vom Markt genommen werden mussten. Beispiele dafür sind der Cholesterin-Senker Lipobay (Cerivastatin), der Appetitzügler Acomplia (Rimonabant) und das Schmerzmittel Vioxx (Rofecoxib) [16].

Hier setzt u. a. der **RMP** an. Der RMP beschreibt das Risiko-Management-System (RMS) des pharmazeutischen Unternehmers und soll u. a. der Behörde darstellen, wie mit bekannten aber auch mit neu auftretenden Risiken umgegangen werden soll [14].

Was genau ist ein RMS? Die EMA versteht unter einem RMS Folgendes: „A *risk management system is defined (...) as a set of pharmacovigilance activities and interventions designed to identify, characterise, prevent or minimise risks relating to medicinal products, and the assessment of the effectiveness of those interventions.*“ [14]

Erfahrungsgemäß ist das Risiko-Management eines Arzneimittels während seines Lebenszyklus ein fortlaufender Prozess, der kontinuierlich aufgrund der aktuellen Datenlage adaptiert wird, wobei das Nutzen-Risiko-Verhältnis stets positiv und ausgewogen sein sollte und möglichst geringe Risiken für den Patienten birgt [14]. Daher umfasst die zentrale Aufgabe der Pharmakovigilanz die kontinuierliche Risikoerkennung, Risikoanalyse, Risikobewertung (= Signalerkennung) und, falls nötig, die Risikominimierung, um ggf. schnellstmöglich identifizierte Risiken zu vermindern, in dem geeignete Maßnahmen eingeleitet werden [2, 17].

Handelt es sich hierbei um ein bisher unbekanntes oder unvollständig beschriebenes Risiko, das zu einer Änderung des RMS führt, so muss der EU-RMP dementsprechend aktualisiert und der Behörde vorgelegt werden [18].

1.2 Aufbau des Risiko-Management-Plans in Europa

Bei der Einführung im Jahr 2005 bestand der EU-RMP aus zwei Teilen. Im ersten Teil beschreibt der pharmazeutische Unternehmer zum einen die *safety specification* seines Produktes, die eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofil des Arzneimittels ist und zum anderen den auf der *safety specification* basierenden Pharmakovigilanz-Plan (*pharmacovigilance plan*) [14]. In diesem Plan wird zu jedem Sicherheitsbedenken (*safety concern*) die geplante Routineaktivität oder, falls nötig, die zusätzliche Pharmakovigilanzaktivität beschrieben. Wobei unter einem Sicherheitsbedenken ein wichtiges identifiziertes oder potentiell Risiko, oder das Fehlen von wichtigen Informationen verstanden wird [14].

Der zweite Teil konzentriert sich auf die Bewertung der im Pharmakovigilanz-Plan beschriebenen geplanten risikominimierenden Aktivitäten (*risk minimization activities*) [14]. Wird hier geschlussfolgert, dass die Routinemaßnahmen bei dem momentanen Sicherheitsprofil des Arzneimittels ausreichend sind, so muss in diesem Teil kein RMP inkludiert werden [14]. Sind zusätzliche risikominimierende Maßnahmen (*additional risk minimization measures*) nötig, so soll der RMP die routinemäßigen und die zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen vollumfänglich beschreiben [14]. Außerdem sollen im RMP Angaben gemacht werden, wie die Effektivität der geplanten Maßnahme gemessen werden soll [14].

Durch die Einführung des EU-Pharmapakets 2010 und den damit verbundenen GVP-Modulen haben sich die Vorgaben an den EU-RMP geändert, so ist z. B. der EU-RMP mittlerweile granulärer und besteht aus sieben Hauptteilen (I-VII), wobei nun im Teil V die *risk minimisation measures* beschrieben werden [19].

1.2.1 Risikominimierende Maßnahmen

Wie bereits erwähnt werden risikominimierende Maßnahmen in routinemäßige und zusätzliche risikominimierende Maßnahmen unterteilt. Diese Maßnahmen zielen generell darauf ab, durch Informationen und Schulung das Risiko zu vermindern und/oder den Gebrauch der Arzneimittels zu kontrollieren [14].

Routinemäßige risikominimierende Maßnahmen sind generelle Maßnahmen, die für jedes Arzneimittel gelten und sich auf Fach- und Gebrauchsinformation (FI/GI), die Kennzeichnung der Verpackung, die Packungsgröße(n) und/oder den Abgabestatus/Rechtsstatus (*legal status*) des Arzneimittels beziehen können [20]. Im Folgenden werden ein paar Beispiele aufgeführt, um diese Maßnahmen zu verdeutlichen.

Die Aufnahme von bisher noch nicht identifizierten Nebenwirkungen oder neuen Warnhinweisen oder Kontraindikationen in die Gebrauchs- und Fachinformation ist eine Routine-Maßnahme, damit der Arzt und/oder Patient immer aufgrund des neusten Wissenstandes eine Therapieentscheidung treffen kann/können [20].

Ist nur eine kleine Packungsgröße eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels zugelassen, so muss der Patient regelmäßig zum Arzt kommen, um ein neues Rezept zu erhalten, dadurch kann u. U. ein regelmäßiges Monitoring oder eine Kontrolle (z. B. Schwangerschaftstest) des Patienten sichergestellt werden [20].

Hat ein Arzneimittel einen bestimmten Abgabestatus, so müssen gewisse Bedingungen erfüllt sein, bevor der Patient das Arzneimittel nehmen bzw. anwenden kann. Beispielsweise wird hier unterschieden, ob ein Arzneimittel verschreibungspflichtig ist, ob es nur durch gewisse Fachärzte verschrieben werden kann, oder ob auch der Ort (Arztpraxis, Krankenhaus) der Arzneimittelgabe vorgeschrieben wird [20].

Im Gegensatz zu den routinemäßigen risikominimierenden Maßnahmen, treffen **zusätzliche risikominimierende Maßnahmen** nur auf manche Arzneimittel zu, da sie nur nach sorgfältiger Abwägung des pharmazeutischen Unternehmers in Betracht gezogen werden sollten und eine Notwendigkeit dafür nicht auszuschließen ist [14].

Das GVP-Modul XVI unterscheidet hier drei Arten:

1. Schulungsprogramme/Schulungsmaterial (*Educational Material*, EdM):
Zusätzliche Schulungsmaterialien sind ergänzend zur Fach- und Gebrauchsinformation zu sehen und haben zum Ziel den Arzt oder Patienten über ein bestimmtes Risiko aufzuklären [21].
2. Zugangskontrollierte Programme:
Hierunter versteht man die Verordnung oder Abgabe des Arzneimittels unter besonderen Voraussetzungen, die z. B. eine Patienteneinwilligung erfordern, bestimmte Untersuchungen/Tests des Patienten gewährleisten, eine Patiententeilnahme am Register zum Sammeln von Daten voraussetzen oder eine Abgabe des Arzneimittels nur über registrierte Apotheken vorsieht.
3. Andere risikominimierende Maßnahmen:
Diese können ein kontrolliertes Abgabe- bzw. Distributionssystem, ein Schwangerschaftspräventionsprogramm bei einem teratogenem Risiko oder eine Risikokommunikation in Form der direkten Kommunikation, bzw. in Deutschland des Rote-Hand-Briefes, an die Ärzte sein (*Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC) [21].

Die zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen können mit den routinemäßigen risikominimierenden Maßnahmen kombiniert werden, um evtl. das Risiko effizienter zu vermindern bzw. zu verhindern [21]. Welche Maßnahme bei einem Risiko anzuwenden ist, ist von Fall zu Fall unterschiedlich, daher gibt es hierfür keinen „Goldstandard“ [22]. Des Weiteren unterscheiden sich die zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen sehr, aufgrund vieler Faktoren, die zu berücksichtigen sind, wie z. B. die Art und Komplexität des Risikos, die Verteilungsart, die beabsichtigte Zielgruppe, der Zeitpunkt der Verteilung (vor bzw. während der Therapie), etc. [21]

1.3 Beauflagtes Schulungsmaterial in Europa

Mit ca. 97% ist beauflagtes Schulungsmaterial die am häufigsten gewählte Vorkehrung des pharmazeutischen Unternehmers aus den zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen [16, 23], da es eine effiziente Kommunikation über die Risiken und damit die Erhöhung der Wachsamkeit und des Verständnisses der Zielgruppen, meist Ärzte und/oder Patienten, darstellt. Im Vergleich zu den anderen zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen ist beauflagtes Schulungsmaterial relativ einfach umzusetzen, obschon es einen erheblichen (Zeit-)Aufwand für den Zulassungsinhaber darstellt [23].

Vorwiegend wird Schulungsmaterial eingesetzt, um z. B. den Arzt über die sorgfältige (altersgerechte) Auswahl der Patientengruppe aufgrund bestimmter Kontraindikationen hinzuweisen. Oder der Arzt soll über einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch (*Off-Label use*), eine bestimmte (schwere) Nebenwirkung und deren Handhabung oder ein besonderes Monitoring vor und während der Behandlung informiert werden [21].

Im Rahmen des Schwangerschaftspräventionsprogramms können Schulungsmaterialien unterstützen, den Arzt und Patient, ggf. auch den Lebenspartner, umfassend auf die Teratogenität des Wirkstoffes und auf das Schwangerschaftspräventionsprogramm hinzuweisen, damit eine Schwangerschaft so gut wie möglich verhindert wird. Oft informieren diese Unterlagen auch darüber, was zu tun ist, falls doch eine Schwangerschaft eintritt, z. B. bei den Mavenclad-Informationsbroschüren für Arzt und Patient [24, 25].

Besteht evtl. die Gefahr eines Medikationsfehlers aufgrund eines Verwechslungsrisikos durch die Einführung einer neuen Wirkstärke, so können Schulungsmaterialien helfen, den Arzt und Patient rechtzeitig darüber zu informieren.

Seit **wann** gibt es dieses Schulungsmaterial? Seit der verbindlichen Einführung des EU-RMP in 2005 kann beauftragtes Schulungsmaterial ein Bestandteil der Zulassung sein, falls es als zusätzliche risikominimierende Maßnahme vorgesehen ist [26].

Bei der Zulassung werden die Kernelemente seit Juli 2012 unter Beteiligung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmakovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) der EMA unter Beteiligung des Ausschusses für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) oder der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren für Humanarzneimittel (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human*, CMDh) abgestimmt [27]. Bei zentral zugelassenen Arzneimitteln sind diese Kernelemente auf den Internetseiten der EMA im Anhang II.D der Produktinformation (PI) oder der Zusammenfassung des öffentlichen europäischen Bewertungsberichts (*European Public Assessment Report*, EPAR (Abschnitt 2.8)) einsehbar. Bei bereits veröffentlichten *RMP Summaries* können sie ebenfalls dort eingesehen werden.

Erhält ein Arzneimittel die Auflage zum beauftragten Schulungsmaterial im Rahmen der Zulassung oder nach einem Schiedsverfahren, so muss der Entwurf des Schulungsmaterials mit dem Kommunikationsplan und der Angabe zum Verteilerkreis vom pharmazeutischen Unternehmer der nationalen Behörde zu

Genehmigung vorgelegt werden. Die Abstimmung zwischen Behörde und pharmazeutischen Unternehmer kann einige Zeit in Anspruch nehmen [27, 28]. Das Arzneimittel darf erst in den Markt gebracht werden, wenn die Schulungsmaterialien der Zielgruppen zur Verfügung gestellt wurden [26]. Bei jeder Änderung des Materials, beispielsweise durch eine RMP-Aktualisierung, muss erneut eine nationale Genehmigung eingeholt werden.

1.3.1 Komponenten des beauflagten Schulungsmaterials

Schulungsmaterialien können Print-, Audio- und/oder Videomaterialien sein, oder auch eine persönliche Schulung vor Ort oder im Internet [21], wobei die Printmaterialien wohl die gängigsten sind.

Die Komponenten des beauflagten Schulungsmaterials sind sehr vielfältig, da sie speziell auf das zu minimierende bzw. zu vermeidende Risiko abgestimmt werden [21]. Beispiele hierfür können sein:

- Informationsbroschüren für Ärzte oder andere Angehörige der Heilberufe (Apotheker, medizinisches Fachpersonal)
- Informationsbroschüren für Patienten, Angehörige oder Pfleger
- Patientenpässe, Notfallkarten (*patient alert card*), Erinnerungskarten
- Checklisten für Ärzte oder Patienten
- Elektronische Schulungsmaterialien (Audio- oder Videomaterialien)
- Präsenz-Schulungen/Online-Seminare
- Poster [21, 29]

Oft setzt sich das Schulungsmaterial aus mehreren Bestandteilen, die als Paket an den Arzt geschickt werden, zusammen. Dieses Paket enthält auch häufig die aktuelle Fachinformation und die Materialien, die an den Patienten vor bzw. zu Behandlungsbeginn ausgehändigt werden sollen, wie beispielsweise den Patientenpass und die Patienteninformationsbroschüre.

Auch die risikominimierenden Maßnahmen der Patientenpässe sind oft unterschiedlicher Art, bedingt durch die Einnahme bzw. Anwendung des Arzneimittels: Manche Patientenpässe weisen auf seltene lebensgefährliche Nebenwirkungen hin [30]. Andere erinnern an regelmäßige Laborkontrollen, z. B. Kontrolltermine zur Blutabnahmen, oder sie sollen dem Patienten beim Einhalten des Einnahmeschemas helfen [31].

1.3.2 Die „Blaue Hand“ in Deutschland

Das „Blaue Hand“-Logo wurde am 1. Dezember 2016 in Deutschland eingeführt und stellt somit eine nationale Besonderheit dar. Die „Blaue Hand“ ist dem Logo der „Roten Hand“ angelehnt und soll auf den einzelnen Bestandteilen des

beauftragten Schulungsmaterials prominent aufgebracht werden; beim postalischen Versand auch auf dem Briefumschlag. Dies soll dem Arzt eine leichte Identifizierung des Schulungsmaterials ermöglichen, um eine irrtümliche Entsorgung aufgrund einer Verwechslung mit Werbematerialien vorzubeugen, was in der Vergangenheit schon vorkam und dadurch der Arzt über eine neue Wirkstärke nicht zeitnah aufgeklärt wurde, was zu einer Überdosierung führte [28, 32].

2. Methoden

2.1 Auswertung der Produktinformationen bzgl. Schulungsmaterial

Eine elektronische Liste der zentral zugelassenen Arzneimittel wurde auf der unten referenzierten Internetseite¹ der EMA am 14.04.2017 heruntergeladen. Für jedes in der Liste aufgeführte Arzneimittel wurde im Anhang II Abschnitt D² zu „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“, Unterabschnitt „Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung“ der aktuellen bzw. zuletzt hinterlegten Produktinformation, die auf den Internetseiten der EMA oder im Gemeinschaftsregister (*community register*) für Arzneimittel der Europäischen Kommission³ öffentlich zugänglich sind, überprüft, ob als zusätzliche Maßnahme der Risikominimierung Schulungsmaterial beauftragt wurde.

Aus 1.171 Produktinformationen konnten 239 Arzneimittel identifiziert werden, die beauftragtes Schulungsmaterial haben bzw. hatten (Stand 14.04.2017). Hatte ein Arzneimittel schon mehrere Versionen der Produktinformation, wurden vorherige Versionen, die im Gemeinschaftsregister für Arzneimittel der Europäischen Kommission³ heruntergeladen werden können, in Bezug auf beauftragtes Schulungsmaterial im Anhang II.D² überprüft, um festzustellen, seit wann das zentral zugelassene Arzneimittel beauftragt wurde.

Aus den öffentlichen Informationen des Gemeinschaftsregisters für Arzneimittel der Europäischen Kommission³ wurde auf der Internetseite zu

¹

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&startLetter=View+all&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics

² Bei älteren Zulassungen ist die Information zu „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ oft noch in II.B oder II.C aufgeführt. Den Unterabschnitt „Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung“ gibt es dort noch nicht. Der Anhang IV „Anhang zur Verwendung durch die Mitgliedsstaaten“ führt hier nochmal die „Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels“ auf, die bei den neueren Zulassungen im Abschnitt II.D unter dem Unterabschnitt „Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung“ zu finden sind.

³ http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/brand_full.htm

dem jeweiligen Arzneimittelnamen auch überprüft, ob als Verfahren auch *Referral*-Verfahren aufgeführt wurden. Hierzu wurde notiert, in welchem Jahr das Schiedsverfahren (*Referral*) gestartet wurde. Bei Arzneimitteln, bei denen die Genehmigung für das Inverkehrbringen zurückgenommen oder ausgesetzt wurde, wurde ebenso das Jahr der Rücknahme oder Aussetzung vermerkt.

Für die Auswertung wurde die elektronische (Excel-)Liste mit diesen Informationen ergänzt (Auszug davon s. Anhang 7.2).

2.2 Fragebögen für Ärzte, Behördenvertreter und Mitarbeiter der pharmazeutischen Industrie

Im Rahmen dieser Masterarbeit sollten einige Ärzte, Behördenvertreter und Mitarbeiter der pharmazeutischen Industrie zu beauftragtem Schulungsmaterial befragt werden. Hierzu wurde für jede Zielgruppe ein Fragebogen entworfen, der im Anhang 7.3 hinterlegt ist. Die Fragebögen wurden so konzipiert, dass die Befragten anonym bleiben können, daher sind die beantworteten Bögen nicht dieser Arbeit angefügt.

3. Ergebnisse

3.1 Anteile der Zulassungsarten der Arzneimittel/Wirkstoffe mit beauftragtem Schulungsmaterial in Deutschland

Im Rahmen dieser Arbeit wurden u. a. gewisse Fragestellungen zu behördlich genehmigtem und beauftragtem Schulungsmaterial seit Einführung erörtert. Die erste Fragestellung befasste sich damit, wie hoch der Anteil von Schulungsmaterial unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsverfahrens in Deutschland ist.

Um diese Frage zu beantworten, wurde die „Liste der Wirkstoffe/Arzneimittel, für die Schulungsmaterial angeordnet wurde“ (s. Anhang 7.1) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit Stand April 2017 diesbezüglich ausgewertet. Demnach war das BfArM im April 2017 für mind. 169 Wirkstoffe bzw. Arzneimittel, die beauftragtes Schulungsmaterial in Deutschland hatten, zuständig. In der Tabelle wird oft bei den Handelsnamen der Zusatz „und weitere“ aufgeführt. In der Auswertung wurden solche Einträge dann nur 1x gezählt, daher sind es mindestens so viele Arzneimittel. Eine deutschlandweite Aussage kann leider nicht getroffen werden, da es eine entsprechende Liste des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) nicht gibt, auch nicht intern beim PEI. Dies wurde mir nach Anfrage vom PEI schriftlich bestätigt.

Von diesen 169 Wirkstoffen/Arzneimitteln, sind mind. 132 über ein zentrales Verfahren (*centralised procedure*, CP) der EMA, mind. 17 durch ein rein nationales Verfahren (NP) beim BfArM und mind. 25 durch ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung/dezentrales Verfahren (*Mutual recognition procedure/Decentralized procedure*, MRP/DCP) von der CMDh zugelassen worden. Dies zeigt eindeutig, dass hauptsächlich Arzneimittel, die im zentralen Verfahren zugelassen wurden, behördlich genehmigtes und beauftragtes Schulungsmaterial haben.

Ein harmonisiertes Schulungsmaterial hatten 19 wirkstoff-, darreichungsform- und indikationsgleiche Arzneimittel, wovon vier (4) über MRP⁴, acht (8) national⁴ und acht (8) zentral zugelassen wurden.

⁴ Ein Wirkstoff wurde über MRP und NP zugelassen.

3.2 Anzahl der Arzneimittel mit Schulungsmaterial in Europa

Die Analyse im vorherigen Abschnitt verdeutlicht, dass vor allem Arzneimittel, die dem zentralen Zulassungsverfahren unterliegen, Schulungsmaterial als Auflage bekommen. Doch wie hoch ist der tatsächliche Anteil von Arzneimittelzulassungen mit behördlich genehmigtem und beauftragtem Schulungsmaterial? Eine Liste über die zentral zugelassenen Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial ist auf den Webseiten der EMA nicht hinterlegt und wird intern bei der EMA auch nicht geführt, ebenso ist es auch nicht möglich, intern eine solche Liste aus den Systemen zu generieren. Dies wurde mir per E-Mail von Seiten der EMA im Februar 2017 bestätigt. Daher wurde am 14.04.2017 eine Liste der von der EMA bisher evaluierten Arzneimittel von der Webseite der EMA heruntergeladen. Für jedes bisher zugelassene Arzneimittel wurde anhand der ebenfalls auf den EMA- oder EC-Webseiten zuletzt hinterlegten Produktinformation geprüft, ob es als zusätzlich risikominimierende Maßnahme Schulungsmaterial als Auflage hat bzw. hatte. Die Anhänge der Produktinformationen dieser Arzneimittel wurden auch für weitere Fragestellungen analysiert. Aufgrund dieser Vorgehensweise berücksichtigt die Auswertung keine Arzneimittel, die zuvor in ihrem Lebenszyklus beauftragtes Schulungsmaterial hatten, und bei denen diese Auflage mittlerweile erloschen ist, da immer das zuletzt hinterlegte Dokument durchgesehen wurde. Bei über 1.100 Produkten hätte dies den Rahmen der Auswertung gesprengt. Hatte ein Arzneimittel in der aktuellen PI im Anhang II.D zusätzliches Schulungsmaterial, so wurde auch analysiert, seit wann das Produkt diese Auflage schon hat. Daher stammen die im Folgenden beschriebenen Aussagen ‚mit der Zulassung‘ oder ‚später‘. Alle analytischen Aussagen müssen daher in Bezug auf den Stichtag bzw. die zuletzt hinterlegte PI gesehen werden.

Diese Analyse zeigte, dass es seit 2006 zentral zugelassene Arzneimittel gibt, die mit der Erteilung der Zulassung behördlich genehmigtes und beauftragtes Schulungsmaterial als Teil der Zulassungen hatten bzw. haben.⁵ Von diesen ersten sechs Arzneimitteln - Macugen, Exubera, Ionsys, Thelin, Exjade und Tysabri - sind heute noch drei im Markt (Macugen, Exjade und Tysabri) und ihr Schulungsmaterial ist immer noch ein Bestandteil der Zulassungen.

Bis zum 14.04.2017 wurden durch die EMA insgesamt 1.139 Arzneimittel zugelassen und bei 33 wurde die Zulassung versagt. 239 von den 1.139 Produkten hatten am 14.04.2017 gemäß Anhang II.D der PI beauftragtes

⁵ Die Verpflichtung der Vorlage eines RMPs mit dem Zulassungsantrag gab es ab November 2005, in dem erstmals, falls nötig, die zusätzlichen Maßnahmen zu Risikominimierung eines Wirkstoffes aufgeführt wurden.

3.2 Anzahl der Arzneimittel mit Schulungsmaterial in Europa

Schulungsmaterial (s. Anhang 7.2), wovon 191 Originatorprodukte und 48 Nachahmer waren (41 Generika, 7 *Biosimilars*). Dies entspricht einem Prozentsatz von 21%.

172 der 239 erhielten die Auflage direkt mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen und 67 erst nach der Zulassung. 39 der später beauftragten Arzneimittel waren vor 2006 (1995-2005) zugelassen worden, also bevor Schulungsmaterial als zusätzliches Instrument der Risikominimierung im Anhang II.D der PI gelistet wurde. Am 14.04.2017 hatten 28 Arzneimittel, die nach 2005 zugelassen wurden, die Auflage erst nachträglich erhalten (s. Tabelle 3.1, Anhang 7.2).

Tabelle 3.1 – Überblick der zentralen Neuzulassungen mit EdM (Stand 14.04.2017)

| Jahr der Zulassung | Neuzulassungen (gesamt) | Zulassungen mit beauftragtem Schulungsmaterial | | Rücknahmen (gesamt) |
|-----------------------|-------------------------|--|----------------------|---------------------|
| | | mit Zulassungserteilung | nachträglich (≥2006) | |
| 1995-2005 | 315 | - | 39 | 37 |
| 2006-2017 (14. April) | 824 | 172 | 28 | 135 (23 mit EdM) |
| Gesamt | 1.139 | 172 | 67 | 172 |

30 der 239 zentral zugelassenen Produkte hatten nach der Zulassung mindestens ein Schiedsverfahren, darunter befanden sich 29 Originatoren und ein Generikum (Fentanyl). Bei zwei (2) Produkten (Fentanyl, Pandemix) war am 14.04.2017 die Zulassung bereits zurückgenommen worden, bei zwei (2) ruhte sie (Maci, Inductos) und 26 hatten noch eine „aktive“ Marktzulassung. Zehn (10) der 26 Produkte hatten bereits mit der Zulassung beauftragtes Schulungsmaterial. Sechs (6) Arzneimittel erhielten die Auflage erst nach der Zulassung, wovon neun (9) Produkte die Auflage während des Schiedsverfahren erhielten, ein (1) Produkt hatte sie bereits vorher und sechs (6) bekamen das beauftragte Schulungsmaterial erst im Anschluss des *Referral*-Verfahrens, aber davon unabhängig. Die vier (4) nicht mehr im Markt befindlichen Produkte hatten bereits mit der Zulassung oder bevor das Schiedsverfahren initiiert wurde ihr beauftragtes Schulungsmaterial (s. Anhang 7.2).

Demnach hatten neun (9) der 30 Arzneimittel als Konsequenz eines Schiedsverfahrens die Erstellung von Schulungsmaterial als zusätzliche Maßnahme der Risikominimierung.

Seit der Einführung des beauftragten Schulungsmaterials gibt es kein Jahr in dem dieses Werkzeug der zusätzlichen Risikominimierung nicht in Anspruch genommen wurde, wobei der prozentuale Anteil dieser Auflage von Jahr zu Jahr

3. Ergebnisse

schwankt. Im Jahr 2008 lag bisher der niedrigste prozentuale Anteil vor mit 9,1% und der höchste in den ersten Monaten von 2017 (bis einschließl. 14.04.2017) mit 33,3% (s. Abbildung 3.1, A). Die grafische Darstellung der prozentualen Anteile der zentralen Neuzulassungen mit Schulungsmaterialien von 2006 bis April 2017 zeigen einen steigenden Trend (s. Abbildung 3.1, A), demnach wird seit 2006 diese Auflage mittlerweile doppelt so oft eingesetzt. Der tatsächliche Anteil liegt noch höher, falls die Produkte noch berücksichtigt werden würden, die während ihres Lebenszyklus vor dem Stichtag einmal Schulungsmaterial hatten. Abbildung 3.1, B zeigt die entsprechenden absoluten Zahlen der Anteile über die Jahre.

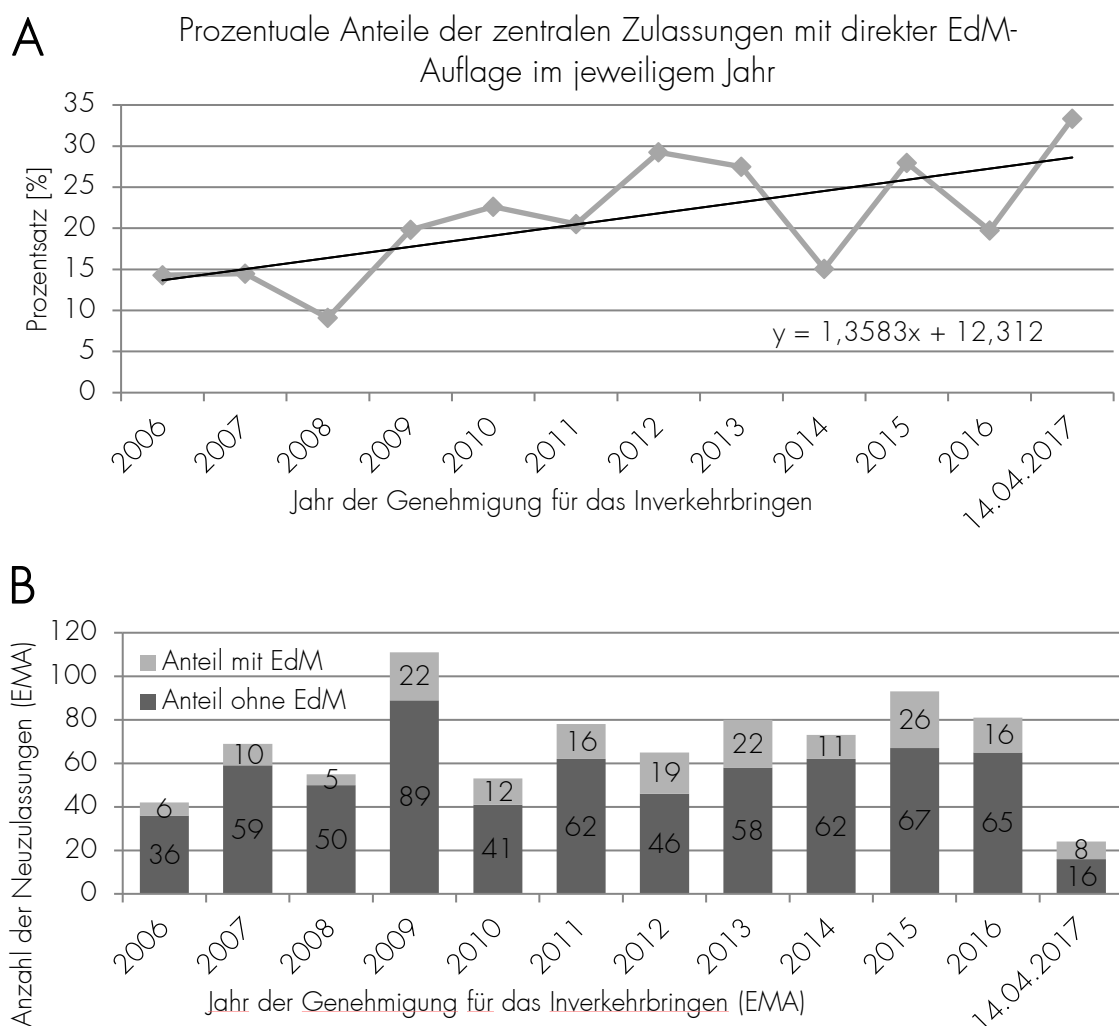


Abbildung 3.1 – Übersicht über zentrale Zulassungen mit beauftragtem Schulungsmaterial im jeweiligen Zulassungsjahr seit 2006 (Stand 14.04.2017) (A) Grafische Darstellung der prozentualen Anteile der zentralen Neuzulassungen mit beauftragtem Schulungsmaterial im jeweiligen Jahr der Zulassung. **(B)** Anzahl der zentralen Neuzulassungen mit bzw. ohne beauftragtes Schulungsmaterial im jeweiligen Jahr der Zulassung. Beachte: Im Jahr 2009 wurden 21 Arzneimittel direkt mit Schulungsmaterial

3.2 Anzahl der Arzneimittel mit Schulungsmaterial in Europa

zugelassen, 1 Arzneimittel mit Marktzulassung in 2009 erhielt noch in diesem Jahr die EdM-Auflage, daher ist n= 22.

Die vorherigen Angaben bilden nicht die Rücknahmen von zentral zugelassenen Arzneimitteln seit 1995 ab, sondern beziehen sich nur auf das jeweilige konkrete Jahr. Daher wurde eine weitere Analyse durchgeführt, die die Produktrücknahmen berücksichtigte. Tabelle 3.2 zeigt die Rücknahmen der Zulassungen mit und ohne beauftragtes Schulungsmaterial über die Jahre, hier wurde wie auch zuvor die zuletzt hinterlegte PI als Basis der Auswertung genommen.

Tabelle 3.2 – Rücknahmen der zentralen Zulassungen mit und ohne EdM im jeweiligen Jahr (Stand 14.04.2017)

| Jahr | Rücknahmen | | Zulassungsjahre der CP mit EdM |
|---------------|------------|------------|--------------------------------|
| | Gesamt | EdM-Anteil | |
| 1995-2005 | 37 | 0 | – |
| 2006 | 8 | 0 | – |
| 2007 | 2 | 1 | – |
| 2008 | 13 | 0 | 2006 |
| 2009 | 11 | 0 | – |
| 2010 | 7 | 2 | – |
| 2011 | 12 | 4 | 2x 2006 |
| 2012 | 23 | 1 | 2001, 2004, 2x 2009 |
| 2013 | 13 | 5 | 2012 |
| 2014 | 18 | 5 | 2x 2011, 2x2012, 2014 |
| 2015 | 16 | 5 | 2008, 2014, 2012, 2013, 2015 |
| 2016 | 11 | 0 | 3x 2009, 2011, 2013 |
| 2017 | 1 | 0 | |
| Gesamt | 172 | 23 | |

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bis zum 14.04.2017 von den insgesamt 1.139 zentralen Zulassungen 172 Zulassungen zurückgenommen wurden (s. Tabelle 3.1; Abbildung 3.2, B; Tabelle 3.2), wovon 23 (inkl. 7 Generika) beauftragtes Schulungsmaterialien bei der Rücknahme hatten. Werden diese Rücknahmen berücksichtigt, dann hatten **am 14.04.2017 22,3% (216 von 967) der zentralen Zulassungen beauftragtes Schulungsmaterial** (s. Abbildung 3.2, A). Auch hier zeigt, wie zu erwarten, die grafische Darstellung deutlich, dass seit 2006 der prozentuale Anteil stetig steigt von 1,9% (6 aus 312) in 2006 auf 14,4% (91 aus 633) in 2011 bis auf 22,3% zum 14.04.2017 (s. Abbildung 3.2, A). D.h., seit 2006 werden tendenziell immer mehr Zulassungen bereits mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit Schulungsmaterial beauftragt, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Zulassung zu haben (s. Abbildung 3.2, B).

3. Ergebnisse

Wie bereits erwähnt haben seit 2006 die ersten Zulassungen mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen Schulungsmaterial als Auflage (s. Abbildung 3.2, B). Aber auch bereits bestehende Zulassungen können es retrospektiv noch als risikominimierende Maßnahme beauftragt bekommen, um das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin aufrecht zu erhalten. Dies ist seit 2007 der Fall (s. Abbildung 3.2, B). Von den 239 zentralen Zulassungen, die beauftragtes Schulungsmaterial als Bestandteil der Zulassungen haben, hatten es bereits 172 mit der Zulassungserteilung und 67 bekamen es erst später (s. Abbildung 3.2, B).

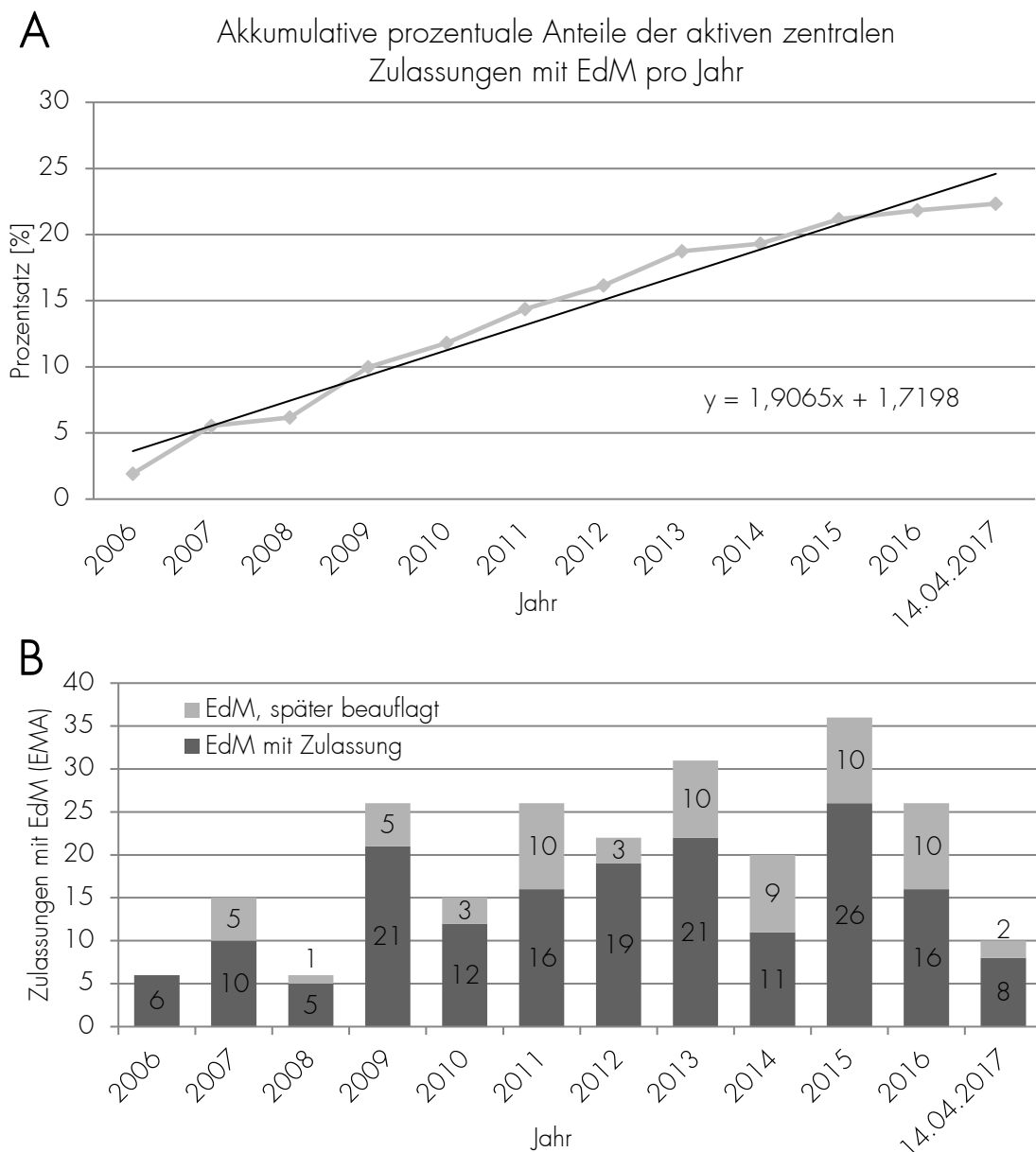


Abbildung 3.2 – Überblick der zentralen Zulassungen mit beauftragtem Schulungsmaterial von 2006 – April 2017 (Stand 14.04.2017). Hier wurden sämtliche Zulassungen mit Schulungsmaterial, also die, die direkt mit der Genehmigung für das

3.2 Anzahl der Arzneimittel mit Schulungsmaterial in Europa

Inverkehrbringen (n=172) oder erst nach der Zulassung behördlich beauftragtes Schulungsmaterial (n=67) bekamen, berücksichtigt. **(A)** Seit 2006 nimmt der (prozentuale) Anteil der zentralen Zulassungen mit beauftragtem Schulungsmaterial kontinuierlich zu. In die Berechnung des Grafen wurden die Anteile von Arzneimittel mit Schulungsmaterial-Auflage von Jahr zu Jahr aufaddiert (akkumuliert) und Produkt-Rücknahmen im jeweiligen Jahr wurden subtrahiert. **(B)** Übersicht über die Anzahl der zentralen Zulassungen, die entweder mit Erteilung der Zulassung oder erst später beauftragtes Schulungsmaterial als risikominimierende Maßnahme in dem aufgeführten Jahr als Auflage bekamen.

Die folgende Abbildung zeigt die detaillierte Zusammensetzung von Zulassungen mit Angabe des jeweiligen Zulassungsjahres, die im angegebenen Jahr – also mit der Zulassungserteilung oder erst später – das risikominimierende Material als Auflage bekamen und es am 14.04.2017 noch hatten.

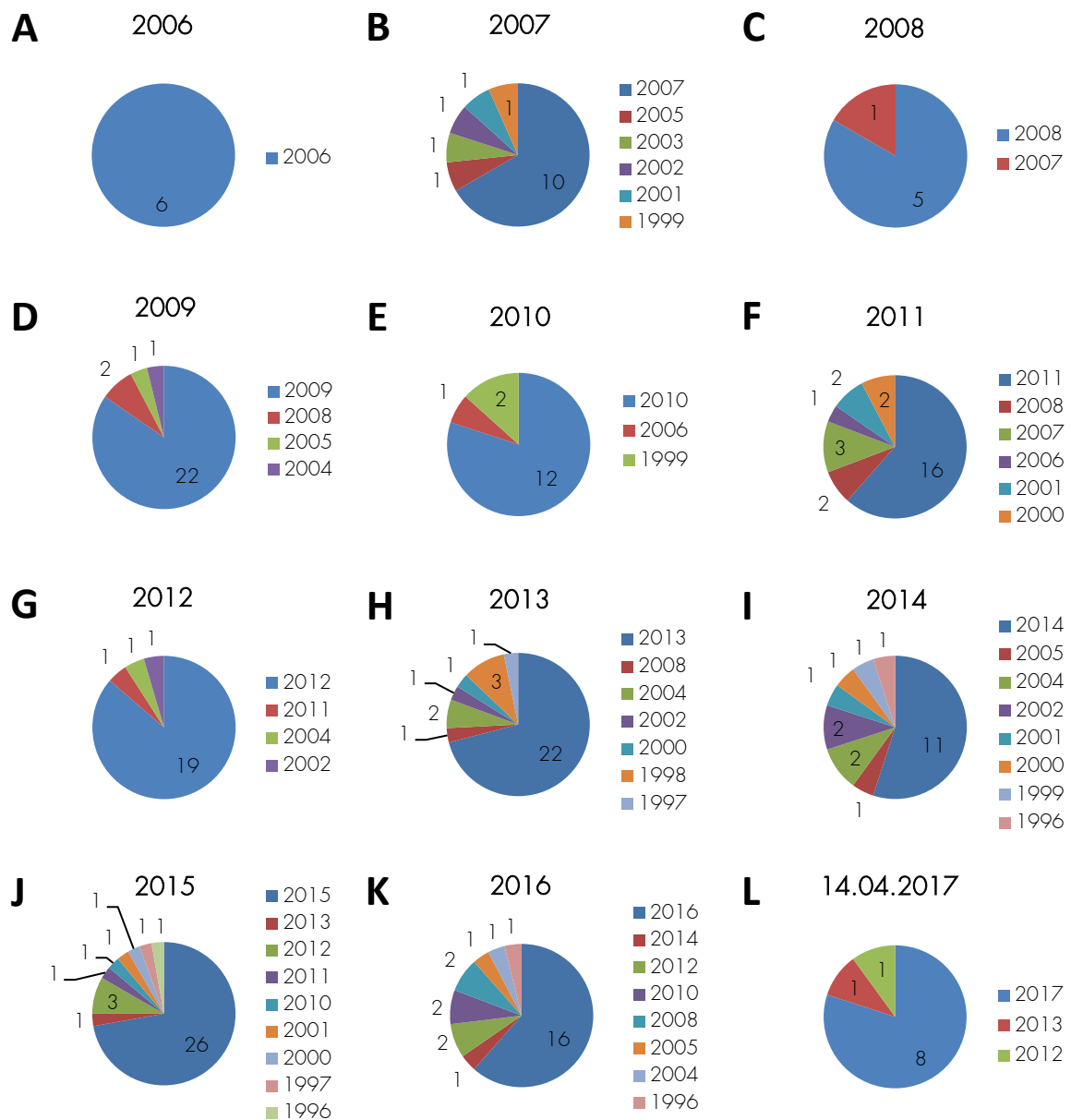


Abbildung 3.3 – Übersicht über die Anzahl von Zulassungen mit Angabe des jeweiligen Zulassungsjahres, die im aufgeführten Jahr Schulungsmaterialien als Auflage erhielten (Stand 14.04.2017). Beachte: 2009 wurden 21 zentrale Neuzulassungen direkt mit EdM zugelassen, 1 Produkt mit Marktzulassung in 2009 erhielt noch in diesem Jahr die EdM-Auflage, daher ist n= 22.

3.3 Zusammensetzung des Schulungsmaterials der zentralen Zulassungen

Beauftragtes Schulungsmaterial kann sich aus unterschiedlichen Bestandteilen zusammensetzen, die meist auch eine unterschiedliche Zielgruppe haben. Patienten, evtl. deren Betreuer oder die Eltern von behandelten Kindern erhalten oft einen Patientenpass und/oder eine Informationsbroschüre. Fast immer enthält der (Fach-)Arzt eine Informationsbroschüre, eher seltener der Apotheker bzw. die Krankenschwester/-pfleger/Pflegekraft. Schulungsmaterial kann u. a. noch durch beauftragte Demonstrationsgeräte (*devices*) ergänzt werden; diese werden von manchen pharmazeutischen Unternehmen auch ohne behördliche Auflage zur Verfügung gestellt, um z. B. dem Patienten die Möglichkeit zu geben, vor der ersten Administration mit dem eigentlichen Pen/Spritze die Handhabung des Gerätes zu üben.

Anhand der Angaben im Anhang II.D der jeweiligen Produktinformation des Arzneimittels können die Materialien, die das beauftragte Schulungsmaterial umfassen, entnommen werden und für alle beauftragten Produkte erhoben werden.

Durch die unterschiedlichen Materialien ergibt sich eine Vielzahl von Kombinationsmöglichkeiten, von denen einige in den nächsten Abschnitten beschrieben werden.

3.3.1 Der Patientenpass

Bei der Auswertung fiel auf, dass es für den Patientenpass in den jeweiligen Produktinformationen der Arzneimittel schon im Englischen unterschiedliche Namen gibt, wie z. B. *patient card*, *patient alert card*, *patient compliance card*, *patient reminder card*. Bei den Übersetzungen ins Deutsche kommen oft noch weitere Namensgebungen für diese Begriffe hinzu, obwohl sie eigentlich eine ähnliche risikominimierende Maßnahme beabsichtigen und oft auch den gleichen englischen Begriff haben. So wird z. B. *patient alert card* mit **Patientenausweis**, **Patienten-Alarmkarte** oder auch **Patientenkarte** ins Deutsche übersetzt.

Weitere Beispiele für unterschiedliche deutsche Übersetzungen sind: **Patientenpass** für *patient card* bei Benepali [33, 34] bzw. für *patient alert card* bei Humira [35, 36]; **Patientenkarte** für *patient alert card* bei Opdivo [37, 38], Enbrel [39, 40], Lifimior [41, 42] bzw. für *patient card* bei Zypadhera [43, 44];

Patientenausweis für *patient alert card* bei Pradaxa [45, 46] und Amgevita [47, 48]; **Patienten-Therapiekarte** für *patient compliance card* bei Farydak [31, 49]; **Patientenerinnerungskarte** (für Termine) für *patient reminder card* bei Exelon [50, 51] bzw. **Erinnerungskarte für Patienten/Betreuer** für *patient/carer reminder card* bei Ferriprox [52, 53] bis hin zu **Patienten-Alarmkarte** für *patient alert card* bei Jinarc [54, 55].

Auffällig ist auch, dass bei manchen Arzneimitteln im Anhang II.D der Produktinformation ein Name für den Patientenpass benutzt wird, der sich dann im restlichen Dokument nicht mehr finden lässt; z. B. bei Lifimor gibt Anhang II.D eine Patientenkarte (*patient alert card*) vor, die in der Packungsbeilage Patientenpass genannt wird [41, 42]. So auch bei Amgevita, die gemäß Annex II.D einen Patientenausweis (*patient alert card*) vorsieht, der in der Fach- und Gebrauchsinformation nur noch Patientenpass genannt wird [47, 48].

Bei manchen Produkten hat sich die Namensgebung des Patientenpasses im Laufe der Zeit mit der auferlegten Verpflichtung auch geändert, von z. B. Patientenerinnerungskarte (*patient reminder card*) zu Patientenkarte (*patient alert card*) bei Tracleer im Jahr 2013 [56-59], oder seit Februar 2017 bei Ilaris von Patienten-Warn-Karte (*patient alert card*) zu Patienten-Erinnerungskarte (*patient reminder card*) [60-63].

Eine einheitliche deutsche Namensgebung ist hierbei nicht zu erkennen, daher wurde im Folgenden als Synonym für all diese unterschiedlichen Begriffe der Begriff Patientenpass genommen.

Abhängig vom Umfang sollte der Patientenpass gemäß GVP-Modul XVI Rev 2, falls er wenig Inhalt hat und bestenfalls noch in die Geldbörse passt, ein Teil des Anhangs III sein, ansonsten, falls er eher umfangreich ist, nicht der Umverpackung beiliegen und ein separates Dokument des Schulungsmaterials darstellen, das dann mit der zuständigen nationalen Behörde abgestimmt wird [21].

Bei der Auswertung fiel auf, dass der Patientenpass Bestandteil des Anhangs III.A „Etikettierung“ der Produktinformation sein kann [64-66], oder auch, dies aber eher selten, dem Anhang III.B „Packungsbeilage“ angefügt wurde [45, 52]. Bei beiden Möglichkeiten liegt der Pass dem Arzneimittel in der Umverpackung bei und wird dem Patienten mit dem Arzneimittel ausgehändigt.

Eine weitere Möglichkeit ist, dass der verschreibende Arzt die Aufgabe hat, dem Patienten den Patientenpass mit der aktuellen Packungsbeilage im Rahmen der Aufklärung zu dem Arzneimittel auszuhändigen. Dies ist die gängigste Art, 73 der 98 (ca. 75%) Patientenpässe erreichen so den Patienten (s. Tabelle 3.3).

Hierbei ist der Text des Patientenpasses nicht bereits Bestandteil der Produktinformation, sondern wird zuvor mit der jeweiligen nationalen zuständigen Behörde abgestimmt.

Vor 2006 hatten wenige Arzneimittel mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen bereits einen Patientenpass im Anhang III.A der Produktinformation. Dies trifft auf die fünf Produkte: Humira [67], Kivexa [68], Tracleer [69], Trizivir [70] und Ziagen [71] zu, die erst nach 2006 Schulungsmaterial als Auflage erhielten. Im Jahr 2007 wurde bei Tracleer und Humira der Patientenpass dann explizit ein offizieller Bestandteil des Schulungsmaterials [72, 73]. Bei den drei Abacavir-haltigen Produkten, Kivexa, Trizivir und Ziagen, kam die Auflage zum Schulungsmaterial erst im Jahr 2013 bzw. 2014, wobei der Pass nicht explizit im Anhang II.D aufgeführt wird, sondern nur ein Bestandteil des Anhangs III.A der Etikettierung ist. Da weder eine Einsicht in den RMP noch in eine *RMP Summary* zu diesen Produkten möglich ist, wurden diese Karten trotzdem als eine zusätzliche risikominimierende Maßnahme eingestuft und dementsprechend ausgewertet [75-77].

Auch nach Zulassung bekamen Remicade im Jahr 2002 [78] und MabThera im Jahr 2009 [79] eine „Warnhinweiskarte“ bzw. einen „Patientenpass“ als Teil des Anhangs III.A der Produktinformation, die auch erst mit der späteren Schulungsmaterial-Auflage ein expliziter Bestandteil davon wurden [80, 81].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass 41% (98 von 239) der zentral zugelassenen Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial einen Patientenpass haben bzw. hatten. Vor 2006 hatten bereits fünf (5) Arzneimittel einen Patientenpass; wobei die Auflage des Schulungsmaterial erst später erfolgte. 63 der 269 zentralen Zulassungen hatten bereits mit dem Genehmigen für das Inverkehrbringen Schulungsmaterial, in dem der Patientenpass als ein Bestandteil zur Risikominimierung vorgesehen wurde. Zwei (2) Produkte bekamen den Patientenpass als Bestandteil des Schulungsmaterials erst vier Jahre später (Zoledronic Acid Hospira und Zoledronic Teva Pharma). Zwei Produkte erhielten im Laufe des *Life-Cycle-Managements* zuerst einen Patientenpass, der mit der späteren Auflage des Schulungsmaterials auch Bestandteil davon wurde. 26 der zentralen Zulassungen erhielten erst nach Marktzulassung Schulungsmaterial mit einem Patientenpass als Bestandteil. 23 der 98 Patientenpässe sind im Anhang III.A „Etikettierung“ der Produktinformation zu finden, zwei (2) im Anhang III.B nach der Packungsbeilage und 75 sind nicht Bestandteil der jeweiligen Produktinformation, sondern werden jeweils mit der zuständigen nationalen Behörde mit ggf. den anderen Materialien des beauftragten Schulungsmaterials abgestimmt (s. Tabelle 3.3).

3.3 Zusammensetzung des Schulungsmaterials der zentralen Zulassungen

Tabelle 3.3 – Übersicht wann der Patientenpass bei den zentralen Zulassungen Bestandteil des beauftragten Schulungsmaterials wurde und ob er im Anhang III der Produktinformation hinterlegt ist (LCM = Life Cycle Management).

| | mit Zulassungserteilung: | | später (während LCM): | | Patientenpass in der Produktinformation hinterlegt? | | |
|---------------|--------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|---|-----------------------------------|---------------------------|
| | ohne EdM-Auflage | mit EdM-Auflage | ohne EdM-Auflage | mit EdM-Auflage | Ja, Anhang III.A, Etikettierung | Ja, Anhang III.B, Packungsbeilage | Nein |
| Patientenpass | 5 ² | 65 ³ | 2 ⁴ | 26 ⁵ | 23 (~23%) | 2 ¹ (~2%) | 73 ⁶ (~75%) |
| Gesamt | 98 | | | | 98 | | |

- ¹ Bei Pradaxa & Ferriprox ist der Patientenpass am Ende der GI angehängt.
- ² Humira (Zul. 2003), Kivexa (Zul. 2004), Tracleer (Zul. 2002), Trizivir (Zul. 2000) und Ziagen (Zul. 1999) hatten mit Zulassungserteilung, die vor 2006 war, bereits einen Patientenpass, der mit der späteren EdM-Auflage Bestandteil davon wurde bzw. als Bestandteil davon angesehen wird (n=5).
- ³ Zoledronic Acid Hospira und Zoledronic Teva Pharma erhielten einen beauftragten Patientenpass nicht mit der initialen EdM-Auflage im Jahr 2012, sondern beide erst später im Jahr 2016 (n= 2).
- ⁴ Remicade & MabThera erhielten den Patientenpass, der im Anhang III.A „Etikettierung“ hinterlegt ist im Jahr 2002 bzw. 2009, also vor der späteren EdM-Auflage im Jahr 2007 bzw. 2013, der mit der späteren EdM-Auflage Bestandteil davon wurde (n=2).
- ⁵ Bei Scintium & Xarelta wurde der Patientenpass erst später beauftragt und Bestandteil des EdMs (n=2).
- ⁶ Bei Triumeq wird der Patientenpass nicht explizit im Anhang II.D aufgeführt, aber im EPAR als zusätzliche risikominierende Maßnahme vom PRAC angesehen, um die Abacavir-assoziierte Hypersensitivität zu adressieren. 74. Europäische Arzneimittel Agentur. *Triumeq: EPAR - Public Assessment Report* Online im Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002754/WC500175597.pdf. [Zugriffsdatum: 08.11.2017]

3.3.2 Informationsbroschüre für Patienten, Ärzte, medizinisches Fachpersonal bzw. Apotheker

Die **Informationsbroschüre für Ärzte** ist bei 219 zentral zugelassenen Arzneimitteln Teil des Schulungsmaterials, wovon 164 (ca. 75%) Broschüren bereits mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Teil des Schulungsmaterials sind. Meist erhält der Arzt diese Broschüre nicht alleine, sondern als Teil des an den Arzt auszuhändigenden Pakets (= Arztinformationpaket), dem oft noch Teile der oder die vollständige aktuelle Produktinformation beigelegt sind. Bei ca. 158 der 219 (ca. 72%) Arztinformationpakete ist die Fachinformation ein Bestandteil des Schulungsmaterials.

Bezüglich der Auflage zur Produktinformation findet sich im Anhang II.D dieser Arzneimittel auch keine einheitliche Bezeichnung. Manchmal wird dort die „Produktinformation“ als Auflage aufgeführt, oft wird explizit nur die „Fachinformation und Packungsbeilage“ erwähnt, selten findet sich die Erwähnung von „Fachinformation, Packungsbeilage und Etikettierung“ als

3. Ergebnisse

zusätzlicher Bestandteil des Arztpakets. Es bleibt dabei die Frage, ob Produktinformation mit Fachinformation, Packungsbeilage und Etikettierung gleichzusetzen ist oder nur mit Fachinformation und Packungsbeilage, da die Rolle des Etikettierungsabschnitts beim Schulungsmaterial, falls kein Patientenpass im Anhang III.A vorgehsehen ist, nicht nachvollziehbar ist. Es sei denn, es gäbe das Risiko von Medikationsfehlern wie z. B. bei Humalog durch die Einführung einer zusätzlichen Stärke. Allerdings findet hier die Etikettierung im Anhang II.D keine Erwähnung [82]. Daher sind folgende Angaben zu diesen Dokumenten in Tabelle 3.4 nur ungefähre Angaben, da die Produktinformationsnennung im Anhang II.D für die Auswertung nur mit Fachinformation und Packungsbeilage gleichgesetzt wurde. Auf die Etikettierung wird nicht weiter eingegangen.

Die **Informationsbroschüre für Patienten** bzw. Betreuer ist bei 84 Produkten (ca. 35%) Teil des Schulungsmaterials, wovon bei ca. 51% (43 aus 84) der Patientenpakete noch die **Packungsbeilage** beiliegt.

Tabelle 3.4 – Zusammensetzung des beauftragten Schulungsmaterials der zentralen Zulassungen.

| Bestandteil des EdMs: | Informationsbroschüre für: | | | Demonstrations- gerät |
|--------------------------------------|---|---|------------------------------------|--------------------------|
| | Patienten (bzw. Eltern, Betreuer) | Ärzte (inkl. Trainingskurse, DHPC) | Apotheker bzw. med. Personal | |
| EdM mit Zulassungserteilung | 63 ¹ (davon ca. 36 mit PL) | 164 (davon ca. 124 mit FI) | 18 | 2 |
| spätere EdM-Auflage (während LCM) | 21 (davon ca. 7 mit PL) | 55 (davon ca. 34 mit FI) | 3 | 1 |
| Gesamt (%) | ~84 von 239 (35,1%) | ~219 von 239 (91,6%) | ~21 von 239 (8,8%) | ~3 von 239 (1,3%) |

¹ Tysabri und ChondroCelect wurden hier mitgezählt, da die Aufklärungsbogen bzw. Einwilligungserklärungen für die Patienten auch einen aufklärenden Charakter haben (n=2)

Bei 34 Produkten wird die Packungsbeilage auch nur dem Arzt zur Information zur Verfügung gestellt, und bei 23 Produkten bekommt der Patient die aktuelle Packungsbeilage meist direkt mit der Patientenkarte (n=20, nicht Bestandteil des Anhangs III.A „Etikettierung“) ausgehändigt.

Sehr selten, bei ca. 1% der Produkte, wird das Schulungsmaterial noch durch ein Demonstrationsgerät (ohne Nadel) ergänzt, mit dem der Patient geschult werden kann, um den sicheren Gebrauch des Fertipens bzw. der Fertigspritze

vor der eigentlichen ersten Injektion zu üben. Dies ist bei drei (3) Arzneimitteln der Fall: Enbrel [39], sein Biosimilar Benepali [33] und Lifimior [41].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass hauptsächlich die Ärzte mit ca. 92% die Zielgruppe der beauftragten Informationsbroschüren sind, gefolgt von den Patienten mit ca. 35% und am seltensten die Apotheker bzw. das medizinische Personal mit ca. 9%.

3.3.3 Mögliche Zusammenstellungen der unterschiedlichen Schulungsmaterialien

Tabelle 3.5 zeigt weitere Möglichkeiten, wie die unterschiedlichen Materialien des Schulungsmaterials in Abhängigkeit mit dem zu minimierenden Risiko zusammengestellt werden, ebenso die verschiedenen Adressaten.

In 89 Fällen werden nur die Ärzte über die zusätzlichen Risiken informiert, bei 43 Arzneimitteln sind auch die Patienten eine Zielgruppe. 67 Schulungsmaterialien umfassen ein Paket an den Arzt und an den Patienten/Betreuer, wovon 31 auch noch den Patientenpass als Bestandteil vorsehen.

Bei nur drei (3) Arzneimitteln werden nur die Patienten/Betreuer/Eltern mit einer Broschüre informiert, wovon bei einer noch ein Patientenpass beiliegt (Farydak [31], Strensiq [83] und Hemangiol [84]).

Bei 14 Arzneimitteln werden zusätzlich zu den Ärzten und den Patienten/Betreuern auch noch die Apotheker bzw. das medizinische Pflegepersonal informiert (s. Tabelle 3.5).

Bei den folgenden sechs (6) Produkten: Hirobriz Breezhaler [85], Onbrez Breezhaler [86], Oslif Breezhaler [87], Multaq [88], Tasigna [89] und Xultrophy [90] werden neben dem Arzt auch der Apotheker/medizinische Fachpersonal mit dem Schulungsmaterial aufgeklärt. Bei Zypadhera gibt es zusätzlich einen Patientenpass [43].

Tabelle 3.5 – Zusammensetzung des beauftragten Schulungsmaterials bzgl. der Zielgruppen (Patienten/Betreuer, Ärzte und Apotheker/medizinisches Personal). Die Arztinformationen beinhalten auch Trainingskurse.

| Zusammensetzungen der Schulungsmaterialien: | Anzahl: |
|--|---------|
| Nur Arztinformation | 89 |
| Patientenpass + Arztinformation | 43 |
| Patienteninformation + Arztinformation | 36 |
| Patientenpass + Patienteninformation + Arztinformation | 31 |
| Nur Patientenpass | 16 |
| Patienteninformation + Arztinformation + Apotheker/medizinisches Personal | 8 |
| Patientenpass + Patienteninformation + Arztinformation + Apotheker/medizinisches Personal | 6 |
| Arztinformation + Apotheker/medizinisches Personal | 6 |
| Patienteninformation | 2 |
| Patientenpass + Arztinformation + Apotheker/medizinisches Personal | 1 |
| Patientenpass + Patienteninformation | 1 |

Bei wenigen Produkten (<10) war auch ein Roter-Hand-Brief (RHB) bzw. DHPC eine Mitauflage des Schulungsmaterials, um den Arzt z. B. auf einen eventuellen Medikationsfehler bedingt durch die Einführung einer neuen zusätzlichen Stärke (Humalog), oder eine mögliche (lebensgefährliche) Nebenwirkungen eines Arzneimittels hinzuweisen (Silodyx, Scincimum).

Das umfassendste Schulungsmaterial bzgl. Umfang und unterschiedlicher Komponenten haben die drei folgenden Produkte, deren Wirkstoff strukturell verwandt ist: Thalidomide Celgene [91], Imnovid (Pomalidomide) [92] und Revlimid (Lenalidomid) [93].

Hier finden sich als risikominimierende Maßnahmen u. a. ein DHPC, eine umfassende Aufklärung der Ärzte und Patienten (inkl. Patientenpass), eine max. vorgegebene Behandlungsdauer, ein Schwangerschaftspräventionsprogramm aufgrund der bekannten fruchtschädigenden Wirkung (Teratogenität), eine Auflage zur *Off-Label use* Überwachung, ein kontrolliertes Distributionssystem (d. h. in Deutschland alleinige Abgabe über Sonderrezept/T-Rezept), verschiedene Formblätter und Einverständniserklärungen.

3.4 Rolle des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystems

Tabelle 3.6 gibt eine detaillierte Aufstellung der unterschiedlich zusammengestellten Schulungsmaterialien seit 2006. Die Tabelle berücksichtigt auch, ob die Auflage mit der Zulassung erteilt wurde oder erst später.

Tabelle 3.6 – Übersicht der Zusammensetzung des beauftragten Schulungsmaterials von 2006 - 2017 (April) bei zentral zugelassenen Arzneimitteln. Schwarze Zahlen geben Angaben zu Produkten, die mit der Marktzulassung beauftragtes Schulungsmaterial hatten, hellblaue Zahlen für Arzneimittel, die die Auflage erst später erhielten. Prozentzahlen in Klammern geben den Gesamtprozentanteil der Komponente in dem jeweiligen Jahr an. Eine weitere Aufschlüsselung bzgl. Apotheker/med. Personal wurde nicht gemacht, da die vorherige Auswertung gezeigt hat, dass es sich hierbei nur um eine seltene Zielgruppe handelt.

| | Patientpass (PP) | EdM-Patient | PP + EdM-Patient | HCP-EdM | PP +EdM+HCP +EdM+Patient | EdM- HCP +EdM+Patient | PP +EdM+HCP | Gesamt |
|------------------|------------------|-------------|------------------|------------------|--------------------------|-----------------------|---------------|----------------|
| 2006 | - | - | - | - | 2 (33%) | 3 (50%) | 1 (17%) | 6 |
| 2007 | 1 (7%) | - | - | 4, 1 (33%) | 2, 1 (20%) | 3, 1 (27%) | 2 (13%) | 10, 5 |
| 2008 | 1 (17%) | - | - | 1, 1 (33%) | 2 (33%) | - | 1 (17%) | 5, 1 |
| 2009 | - | - | - | 11, 3 (54%) | 1 (4%) | 6, 1 (27%) | 4 (15%) | 21, 5 |
| 2010 | 1 (7%) | - | - | 7, 2 (60%) | - | 2 (13%) | 3 (20%) | 12, 3 |
| 2011 | 1 (4%) | - | - | 10, 6 (61,5%) | 1 (4%) | 1, 2 (11,5%) | 3, 2 (19%) | 16, 10 |
| 2012 | - | - | - | 11, 2 (59%) | 4 (18%) | 3 (14%) | 1, 1 (9%) | 19, 3 |
| 2013 | - | - | - | 9, 2 (35%) | 7, 1 (26%) | 2, 2 (13%) | 4, 4 (26%) | 22, 9 |
| 2014 | - | 1 (5%) | - | 5, 1 (30%) | 2 (10%) | 1, 2 (15%) | 4, 4 (40%) | 11, 9 |
| 2015 | 5 (14%) | 1 (3%) | 1 (3%) | 8, 2 (28%) | 5 (14%) | 5, 3 (22%) | 6 (17%) | 26, 10 |
| 2016 | 5 (19%) | | | 9 (35%) | 3, 1 (15%) | 1, 4 (19%) | 3 (12%) | 16, 10 |
| 2017 (bis April) | 1, 1 (20%) | | | | 5 (50%) | 1 (10%) | 1, 1 (20%) | 8, 2 |
| Gesamt | | | | | | | | 172, 67 239 |

3.4 Rolle des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystems

Im Rahmen dieser Arbeit sollte auch untersucht werden, ob es bei den zentralen Zulassungen einen Zusammenhang zwischen dem Anatomisch-Therapeutisch-

Chemischen Klassifikationssystem des Arzneimittel-Wirkstoffes und den beauftragten Schulungsmaterialien gibt.

Das Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC) Klassifikationssystem klassifiziert einen/eine Wirkstoff/Substanz zum einem nach dem Zielorgan oder System in dem die Substanz hauptsächlich wirkt und zum anderen nach seinen therapeutischen, pharmakologischen und chemischen Eigenschaften [94].

Ein ATC-Code einer Substanz hat bis zu fünf (5) Ebenen, die Art der Kodierung wird in Klammern aufgeführt:

1. anatomische Hauptgruppe (Buchstabe)
2. therapeutische Untergruppe (2 Ziffern)
3. therapeutische/pharmakologische Untergruppe (Buchstabe)
4. chemische/therapeutische/pharmakologische Untergruppe (Buchstabe)
5. Untergruppe der chemischen Substanz (2 Ziffern)[95]

Die 1.139 zentralen Zulassungen haben ca. 700 verschiedene ATC-Codes, wovon 167 unterschiedliche ATC-Codes bei den Wirkstoffen mit beauftragtem Schulungsmaterial vorkommen (Stand April 2017). Diese Codes wurden mit den unterschiedlichen Materialien des Schulungsmaterials verglichen. Pauschal kann man nicht sagen, dass der ATC-Code die Auflage von Schulungsmaterial triggert, dies scheint von anderen Faktoren abzuhängen.

Arzneimittel mit einem identischen ATC-Code müssen nicht zwangsläufig einheitliche Auflagen zur zusätzlichen Risikominierung haben. Z. B. haben die Insuline Insulin Human Winthrop und Insuman den gleichen ATC-Code A10ABCD01 und nur die in Verbindung mit dem implantierbaren Insulinpumpensystem benutzte Insulinlösung (Insuman Implantable Infusionslösung der Stärke 400 IE/ml) von Insuman hat seit 2013 Schulungsmaterial, die anderen Insuman Insulinlösungen, die mit herkömmlichen Pens/Spritzen gegeben werden, haben diese Auflage nicht [96].

Haben Arzneimittel mit identischen ATC-Codes beauftragtes Schulungsmaterial, so haben sie meist das gleiche Schulungsmaterial, z. B. bei folgenden ATC-Codes: A05AA03, A10BG03, N05AX12, N05AX22 und N06DA03. Hierbei handelt es sich oft, aber nicht immer, um das Originator-Produkt und sein Generikum (z. B. L01XX32, L04AA06 oder M05BA06). Unterschiede in der Zusammenstellung der Schulungsmaterialien gibt es selten, z. B. bei Arzneimitteln mit dem ATC-Code J05AR03 oder N02AB03.

Auch bei biologischen Arzneimitteln haben Originator/Biologikum und *Biosimilar* nicht immer das gleiche Schulungsmaterial. So hat Humira mit dem ATC-Code L04AB04 einen Patientenpass und eine Informationsbroschüre für

Ärzte, die zwei *Biosimilars* Amgevita und Solymbic haben zusätzlich noch eine Informationsbroschüre für Patienten [35, 47, 97].

Doch ist eventuell die Auflage zu Schulungsmaterial von Arzneimitteln innerhalb einer Indikation vergleichbar? Hierzu wurden beispielhaft die therapeutischen Gruppen⁶ „Diabetes mellitus Typ 2“ (s. Anhang 7.3) und „Multiple Sklerose“ (s. u.) [98] auf den Webseiten der EMA herausgesucht, heruntergeladen und analysiert. Die Auswertung zeigte, dass innerhalb einer therapeutischen Gruppe/Indikation nicht unbedingt alle Arzneimittel beauftragtes Schulungsmaterial haben. Wie auch schon zuvor bei den ATC-Codes kann innerhalb einer Indikation das Schulungsmaterial aus unterschiedlichen Komponenten zusammengestellt sein, da z. B. durch die verschiedenen Wirkansätze der Produkte unterschiedliche Arzneimittelgruppen von z. B. chemisch-definierten (*small molecule*) bis hin zu biologischen Wirkstoffen (*Biosimilars*, Antikörper, Interferone) unter dieser Indikation zusammengefasst werden.

Gibt es eventuell anatomische Hauptgruppen, die einen höheren Anteil an Schulungsmaterial haben? Um diese Frage zu beantworten, wurden alle Arzneimittel, die zum 14.04.2017 eine Zulassung mit einem zugewiesenen ATC-Code hatten und kein Generikum oder *Biosimilar* waren, diesbezüglich ausgewertet (s. Abbildung 3.4). Von diesen 764 Produkten hatten 175 behördlich genehmigtes Schulungsmaterial, wobei am ehesten Wirkstoffe der Hauptgruppe M „Muskel- und Skelettsystem“ mit 59% und P „antiparasitäre Mittel, Insektizide & Repellenzien“ mit 100% Schulungsmaterial erhielten. Hierzu muss allerdings beachtet werden, dass die Angabe zu den 100% auf nur ein Produkt zurückzuführen ist (n=1) und daher keine valide Aussage darstellt.

⁶ Hier ist die *therapeutic area* gemeint, die auf den Webseiten der EMA zu finden ist, nicht eine Ebene des ATC-Klassifikationssystems.

3. Ergebnisse

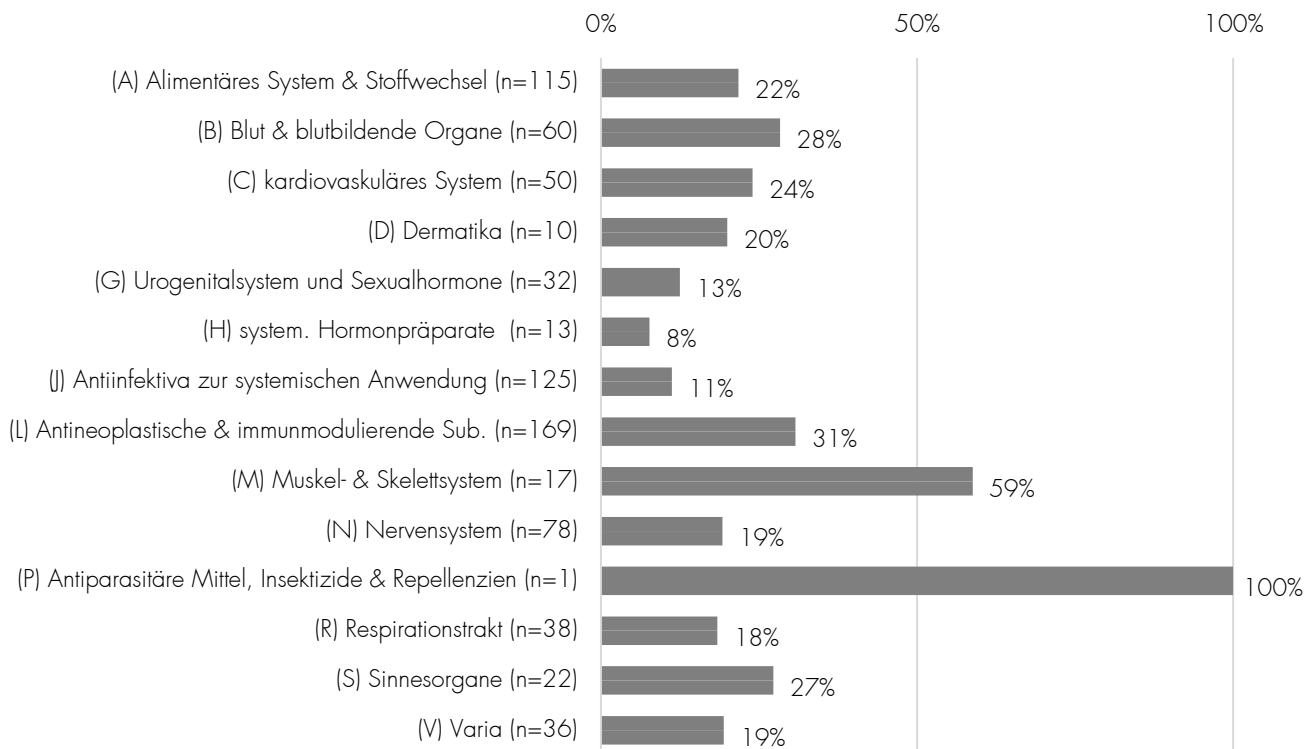


Abbildung 3.4 – Übersicht über den prozentualen Anteil der zentral zugelassenen Arzneimittel mit beauftragten Schulungsmaterialien in Bezug auf die anatomischen Hauptgruppen (ATC-Level 1) (Stand 14.04.2017).

3.5 Vergleich von Schulungsmaterial zu einer Indikation

Um Schulungsmaterialien zu einer bestimmten therapeutischen Indikation, hier der Multiplen Sklerose, inhaltlich zu vergleichen, wurde auf der entsprechenden EMA-Webseite eine Suche durchgeführt und die hierzu zugelassenen Arzneimittel herausgesucht [98], die im Oktober 2017 beauftragtes Schulungsmaterial hatten (s. Tabelle 3.7). Es wurde diese Indikation gewählt, da bei fünf von insgesamt sechs Produkten das aktuelle Schulungsmaterial öffentlich zugänglich ist und diese Arzneimittel eine heterogene Gruppe bzgl. Zulassungsjahr (zw. 2006 – 2017), Wirkstoffart (chemisch-definiert/*small molecules* vs. Biologika/Antikörper,) und Darreichungsform (Tablette/Kapsel vs. Infusionslösung) darstellen. Alle Produkte haben eine immunmodulierende Wirkung.

Tabelle 3.7 – Übersicht der zentralen Arzneimittel für die therapeutische Indikation Multiple Sklerose, modifiziert nach [98], Stand 10/2017.

| Arzneimittel | Wirkstoff | Therapeutische Indikation | Zulassungsdatum | ATC Code | Zusätzliches Monitoring | EdM |
|--------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------|----------|-------------------------|-----------------|
| Aubagio | Teriflunomid | Multiple Sklerose | 26.08.2013 | L04AA31 | ja | ja |
| Avonex | Interferon beta-1a | Multiple Sklerose | 13.03.1997 | L03AB07 | nein | nein |
| Betaferon | Interferon beta-1b | Multiple Sklerose | 30.11.1995 | L03AB08 | nein | nein |
| Extavia | Interferon beta-1b | Multiple Sklerose | 20.05.2008 | L03AB08 | nein | nein |
| Fampyra | Fampridin | Multiple Sklerose | 20.07.2011 | N07XX07 | nein | nein |
| Gilenya | Fingolimod (als Hydrochlorid) | Multiple Sklerose | 17.03.2011 | L04AA27 | ja | ja |
| Lemtrada | Alemtuzumab | Multiple Sklerose | 12.09.2013 | L04AA34 | ja | ja |
| Mavenclad | Cladribin | Multiple Sklerose | 22.08.2017 | L01BB04 | ja | ja |
| Plegridy | Peginterferon beta-1a | Multiple Sklerose | 18.07.2014 | L03AB13 | nein | nein |
| Rebif | Interferon beta-1a | Multiple Sklerose | 04.05.1998 | L03AB07 | nein | nein |
| Tecfidera | Dimethylfumarat | Multiple Sklerose | 30.01.2014 | N07XX09 | nein | nein |
| Tysabri | Natalizumab | Multiple Sklerose | 27.06.2006 | L04AA23 | ja | ja |
| Zinbryta | Daclizumab | Multiple Sklerose | 01.07.2016 | L04AC01 | ja | ja ⁷ |

Die detaillierte Auswertung zu den verschiedenen Materialien des beauftragten Schulungsmaterials der fünf zentral zugelassenen Arzneimittel (Aubagio, Gilenya, Lemtrada, Mavenclad und Tysabri) ist im Anhang 7.4 zu finden.

Bei der Analyse wurden wichtige (Haupt-)Vorgaben, die den GVP-Modulen V, XVI und XVI Addendum I und den veröffentlichten Dokumenten des BfArMs (Bekanntmachung, FAQ-Liste und Checkliste) zu dieser Thematik zu entnehmen sind, berücksichtigt und entweder der Kategorie Format/Layout oder Inhalt zugeordnet [20, 21, 26-28, 99].

Bei den fünf Produkten gibt es auf den Webseiten der EMA keinen Zugriff auf die *RMP Summary*, daher konnten die beauftragten Materialien nur dem Anhang II.D der PI entnommen werden.

⁷ Material öffentlich nicht einsehbar.

Im Folgenden werden einige Aspekte der Auswertung kurz erörtert. Die zu erwähnenden Produkte werden in Klammern aufgeführt.

Die **Zusammensetzung** der beauftragten Schulungsmaterialien der fünf Produkte zur Behandlung der Multiplen Sklerose ist sehr unterschiedlich, obwohl die zu minimierenden Risiken und ihre Auswirkungen vergleichbar sind. Oft sollen schwerwiegende Infektionen wie z. B. eine PML verhindert oder aufgrund eines teratogenen Risikos eine Schwangerschaft vermieden werden. Die Materialien reichen von mehr oder weniger umfassenden Checklisten für den Arzt (Gilenya, Lemtrada & Mavenclad) bis hin zu teilweise sehr ausführlichen Informationsbroschüren/Leitfäden (Lemtrada & Tysabri). Eine Gemeinsamkeit ist, dass immer der Arzt und der Patient eine Information zu den zusätzlich zu minimierenden Risiken bekommt. Bei vier der fünf Produkten wird dem Patienten ein Patientenpass, der nicht Teil der Etikettierung ist, durch den Arzt ausgehändigt.

Bzgl. der **formalen Aspekte** gibt es viele Unterschiede. Bis auf die Materialien von Lemtrada geben alle Dokumente entweder den Stand der Information oder das Datum der Genehmigung an, manche wie gefordert auch beides (Gilenya & Tysabri). Eine Versionskontrolle auf jeder Seite hat nur die Arzt- Informationsbroschüre von Tysabri, die anderen Dokumente geben die Version nur auf der ersten und/oder letzten Seite an (Mavenclad & Gilenya). Vielen Dokumenten fehlt diese Angabe gänzlich (z. B. Lemtrada, manche Dokumente v. Tysabri). Die geforderte Angabe der Seitenzahl haben auch nicht alle Dokumente (z. B. Aubagio). Bis auf Lemtrada, deren Unterlagen auf Juni 2016 datiert sind, weisen alle Dokumente die seit Dezember 2016 geforderte „Blaue Hand“ auf. Überschriftenzeilen und grafische Elemente haben fast alle Dokumente, wobei nicht alle Elemente dazu beitragen, eine bessere Strukturierung und/oder Verständlichkeit zu bewirken (Lemtrada). Die Produkt- und Firmenlogos werden, falls verwendet, meist mehr als einmal aufgebracht (Lemtrada, tw. Gilenya, tw. Tysabri), wobei nur bei Tysabri, Gilenya, Mavenclad und tw. Lemtrada auf das Produktlogo komplett verzichtet wurde. Bis auf evtl. die Produktfarben (tw. bei Tysabri, tw. bei Lemtrada) weist kein weiteres Material einen anderen werbenden Charakter auf.

Bei den **inhaltlichen Vorgaben** herrscht auch keine Einheitlichkeit in den Materialien. Der Standardtext zum zusätzlichen Monitoring und der Disclaimer zu den zusätzlich zu minimierenden Maßnahmen fehlt bei Lemtrada gänzlich und bei Tysabri fehlt nur ersteres. Bei Aubagio wurde der Text zum schwarzen Dreieck gekürzt. Die geforderte minimale Nennung des Handelsnamens übertrifft mit 80 bzw. 135 Nennungen bei Lemtrada bzw. Tysabri eindeutig die Vorgabe. Die Informationsbroschüren/Leitlinien für Ärzte und Patienten sind in der Regel sehr umfangreich und weisen einige inhaltliche oder sogar Wort-

für-Wort-Wiederholungen der Fach- oder Gebrauchsinformation auf (Lemtrada & Tysabri), zumal bei Lemtrada die Fachinformation und bei Tysabri die Fach- und Gebrauchsinformation den Arzt-Paketen beiliegen.

Eine Ausnahme sind hierbei die Informationsbroschüren von Mavenclad. Checklisten sind immer kurzgefasst (Aubagio, Gilenya & Lemtrada).

Bis auf minimale Abweichungen bei Tysabri enthalten fast alle Materialien, soweit es nachvollziehbar ist, die geforderten Kernelemente der Zulassung (s. Anhang II.D der PI) und es werden auch ausschließlich nur diese zusätzlich zu minimierenden Risiken beschrieben, außer bei Lemtrada.

Die Aufforderung zur Nebenwirkungsmeldung und wie diese zu erfolgen ist, fehlt komplett bei den Antikörper-enthaltenden Produkten Tysabri und Lemtrada, und bei Aubagio teilweise.

Alle Dokumente sind wie gefordert in einer angemessenen Sprache verfasst, inhaltlich konsistent zu der aktuellen PI und weisen keine werbenden Aussagen auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Komponenten der verschiedenen beauftragten Schulungsmaterialien in vielen Aspekten die Vorgaben erfüllen, doch ebenso gibt es noch etliche Forderungen, die missachtet werden.

3.6 Fragebögen zu beauftragtem Schulungsmaterial

Im Rahmen dieser Masterarbeit sollten einige Ärzte, Behördenvertreter und Mitarbeiter der pharmazeutischen Industrie zu beauftragtem Schulungsmaterial befragt werden. Bis kurz vor Abgabe dieser Arbeit lagen Antworten der Ärzte und der Mitarbeiter der pharmazeutischen Industrie vor, wovon Tabelle 3.8 & Tabelle 3.9 einen Großteil der Antworten tabellarisch zusammenfassen.

Die Fragebögen ermitteln Aspekte zum Umfang des Schulungsmaterials und deren Akzeptanz bei den Zielgruppen. Ebenso wurden Punkte hinsichtlich der Neuerungen, der Verteilungsfrequenz und der Effizienz dieser Materialien in den Bögen berücksichtigt. Außerdem wurden die Befragten aufgefordert, sich zu der behördlichen Auflage der betroffenen Arzneimittel, der Art der Verteilung des Schulungsmaterials und deren Häufigkeit zu äußern. Zum Ende des Bogens gibt es noch Fragen zur „Blauen Hand“ und deren Akzeptanz.

Die persönliche Einschätzung der befragten Zielgruppen beabsichtigt, ein differenziertes Bild zu beauftragtem Schulungsmaterial der betroffenen Arzneimittel abzubilden. Da eine statistische Auswertung der beantworteten Bögen nicht beabsichtigt war, waren nur wenige Befragte (zw. 5-10) pro Gruppe vorgesehen.

3.6.1 Befragte Zielgruppen & deren Antworten

3.6.1.1 Ärzte

Es wurden zehn (10) **Ärzte** (inkl. Ärzte/Vertreter der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)) aus unterschiedlichen Fachgebieten befragt, wovon sechs (6) antworteten. Diese sechs Ärzte waren u. a. aus den Fachgebieten Orthopädie, Innere Medizin, Hämatologie & Onkologie, Nephrologie, Frauenheilkunde & Geburtshilfe und Neurochirurgie. Einer der sechs Ärzte befindet sich momentan in der Facharztausbildung zum Allgemeinmediziner.

In ihrer täglichen Praxis haben diese Ärzte u. a. mit folgenden Wirkstoffen mit beauftragtem Schulungsmaterial zu tun: Ibandronsäure (z. B. Bondronat), Rituximab (z. B. MabThera), Bortezomib, Lenalidomid (Revlimid), Denosumab (z. B. Xgeva, Prolia), Ulipristal, Eisen III (Ferinject), Zoledronsäure (Zometa) und Flupirtin (z. B. Katadolon).

Ein befragter Arzt kommentierte im Bogen, dass er keine Arzneimittel verwende, die einer besonderen beauftragten Schulung bedürfen. Ein Arzt nannte angeblich beauftragte Arzneimittel, die aber kein Schulungsmaterial haben bzw. jemals hatten.

Von diesen Ärzten wurde generell der Umfang des Schulungsmaterials als passend eingestuft, außer bei folgenden Produkten: Eisen III, Rituximab, Bortezomib, Revlimid, Thalidomid und Avelumab.

Aus der Befragung wurde ersichtlich, dass viele Ärzte sich der Wichtigkeit des Schulungsmaterials nicht bewusst sind. Ein Drittel wusste nicht, dass Schulungsmaterial ergänzend zur Fachinformation zu sehen ist. Sie halten die Arzt-Informationsbroschüre zwar überwiegend für sinnvoll, lesen sie oft aber gar nicht oder nur Teile davon. Dies mag auch daran liegen, dass das Schulungsmaterial zu umfangreich und zum Teil zu viele Informationen der Fachinformation enthält, wie von den Ärzten bemängelt wurden. Die Befragten würden eine knappere Formulierung mit konkreten Anweisungen begrüßen. Zwei Drittel der Befragten hatte zwar das „Blaue Hand“-Logo schon wahrgenommen, zwei davon kannten aber die Absicht davon nicht. 83% der Ärzte halten das „Blaue Hand“-Logo für sinnvoll.

Die detaillierten Antworten sind der folgenden Tabelle 3.8 zu entnehmen.

3.6 Fragebögen zu beauftragtem Schulungsmaterial

Tabelle 3.8 – Tabellarische Zusammenfassung der Antworten der sechs befragten Ärzte (Abkürzungen: AM=Arzneimittel, BH=„Blaue Hand“, k. A.=keine Angabe, NW=Nebenwirkung).

| Umfang | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---|--|-------------|--|-----------------------------|--------------------------------------|---|------------|--|
| 2 | EdM: zusätzliche FI/GHInfo | Ja | | | nein | | | | |
| | | 4x | | | 2x | | | | |
| Akzeptanz bei den Zielgruppen | | | | | | | | | |
| 4 | EdM-Akzeptanz bei Ärzten & Patienten | Immer | | oft | | selten | | | |
| | | - | | 2x | | 3x | | | |
| | | Kommentar: k. A. | | | | | | | |
| 5a | Einschätzung: Annahme Patientenpass | Positiv | | überflüssig | | weiß nicht | | | |
| | | 3x | | 1x - Patienteninteresse gering | | 2x - wird eher nicht wahrgenommen | | | |
| 5b | Stellenwert Patientenkarte | sinnvoll & wichtig | | trägt nicht wesentlich zur Risikominimierung bei | | weiß nicht | | | |
| | | 3x - wichtige Info für Arzt im Notfall | | 2x - Problem: wird im Notfall nicht gefunden | | 1x | | | |
| 5c | Annahme Informationsbroschüre - Patient | Positiv | | überflüssig | | weiß nicht | | | |
| | | 2x ⁸ - Zoledronsäure + Ulipristal | | 2x ⁸ - Eisen III | | 2x | | | |
| | | Kommentar: Bei manchen positiv, oft überflüssig, da multimorbide Patienten. | | | | | | | |
| 5d | Annahme Informationsbroschüre - Ärzte | Sinnvoll | | nicht sinnvoll | | weiß nicht | | | |
| | | 5x | | - | | 1x | | | |
| | | Kommentar: Allerdings oft zu ausführlich, daher keine Lust zum Lesen d. Materialien. | | | | | | | |
| Neuerungen | | | | | | | | | |
| 6 | Neuerung der Broschüre (Ich lese ...) | immer genau | meist genau | nur Teile | nur Schreiben zu Neuerungen | eher gar nicht | sonstiges | | |
| | | - | 1x | 2x ⁸ | 1x ⁸ | 1x | 1x wenn es relevant ist, z. B. bei Verordnung | | |
| | | Kommentar: Nie eine Broschüre in der Hand gehabt. | | | | | | | |
| Frequenz | | | | | | | | | |
| 7 | Immer mehr AM mit EdM | Ja | | | nein | | weiß nicht | | |
| | | 4x | | | 2x | | - | | |
| Auflage | | | | | | | | | |
| 8 | überregulierte Auflage | Ja | | | nein | | weiß nicht | | |
| | | 3x (Eisen III, zu viele Infos, da nur Einmalgabe auf Station) | | | 2x | | 1x | | |
| 9 | AM mit Bedarf an EdM | Ja | | | nein | | weiß nicht | | |
| | | 1x | | | 4x | | 1x | | |
| Effizienz | | | | | | | | | |
| 10 | EdM-Verbesserungsmöglichkeiten | Ja | | | | nein | | weiß nicht | |
| | | 3x - konkrete Anweisung zu NW-Management & Dosisreduzierung - kürzen bei 1x Gabe AM - deutlich knapper/komprimierter Inhalt | | | | 3x | | - | |
| | | Kommentar: Evtl. regelmäßige Publikation von Zusammenfassungen wegen Überblick | | | | | | | |
| 11 | AM mit sinnvoller oder nicht sinnvoller EdM-Auflage | Sinnvoll | | | nicht sinnvoll | | nichtzutreffend, da alle EdM sinnvoll | | |
| | | - Bei allen neuzugelassenen (onkolog.) AM | | | - Eisen III | | 1x | | |

⁸ Teil einer Mehrfachnennung

3. Ergebnisse

| | | | | | | | | | |
|--|---|--|---|--------------|----------------|-----------------|-------------|------------|-----------|
| | | - Zoledronsäure & Ulipristal | - überflüssig, da auch wichtige Inhalte mitteilen | | | | | | |
| | | Kommentar: Kann ich nicht beurteilen (2x). | | | | | | | |
| 12 | Möglichkeit Risiko anders zu minimieren | AM: | Eisen III | | | | | | |
| | | Kommentar: Welches Risiko? (Onkologie); k. A. (4x) | | | | | | | |
| Art der Verteilung und Häufigkeit | | | | | | | | | |
| 13 | postalische Verteilung adäquat | Ja | nein | | | | | | |
| | | 2x | 4x - über Pharmavertreter - per E-Mail, wegen Papierberg - Berufsverband, online - per E-Mail | | | | | | |
| 14 | Häufigkeit EdM-Zustellung | 1x pro Woche | 1x alle 2-3 W. | 1x pro Monat | 1x alle 2-3 M. | 1x halbjährlich | 1x pro Jahr | weiß nicht | Sonstiges |
| | | - | 2x | 1x | 1x | 1x | - | - | nie |
| Fragen zur „Blauen Hand“ | | | | | | | | | |
| 15 | BH Wahrnehmung | Ja | nein | | | | | | |
| | | 4x | 2x | | | | | | |
| 16 | Absicht BH | Ja | nein | | | | | | |
| | | 2x | 4x | | | | | | |
| 17 | BH sinnvoll | ja | nein | | weiß nicht | | | | |
| | | 5x | 1x | | - | | | | |
| weitere Anmerkungen | | | | | | | | | |
| 18 | Platz für weitere Anmerkungen | Als Arzt in der Praxis erhält man sehr viel Post, so dass man großzügig aussortiert. Falsche Zielgruppe (Anmerkung v. angehendem Allgemeinmediziner) | | | | | | | |

3.6.1.2 Vertreter der pharmazeutischen Industrie

Es wurden zwölf (12) **Vertreter der pharmazeutischen Industrie** befragt, wovon neun (9) antworteten. Unter den Befragten sind acht in einem Großunternehmen und einer in einem kleinen oder mittelständigen Unternehmen tätig. Da alle Befragten anonym bleiben wollen, werden im Folgenden keine Handelsnamen genannt, da sie einen Rückschluss auf die Firma ermöglichen würden.

Die Befragung bestätigt, dass der Großteil der Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial zentral zugelassen ist. Nationale Zulassung machen ca. 8% der Produkte mit Schulungsmaterial aus. Die Befragten sehen einige Verbesserungsmöglichkeiten im Schulungsmaterial, da eine Verdoppelung der Inhalte der Fach- und Gebrauchsinformation oft angemerkt wurde (4x, s. nächster Abschnitt). Auch sollten die Materialien kurz und knapp formuliert werden und sich auf die eigentlichen Risiken beschränken. Die Kosten für die Versendung dieser Materialien liegen bei drei Firmen zw. 100.000–400.000 Euro pro Jahr und pro Materialänderung zw. 15.000–30.000 Euro. 67% der Befragten erachten die postalische Verteilung als nicht adäquat. Vorschläge zur Verbesserung hierzu waren die Verteilung über die Fachkommission, die

3.6 Fragebögen zu beauftragtem Schulungsmaterial

Veröffentlichung in Fachzeitschriften, die elektronische Verteilung über E-Mail oder das Zurverfügungstellung auf Webseiten zum Abruf.

Weiterhin gaben die Befragten an, dass der Umfang des Schulungsmaterials bei acht (8) der 41 aufgeführten Produkte zu umfangreich, bei 31 passend und bei zwei (2) inhaltlich zu gering wäre. Fünfmal (5) wurde angegeben, dass zahlreiche Verdoppelungen der Informationen der Fach- und Gebrauchsinformationen vorhanden sind. Außerdem wurde von einem Mitarbeiter aufgeführt, dass der Umfang bei zwei (2) Produkten passend, aber nicht zielführend wäre. Ein Befragter gab an, dass alle Doppelungen der Schulungsmaterialien im Rahmen von Aktualisierungen gestrichen werden konnten.

Den nationalen Abstimmungsprozess sahen einige Befragte als verbesserungswürdig an, da er z. B. zügiger und einheitlicher sein könnte.

Die Einführung der „Blauen Hand“ begrüßten fast alle, obwohl zugleich auch angemerkt wurde, dass es einer besseren Aufklärung der Ärzte bedarf, da der Grund für die Einführung dieses Logos bisher nur zu wenigen Ärzten vorgedrungen ist.

Tabelle 3.9 fasst die weiteren detaillierten Antworten der Befragten zusammen.

Tabelle 3.9 – Tabellarische Zusammenfassung der Antworten der neun befragten Vertreter der pharmazeutischen Industrie (Abkürzungen: AM=Arzneimittel, BH=„Blaue Hand“, k. A.=keine Angabe, NW=Nebenwirkung, Zul.= Zulassung).

| Anzahl und generelle Information | | | | | | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|--|---------------|------|-------------|-------|--------------|------------|--|
| 1 | Anzahl der AM mit EdM | 1-2 | 3-5 | 6-10 | 11-15 | 16-20 | 21-30 | mehr | |
| | | 2x | 2x | 3x | 2x | - | - | - | |
| 2 | AM mit EdM | Gesamtzahl | Zeitraum-Zul. | CP | MRP/DC P | NP | EdM mit Zul. | EdM später | |
| | | 49 | 1991-2017 | 39 | 5/1 | 4 | 31x | 18x | |
| Schiedsverfahren/ Referral | | | | | | | | | |
| 3 | EdM nach Zul. wegen Referral | ja | | | | Nein | | | |
| | | 2x | | | | 5x | | | |
| | | Kommentar: Nicht zutreffend (2x) | | | | | | | |
| Akzeptanz bei den Zielgruppen | | | | | | | | | |
| 5 | EdM-Akzeptanz bei Ärzten & Patienten | immer | | | Off | | Selten | | |
| | | - | | | 2x | | 6x | | |
| | | Kommentar: - Effektivität wurde bisher nur in Einzelfällen gemessen. - Eher v. jüngere Ärzte, da online verfügbar (<i>tracking</i> durch Klickrate) - 1x k. A., da zu wenige Rückmeldung vorliegen, da nicht aktiv beworben. EdM eines anderen AM wird eher nicht verwendet. | | | | | | | |
| 6a | Einschätzung: Annahme Patientenpass | positiv | | | Überflüssig | | weiß nicht | | |
| | | 2x (wenn in der Packung) | | | - | | 6x | | |
| | | Kommentar: - 1x k. A., da kein AM mit Patientenpass. - Patient nimmt Karte eher nicht an, da er sich nicht ‚outen‘ möchte. | | | | | | | |

3. Ergebnisse

| | | | | | | | |
|-------------------|--|--|---------------------|-----------------------------------|--|--|------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Patienten kennen Materialien nicht. Wunsch nach einer Quelle (Broschüre/Website/Patientenportal), die GI + EdM zusammen beinhaltet. - Patientenkarte kommt oft nicht beim Patienten an. | | | | | |
| 6b | Stellenwert Patientenkarte | sinnvoll & wichtig | | trägt nicht wesentlich zur RM bei | | weiß nicht | |
| | | 3x ⁹ | bei Immunonkologika | 4x ¹⁰ | | 3x | |
| | | Kommentar: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten kennen Materialien nicht. Wunsch nach einer Quelle (Broschüre/Website/Patientenportal), die GI + EdM zusammen beinhaltet. - 1x k. A., da kein AM mit Patientenpass. | | | | | |
| 6c | Annahme Informationsbroschüre - Patient | positiv | | Überflüssig | | weiß nicht | |
| | | 1x | | 1x | | 6x | |
| | | Kommentar: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten kennen Materialien nicht. Wunsch nach einer Quelle (Broschüre/Website/Patientenportal), die GI + EdM zusammen beinhaltet. - 1x k. A., da kein AM mit Informationsbroschüre als EdM. | | | | | |
| 6d | Annahme Informationsbroschüre - Ärzte | sinnvoll | | nicht sinnvoll | | weiß nicht | |
| | | 5x ¹⁰ | (zusätzliche Info) | 3x ¹⁰ | <ul style="list-style-type: none"> - da zu umfangreich und nahezu gl. Inhalt wie PI - zu ähnlich zu FI visuelle Aufbereitung wünschenswert zum NW-Management | 1x | |
| | | Kommentar: 1x k. A. | | | | | |
| Neuerungen | | | | | | | |
| 7 | Neuerung der Broschüre (Ärzte lesen die Broschüre ...) | immer genau | meist genau | nur Teile | nur Schreiben zu Neuerungen | eher gar nicht | weiß nicht |
| | | - | - | - | 1x | 5x - basierend auf Ärzte-Rückmeldung & PASS - best. Ärzterückmeldungen | 3x |
| 8 | Anzahl EdM-Änderungen pro Jahr | Gesamtzahl | | | | | |
| | | ca. 42 Änderungen für 35 AM, (Durchschnitt: 6 pro Firma) | | | | | |
| | | Kommentar: 2x k. A. | | | | | |
| 9 | Kosten | Gesamtkosten pro Jahr | | | für 1 Änderung | | |
| | | zw. EUR 100.000.- bis EUR 400.000.- (bei Versand) | | | zw. EUR 12.300.- bis EUR 30.000 | | |
| | | Kommentar: 3x Information liegt nicht vor, 2 Firmen hatten nur Kosten für Layout-Aktualisierungen, da kein postalischer Versand nötig war. | | | | | |
| Frequenz | | | | | | | |
| 10 | Immer mehr AM mit EdM | ja | | Nein | | weiß nicht | |
| | | 5x | | 4x | | - | |
| Auflage | | | | | | | |
| 11 | überregulierte Auflage | ja | | Nein | | weiß nicht | |
| | | 5x | | 1x | | 3x | |
| | | Kommentar: <ul style="list-style-type: none"> - EdM ist sinnvoll, aber zu nah an der FI, um einen Mehrwert für den Arzt zu haben. - Bei den firmeneigenen AM ist EdM sinnvoll. - Firmenerfahrung: Informationen der FI und EdM konnten nach Jahren gekürzt werden. | | | | | |

⁹ Teil einer Mehrfachnennung.

3.6 Fragebögen zu beauftragtem Schulungsmaterial

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | - Ein EdM hat keine über die FI hinausgehenden Angaben, fasst nur die wichtigsten Warnhinweise zusammen. | | |
| 12 | AM mit Bedarf an EdM | ja 2x ^B | nein 3x | weiß nicht 5x ^B |
| Effizienz | | | | |
| 13 | EdM-Verbesserungsmöglichkeiten | ja 8x - Kurze, klare Informationen. Keine langen Fließtexte. - Prüfung der <i>Readability</i> bei Patienten. - Möglichst viele Zugriffsmöglichkeiten f. Patienten (Bestellformular/Internet). - EdM oft zu umfangreich und dadurch zu unübersichtlich. - Standardisiertes Verfahren zur Beurteilung der Effektivität. - Vermeidung v. Verdopplung d. Informationen der FI/GI, bessere Harmonisierung (weniger lokale Anpassungen (bezgl. Inhalt), Einfließen der nationalen inhaltl. Kommentare bereits bei Abstimmung). - Oft zu viel Text, dadurch wenig Beachtung. Text ist bedingt durch begrenzten Handlungsspielraum gemäß Vorgaben. - EdM sollte nicht aus regulator. Perspektive, sondern aus d. Anwender- u. Verordnungsperspektive erstellt werden. - Wdh. der FI nicht sinnvoll, aber oft erwartet von EMA. Materialien sollten übersichtlich die kritischen Themen visualisieren u. Lösungen. wie. z. B. Handlungsalgorithmen für NW angeben. - Weniger produktspezifisch, sondern klassenspezifisch vorgehen (auch bei Neuentwicklungen). | nein - | weiß nicht - |
| Kommentar: 1x k. A | | | | |
| 14 | AM mit sinnvoller oder nicht sinnvoller EdM-Auflage | sinnvoll - Immunonkologika - CAR-T-cells - AM mit besonderer Gefährdung, od. falls Handhabung nicht trivial. - Komplexe AM - Information wie Patient aufzuklären ist, wäre hilfreich. - Wenn konkrete Handlungsempfehlungen gegeben werden (z. B. NW-Management, <i>offlabel use</i>) - Bei AM mit besonderen Informationsbedarf über FI/GI hinaus zur Risikominimierung, vor allem bei teratogenen AM u. AM mit schwerwiegenden NW. - Aspekte, die nicht im Behandlungsalltag integriert sind. | nicht sinnvoll - Wenn EdM nur mögl. Risiken der FI nennt. - Falls Empfehlungen bereits klinische Praxis sind. - Dosierschemata, Dopplungen der FI - Bei hinlänglich bekannten Risiken. - Arztinformation/Broschüre ist nicht sinnvoll, wenn sie eine Reiteration der FI ist. | nichtzutreffend, da alle EdM sinnvoll 2x |
| Kommentar: 1x Angabe nicht aufgeführt, da Handelsnamensnennungen | | | | |
| 15 | Studien zur Effizienz durchgeführt, Zustimmung zu Ergebnissen | ja 3x (weil den Ergebnissen vertraut wird) (weil Studie Meinung des Mitarbeiters bestätigte, dass Ärzte keinen Mehrwert in dem EdM sahen. | Nein 1x (Da NW, die durch EdM u. FI minimiert werden sollen, im | |

3. Ergebnisse

| | | | |
|--|---|--|---|
| | | Ärzte gaben an, die Materialien nicht im Einzelnen zu lesen, da beim ersten Draufschaun nur die FI wiederholt wurde. Patientenkarte wurde als sinnvoll erachtet.) | Rahmen der regulären PVG-Aktivitäten überwacht werden) |
| | | Kommentar: - Keine Studien (1x). - Keinen Überblick darüber, macht Zentrale. - Bisher wenig Erfahrung mit Effizienzmessung auf <i>Affiliate</i> -Ebene. | |
| 16 | Möglichkeit Risiko anders zu minimieren | AM: - Patientenkarte hätte auch in Packung integriert werden können. - Gute Alternative: <i>Patient support Programs</i> - Ggf. über stärkere Facharztbindung Kommentar: k. A. (6x) | |
| Abstimmung mit den nationalen Behörden, nationale Genehmigung | | | |
| 17 | anderen Abstimmungsprozess auf nationaler Ebene | ja 6x ⁸ - Nationale Zustimmung mit Kommissionsentscheidung - Flexiblere Zeitschienen (insbes. bei <i>Launches</i>), direkte Kommunikation mit <i>Assessor</i> - Zeitlich parallel zum <i>linguistic review</i> von FI/GI - Definierte <i>Timelines</i> , wie bei <i>linguistic check</i> - Bei CP sowie MRP/DCP inhaltliche Abstimmung bereits auf CP/MRP/DCP-Ebene, statt wie bisher inhaltl. Änderungen an Materialien erst bei lokalen Einreichung anzufordern, das würde zu inhaltlich EU-weit harmonisierten Materialien führen. - Ja, beim BfArM. | Nein 4x ⁸ - Es sollte schneller gehen, insb. beim BfArM. - Es gab keine größeren zeitl. Verzögerungen bei der Genehmigung der Schulungsmaterialien. - Optimierung des aktuellen Abstimmungsprozesses. Formale Aspekte wurden in einigen Verfahren erst in d. 2. Runde bemängelt, sollten schon in der 1. Runde, zusammen mit den inhaltl. Kommentaren, angemerkt werden. Persönliches Gespräch mit Bearbeiter in Form eines Telefonats sollte einfacher möglich sein, da dadurch Fragen schneller geklärt u. die Forderungen des BfArMs schneller in der gewünschten Weise umgesetzt werden könnten. - Nein beim PEI, das läuft großartig! |
| 18 | Art v. <i>Linguistic Review</i> Prozess bei EdM | ja 6x - Gute Idee - Wenn inhaltl. Kommentare bereits während des Verfahrens adressiert werden. | Nein 3x - Nur zeitl. Harmonisierung, nicht inhaltl. (=Übersetzung des engl. Textes), da ansonsten keine länderspezifischen Besonderheiten möglich sind. - Es handelt sich nicht nur, um einen linguistischen Review durch die nationalen Behörden, sondern eine inhaltl. Begutachtung mit teils national. Änderungen. - Bei der Bewertung des Schulungsmaterials handelt es sich oft nicht um eine reine Überprüfung der Übersetzung wie bei den Produktinformationstexten. Gemäß der BfArM-Bekanntmachung zum Schulungsmaterial prüft das BfArM die Übereinstimmung des Materials mit den „Key Elements“, die im RMP bezüglich des Schulungsmaterials genannt werden. Falls im RMP eine englische Vorlage enthalten ist (meist im Annex 11 des |

3.6 Fragebögen zu beauflagtem Schulungsmaterial

| | | | |
|--|--------------------------------|---|---|
| | | | RMP), ist diese für Deutschland nicht verbindlich. In unserem Fall war die englische Vorlage sehr umfangreich. Die deutsche Version, die zunächst auf der englischen Version beruhte, wurde durch das BfArM deutlich gekürzt. |
| Art der Verteilung und Häufigkeit | | | |
| 19 | postalische Verteilung adäquat | ja | Nein |
| | | 2x | 6x |
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Zusätzl. über E-Mail | <ul style="list-style-type: none"> - Bereitstellen der Materialien auf elektr. Weg (z. B. spezielle Webseite) und Abruf bei Bedarf - Info zu Neuerung über Fachkommission (z. B. AMK und AKdÄ) und Behörden - E-Mail statt Post, Rote Liste, Veröffentlichung in Fachzeitschriften u./od. Firmenwebseite, ggf. QR-Code - Papierausendung in vielen Fällen durch elektr. Aussendung ergänzt od. sogar vollständig ersetzt werden (Mail). Papierversion sollte auf entsprechende Webseiten verweisen (Kurz-URL +QR-Code o.ä.). Denkbar: zusätzl. Hinweise on Fachzeitschriften (vgl. RHB) als Alternative zum Papier. - Webseiten, E-Mail. In der Flut der Informationen, die Ärzte per Post erhalten, geht dies unter. - Teils teils, abh. vom Material. Für Dosiskalkulatoren adäquat, für Infobroschüren elektr. Verteilung ausreichend. In Deutschland sollte elektronische Information über neues Material ausreichen u. Ärzte sollten es entweder herunterladen oder bestellen können. Das proaktive postalische zur Verfügung stellen an alle ist eine Verschwendung von Ressourcen. Andere Länder stellen die Materialien ausschließlich über die Behörden-Webseiten zur Verfügung. Auch eine elektronische Information von der Arzneimittelkommission der Ärzteschaft und Apotheker wäre sinnvoller, als nur Brief/Päckchen zu verschicken. - Arzt kann unmöglich alles mit der Aufmerksamkeit lesen, die er für das Material braucht (O-Ton Arzt). Schulung durch med. Außendienst ist sinnvoller. |
| | | <p>Kommentar: 1x k. A.</p> <ul style="list-style-type: none"> - In bestimmten Fällen ist der postalische Versand sicher noch adäquat, es sollte aber abhängig vom Produkt, von den Materialien, den betroffenen Arztgruppen usw. möglich sein, die Art der Verteilung anzupassen, um die bestmögliche Erreichbarkeit und Akzeptanz zu erreichen, z. B. Verteilung auf elektronischem Weg. - Hier ist ein zusätzlicher Verweis zur Verfügbarkeit des EdMs im Internet sinnvoll. Außerdem wäre eine Information in der FI sinnvoll, dass EdM für das Produkt erstellt wurde und zur Verfügung steht. | |
| Fragen zur „Blauen Hand“ | | | |
| 20 | BH sinnvoll | ja | nein |
| | | 9x | - |
| | | <p>Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sinnvolles Logo um Bedeutung des EdMs zu verdeutlichen, leider noch zu unbekannt. Muss bekannt gemacht werden, damit Ärzte diese auch entsprechend wahrnehmen und priorisieren können. (7x) - Da Anlehnung an die „Rote Hand“. - Eindeutiges Erkennungszeichen für EdM (auch in Abgrenzung zu z. B. Marketing-Material) für Ärzte und Apotheker. - Logo zwingt zum Farbdruck, obwohl EdM ja ansonsten unscheinbar sein soll... erhöht Kosten. | |
| weitere Anmerkungen | | | |

3. Ergebnisse

| | | |
|----|-------------------------------|---|
| 21 | Platz für weitere Anmerkungen | <ul style="list-style-type: none">- Mit dem PEI läuft der nationale Genehmigungsprozess einwandfrei – schnell und pragmatisch. Beim BfArM nur teilweise...- Zur Verbesserung der augenblicklichen Situation sind die Positionen u. Erwartungshaltungen v. Verordnern u. Patienten besser zu berücksichtigen.- Einheitlichen Genehmigungsprozess (BfArM/PEI) u. zügige Genehmigungsprozesse f. neue Verteilungswege (Auffinden v. Webseiten durch QR-Codes) v. EdM (insb. im zentralen Zulassungsverfahren).- Die Existenz v. EdM ist bei Ärzten noch recht unbekannt. Dies sollte man mit Hilfe der Landesorganisationen ändern.- Auflage, eine FI u./od. GI an EdM anzuhängen macht nicht viel Sinn. Dies erzeugt unnötige Komplexität mit der Versionskontrolle, vermehrte Updates und Unklarheit bzgl. der Anforderungen zur proaktiven erneuten Versendung wegen einer FI-Aktualisierung. Direktes Beilegen von Patientenkarten in die Packung könnte helfen, die Verteilung an den Patienten besser sicherzustellen. |
|----|-------------------------------|---|

3.6.1.3 Vertreter der Bundesoberbehörden

Es wurden **Behördenvertreter des BfArMs und PEIs** angeschrieben (mind. 4), wovon keiner bis kurz vor Abgabe dieser Arbeit antwortete. Aufgrund der geringen Ressourcen war es beiden Behörden leider nicht möglich, innerhalb der vorgegebenen Zeit von ca. 3 Wochen eine Auskunft zu geben.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, einige Aspekte zu behördlich genehmigtem und beauftragtem Schulungsmaterial, das seit 2005 ein möglicher Bestandteil des EU-RMPs ist, zu untersuchen.

Zum einen sollte eine umfassende Auswertung zu beauftragten Schulungsmaterialien seit 2005 angefertigt werden, und zum anderen sollten Ärzte, Vertreter der pharmazeutischen Industrie und Behördenvertreter zu beauftragtem Schulungsmaterial befragt werden, um durch die persönliche Einschätzung der Befragten ein differenziertes Bild zu den Materialien zu erhalten.

Im Rahmen des ersten Schwerpunktes wurden öffentlich zugängliche Daten ausgewertet, um Aussagen zu dem Anteil von Arzneimitteln mit Schulungsmaterial, zu der Zusammensetzung der Schulungsmaterialien, zu einer evtl. Korrelation zwischen dem ATC-Code und der Auflage und zu den formalen und inhaltlichen Aspekten von verfügbaren Schulungsmaterial einer Indikation zu treffen.

Das BfArM betreute im April 2017 ca. 169 Wirkstoffe mit beauftragtem Schulungsmaterial, wovon ca. 78% zentral, 10% national und 14% über ein MRP/DCP-Verfahren zugelassen waren (Beachte: manche Wirkstoffe hatten verschiedene Zulassungsarten, daher ist die Summe größer als 100%). Da der Hauptteil der Produkte mit Schulungsmaterial über die EMA zugelassen wurde, wurde diese Gruppe von Arzneimitteln weiter analysiert. Es konnte eindeutig gezeigt werden, dass der Anteil an Zulassungen mit beauftragtem Schulungsmaterial als risikominimierende Maßnahme seit 2006 stetig ansteigt und sich seit 2006 ungefähr verdoppelt hat. Am 14.04.2017 hatten ca. 22% der zentralen Zulassungen diese Auflage, wovon ca. 72% mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen und 28% es erst später bekamen. Ungefähr 4% (9 aus 214) erhielten diese Beauftragung während eines Schiedsverfahrens.

Beauftragte Schulungsmaterialien setzen sich meist aus unterschiedlichen Materialien mit unterschiedlichen Zielgruppen zusammen. Zu 92% ist ein Schulungsmaterial für den Arzt vorgesehen. 35% der Patienten erhalten eine Informationsbroschüre und 41% einen Patientenpass, wobei 75% der Patienten

den Pass direkt durch den Arzt ausgehändigt bekommen, und bei 25% liegt er der Umverpackung bei.

Eine wirkliche Korrelation zw. ATC-Code und Beauflagung des Schulungsmaterials konnte nicht gefunden werden. Mit 59% erhielten am ehesten Wirkstoffe der Hauptgruppe M „Muskel- und Skelettsystem“ beauflagtes Schulungsmaterial.

Es ist nicht erstaunlich, dass überwiegend Produkte des zentralen Zulassungsverfahrens diese Auflage haben, da alle neuen bzw. innovativen Wirkstoffe gemäß der VO (EG) 726/2004 in Europa ein zentrales Zulassungsverfahren durchlaufen müssen. Aufgrund der bisher limitierten (Sicherheits-) Erfahrung haben diese Wirkstoffe eine höhere Wahrscheinlichkeit, als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauflagtes Schulungsmaterial als Teil der Zulassung zu bekommen [5].

Es konnte keine genaue Aussage gemacht werden, wie hoch in Deutschland die Schulungsmaterial-Anteile bei Arzneimitteln, die über ein anderes Verfahren zugelassen wurden, sind, da diese Daten der Öffentlichkeit nicht komplett zur Verfügung stehen. Nur im zentralen Verfahren enthält die Produktinformation den Anhang II, der unter dem Punkt D „zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung“ die Kernelemente aufführt, falls ein Produkt hiervon betroffen ist. Eine Liste zu beauflagtem Schulungsmaterial oder generell zu Produkten, die zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung haben, gibt es meines Wissens in ganz Europa nicht und ist mir unverständlich. Publikationen u. a. aus 2010 und 2012 merkten diese fehlende Transparenz auch schon an [23, 100]. Eigentlich sollte diese Information in den *RMP summaries* einsehbar sein, doch bisher steht dieses Dokument bei den wenigsten Arzneimitteln tatsächlich öffentlich zur Verfügung.

Es ist zu beachten, dass die vorliegende Auswertung nur eine „Momentaufnahme“ zum 14.04.2017 darstellt, da nur die zuletzt hinterlegten Produktinformationen der über 1.100 Arzneimitteln abgerufen und in Bezug auf die Auflage zu risikominimierenden Maßnahmen ausgewertet wurden. Anhand der vorherigen Versionen der Produktinformationen wurde zusätzlich überprüft, ob das Arzneimittel das beauflagte Schulungsmaterial bereits mit der Zulassung oder erst zu einem späteren Zeitpunkt erhielt. Aufgrund dieser Vorgehensweise kann die Auswertung keine Aussage zu Arzneimitteln, die zuvor in ihrem Lebenszyklus jemals Schulungsmaterial hatten, treffen. Am 14.04.2017 hatten ca. 22% beauflagtes und behördlich genehmigtes Schulungsmaterial und seit der Einführung ist eine eindeutig steigende Tendenz zu dieser Beauflagung bei Arzneimitteln zu verzeichnen.

Diese Ergebnisse stehen nicht im völligen Einklang zu den Daten von Zomerdijk *et al.* aus dem Jahr 2012 [23]. Hier berichten die Autoren über einen 5%igen Anteil von zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen bei zentralen Zulassungen vor Einführung der neuen Risikomanagement-Gesetzgebung und von 29% zum 1. Januar 2012. Die Vorgehensweise jener Analyse scheint vergleichbar mit der aus der vorliegenden Arbeit zu sein, nur bedienten sich damals die Autoren ausschließlich aus den Angaben der Abschnitte II.B „Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“, II.C „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ oder des Anhangs IV „Anhang zur Verwendung durch die Mitgliedsstaaten der Produktinformation“. Es scheint, dass damals der Abschnitt II.D, der explizit die „zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung“ aufführt, noch nicht existierte und dadurch ggf. die unterschiedlichen Ergebnisse zustande kommen. Gemäß der in dieser Arbeit präsentierten Auswertung, vorwiegend basierend auf dem Anhang II.D oder auch dem Anhang IV, gibt es die ersten Schulungsmaterialien erst seit 2006 und den hohen Anteil von 29% zum 1. Januar 2010 [23] kann ich nicht bestätigen. Andererseits ist ebenfalls zu bedenken, dass die vorliegende Arbeit wie auch die Ergebnisse von Zomerdijk *et al.* eine Momentaufnahme darstellen, daher könnten evtuell die Abweichungen auch dadurch zu Stande gekommen sein, dass zum Zeitpunkt meiner Auswertung viele Arzneimittel, die zum 1. Januar 2010 noch eine Auflage für Schulungsmaterial hatten, diese mittlerweile nicht mehr haben. Interessant ist auch, dass Zomerdijk *et al.* in der Veröffentlichung bereits Unstimmigkeiten in den „Quelldokumenten“ bezüglich der Angaben zu den zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen diskutierten [23]. Möglicherweise wurden diese Unstimmigkeiten mittlerweile von der EMA behoben, und dies könnte auch ein (Mit-)Grund für die abweichenden Werte sein [23].

Der Vollständigkeit halber möchte ich an dieser Stelle noch auf weitere Grenzen bzw. mögliche Fehlerquellen der vorliegenden Auswertung hinweisen. Es fand kein 4-Augen-Prinzip zur Kontrolle der Daten in der Analyse statt, da nur eine Person ausgewertet hat, dadurch können Fehler nicht ausgeschlossen werden.

Die Anteile von zentral zugelassenen Arzneimitteln mit beauftragtem Schulungsmaterial in Bezug auf die anatomische Hauptgruppe scheint sich seit 2010 teilweise geändert zu haben. Den höchsten Anteil (bei $n > 1$) hatte zum 14.04.2017 die Hauptgruppe M „Muskel- und Skelettsystem“ mit 59%, gefolgt von 31% in der Hauptgruppe L „Antineoplastische & immunmodulierende Substanzen“. Vor 2010 waren die höchsten Anteile von Wirkstoffen mit zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen in den Hauptgruppen L „Antineoplastische & immunmodulierende Substanzen“ mit ca. 89% (16 aus 34)

und J „Antiinfektiva zur systemischen Anwendung“ mit ca. 23% (7 aus 31) zu verzeichnen¹⁰ [23].

Der formale sowie inhaltliche Vergleich von behördlich genehmigtem und beauftragtem Schulungsmaterial der therapeutischen Indikation Multiple Sklerose zeigte, dass es hier keine Einheitlichkeit gibt. Dies kann zum einen durch die unterschiedlichen Wirkstoffarten, Darreichungsformen bzw. Zulassungsjahre bedingt sein. Zum anderen könnte eventuell die Beteiligung der jeweiligen Bundesoberbehörde einen Einfluss auf z. B. den umfassenden Inhalt des Schulungsmaterials haben. Dies bleibt aber im Einzelnen zu prüfen. Auffällig war nur, dass das umfangreichste Schulungsmaterial die Antikörper-enthaltenden Produkte Tysabri und Lemtrada haben.

Schulungsmaterial kann in seiner Aufmachung sehr unterschiedlich sein, daher wäre zu überlegen, ob eine Harmonisierung dieser Materialien auch dazu beitragen könnte, die Wahrnehmung bei den Zielgruppen zu erhöhen. Vorstellbar wäre eine Art Vorlage-Dokument, wie es bereits bei der Produktinformation mit dem sogenannten *Quality Review of Documents (QRD)*-Dokument gibt. Solch ein Dokument könnte den groben Rahmen und auch die vielen geforderten formalen Vorgaben der verschiedenen GVP-Module vorgeben. Ebenso sollte mit solch einem Dokument eine einheitlichere Bezeichnung der unterschiedlichen Materialien möglich sein und somit die in der vorliegenden Arbeit aufgefallen sehr kreativen Übersetzungen von z. B. *patient alert card* und anderen englischen Begriffen vereinheitlichen.

Im Rahmen des **zweiten Schwerpunktes** dieser Arbeit wurden Ärzte und Vertreter der pharmazeutischen Industrie zu beauftragtem Schulungsmaterial befragt. Ursprünglich war auch eine Befragung der Vertreter der Bundeoberbehörden vorgesehen, doch bis kurz vor Abgabe dieser Arbeit lag keine Rückmeldung der Behördenvertreter vor, daher kann die vorliegende Arbeit hierzu keine Angaben machen. Andere Zielgruppen, wie z. B. Patienten und Apotheker, wurden nicht befragt, daher ist hier ebenfalls keine Aussage möglich.

Schulungsmaterial kann im Rahmen der Zulassung oder später im Laufe des Lebenszyklus des Arzneimittels beauftragt werden, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels zu verbessern und somit eine größtmögliche Patientensicherheit zu gewährleisten [21]. Diese Materialien sollten sich auf die zusätzlichen Informationen zu Fach- und Gebrauchsinformation beschränken und durch ihre zusätzliche Aufklärung dazu beitragen, die mit der Behandlung

¹⁰ Auf Seite 304 der Publikation wird noch die Hauptgruppen A „Alimentäres System & Stoffwechsel“ aufgeführt, hier scheint aber ein Fehler in der Veröffentlichung vorzuliegen, da die Aussage sich nicht mit der Abbildung 2(b) der Publikation deckt, für die ich die Gesamtzahlen überprüft habe, hier scheint kein Fehler vorzuliegen.

verbundenen Risiken möglichst zu minimieren bzw. zu verhindern [21]. Doch sind sich die Zielgruppen vollumfänglich darüber bewusst?

Zwei Drittel der befragten Ärzte gaben an, sich über den zusätzlichen Charakter des Schulungsmaterials bewusst zu sein, ein Drittel hingegen nicht. Zwei Befragte sehen die Fachinformation als die eigentliche Informationsquelle zum Arzneimittel. Zwei der sechs Ärzte lesen nur Teile der Materialien oder nur das Anschreiben zu den Neuerungen. Einer studiert es eher gar nicht und ein anderer gab an, noch nie so ein Material erhalten zu haben, da er in der täglichen Praxis damit keinen Kontakt habe. Nur ein Arzt liest vollumfänglich Schulungsmaterialien und ein anderer, wenn es im Rahmen der Verordnung relevant für ihn ist. Auffällig ist auch, dass ein befragter Arzt Arzneimittel mit angeblich beauftragtem Schulungsmaterial nannte, die aber bisher noch nie Schulungsmaterial in ihrem Lebenszyklus hatten bzw. haben.

Beauftragtes Schulungsmaterial gibt es im Markt seit 2006, doch selbst nach über zehn Jahren scheint die Wichtigkeit dieser Unterlagen nicht bis zu allen Ärzten durchgedrungen zu sein. Verwunderlich ist auch, dass angeblich ein angehender Allgemeinmediziner in seiner täglichen Praxis bisher keine Berührungspunkte mit Schulungsmaterial hatte, obwohl es einige Arzneimittel mit Schulungsmaterial gibt, die auch dort verschrieben werden, z. B. bei Diabetes mellitus die Insulin- oder Glitazon-haltigen Produkte. Das mangelnde Verständnis bzw. fehlende Interesse auf Seite der Ärzteschaft ist vermutlich ein Grund für das teils fehlende Wissen auf Seite der Patienten um die Bedeutung des beauftragten Schulungsmaterials.

Welche Gründe gibt es für die schlechte Annahme des Schulungsmaterials?

Der **umfangreiche Inhalt** scheint ein zentrales Problem bei vielen Produkten mit beauftragtem Schulungsmaterial zu sein, da der klinische Alltag des Arztes ihm nicht die Zeit lässt, solch umfangreiche Materialien vollständig lesen zu können. Dies wurde auch von manchen der befragten Ärzte angemerkt. Viele Unterlagen enthalten Verdoppelungen der Fach- und Gebrauchsinformation, was den Umfang unnötig erhöht. Gemäß der Umfrage haben diese Wiederholungen bei manchen Ärzten dazu geführt, dass ihnen beim Durchblättern die eigentlichen zusätzlichen aufklärenden Informationen nicht aufgefallen sind. Somit wurde die Notwendigkeit und Wichtigkeit der Unterlagen nicht wahrgenommen, und im ungünstigsten Fall wurden sie sogar als Werbematerial eingeschätzt. Diese Ärzte haben sich weiterhin ausschließlich an der Fachinformation orientiert.

Seit Einführung der „Blauen Hand“ im Dezember 2016 in Deutschland sollte die Fehleinschätzung als Werbematerial nicht mehr so häufig vorkommen,

vorausgesetzt alle Mitarbeiter der Arztpraxis wurden darüber aufgeklärt, da laut Aussagen der Ärzte die Post nicht nur vom Arzt aussortiert wird.

Wie bereits angemerkt, könnte eine gewisse **Harmonisierung** der Materialien auch dazu beitragen, dass die Zielgruppen diese Unterlagen besser wahrnehmen. Eine **übersichtlichere Strukturierung** und einheitliche grafische Gestaltung wäre hierbei denkbar. Beispielsweise könnte dies erreicht werden, wenn es für die gängigsten Komponenten (Patientenkarte, Anschreiben, Broschüre oder Checkliste) ein Template geben würde. Die Benutzung solch einer Vorlage mag bei manchen Risiken nicht möglich sein, doch dann sollten sich beim Erstellen und Genehmigen alle beteiligten Gruppen darüber im Klaren sein, so wenig wie möglich und wirklich nur ergänzende Informationen in diese Materialien aufzunehmen, wie es die GVP-Module fordern. Die Auswertung in Abschnitt 3.6 zeigt eindeutig, dass hier noch Verbesserungspotential besteht.

Einer der neun befragten Mitarbeiter der pharmazeutischen Industrie gab an, sämtliche Materialien im Laufe des Lebenszyklus **gekürzt** zu haben. Dieser Ansatz sollte ebenfalls von allen anderen Zulassungsinhabern verfolgt werden. Wie auch schon im GVP-Modul V (Rev 2) gefordert, sollten die Materialien regelmäßig auf ihre **Notwendigkeit überprüft** und an den aktuellen klinischen Alltag der Ärzte angepasst werden, da unter Umständen die zusätzlichen Maßnahmen bereits in die Routine des Arztes übergegangen sind oder die Fach- bzw. Gebrauchsinformation mittlerweile alle Risiken und fehlenden Information beschreibt. Dementsprechend muss der EU-RMP auch aktualisiert werden.

Eine andere Frage wäre auch, ob es wirklich immer notwendig ist, ein zusätzliches Dokument zu der Produktinformation zu haben. Bei nicht so umfangreichen Materialien könnten die zusätzlichen Informationen zur Risikominimierung in der Fach- und Gebrauchsinformation an geeigneter Stelle, z. B. den Warnhinweisen, abgebildet werden. Denkbar wäre auch einen Hinweis zu Risiken oder speziellem Monitoring auf der Verpackung aufzubringen. Dieses sogenannte *black box warning* auf der Umverpackung gibt es in den U.S.A, um auf schwerwiegende Nebenwirkungen des Arzneimittels hinzuweisen [101]. Diese Vorgehensweise könnte Zustimmung bei den Zulassungsinhabern finden, da hier im Gegensatz zu den zusätzlichen Schulungsmaterialien die Kosten und auch der Aufwand geringer wären. Ein weiterer Vorteil ist, dass der Patient direkt bei der Abgabe des Arzneimittels in der Apotheke auf die Risiken durch die Verpackung und eventuell noch zusätzlich durch den Apotheker hingewiesen wird. Zusätzlich wären alle nötigen Informationen in der Fach- und Gebrauchsinformation enthalten, die Dokumente, die der Arzt und auch Patient noch am ehesten lesen.

Ist ein zusätzliches Dokument unabdingbar, könnte auch ein vorgeschriebener Hinweis zu behördlich genehmigten Schulungsmaterial in der Fach- bzw. Gebrauchsinformation helfen, auf diese zusätzlichen Materialien ebenso hinzuweisen. Manche Produkte verfolgen bereits diese Strategie, außerdem wäre hier die Nennung einer Webseite, wo die elektronischen Materialien hinterlegt sind, denkbar.

Von den Befragten der pharmazeutischen Industrie wurde angemerkt, dass der **Patientenpass** oft nicht den Patienten erreicht. Die Analyse zeigte, dass ca. 41% der zentral zugelassenen Arzneimittel einen Patientenpass als zusätzliche risikominimierende Maßnahme haben, der zu 50% von den befragten Ärzten als sinnvoll erachtet wurde. Im Rahmen der Befragung kam mehrmals der Vorschlag auf, den Pass möglichst mit dem Arzneimittel im Umkarton abzugeben. Außerdem sollten generell alle Unterlagen dem Patienten elektronisch zugänglich gemacht werden. Seit Dezember 2016 sind sämtliche überarbeitete Materialien des Schulungsmaterials auf den Webseiten des PEIs und BfArMs abrufbar. Dies wird im GVP-Modul XVI (Rev 2) empfohlen und wurde durch die letzte Gesetzesänderung im deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) aufgenommen (s. § 34 (1f) AMG) [102]. Jedoch ist zu bezweifeln, dass sich Patienten und Ärzte dieser Möglichkeit bewusst sind. Hier könnte der zuvor erwähnte Link in der Fach- und Gebrauchsinformation ebenso Abhilfe schaffen.

Zwei der sechs (33%) befragten Ärzte gaben an, alle 2-3 Wochen Schulungsmaterial zu erhalten, die anderen bekommen es eher seltener, entweder monatlich, alle 2-3 Monate, halbjährlich oder nie. Als **Verteilungsart** würde die Mehrzahl der Ärzte mit ca. 67% eine nicht-postalische Verteilung über z. B. E-Mail, den Pharmareferent oder den Berufsverband begrüßen. Die Mitarbeiter der pharmazeutischen Industrie stimmen den Ärzten zur nicht-postalischen Versendung mit 67% ebenfalls zu und geben noch weitere Vorschläge zur Verteilungsart an, wie z. B. über spezielle Webseiten (der Firmen oder der Roten-Liste) auf denen die Unterlagen bei Bedarf abrufbar wären, über eine Mitteilung der Fachkommission zu Neuerungen oder über Veröffentlichungen in Fachzeitschriften. Ggf. sollte auch nur die initiale Verteilung postalisch erfolgen und alle weiteren Änderungen dann nur noch elektronisch.

Bei der alleinigen Zurverfügungstellung auf Firmen- oder Behördenwebseiten, stellt sich die Frage, wie der Arzt die initiale Information zu Produkten mit Schulungsmaterial erhält. Auch sollte der Arzt vor seiner Therapieentscheidung sich mit dem Material vertraut gemacht haben und die Risiken kennen und nicht erst bei der Verordnung, was der eigentliche Grund der proaktiven Verteilung ist.

Seit dem 1. Dezember 2016 wird behördlich genehmigtes und beauftragtes Schulungsmaterial in Deutschland mit der „Blauen Hand“ versehen, um bei diesen Unterlagen eine Verwechslung mit Werbematerialien größtmöglich zu verhindern und eine zeitnahe Information der Ärzte zu ermöglichen. Zwei Drittel der befragten Ärzte geben an, dieses Logo schon wahrgenommen zu haben, wobei nur ein Drittel den Auslöser für die Einführung der „Blauen Hand“ kannten. 83% der Ärzte halten dieses Logo für sinnvoll. Alle Vertreter der pharmazeutischen Industrie begrüßen ebenso die Einführung der „Blauen Hand“, bemängeln aber zu 77%, dass es einer Aufklärung bei den Ärzten bzw. dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten bedarf, damit sie entsprechend wahrgenommen und priorisiert wird. Hier wäre zu überlegen, ob mit gezielten Anzeigen über die „Blaue Hand“ in den Fachmedien der Ärzte (z. B. Ärzteblatt) und passenden Patientenzeitschriften (z. B. Apotheken Umschau) die Zielgruppen weiter aufgeklärt werden könnten.

Der Fragebogen für die Mitglieder der pharmazeutischen Industrie beinhaltete auch Fragen zum nationalen Abstimmungsprozess mit dem BfArM bzw. PEI. Hier waren sich die Befragten nicht ganz einig: 60% hätten gerne einen anderen Abstimmungsprozess, wohingegen 40% mit dem jetzigen Abstimmungsprozess zufrieden sind, vor allem wenn das PEI zuständig ist. Die Möglichkeit den *Assessor* direkt zu kontaktieren, verbindliche Zeitschienen oder einen zeitlich parallelen Abstimmungsprozess zum *linguistic review* wurden hier u. a. als Verbesserungsvorschläge genannt.

Die Frage nach einem parallelen Abstimmungsprozess des Schulungsmaterials in Anlehnung an den *linguistic review* Prozess, der bei zentralen Zulassungen nach Erhalt der CHMP *opinion* stattfindet, begrüßen sechs der neun Befragten. 33% sehen hier Probleme, da die länderspezifischen Besonderheiten in solch einem Prozess ggf. nicht mehr Beachtung fänden, oder eine inhaltliche Abweichung zur englischen Vorlage nicht möglich wäre. Ich persönlich sehe diese Probleme nicht, da die jeweilige nationale Behörde bei diesem Vorgehen noch die gleichen Rechte und Pflichten wie im bisherigen Prozess hätte und daher auch Abweichungen vom englischen *Template* möglich wären. Es würde dem Zulassungsinhaber eine gewisse Sicherheit und Struktur geben, wenn er mit den nationalen Genehmigungen des beauftragten Schulungsmaterials rechnen kann und bei einer Neuzulassung die Verteilung dieser Materialien vor dem Inverkehrbringen besser planen zu können.

Seit Juli 2012 ist der Zulassungsinhaber verpflichtet, Effektivitätsmessungen zu seinen zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen wie z. B. den Schulungsmaterialien durchzuführen. Hier gab ein befragter Mitarbeiter eines pharmazeutischen Unternehmens auch an, dass in einer Studie zur Effizienz der beauftragten Schulungsmaterialien bestätigt wurde, dass die Ärzte keinen

Mehrwert in dem Schulungsmaterial sahen, da sie beim Überfliegen der Materialien aufgrund von redundanten Informationen zur Fachinformation die Wichtigkeit nicht wahrnahmen und die Unterlagen nicht lasen.

Zu einem ähnlichen Befund kamen beauftragte Studien zur Untersuchung zur Wirksamkeit der eingeleiteten Maßnahmen, die im Rahmen der im Jahr 2014 bzw. 2013 gestarteten Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu Valporat und Flupirtin gefordert wurden. Diese haben gezeigt, dass das geänderte Schulungsmaterial nicht ausreichend befolgt wird, da es weiterhin zu schwerwiegenden Nebenwirkungsfällen unter Flupirtin kommt oder die reduzierte Anwendung von Valporat nicht wirklich festzustellen ist [103, 104].

Ergänzend bleibt noch zu erwähnen, dass Vortragsunterlagen zum „perfekten“ Schulungsmaterial aus Sicht der Behörde (BfArM), der Ärzteschaft (AkdÄ) und der pharmazeutischen Industrie im Internet zu der Behördenveranstaltung „BfArM im Dialog“ aus 2016 abrufbar sind [29, 105, 106]. Hier werden viele Kritikpunkte und Verbesserungsvorschläge zu beauftragten Schulungsmaterial genannt, die in dieser Arbeit auch herausgearbeitet wurden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bezüglich der Auflage zu beauftragtem und behördlich genehmigtem Schulungsmaterial, als risikomindernde Maßnahme gründlich von beiden Seiten - dem pharmazeutischen Unternehmer und der Zulassungsbehörde - überlegt werden sollte, ob es keinen effizienteren Weg gibt, das Risiko zu senken.

Falls diese Materialien wirklich unabdingbar sind, sollten sie eindeutiger gestaltet sein. Regularien, die den Rahmen zu diesen Materialien vorgeben, gibt es ausreichend. Jedoch gibt es bei der Umsetzung noch Verbesserungspotential, das die Akzeptanz bei den Zielgruppen erhöhen könnte. Doch selbst wenn die Materialien „perfekt“ wären, kann das jetzige proaktive System der Pharmakovigilanz nur dann effizient funktionieren, wenn auch die Zielgruppen, vor allem die Ärzteschaft, sich dieses Systems bewusst sind. Daher bedarf es hier einer umfassenden Aufklärung, um die Wahrnehmung und Akzeptanz von beauftragtem Schulungsmaterial zu erhöhen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit befasste sich vollumfänglich zu behördlich genehmigtem und beauflagtem Schulungsmaterial als zusätzliche risikominimierende Maßnahme. Ende 2005 wurde die Vorlage des EU-RMP, in dem die Routine und, falls nötig, auch die zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen beschrieben werden, bei den meisten Neuzulassungen verpflichtend. Diese Neuerung war durch Gesetzesänderungen eingeführt worden, die zum Ziel hatten, das bisherige Pharmakovigilanz-System in ein schneller reagierendes und vor allem proaktives System umzuwandeln. Diese Maßnahme sollte die Sicherheit des Patienten weiter verbessern und dafür sorgen, dass so wenig wie möglich Arzneimittel vom Markt genommen werden müssen. Die Einführung von beauflagtem Schulungsmaterialien soll meist dem Arzt bzw. Patienten explizit auf die zusätzlichen Risiken hinweisen und damit das Nutzen-Risiko-Profil des Arzneimittels größtmöglich positiv halten.

Die durchgeführte Analyse hat gezeigt, dass seit der Einführung des EU-RMP die Anzahl von Arzneimitteln mit beauflagtem und behördlich genehmigtem Schulungsmaterial in Europa gestiegen ist. Am 14.04.2017 hatten ca. 21% (239 aus 1.139) der zentral zugelassenen Arzneimittel diese zusätzliche risikominimierende Maßnahme.

Der Vergleich von verschiedenen Schulungsmaterialien zu einer Indikation bestätigte, dass diese Materialien, obwohl sie teilweise ähnliche Risiken minimieren sollen, inhaltlich und gestalterisch sehr unterschiedlich sind. Auch kommen unterschiedliche Komponenten zum Einsatz.

Die Befragung von Ärzten und Vertretern der pharmazeutischen Industrie zeigte, dass es eines besseren Bewusstseins bei den Zielgruppen, vor allem der Ärzteschaft, bedarf.

Selbst mehr als zehn Jahre nach Einführung dieser Maßnahme existieren noch mehrere Defizite, die verantwortlich dafür sind, dass das Potenzial dieser Unterlagen nicht vollständig genutzt wird und damit letztendlich die Sicherheit des Patienten nicht in dem Maße erhöht wird, wie es möglich und wünschenswert wäre. Insofern besteht weiterhin Bedarf einer umfassenden Aufklärung und engeren Zusammenarbeit der Ärzteschaft, der Zulassungsinhaber, aber auch der Behördenvertreter.

6. Literatur

1. World Health Organization. *Pharmacovigilance*, Online im Internet: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/. [Zugriffsdatum: 17.11.2017]
2. Koyuncu, A., *Rechtlicher Rahmen der Pharmakovigilanz - Regulierungsinstrumente, Organisationspflichten und Sanktionen*. Pharm. Ind., 2017. **79**(6): p. 802-807.
3. European Medicines Agency. *New pharmacovigilance legislation - legal framework* Online im Internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&mid=WC0b01ac058058f32d. [Zugriffsdatum: 16.11.2017]
4. *Richtlinie 2001/83/EG* Online im Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_de.pdf. [Zugriffsdatum: 27.11.2017]
5. *Verordnung (EG) 726/2004*, Online im Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_de.pdf. [Zugriffsdatum: 27.11.2017]
6. Sickmüller, B., B. Thurisch, and U. Zumdick, *Die neue Pharmakovigilanz-Gesetzgebung für Humanarzneimittel*. Pharm. Ind., 2012. **74**(9): p. 1472-1482.
7. *Verordnung (EU) 1235/2010*, Online im Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_de.pdf. [Zugriffsdatum: 27.11.2017]
8. *Richtlinie 2010/84/EU* Online im Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_de.pdf. [Zugriffsdatum: 27.11.2017]
9. *Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012*, Online im Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2012_520/reg_2012_520_de.pdf. [Zugriffsdatum: 27.11.2017]
10. Europäische Kommission. *Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* –, Stand: 09.2008. Online im Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf. [Zugriffsdatum: 13.11.2017]
11. Europäische Arzneimittel Agentur. *Good pharmacovigilance practices (GVP) modules*, Online im Internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp. [Zugriffsdatum: 13.11.2017]
12. Ernst, M. and E. Kroth, *Die Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP), Teil 1: Die GVP-Module III („Pharmacovigilance Inspections“), IV („Pharmacovigilance Audits“) und XV („Safety Communication“)*. Pharm. Ind., 2013. **75**(5): p. 764-770.
13. Lis, Y., et al., *Comparisons of Food and Drug Administration and European Medicines Agency risk management implementation for recent pharmaceutical approvals: report of the International Society for Pharmacoeconomics and outcomes research risk benefit management working group*. Value Health, 2012. **15**(8): p. 1108-18.
14. Europäische Arzneimittel Agentur. *Guideline on risk management systems for medicinal products for human use (EMEA/CHMP/96268/2005)*, Stand: 2005. Online im Internet:

- <https://www.emwa.org/Documents/Freelancer/riskmanagement/rmp%20guidelines.pdf>.
[Zugriffsdatum: 13.11.2017]
15. Thurisch, B. and R. Schmeidl, *EU-Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz - Bedeutet mehr Aufwand tatsächlich mehr Patientensicherheit?* Pharm. Ind., 2017. **79**(10): p. 1392-1396.
 16. Borg, J.J., et al., *European Union pharmacovigilance capabilities: potential for the new legislation.* Ther Adv Drug Saf, 2015. **6**(4): p. 120-40.
 17. Bendig, K., *Risikomanagement in der Arzneimittelsicherheit: Ansätze zur Effektivitätsbewertung von Risikominimierungsmaßnahmen in den USA und Europa im Vergleich.* ibidem-Verlag, Stuttgart, 2012.
 18. European Medicines Agency. *Risk management plan (RMP): questions and answers*, Online im Internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000171.jsp&curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000171.jsp&mid=WC0b01ac0580a53f5f.
[Zugriffsdatum: 17.11.2017]
 19. European Medicines Agency. *Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format*, Stand: 2013. Online im Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/11/WC500134650.pdf. [Zugriffsdatum: 17.11.2017]
 20. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module V – Risk management systems (Rev 2)*, Stand: 28.03.2017. Online im Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf. [Zugriffsdatum: 01.11.2017]
 21. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2)*, Stand: 28.03.2017. Online im Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162051.pdf. [Zugriffsdatum: 01.11.2017]
 22. Banerjee, A.K., et al., *Post-approval evaluation of effectiveness of risk minimisation: methods, challenges and interpretation.* Drug Saf, 2014. **37**(1): p. 33-42.
 23. Zomerdijk, I.M., et al., *Risk minimization activities of centrally authorized products in the EU: a descriptive study.* Drug Saf, 2012. **35**(4): p. 299-314.
 24. Merck Serono GmbH. *Mavenclad Schulungsmaterial - Informationsbroschüre für Patienten*, Stand: 08.2017. Online im Internet: http://www.merckserono.de/cm/m.merckserono_de_2011/de/images/edumat-pat-mavenclad_Version_1.0_170814_tcm1635_169332.pdf?Version=. [Zugriffsdatum: 03.11.2017]
 25. Merck Serono GmbH. *Mavenclad Schulungsmaterial - Informationsbroschüre für Ärzte*, Stand: 08.2017. Online im Internet: http://www.merckserono.de/cm/m.merckserono_de_2011/de/images/edumat-hcp-mavenclad_Version_1.0_170814_tcm1635_169331.pdf?Version=. [Zugriffsdatum: 03.11.2017]
 26. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Bekanntmachung über die Modalitäten der elektronischen Erst- und Folgeeinreichung sowie über die Bearbeitung von Schulungs- und Informationsmaterialien (sog. Educational Material) als Teil eines Risikomanagement-Plans im Sinne von § 4 Absätze 36 und 37 AMG.*, Stand: 16.05.2013. Online im Internet: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Pharmakovigilanz/RMP/bm-phvig-rmp-20130516-educat-mat-neu.pdf?__blob=publicationFile&v=7.
[Zugriffsdatum: 01.11.2017]
 27. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module XVI Addendum I – Educational materials*, Stand: 08.12.2015. Online im Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/12/WC500198761.pdf. [Zugriffsdatum: 01.11.2017]
 28. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Fragen und Antworten (Q&A) zur Erstellung, Einreichung und Implementierung von angeordnetem*

- Schulungsmaterial (Educational Material)*, Stand: 08.2017. Online im Internet: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/faq-pdf.pdf?__blob=publicationFile&v=8. [Zugriffsdatum: 01.11.2017]
29. Lütkehermölle, W. *Das "perfekte" Schulungsmaterial - Sicht der Behörde*, Stand: 02.2016. Online im Internet: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Termine-und-Veranstaltungen/dialogveranstaltungen/dialog_2016/160226/11_Folien_Luetkehermoelle.pdf?__blob=publicationFile&v=2. [Zugriffsdatum: 18.11.2017]
30. Europäische Kommission. *Tysabri - Produktinformation*, Stand: 09.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138819/anx_138819_de.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
31. Europäische Kommission. *Farydak - Produktinformation*, Stand: 06.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138046/anx_138046_de.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
32. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und Paul Ehrlich Institut. *Flyer "Blaue Hand"*, Stand: 2012. Online im Internet: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Flyer_BlaueHand.pdf?__blob=publicationFile&v=5. [Zugriffsdatum: 18.11.2017]
33. Europäische Kommission. *Benepali - Produktinformation*, Stand: 05.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170531137642/anx_137642_de.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
34. Europäische Kommission. *Benepali - Produktinformation (EN)*, Stand: 05.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170531137642/anx_137642_en.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
35. Europäische Kommission. *Humira - Produktinformation*, Stand: 09.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170905138802/anx_138802_de.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
36. Europäische Kommission. *Humira - Produktinformation (EN)*, Stand: 09.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170905138802/anx_138802_en.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
37. Europäische Kommission. *Opdivo - Produktinformation*, Stand: 09.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138734/anx_138734_de.pdf [Zugriffsdatum: 03.10.2017]
38. Europäische Kommission. *Opdivo - Produktinformation (EN)*, Stand: 09.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138734/anx_138734_en.pdf. [Zugriffsdatum: 03.10.2017]
39. Europäische Kommission. *Enbrel - Produktinformation*, Stand: 09.2016. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160919135935/anx_135935_de.pdf [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
40. Europäische Kommission. *Enbrel - Produktinformation (EN)*, Stand: 09.2016. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160919135935/anx_135935_en.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
41. Europäische Kommission. *Lifimior - Produktinformation*, Stand: 02.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170213136911/anx_136911_de.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
42. Europäische Kommission. *Lifimior - Produktinformation (EN)*, Stand: 02.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170213136911/anx_136911_en.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
43. Europäische Kommission. *Zypadhera - Produktinformation*, Stand: 09.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138944/anx_138944_de.pdf. [Zugriffsdatum: 03.10.2017]
44. Europäische Kommission. *Zypadhera - Produktinformation (EN)*, Stand: 09.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138944/anx_138944_en.pdf. [Zugriffsdatum: 03.10.2017]

45. Europäische Kommission. *Pradaxa - Produktinformation*, Stand: 08.2016. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160801135583/anx_135583_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
46. Europäische Kommission. *Pradaxa - Produktinformation (EN)*, Stand: 08.2016. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160801135583/anx_135583_en.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
47. Europäische Kommission. *Amgevita - Produktinformation*, Stand: 03.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137167/anx_137167_de.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
48. Europäische Kommission. *Amgevita - Produktinformation (EN)*, Stand: 03.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137167/anx_137167_en.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
49. Europäische Kommission. *Farydak - Produktinformation (EN)*, Stand: 06.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138046/anx_138046_en.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
50. Europäische Kommission. *Exelon - Produktinformation*, Stand: 11.2015. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133287/anx_133287_de.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
51. Europäische Kommission. *Exelon - Produktinformation (EN)*, Stand: 11.2015. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133287/anx_133287_en.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
52. Europäische Kommission. *Ferriprox - Produktinformation*, Stand: 07.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524137592/anx_137592_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
53. Europäische Kommission. *Ferriprox - Produktinformation (EN)*, Stand: 07.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524137592/anx_137592_en.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
54. Europäische Kommission. *Jinarc - Produktinformation*, Stand: 09.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138860/anx_138860_de.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
55. Europäische Kommission. *Jinarc - Produktinformation (EN)*, Stand: 09.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138860/anx_138860_en.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2017]
56. Europäische Kommission. *Tracleer - Produktinformation*, Stand: 07.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170719138467/anx_138467_de.pdf. [Zugriffsdatum: 03.10.2017]
57. Europäische Kommission. *Tracleer - Produktinformation*, Stand: 11.2012. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121122125008/anx_125008_de.pdf. [Zugriffsdatum: 03.10.2017]
58. Europäische Kommission. *Tracleer - Produktinformation (EN)*, Stand: 07.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170719138467/anx_138467_en.pdf. [Zugriffsdatum: 03.10.2017]
59. Europäische Kommission. *Tracleer - Produktinformation (EN)*, Stand: 11.2012. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121122125008/anx_125008_en.pdf. [Zugriffsdatum: 03.10.2017]
60. Europäische Kommission. *Ilaris - Produktinformation*, Stand: 03.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137164/anx_137164_de.pdf. [Zugriffsdatum: 03.10.2017]
61. Europäische Kommission. *Ilaris - Produktinformation*, Stand: 08.2016. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160801135455/anx_135455_de.pdf. [Zugriffsdatum: 03.10.2017]
62. Europäische Kommission. *Ilaris - Produktinformation (EN)*, Stand: 08.2016. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160801135455/anx_135455_en.pdf. [Zugriffsdatum: 03.10.2017]
63. Europäische Kommission. *Ilaris - Produktinformation (EN)*, Stand: 03.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137164/anx_137164_en.pdf. [Zugriffsdatum: 03.10.2017]

64. Europäische Kommission. *Remicade* - Produktinformation, Stand: 07.2016. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160715135419/anx_135419_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
65. Europäische Kommission. *Opsumit* - Produktinformation, Stand: 07.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170717138517/anx_138517_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
66. Europäische Kommission. *Stayveer* - Produktinformation, Stand: 09.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170926138726/anx_138726_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
67. Europäische Kommission. *Humira* - Produktinformation, Stand: 09.2003 (Zul.). Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2003/200309086865/anx_6865_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
68. Europäische Kommission. *Kivexa* - Produktinformation, Stand: 12.2004 (Zul.). Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200412178690/anx_8690_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
69. Europäische Kommission. *Tracleer* - Produktinformation, Stand: 05.2002 (Zul.). Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2002/200205155248/anx_5248_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
70. Europäische Kommission. *Trizivir* - Produktinformation, Stand: 01.2001 (Zul.). Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2000/200012283988/anx_3988_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
71. Europäische Kommission. *Ziagen* - Produktinformation, Stand: 07.1999 (Zul.). Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/1999/199907083328/anx_3328_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
72. Europäische Kommission. *Tracleer* - Produktinformation, Stand: 06.2007. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007061324891/anx_24891_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
73. Europäische Kommission. *Humira* - Produktinformation, Stand: 12.2007. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007121937130/anx_37130_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
74. Europäische Arzneimittel Agentur. *Triumeq: EPAR - Public Assessment Report* Online im Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002754/WC500175597.pdf. [Zugriffsdatum: 08.11.2017]
75. Europäische Kommission. *Kivexa* - Produktinformation, Stand: 03.2013. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130326125702/anx_125702_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
76. Europäische Kommission. *Trizivir* - Produktinformation, Stand: 03.2013. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130326125735/anx_125735_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
77. Europäische Kommission. *Ziagen* - Produktinformation, Stand: 03.2014. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140321128071/anx_128071_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
78. Europäische Kommission. *Remicade* - Produktinformation, Stand: 05.2002. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2002/200205175197/anx_5197_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
79. Europäische Kommission. *MabThera* - Produktinformation, Stand: 02.2009. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009022355448/anx_55448_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
80. Europäische Kommission. *Remicade* - Produktinformation, Stand: 05.2007. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007053024312/anx_24312_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]
81. Europäische Kommission. *MabThera* - Produktinformation, Stand: 04.2013. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130422125851/anx_125851_de.pdf. [Zugriffsdatum: 04.10.2017]

82. Europäische Kommission. *Humalog - Produktinformation (EN)*, Stand: 10.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171019139131/anx_139131_en.pdf. [Zugriffsdatum: 11.11.2017]
83. Europäische Kommission. *Strensig - Produktinformation*, Stand: 06.2017. Online im Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003794/WC500194337.pdf. [Zugriffsdatum: 27.11.2017]
84. Europäische Kommission. *Hemangirol - Produktinformation*, Stand: 04.2014 (Zul.). Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140423128322/anx_128322_de.pdf. [Zugriffsdatum: 06.10.2017]
85. Europäische Kommission. *Hirobriz Breezhaler - Produktinformation*, Stand: 09.2015. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150908132983/anx_132983_de.pdf. [Zugriffsdatum: 06.10.2017]
86. Europäische Kommission. *Onbrez Breezhaler - Produktinformation*, Stand: 10.2015. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151015133231/anx_133231_de.pdf. [Zugriffsdatum: 06.10.2017]
87. Europäische Kommission. *Oslif Breezhaler - Produktinformation*, Stand: 12.2009 (Zul.). Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009113068688/anx_68688_de.pdf. [Zugriffsdatum: 07.10.2017]
88. Europäische Kommission. *Multaq - Produktinformation*, Stand: 11.2009 (Zul.). Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009112668931/anx_68931_de.pdf. [Zugriffsdatum: 07.10.2017]
89. Europäische Kommission. *Tasigna - Produktinformation*, Stand: 11.2007 (Zul.). Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007111932889/anx_32889_de.pdf. [Zugriffsdatum: 07.10.2017]
90. Europäische Kommission. *Xultrophy - Produktinformation*, Stand: 01.2007. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170109136604/anx_136604_de.pdf. [Zugriffsdatum: 07.10.2017]
91. Europäische Kommission. *Thalidomide Cellgene - Produktinformation*, Stand: 04.2008 (Zul.). Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008041641189/anx_41189_de.pdf. [Zugriffsdatum: 07.10.2017]
92. Europäische Kommission. *Imnovid - Produktinformation*, Stand: 05.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524138055/anx_138055_de.pdf. [Zugriffsdatum: 23.11.2017]
93. Europäische Kommission. *Revlimid - Produktinformation*, Stand: 09.2017. Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138636/anx_138636_de.pdf. [Zugriffsdatum: 23.11.2017]
94. WHO Collaborating Centre. *ATC classification system*, Online im Internet: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/. [Zugriffsdatum: 15.11.2017]
95. WIdO. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V.*, Stand: 2015. Online im Internet: https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_pras_atc-ddd_ag_14_1215.pdf. [Zugriffsdatum: 15.11.2017]
96. Europäische Kommission. *Insuman - Produktinformation*, Stand: 09.2014 (Corrigendum). Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140911129666/anx_129666_de.pdf. [Zugriffsdatum: 11.11.2017]
97. Europäische Kommission. *Solymic - Produktinformation*, Stand: 03.2017 (Zul.). Online im Internet: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137165/anx_137165_de.pdf. [Zugriffsdatum: 11.11.2017]
98. Europäische Arzneimittel Agentur. *Suchergebnis nach dem Begriff Multipler Skleose in der allgemeinen Suche oder in der therapeutischen Indikation*, Online im Internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=multiple+sclerosis&searchType=ti&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics oder

- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=multiple+sclerosis&searchType=ti&taxonomyPath=Diseases.Nervous+System+Diseases.Demyelinating+Diseases.Demyelinating+Autoimmune+Diseases%2C+CNS&treeNumber=¤tCategory=Multiple+Sclerosis&searchGenericType=generic. [Zugriffsdatum: 21.10.2017, 12.11.2017]
99. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Checkliste Erstellung Educational Material / Schulungsmaterial (Printmaterialien)*, Stand: 08.2017. Online im Internet: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Checkliste.pdf?__blob=publicationFile&v=3. [Zugriffsdatum: 01.11.2017]
100. Frau, S., et al., *Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety?* Eur J Clin Pharmacol, 2010. **66**(8): p. 785-90.
101. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry - Warning and precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Content and Format*, Stand: 2011. Online im Internet: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm075096.pdf>. [Zugriffsdatum: 26.11.2017]
102. *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)*, Online im Internet: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_34.html. [Zugriffsdatum: 01.12.2017]
103. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Valproat enthaltende Arzneimittel: Neue Überprüfung der Anwendung in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter*, Stand: 03.2017. Online im Internet: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/valproat-anwendungseinschraenkung.html. [Zugriffsdatum: 26.11.2017]
104. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Flupirtin: Erneut europäisches Risikobewertungsverfahren eingeleitet*, Stand: 10.2017. Online im Internet: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/flupirtin-10-2017.html. [Zugriffsdatum: 26.11.2017]
105. Ernst, M. *Das "perfekte" Schulungsmaterial aus Sicht der pharmazeutischen Industrie*, Stand: 02.2016. Online im Internet: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Termine-und-Veranstaltungen/dialogveranstaltungen/dialog_2016/160226/13_Folien_Ernst.pdf?__blob=publicationFile&v=2. [Zugriffsdatum: 30.11.2017]
106. Ludwig, W.D. and T. Stammschulte. *Das "perfekte" Schulungsmaterial - Sicht der Ärzteschaft*, Stand: 02.2016. Online im Internet: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Termine-und-Veranstaltungen/dialogveranstaltungen/dialog_2016/160226/12_Folien_Ludwig.pdf?__blob=publicationFile&v=2. [Zugriffsdatum: 30.11.2017]
107. Genzyme GmbH. *Aubagio Schulungsmaterial - Gesprächsleitfaden für Ärzte/ Angehörige der Gesundheitsberufe*, Stand: 07.2017. Online im Internet: <https://mein.sanofi.de/produkte/Aubagio/Downloads?id=59b36a81-7709-4530-8b42-d9fc083e0efe>. [Zugriffsdatum: 01.11.2017]
108. Genzyme GmbH. *Aubagio Schulungsmaterial - Patienteninformationskarte*, Stand: 07.2017. Online im Internet: <https://mein.sanofi.de/produkte/Aubagio/Downloads?id=2bbe13cb-ada3-4c9c-ad6e-831d4f09d310>. [Zugriffsdatum: 01.11.2017]
109. Novartis Pharma GmbH. *Gilenya Schulungsmaterial - Checkliste für den Beginn, den Verlauf und den Abschluss einer Behandlung mit Gilenya (Fingolimod)*, Stand: 04.2016. Online im Internet: https://www.novartis.de/system/files/product-info/355540_RMP_Gilenya_6.pdf. [Zugriffsdatum: 01.11.2017]
110. Novartis Pharma GmbH. *Gilenya Schulungsmaterial - Informationskarte – Schwangerschaft unter Gilenya® (Fingolimod) und Schwangerschaftsregister*, Stand:

6. Literatur

- 04.2016. Online im Internet: https://www.novartis.de/system/files/product-info/355542_RMP_Gilenya_5.pdf. [Zugriffsdatum: 01.11.2017]
111. Novartis Pharma GmbH. *Gilenya Schulungsmaterial - Erinnerungskarte für Patienten*, Stand: 04.2016. Online im Internet: https://www.novartis.de/system/files/product-info/355541_RMPPat_Gilenya_1.pdf. [Zugriffsdatum: 01.11.2017]
112. Genzyme Therapeutics Ltd. *Lemtrada Schulungsmaterial - Leitfaden für Ärzte*, Stand: 06.2016. Online im Internet: <https://mein.sanofi.de/produkte/Lemtrada/Downloads?id=fe6da4fb-69d4-414d-96fd-662f653d0e88>. [Zugriffsdatum: 01.11.2017]
113. Genzyme Therapeutics Ltd. *Lemtrada Schulungsmaterial - Checkliste für Ärzte*, Stand: 06.2016. Online im Internet: <https://mein.sanofi.de/produkte/Lemtrada/Downloads?id=adf0e5e5-605c-4818-8a2c-8c564e2198b1>. [Zugriffsdatum: 01.11.2017]
114. Genzyme Therapeutics Ltd. *Lemtrada Schulungsmaterial - Leitfaden für Patienten*, Stand: 06.2016. Online im Internet: <https://mein.sanofi.de/produkte/Lemtrada/Downloads?id=fa22330a-98f5-48fd-b56b-40c1ee326493>. [Zugriffsdatum: 01.11.2017]
115. Genzyme Therapeutics Ltd. *Lemtrada Schulungsmaterial - Patientenkarte*, Stand: 06.2016. Online im Internet: <https://mein.sanofi.de/produkte/Lemtrada/Downloads?id=7b4bbfea-7ecf-43ab-85ca-a9e99c7c802d>. [Zugriffsdatum: 01.11.2017]
116. Biogen GmbH. *Tysabri Schulungsmaterial - Arzt-Information & Management-Leitlinien*, Stand: 31.07.2017. Online im Internet: <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Tysabri-Schulungsmaterial-Aerzte-Version-17-Arztinformation.pdf?blob=publicationFile&v=4>. [Zugriffsdatum: 04.11.2017]
117. Biogen GmbH. *Tysabri Schulungsmaterial - Aufklärungsbogen zum Therapiebeginn mit Tysabri*, Stand: 31.07.2017. Online im Internet: <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Tysabri-Schulungsmaterial-Aerzte-Version-3107117-Aufklaerungsbogen-Beginn.pdf?blob=publicationFile&v=2>. [Zugriffsdatum: 04.11.2017]
118. Biogen GmbH. *Tysabri Schulungsmaterial - Aufklärungsbogen zur Fortsetzung der Therapie mit Tysabri*, Stand: 31.07.2017. Online im Internet: <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Tysabri-Schulungsmaterial-Aerzte-Version-3107117-Aufklaerungsbogen-Fortsetzung.pdf?blob=publicationFile&v=2>. [Zugriffsdatum: 04.11.2017]
119. Biogen GmbH. *Tysabri Schulungsmaterial - Aufklärungsbogen zum Absetzen der Therapie mit Tysabri*, Stand: 31.07.2017. Online im Internet: <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Tysabri-Schulungsmaterial-Aerzte-Version-3107117-Aufklaerungsbogen-Absetzen.pdf?blob=publicationFile&v=2>. [Zugriffsdatum: 04.11.2017]
120. Biogen GmbH. *Tysabri Schulungsmaterial - Patientenpass*, Stand: 31.07.2017. Online im Internet: <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Tysabri-Schulungsmaterial-Aerzte-Version-310717-Patientenpass.pdf?blob=publicationFile&v=3>. [Zugriffsdatum: 04.11.2017]

7. Anhänge

7.1 Tabelle des BfArMs zu Wirkstoffen und Arzneimitteln mit EdM

Stand: 03.04.2017



Wirkstoffe und Arzneimittel, für die Schulungsmaterial beauftragt ist
Stand: 03.04.2017

| Warenzeichen u.a. | EU-Verfahrensnummer | Wirkstoff | In Kombination mit | Siehe Fußnote | ATC-Code | Status der Zulassung | Zulassungsdatum |
|-------------------------|----------------------|--|------------------------|---------------|----------|----------------------|-----------------|
| Ziagen | EMEA/H/C/000252 | Abacavir | | 4) | J05AF06 | zugelassen | 08.07.1999 |
| Triumeq | EMEA/H/C/2754 | Abacavir | Dolutegravir/Lamivudin | 4) | J05AR | zugelassen | 01.09.2014 |
| Trizivir | EMEA/H/C/000338 | Abacavir | Lamivudin / Zidovudin | 4) | J05AR04 | zugelassen | 28.12.2000 |
| Kivexa | EMEA/H/C/000581 | Abacavir | Lamivudin | 4) | J05AR02 | zugelassen | 17.12.2004 |
| Acicutan und Neotigason | NL/H/1958 u national | Acitretin | | 4) | D05BB02 | zugelassen | 08.04.1992 |
| Jext und weitere | SE/H/0908 | Adrenalin | | | C01CA24 | zugelassen | 28.10.2010 |
| Scenese | EMEA/H/C/002548 | Afamelanotide | | | D02BB02 | zugelassen | 22.12.2014 |
| Eylea | EMEA/H/C/002392 | Aflibercept | | | S01LA05 | zugelassen | 22.11.2012 |
| Fabrazyme | EMEA/H/C/000370 | Agalsidase beta | | | A16AB04 | zugelassen | 03.08.2001 |
| Valdoxan und weitere | EMEA/H/C/000915 | Agomelatin | | | N06AX22 | zugelassen | 19.02.2009 |
| Myozyme | EMEA/H/C/000636 | Alglucosidase alfa | | | A16AB07 | zugelassen | 29.03.2006 |
| Toctino | DK/H/1377 | Alitretinoin | | | D11AH04 | zugelassen | 02.10.2008 |
| Vollbris | EMEA/H/C/000839 | Ambrisentan | | | C02XX02 | zugelassen | 21.04.2008 |
| Kineret | EMEA/H/C/000363 | Anakinra | | | L04AA14 | zugelassen | 08.03.2002 |
| Eliquis | EMEA/H/C/002148 | Apixaban | | | B01AF02 | zugelassen | 18.05.2011 |
| Trasylol | National | Aprotinin | | | B02AB01 | zugelassen | 01.06.1999 |
| Abilify und weitere | EMEA/H/C/000471 | Aripiprazol - Auflage entfallen seit 10.11.2016 (Variation -II/0122) | | 11-4) | N05AX12 | zugelassen | 04.06.2004 |
| Strensiq | EMEA/H/C/3794 | Asfotase alfa | | | A16AB13 | zugelassen | 28.08.2015 |
| Strattera | UK/H/0686 | Atomoxetin | | | N06BA09 | zugelassen | 02.12.2004 |
| Olumiant | EMEA/H/C/4085 | Baricitinib | | | L04AA37 | zugelassen | 13.02.2017 |
| Nulojix | EMEA/H/C/002098 | Belatacept | | | L04AA28 | zugelassen | 17.06.2011 |
| Angiox | EMEA/H/C/000562 | Bivalirudin | | | B01AE06 | zugelassen | 20.09.2004 |
| Victrelis | EMEA/H/C/002332 | Boceprevir | | | J05AE12 | zugelassen | 18.07.2011 |

7. Anhänge

| | | | | | | | |
|-------------------------------|------------------------|---|-------------------------|----------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Velcade und weitere | EMEA/H/C/000539 | Bortezomib | | L01XG32 | zugelassen | 26.04.2004 | |
| Tracleer und weitere | EMEA/H/C/000401 | Bosentan | | C02XK01 | zugelassen | 15.05.2002 | |
| Vistabel und weitere | FR/H/0230 | Botulinumtoxin-Typ-A Auflage entfallen seit 14.09.2016 (CMDh Position, z.B. EMA/692780/2016) | | M02AX01 | zugelassen | 27.04.2006 | |
| NeuroBloc und weitere | EMEA/H/C/000301 | Botulinumtoxin Typ B | | M03AX01 | zugelassen | 22.01.2001 | |
| NexoBrid | EMEA/H/C/002246 | Bromelain | | D03BA03 | zugelassen | 18.12.2012 | |
| MySimba | EMEA/H/C/003697 | Bupropion | Naltrexon | A08AA62 | zugelassen | 26.03.2015 | |
| Cinryce | EMEA/H/C/001207 | C1-Inhibitor (human) | | B06AC01 | zugelassen | 15.06.2011 | |
| Qutenza | EMEA/H/C/000909 | Capsaicin | | N01BX04 | zugelassen | 15.05.2009 | |
| Duodopa | SE/H/0415 | Carbidopa | Levodopa | 2) | N04BA02 | zugelassen | 21.10.2004 |
| Neo-Euonimin und weitere | National | Chlormadinon | Ethinylestradiol | 4) | G03AB07 | zugelassen | 27.09.1984 |
| Ledaga | EMEA/H/C/002826 | Chlormethin | | L01AA05 | zugelassen | 03.03.2017 | |
| Orphacol und weitere | EMEA/H/C/001250 | Cholsäure | | A05AA03 | zugelassen | 12.09.2013 | |
| Xiapex | EMEA/H/C/002048 | Collagenase Clostridium histolyticum | | M09AB02 | zugelassen | 28.02.2011 | |
| Ruconest | EMEA/H/C/001223 | Conestat alfa | | B06AC04 | zugelassen | 28.10.2010 | |
| Xalkori | EMEA/H/C/002489 | Crizotinib | | L01XE16 | zugelassen | 23.10.2012 | |
| Diane 35 und Generika | National | Cyproteronacetat | Ethinylestradiol | 4) | G03HB01 | zugelassen | 01.10.1985 |
| Pradaxa | EMEA/H/C/000829 | Dabigatran | | B01AE07 | zugelassen | 18.03.2008 | |
| Priligy | SE/H/0718 | Dapoxetin | | G04BX14 | zugelassen | 24.04.2009 | |
| Cubicin | EMEA/H/C/000637 | Daptomycin | | J01XX09 | zugelassen | 19.01.2006 | |
| Exjade | EMEA/H/C/000670 | Deferasirox | | V03AC03 | zugelassen | 28.08.2006 | |
| Ferriprox | EMEA/H/C/000236 | Deferipron | | V03AC02 | zugelassen | 25.08.1999 | |
| Defitelio | EMEA/H/C/002393 | Defibrotid | | 5) | B01AX01 | zugelassen | 18.10.2013 |
| Firmagon | EMEA/H/C/000996 | Degarelix | | L02BK02 | zugelassen | 17.02.2009 | |
| Delthyba | EMEA/H/C/002552 | Delamanid | | J04AK06 | zugelassen | 28.04.2014 | |
| Marvelon und weitere | National | Desogestrel | Ethinylestradiol | 4) | G03AA09 | zugelassen | 10.02.1981 |
| Ozurdex | EMEA/H/C/001140 | Dexamethason | | 2) | S01BA01 | zugelassen | 27.07.2010 |
| Attentin | national | Dexamfetamin | | N06BA02 | zugelassen | 08.06.2011 | |
| Nuedexta | EMEA/H/C/002560 | Dextromethorphan | Chinidin | | N07XX59 | zugelassen | 24.06.2013 |
| InductOs | EMEA/H/C/000408 | Diboterminalfa | | M05BC01 | Ruhen seit 23.10.2015 | 09.09.2002 | |
| Celmona und weitere | DE/H/0327 | Dienogest | Ethinylestradiol | 4) | G03FA15 | zugelassen | 31.10.2000 |
| Multaq | EMEA/H/C/001043 | Dronedaron | | C01BD07 | zugelassen | 26.11.2009 | |
| Yasmin und weitere | National | Drospirenon | Ethinylestradiol | 4) | G03AA12 | zugelassen | 06.10.2000 |
| Lisiana | EMEA/H/C/002629 | Edoxaban | | B01AF03 | zugelassen | 19.06.2015 | |
| Ferinject und weitere | National/dezentral | Eisen III | | 2) | B03AC | zugelassen | 20.08.2007 |
| Cerdelga | EMEA/H/C/003724 | Eliquisat | | A16AX10 | zugelassen | 19.01.2015 | |
| Vimizim | EMEA/H/C/002779 | Elosulfase alfa | | A16AB12 | zugelassen | 28.04.2014 | |
| Revolade | EMEA/H/C/001110 | Eltrombopag | | B02X05 | zugelassen | 11.03.2010 | |
| Mircera | EMEA/H/C/000739 | Epoetin beta | | B03XA03 | zugelassen | 20.07.2007 | |
| Oppenra | EMEA/H/C/000819 | Eptoterminalfa | | M05BC02 | zugelassen | 19.02.2009 | |
| Tarceva | EMEA/H/C/000618 | Erlotinib | | L01XE03 | zugelassen | 19.09.2005 | |
| Benepali | EMEA/H/C/004007 | Etanercept | | L04AB01 | zugelassen | 14.01.2016 | |
| Enbrel und weitere | EMEA/H/C/000262 | Etanercept | | L04AB01 | zugelassen | 03.02.2000 | |
| NuvaRing und weitere | NL/H/0265 | Etonogestrel | Ethinylestradiol | 4) | G02BB01 | zugelassen | 01.02.2002 |
| Effentora | EMEA/H/C/000833 | Fentanyl | | 2) | N02AB03 | zugelassen | 04.04.2008 |
| Instanyl und weitere | EMEA/H/C/000959 | Fentanyl | | 2) | N02AB03 | zugelassen | 20.07.2009 |
| lonsys | EMEA/H/C/002715 | Fentanyl | | N02AB03 | zugelassen | 19.11.2015 | |
| Gilenya | EMEA/H/C/002202 | Fingolimod | | L04AA27 | zugelassen | 17.03.2011 | |
| Neuraceq | EMEA/H/C/002553 | Florbetaben (18F) | | V09AX06 | zugelassen | 20.02.2014 | |
| Amyvid | EMEA/H/C/002422 | Florbetapir (18F) | | V09AX05 | zugelassen | 14.01.2013 | |
| Iluvien | UK/H/3011/001/DC | Fluocinolonaacetamid | | S01BA15 | zugelassen | 20.07.2012 | |
| Katadolon und weitere | National | Flupirtin | | 4) | N02BG07 | zugelassen | 24.10.1989 |
| Vizamyl | EMEA/H/C/002557 | Flutemetamol (18F) | | V09AX04 | Zugelassen | 22.08.2014 | |
| Optimark | EMEA/H/C/000745 | Gadoversetamid | | V08CA06 | zugelassen | 23.07.2007 | |
| Femovan und weitere | National | Gestoden | Ethinylestradiol | 4) | G03AA10 | zugelassen | 16.01.1987 |
| Sialanar | EMEA/H/C/003883 | Glycopyrronium | | A03AB02 | zugelassen | 15.09.2016 | |
| Intuniv | EMEA/H/C/3759 | Guanfacin | | C02AC02 | zugelassen | 17.09.2015 | |
| Sildos | EMEA/H/C/000689 | Hydroxycarbamid | | 1) | L01XX05 | zugelassen | 29.06.2007 |
| Bondronat und weitere | EMEA/H/C/00101 | Ibandronsäure | | M05BA06 | zugelassen | 25.06.1996 | |
| Cerezyme | EMEA/H/C/000157 | Imiglucerase | | A16AB02 | zugelassen | 17.11.1997 | |
| Onbrez Breezhaler und weitere | EMEA/H/C/001114 | Indacaterol | | R03AC18 | zugelassen | 30.11.2009 | |
| Tresiba | EMEA/H/C/002498 | Insulin degludec | | A10AE06 | zugelassen | 21.01.2013 | |
| Xultophy | EMEA/H/C/002647 | Insulin degludec | Liraglutid | | A10AE56 | zugelassen | 18.09.2014 |
| Toujeo | EMEA/H/C/000309 | Insulin glargin | | 3) | A10EA04 | zugelassen | 27.06.2000 |
| Liprolog | EMEA/H/C/000393 | Insulin lispro 200 E | | 3) | A10AB04 | zugelassen | 27.10.2014 |
| Humalog | EMEA/H/C/000088 | Insulin lispro 200 E | | 3) | A10AB04 | zugelassen | 28.10.2014 |

7.1. Tabelle des BfArMs zu Wirkstoffen und Arzneimitteln mit EdM

| | | | | | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------|---|---------|------------|------------|
| Aknefug, Aknenormin, Isoderm und weitere | national/MRP/DCP | Isotretinoin | | D10BA01 | zugelassen | 26.06.2002 |
| Itraisdin | UK/H/0434 | Itraconazol | | J02AC02 | zugelassen | 16.08.2013 |
| Kava Hevert Entspannungstropfen und weitere | National | Kava-Kava (Piper methysticum) | | N05CP02 | zugelassen | 07.12.2007 |
| Phardol Ketoprofen Schmerzgel und weitere | National | Ketoprofen | 2) | M02AA10 | zugelassen | 29.05.1995 |
| Peyona | EMEA/H/C/001014 | Koffeincitrat | | N06BC01 | zugelassen | 02.07.2009 |
| Arava und weitere | EMEA/H/C/000235 | Lefunomid | | L04AA13 | zugelassen | 02.09.1999 |
| Revlimid | EMEA/H/C/000717 | Lenalidomid | | L04AX04 | zugelassen | 14.06.2007 |
| Eligard | DE/H/0508 | Leuprorelin | | L02AE02 | zugelassen | 14.01.2014 |
| Jaydess | SE/H/1186/001/DC | Levonorgestrel | | G02BA03 | zugelassen | 02.04.2013 |
| Elvanse | UK/H/3326 | Lisdexamfetamin | | N06BA12 | zugelassen | 18.03.2013 |
| Lojuxta | EMEA/H/C/002578 | Lomitapid | | C10AX12 | zugelassen | 31.07.2013 |
| Adasuve | EMEA/H/C/002400 | Loxapin | | N05AH01 | zugelassen | 20.02.2013 |
| Opsumit | EMEA/H/C/002697 | Macitentan | | C02XX04 | zugelassen | 20.12.2013 |
| Bronchitol | EMEA/H/C/001252 | Mannitol | | R05CB16 | zugelassen | 13.04.2012 |
| Intrelex | EMEA/H/C/000704 | Mecasermin | 2) | H01AC03 | zugelassen | 03.08.2007 |
| Lariam | National | Mefloquin | | P01BC02 | zugelassen | 15.09.1987 |
| Procyssi | EMEA/H/C/002465 | Mercaptopamin | | A16AA04 | zugelassen | 06.09.2013 |
| Ritalin, Medikinet und weitere | National, DE/H/2222/001-003/DC | Methylphenidat | | N06BA04 | zugelassen | 15.01.1997 |
| Mycamine | EMEA/H/C/000734 | Micafungin | | J02AX05 | zugelassen | 25.04.2008 |
| Exelgyn SAS (früher: MisoOne) | NL/H/2355/001/DC | Misoprostol | 1) | G02AD | zugelassen | 26.03.2013 |
| CellCept und weitere | EMEA/H/C/000092 | Mycophenolat | | L04AA06 | zugelassen | 14.02.1996 |
| Colobreathe | EMEA/H/C/001225 | Natriumcolistimethat | 2) | R07AX | zugelassen | 13.02.2012 |
| Accusol 35 / Accusol 35 Kalium | UK/H/0813, UK/H/0839 | Natriumhydrogencarbonat | Magnesium-, Calciumchlorid / Kalium-, Magnesium-, Calciumchlorid, Glucose | B05ZB | zugelassen | 17.10.2006 |
| Xyrem | EMEA/H/C/0593 | Natriumoxabat | | N07XX04 | zugelassen | 31.10.2005 |
| Eziden | FR/H/511/01/DC | Natriumsulfat, Kaliumsulfat | | A06AD10 | zugelassen | 08.08.2013 |
| Tasigna | EMEA/H/C/000798 | Nilotinib | | L01XE08 | zugelassen | 19.11.2007 |
| Keljanz | EMEA/H/C/04214 | Tofacitinib | | L04AA29 | zugelassen | 22.03.2017 |
| Zoely | EMEA/H/C/1213 | Noregestrol | Estradiol | G03AA14 | zugelassen | 27.07.2011 |
| Eva | EMEA/H/C/0410 | Noregestromin | Ethinylestradiol | G03AA13 | zugelassen | 28.02.2002 |

| | | | | | | | |
|----------------------------|------------------|--|------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| Glest und weitere | National | Norgestimat | Ethinylestradiol | 4) | G03AA11 | zugelassen | 29.10.1986 |
| Pamidronat-GRY und weitere | UK/H/2961 | Pamidronsäure | | M05BA03 | zugelassen | 14.12.2005 | |
| Farydak | EMEA/H/C/3725 | Panobinostat | | L01XX42 | zugelassen | 28.08.2015 | |
| Perfalgan | National/MRP/DCP | Paracetamol Infusion | | N02BE01 | zugelassen | 25.03.2002 | |
| Mucgen | EMEA/H/C/000620 | Pegaptanib | | S01LA03 | zugelassen | 31.01.2006 | |
| Actos und weitere | EMEA/H/C/000285 | Pioglitazon | | A10BG03 | zugelassen | 13.10.2000 | |
| Increzync | EMEA/H/C/002178 | Pioglitazon | Alogliptin | A10BD09 | zugelassen | 19.09.2013 | |
| Glubrava | EMEA/H/C/000893 | Pioglitazon | Metformin | A10BD05 | zugelassen | 11.12.2007 | |
| Tandemact | EMEA/H/C/000680 | Pioglitazon | Glimepirid | A10BD06 | zugelassen | 08.01.2007 | |
| Competact | EMEA/H/C/000655 | Pioglitazon | Metformin | A10BD05 | zugelassen | 28.07.2006 | |
| Eurartesim | EMEA/H/C/001199 | Piperaquin | Arteminol | P01BF05 | zugelassen | 27.10.2011 | |
| Esbriet | EMEA/H/C/002154 | Pirfenidon | | L04AX05 | zugelassen | 28.02.2011 | |
| Imnovid | EMEA/H/C/002682 | Pomalidomid | | L04AX06 | zugelassen | 05.08.2013 | |
| Idusig | EMEA/H/C/002695 | Ponatinib | | L01XE24 | zugelassen | 01.07.2013 | |
| Eflent | EMEA/H/C/000984 | Prasagrel | | B01AC22 | zugelassen | 23.02.2009 | |
| Hemangirol | EMEA/H/C/2621 | Propranolol | | C07AA05 | zugelassen | 23.04.2014 | |
| Seroquel und weitere | NL/H/156/01-03 | Quetiapin | | N05AH04 | zugelassen | 22.02.2000 | |
| Ranexa (previously Latixa) | EMEA/H/C/000805 | Ranolazin | | C01EB18 | zugelassen | 09.07.2008 | |
| Trobalt | EMEA/H/C/001245 | Retigabin | | N03AX21 | zugelassen | 28.03.2011 | |
| Xarelto | EMEA/H/C/000944 | Rivaroxaban | | B01AX06 | zugelassen | 30.09.2008 | |
| Exelon und weitere | EMEA/H/C/000169 | Rivastigmin | | N06DA03 | zugelassen | 12.05.1998 | |
| Daxas und weitere | EMEA/H/C/001179 | Roflumilast | | R03DX07 | zugelassen | 05.07.2010 | |
| Nplate | EMEA/H/C/000942 | Romiplostim | | B02BX04 | zugelassen | 04.02.2009 | |
| SonoVue | EMEA/H/C/000303 | Schwefelhexafluorid | | V08DA04 | zugelassen | 26.03.2001 | |
| Kanuma | EMEA/H/C/4004 | Sebelipase alfa | | A16AB14 | zugelassen | 28.08.2015 | |
| Upravi | EMEA/H/C/003774 | Selexipag | | B01AC27 | zugelassen | 12.05.2016 | |
| Revelo-und-weitere | EMEA/H/C/000993 | Sevofluran: Auflage entfallen seit 19.11.2015 (Var. WS/0803) | | L02AE03 | zugelassen | 10.06.2009 | |
| Odomzo | EMEA/H/C/2839 | Sonidegib | | L01XX48 | zugelassen | 14.08.2015 | |
| INOMax und weitere | EMEA/H/C/000337 | Stickstoffmonoxid | | R07AX | zugelassen | 01.08.2001 | |
| Protelos | EMEA/H/C/0560 | Strontiumranelat | | M05BX03 | zugelassen | 21.09.2014 | |
| Zalviso | EMEA/H/C/2784 | Sufentanil | | N01AH03 | zugelassen | 18.09.2015 | |
| Envarsus | EMEA/H/C/002655 | Tacrolimus | | L04AD02 | zugelassen | 18.07.2014 | |
| Vyndaqel | EMEA/H/C/002294 | Tafamidis | | N07XX08 | zugelassen | 16.11.2011 | |

7. Anhänge

| | | | | | |
|---------------------|----------------------------|-----------------------|---|--------------------|----------------------------------|
| Incivo | EMEA/H/C/002313 | Telaprevir | | J05AE11 | Rücknahme 06.10.2016 |
| Vibativ | EMEA/H/C/001240 | Telavancin | | J01XA03 | zugelassen 02.09.2011 |
| Sebivo | EMEA/H/C/000713 | Telbivudin | | J05AF11 | zugelassen 24.04.2007 |
| Stribild | EMEA/H/C/002574 | Tenofovir | Elvitegravir/Emtricitabin/Co bicistat | J05AR09 | zugelassen 24.05.2013 |
| Eviplera | EMEA/H/C/002312 | Tenofovir | Emtricitabin/Rilpivirin | J05AR08 | zugelassen 28.11.2011 |
| Atripla | EMEA/H/C/000797 | Tenofovir | Efavirenz/Emtricitabin | J05AR06 | zugelassen 13.12.2007 |
| Truvada | EMEA/H/C/000594 | Tenofovir | Emtricitabin | J05AF30 | zugelassen 21.02.2005 |
| Viread | EMEA/H/C/000419 | Tenofovir | | J05AF07 | zugelassen 05.02.2002 |
| Aubagio | EMEA/H/C/002514 | Teriflunomid | | L04AA31 | zugelassen 26.08.2013 |
| Thalidomide Celgene | EMEA/H/C/000823 | Thalidomid | | L04AX02 | zugelassen 16.04.2008 |
| Zygaxil | EMEA/H/C/000644 | Tigecyclin | Auflage entfallen seit 31.07.2015 (Var. II/0092) | J01AA12 | zugelassen 24.04.2006 |
| Braltus | UK/H/5648 | Tiotropium | 3) | R03BB04 | zugelassen 26.06.2016 |
| Jinarc | EMEA/H/C/002788 | Tolvaptan | 1) | C03XA01 | zugelassen 27.05.2015 |
| Remodulin | FR/H/0278 | Treprostinil | | B01AC21 | zugelassen 13.06.2006 |
| Esmya | EMEA/H/C/002041 | Ulipristalacetat | | G03AD02 | zugelassen 23.02.2012 |
| Ergenyl und weitere | National/dezentral | Valproat | 4) | N03AG01 | zugelassen 19.06.1980 |
| Caprelsa | EMEA/H/C/002315 | Vandetanib | | L01XE 12 | zugelassen 17.02.2012 |
| VPRIV | EMEA/H/C/001249 | Velaglucerase alfa | | A16AB10 | zugelassen 26.08.2016 |
| Brinavess | EMEA/H/C/001215 | Vernakalant | | C01BG11 | zugelassen 01.09.2010 |
| Erivedge | EMEA/H/C/002602 | Vismodegib | | L01XX43 | zugelassen 12.07.2013 |
| Vfend und weitere | EMEA/H/C/000387 | Voriconazol | 4) | J02AC03 | zugelassen 19.03.2002 |
| Aclasta und weitere | EMEA/H/C/000595 | Zoledronsäure | | M05BA08 | zugelassen 15.04.2005 |
| Zameta und weitere | EMEA/H/C/000336 | Zoledronsäure | 4) | M05BA08 | zugelassen 20.03.2001 |

Soweit hier nicht aufgeführt, stehen die Handelsnamen zu den mit Educational Material beauftragten Wirkstoffen/Arzneimitteln über das PharmNet Bund-Portal (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html>) bzw. für zentral zugelassene Arzneimittel über das Community Register der EU (http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm) zur Verfügung.

Für kombinierte hormonale Kontrazeptiva finden Sie Informationen unter (<http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-kih-kih.html>) und http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationalMaterial/_functions/_node.html

Erläuterungen zur Fußnote:

- 1) nur bestimmte Indikationen
- 2) nur bestimmte Darreichungsformen
- 3) nur bestimmte Wirkstärken/Hinweise auf mögliche Medikationsfehler
- 4) Harmonisiertes Schulungsmaterial
- 5) Für dieses Arzneimittel wurde für Deutschland kein Schulungsmaterial erstellt, da nur über die Rekrutierung einer PASS informiert werden soll, die in DE nicht durchgeführt wurde.

Anmerkung der Redaktion: Die Liste der Wirkstoffe und Warenzeichen, für die Schulungsmaterial beauftragt ist, wird fortlaufend vom BfArM aktualisiert.

Änderungen gegenüber der zuletzt am 01.02.2017 aktualisierten Liste sind gelb unterlegt.

Informationen über ggf. noch nicht enthaltene Wirkstoffe/Arzneimittel lagen zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch nicht vor.

7.2. Übersicht der zentralen Zulassungen mit beauftragtem Schulungsmaterial

7.2 Übersicht der zentralen Zulassungen mit beauftragtem Schulungsmaterial

Stand: 14.04.2017

| Medicine Name | Active Substance | Authorisation date | EdM | Referral(y/n) | Patient (alert) card | Annex (IIA/B /y/n) | Info - Patienten/ Carer | PL | demonstration device | Info- HCP (In SmPC) | Labeling | Nurse/ pharmacist/caregiver | Status | Bioclinical | Atc code |
|--------------------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------|----------------------|--------------------|-------------------------|----|----------------------|---------------------|----------|-----------------------------|------------|-------------|----------|
| Actista (Originator) | zoledronic acid | 15/04/2005 | 2007, Oktober | y (2011, Juli) | | | x | x | x | x | | | Authorised | no | N05BA08 |
| Actos | pioglitazone hydrochloride | 13/10/2000 | 2011, Dezember (Ref y (2x 2011)) | | | | | x | x | x | | | Authorised | no | A10BG03 |
| Adasuve | loxapine | 20/02/2013 | 2013 (MAA) | n | | | | | x | x | x | | Authorised | no | N05AH01 |
| Amgevita | adalimumab | 22/03/2017 | 2017 (MAA) | n | x | | x | x | x | x | | | Authorised | yes | L04AB04 |
| Amyvid | florbetapir (18F) | 14/01/2013 | 2013 (MAA) | n | | | | | | (x,t,c.) | | | Authorised | no | V09AX05 |
| Angiox | bivalirudin | 20/09/2004 | 2013, November y (2012, Mai) | | | | | | | x | x | | Authorised | no | B01AE06 |
| Argva | leflunomide | 02/09/1999 | 2010, Januar | n | | | | | x | x | | | Authorised | no | L04AA13 |
| Arripazole Accord | arripazole | 16/11/2015 | 2015 (MAA) | n | | | x | x | x | | | | Authorised | no | N05AX12 |
| Arripazole Mylan Pharma (previ | arripazole | 30/06/2015 | 2015 (MAA) | n | | | x | x | x | | | | Authorised | no | N05AX12 |
| Arripazole Sandoz | arripazole | 20/08/2015 | 2015 (MAA) | n | | | x | x | x | | | | Authorised | no | N05AX12 |
| Arripazole Zentiva | arripazole | 25/06/2015 | 2015 (MAA) | n | | | x | x | x | | | | Authorised | no | N05AX12 |
| Atripla | efavirenz / emtricitabine / teno | 13/12/2007 | 2008, Juni | n | | | | | x | x | | | Authorised | no | J05AR06 |
| Aubagio | teriflunomide | 26/08/2013 | 2013 (MAA) | n | x | | x | x | x | | | | Authorised | no | L04AA31 |
| Benepali | etanercept | 14/01/2016 | 2016 (MAA) | n | x | y | x | x | x | | | | Authorised | yes | L04AB01 |
| Blincyto | blinatumomab | 23/11/2015 | 2015 (MAA) | n | x | | x | x | x | x | x | | Authorised | no | L01XC |
| Bonifronat | ibandronic acid | 25/06/1996 | 2016, April | y (2011, Juli) | x | | | | x (F) | | | | Authorised | no | N05BA06 |
| Boniva | ibandronic acid | 23/02/2004 | 2016, April | y (2011, Juli) | x | | | | x (F) | | | | Authorised | no | N05BA06 |
| Bortezomib Accord | bortezomib | 20/07/2015 | 2015 (MAA) | n | | | | | | x | x | | Authorised | no | L01XX32 |
| Bortezomib Hospira | bortezomib | 22/07/2016 | 2016 (MAA) | n | | | | | | x | x | | Authorised | no | L01XX32 |
| Bortezomib Sun | bortezomib | 22/07/2016 | 2016 (MAA) | n | | | | | | x | x | | Authorised | no | L01XX32 |
| Brnavess | vernakalant hydrochloride | 01/09/2010 | 2010 (MAA) | n | | | | x | x | x | x | | Authorised | no | C01BG11 |
| Bronchitol | mannitol | 13/04/2012 | 2012 (MAA) | n | | | | x | x | x | | | Authorised | no | R05CB16 |
| Caprelsa | vandetanib | 17/02/2012 | 2012 (MAA) | n | x | | | x | x | x | | | Authorised | no | L01XE |
| CellCept | mycophenolate mofetil | 14/02/1996 | 2015, Dezember | n | | | x | x | x | x | | | Authorised | no | L04AA06 |
| Celvapan | whole virion, inactivated contra | 04/03/2009 | 2009, Oktober | n | | | | | | x | | | Withdrawn | no | J07BR01 |
| Cordelga | eiglustat | 19/01/2015 | 2015 (MAA) | n | x | | | | | | | | Authorised | no | A16AX10 |
| Cerezyme | imiglucerase | 17/11/1997 | 2015, Oktober | n | | | x | x | x | | | | Authorised | no | A16A02 |
| ChondroCelect | characterised viable autologous | 05/10/2009 | 2009 (MAA) | n | | | x (Inform Consent) | | | x | x | | Withdrawn | no | N09AX02 |
| Cimzia | certolizumab pegol | 01/10/2009 | 2009 (MAA) | n | x | | | | | x | x | | Authorised | no | L04AB05 |
| Cinyze | C3 inhibitor (human) | 15/06/2011 | 2011 (MAA) | n | | | x | x | x | x | | | Authorised | no | B06AC01 |
| Colobreathe | colistimethate sodium | 13/02/2012 | 2012 (MAA) | y (2015, March) | | | x (DVD) | | x (DVD) | | | | Authorised | no | J01XB01 |
| Compectact | pioglitazone / metformin hydro | 28/07/2006 | 2011, Dezember y (2011, 2012, 2016) | | | | | x | x | x | | | Authorised | no | A10BD05 |
| Cubicin | daptomycin | 19/01/2006 | 2010, August | n | | | | | | x | x | | Authorised | no | J01XK09 |
| Daliresp | roflumilast | 28/02/2011 | 2011 (MAA) | n | | | | x | x | x | | | Authorised | no | R03D07 |
| Dartalex | daratumumab | 20/05/2016 | 2016 (MAA) | n | x | | | x | x | x | | | Authorised | no | L01XC24 |
| Dexas | roflumilast | 05/07/2010 | 2010 (MAA) | n | x | | | x | x | x | | | Authorised | no | R03D07 |
| Defitelio | defibrotide | 18/10/2013 | 2013 (MAA) | n | | | | | | x | | | Authorised | no | B01AX01 |
| Deltyba | delamanid | 28/04/2014 | 2014 (MAA) | n | | | x | x | x | x | | | Authorised | no | J04AK06 |
| dhpc | olanzapine pamoate | 19/11/2008 | 2008 (MAA) | n | x | | | | | x | x | | Authorised | no | N02AB03 |
| Effentora | fentanyl | 04/04/2008 | 2009, Dezember | n | | | x | | | x | | | Authorised | no | B01AC22 |
| Eflent | prasugrel | 23/02/2009 | 2009 (MAA) | n | | | | | | x | x | | Authorised | no | B01AF02 |

7.2. Übersicht der zentralen Zulassungen mit beauftragtem Schulungsmaterial

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------|--|-----------------------------|---|---|---|---|--|---|---|----------|-----|-----------|--|-------------|------------|-----|---------|
| Solymbic | adalimumab | 22/03/2017 | 2017 (MAA) | n | x | | x | x | | x | x | | | | | | Authorised | yes | C02X001 |
| Stayveer | bosentan monohydrate | 24/06/2013 | 2013 (MAA) | n | x | y | x | | | x | | | | | | | Authorised | no | L04AC05 |
| Stelara | ustekinumab | 16/01/2009 | 2009 (MAA) | n | | | x | | | x | | | [x] | | | | Authorised | no | A16A8 |
| Streniq | asfotase alfa | 28/08/2015 | 2015 (MAA) | n | | | x | | | x | | | | | | | Authorised | no | 05AR05 |
| Stribild | elivtegrivir / cobicitat / emtricitabine | 24/05/2013 | 2013 (MAA) | n | | | | | | x | | x | | | | | Authorised | no | L03 |
| Strimvelis | autologous CD34+ enriched cell | 26/05/2016 | 2016 (MAA) | n | x | | x | | | X | | | | | | | Authorised | no | A10AE |
| | | | | | | | | | | (+ consent form) | | | | | | | | | |
| Suliqua | insulin glargine / lixisenatide | 11/01/2017 | 2017 (MAA) | n | | | x | | | x | | | | x | | | Authorised | no | A10BD06 |
| Tandemact | pioglitazone / glimepiride | 08/01/2007 | 2011, Dezember (Ref y (2011 Dezember)127A) | n | | | | | | x | | x | | x | | | Authorised | no | L01XE08 |
| Tasigna | nilotinib | 19/11/2007 | 2007 (MAA) | n | | | | | | x | | x | | x | | x (pharmac) | Authorised | no | J05AF07 |
| Tenofovir disoproxil Mylan | tenofovir disoproxil | 08/12/2016 | 2016 (MAA) | n | | | | | | x | | x | | | | | Authorised | no | J05AF07 |
| Tenofovir disoproxil Zentiva | tenofovir disoproxil phosphate | 15/09/2016 | 2016 (MAA) | n | | | | | | x | | x | | | | | Authorised | no | L04AX02 |
| Thalidomide Celgene (previously Thalomid) | thalidomide | 16/04/2008 | 2008 (MAA) | n | x | | x | | | x (+DHPIC) | | x | | x | | x (pharmac) | Authorised | no | C02X003 |
| Thelin | sitaxentan sodium | 10/08/2006 | 2006 (MAA) | n | x | | | | | x | | x | | | | | Withdrawn | no | N06AX22 |
| Thymanax | agomelatine | 19/02/2009 | 2009 (MAA) | n | | | | | | (x, 2014) | | x | | (x, 2012) | | | Authorised | no | L01XK17 |
| Topotecan Eagle | topotecan hydrochloride | 22/12/2011 | 2011 (MAA) | n | | | | | | | | x | | | | | Withdrawn | no | A10AE04 |
| Toujeo (previously Optisulin) | insulin glargine | 27/06/2000 | 2015, Dezember | n | | | | | | x | | x | | | | | Authorised | no | C02X001 |
| Tracleer | bosentan monohydrate | 15/05/2002 | 2007, Juni (renewal) | n | x | y | x | | | x | | | | | | | Authorised | no | A10AE06 |
| Tresiba | insulin degludec | 21/01/2013 | 2013 (MAA) | n | | | x | | | x | | x | | x | | x (pharmac) | Authorised | no | J05AR13 |
| Trimeq | abacavir sulfate / didanosine | 01/09/2014 | 2014 (MAA) | n | x | y | | | | x | | x | | | | | Authorised | no | J05AR04 |
| Trizvir | abacavir (as sulfate) / lamivudine | 28/12/2000 | 2012, März | n | x | y | | | | x | | x | | | | | Authorised | no | N01AX21 |
| Trobalit | retigabine | 28/03/2011 | 2011 (MAA) | n | | | | | | | | x | | x | | | Authorised | no | J05AR03 |
| Truvada | emtricitabine / tenofovir disoproxil | 21/02/2005 | 2016, August | n | x | | x | | | x | | x | | | | | Authorised | no | L01XC02 |
| Truxima | rituximab | 17/02/2017 | 2017 (MAA) | n | x | y | x | | | x | | x (PI) | | x | | | Authorised | yes | L04AA23 |
| Tysabri | natalizumab | 27/06/2006 | 2006 (MAA) | y (2010, Mai + 2016, April) | x | | | | | x (treatment initiation/ continuation/ discontinuation forms) | | x | | x | | x | Authorised | no | B01AC27 |
| Ultravi | selezipag | 12/05/2016 | 2016 (MAA) | n | | | | | | x | | x | | x | | | Authorised | no | G04CA04 |
| Urorec | sildenafil | 29/01/2010 | 2010 (MAA) | n | | | | | | | | x | | | | | Authorised | no | N06AX22 |
| Valdoxan | agomelatine | 19/02/2009 | 2009 (MAA) | n | | | | | | (x, 2014) | | x | | (x, 2012) | | | Authorised | no | L01XC08 |
| Vectibix | panitumumab | 03/12/2007 | 2011, November | n | | | | | | | | x | | | | | Authorised | no | L01XC32 |
| Velcade | bortezomib | 26/04/2004 | 2012, Oktober | y (2011, Nov + 2012, Mai) | | | | | | | | x | | x | | | Authorised | no | J02AC03 |
| Vfend | voriconazole | 19/03/2002 | 2014, Juni | n | | | x | | | | | x | | | | | Authorised | no | J01XA03 |
| Vibact | televancin | 02/09/2011 | 2011 (MAA) | y (2012, Mai) | | | | | | x | | x | | x | | | Authorised | no | A16AB12 |
| Vimzum | recombinant human n-acetylglucosaminidase 1 | 28/04/2014 | 2014 (MAA) | n | | | | | | x | | x | | x | | | Authorised | no | J05AF07 |
| Viread | tenofovir disoproxil fumarate | 05/02/2002 | 2012, November | n | | | | | | | | x | | x | | | Authorised | no | V09AX04 |
| Vizamyl | flutemetamol (18F) | 22/08/2014 | 2014 (MAA) | n | | | | | | | | (x t.c.) | | | | | Authorised | no | C02X002 |
| Volbris | ambrisentan | 21/04/2008 | 2008 (MAA) | n | x | | x | | | x | | x | | x | | | Authorised | no | J02AC03 |
| Voriconazole Accord | voriconazole | 16/05/2013 | 2017, März | n | x | | | | | | | x | | | | | Authorised | no | J02AC03 |
| Voriconazole Hikma (previously Voriconazole) | voriconazole | 27/05/2015 | 2015 (MAA) | n | x | | | | | | | x | | | | | Authorised | no | A16AB10 |
| Vpriv | velaglucerase alfa | 26/08/2010 | 2016, Juni | n | | | x | | | | | x | | x | | | Authorised | no | N07X008 |
| Vyndarel | tafamidis | 16/11/2011 | 2011 (MAA) | n | | | | | | x | | x | | x | | | Authorised | no | L01XE16 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------|----------------------|----------------|--------------|---|---|--|--|--------------------|--|--------------------|--|--------------------|--|---|------------|------------|---------|---------|
| Xalkon | crizotinib | 23/10/2012 | 2012 (MAA) | n | x | | x | | | x | | x | | | | | Authorised | no | B01AF01 | |
| Xarelto | rivaroxaban | 30/09/2008 | 2011, Dezember | n | x (2013 (f y | | | | | | | x | | x | | | | Authorised | no | L04AA29 |
| Xeljanz | tofacitinib citrate | 22/03/2017 | 2017 (MAA) | n | x | | x | | | x | | x | | x | | | Authorised | no | M05B004 | |
| Xgeva | denosumab | 13/07/2011 | 2015, Juli | n | x | | | | | x (FI) | | | | | | | Authorised | no | M05B002 | |
| Xiapex | collagenase Clostridium histolyticum | 28/02/2011 | 2011 (MAA) | n | | | | | | x | | x | | x | | | Authorised | no | A10 | |
| Xultophy | insulin degludec / liraglutide | 18/09/2014 | 2014 (MAA) | n | | | n | | | x | | x | | x | | x | Authorised | no | N07X004 | |
| Xyrem | sodium oxybate | 13/10/2005 | 2014, Juli? | n | x | | x | | | | | x | | | | | Authorised | no | L01XC11 | |
| Yervoy | ipilimumab | 13/07/2011 | 2011 (MAA) | n | x | | x | | | | | x | | | | | Authorised | no | L01 | |
| Zalmaxis | Allogeneic T cells genetically modified | 18/08/2016 | 2016 (MAA) | n | | | | | | | | x | | | | | Authorised | no | N01AH03 | |
| Zalviso | sufentanil | 18/09/2015 | 2015 (MAA) | n | | | | | | x | | x | | x | | | Authorised | no | J05AF06 | |
| Ziagen (wie auch Kiexa Ziagen u. Ziagen) | abacavir | 08/07/1999 | 2014, März (renewal) | n | x | y | | | | | | x | | | | | Authorised | no | L04AC01 | |
| Zinbrya | daliquimab | 01/07/2016 | 2016 (MAA) | n | x | | | | | | | x | | | | | Authorised | no | M05BA08 | |
| Zoledronic Acid Accord | zoledronic acid monohydrate | 16/01/2014 | 2016, Februar | n | x | | | | | | | x (FI) | | | | | Authorised | no | M05BA08 | |
| Zoledronic Acid Actavis | zoledronic acid monohydrate | 20/04/2012 | 2015, Dezember | n | x | | | | | | | | | | | | Authorised | no | M05BA08 | |
| Zoledronic Acid Hospira | zoledronic acid monohydrate | 19/11/2012 | 2012 (MAA) | n | x (2016) | | | | | x (MAA, 2012-2014) | | x (MAA, 2012-2014) | | x (MAA, 2012-2014) | | | Authorised | no | M05BA08 | |
| Zoledronic acid medac | zoledronic acid monohydrate | 03/08/2012 | 2015, Juli | n | x | | | | | | | (2016, FI) | | | | | Authorised | no | M05BA08 | |
| Zoledronic acid Mylan | zoledronic acid | 23/08/2012 | 2016, Februar | n | x | | | | | | | (2016, FI) | | | | | Authorised | no | M05BA08 | |
| Zoledronic acid Teva | zoledronic acid | 16/06/2012 | 2016, Februar | n | x | | | | | | | (2016, FI) | | | | | Authorised | no | M05BA08 | |
| Zoledronic acid Teva Generics | zoledronic acid monohydrate | 27/03/2014 | 2014 (MAA) | n | | | | | | x | | x | | x | | | Withdrawn | no | M05BA08 | |
| Zoledronic acid Teva Pharma | zoledronic acid | 16/06/2012 | 2012 (MAA) | n | x (2016) | | | | | x (MAA) | | | | x (MAA) | | | Authorised | no | M05BA08 | |
| Zometa (Originator) | zoledronic acid / zoledronic acid | 20/03/2001 | 2015, Juli | y (2011, Juli) | x | | | | | | | (2016, FI) | | | | | Authorised | no | N05AH03 | |

Vollständige Excel-Liste kann beim Autor angefragt werden.

7.3 Tabelle der EMA zur Indikation Diabetes Mellitus Typ 2



30 Churchill Place, Canary Wharf, London, E1
Tel +44 (0)20 3660 6000, Fax +44 (0)20 36
E-mail info@ema.europa.eu Website www.ema

An Agency of the European Union

With EdM
11/11/2017

| Medicine Name | Active Substance | Atc code | Status | Authorisation date | Is Generic |
|---|--|----------|------------|--------------------|------------|
| Xultophy | insulin degludec / liraglutide | A10 | Authorised | 18/09/2014 | no |
| Suliqua | insulin glargine / lixisenatide | A10AE | Authorised | 11/01/2017 | no |
| Avandamet | rosiglitazone / metformin hydrochloride, | A10BD03 | Withdrawn | 20/10/2003 | no |
| Avaglim | rosiglitazone / glimepiride | A10BD04 | Withdrawn | 27/06/2006 | no |
| Competact | pioglitazone / metformin hydrochloride | A10BD05 | Authorised | 28/07/2006 | no |
| Glubrava | metformin hydrochloride / pioglitazone hydrochloride | A10BD05 | Authorised | 11/12/2007 | no |
| Tandemact | pioglitazone / glimepiride | A10BD06 | Authorised | 08/01/2007 | no |
| Effcib | sitagliptin / metformin hydrochloride | A10BD07 | Authorised | 16/07/2008 | no |
| Janumet | sitagliptin / metformin hydrochloride | A10BD07 | Authorised | 16/07/2008 | no |
| Velmetia | sitagliptin / metformin hydrochloride | A10BD07 | Authorised | 16/07/2008 | no |
| Eucreas | vildagliptin / metformin hydrochloride | A10BD08 | Authorised | 14/11/2007 | no |
| Isandra (previously Vilde | vildagliptin / metformin hydrochloride | A10BD08 | Authorised | 01/12/2008 | no |
| Zomarist | vildagliptin / metformin hydrochloride | A10BD08 | Authorised | 01/12/2008 | no |
| Incesync | alogliptin / pioglitazone | A10BD09 | Authorised | 19/09/2013 | no |
| Komboglyze | metformin hydrochloride /saxagliptin hydrochloride | A10BD10 | Authorised | 24/11/2011 | no |
| Jentaduetto | linagliptin / metformin | A10BD11 | Authorised | 20/07/2012 | no |
| Vipdomet | alogliptin benzoate / metformin hydrochloride | A10BD13 | Authorised | 19/09/2013 | no |
| Ebymect | dapagliflozin propanediol monohydrate / metformin hydrochloride | A10BD15 | Authorised | 16/11/2015 | no |
| Xigduo | metformin hydrochloride / dapagliflozin propanediol monohydrate | A10BD15 | Authorised | 16/01/2014 | no |
| Vokanamet | canagliflozin / metformin hydrochloride | A10BD16 | Authorised | 23/04/2014 | no |
| Glyxambi | empagliflozin / linagliptin | A10BD19 | Authorised | 11/11/2016 | no |
| Synjardy | empagliflozin / metformin | A10BD20 | Authorised | 27/05/2015 | no |
| Qtern | saxagliptin / dapagliflozin propanediol monohydrate | A10BD21 | Authorised | 15/07/2016 | no |
| Avandia | rosiglitazone | A10BG02 | Withdrawn | 11/07/2000 | no |
| Nyracta | rosiglitazone | A10BG02 | Withdrawn | 11/07/2000 | no |
| Venvia | rosiglitazone | A10BG02 | Withdrawn | 11/07/2000 | no |
| Actos | pioglitazone hydrochloride | A10BG03 | Authorised | 13/10/2000 | no |
| Linagliptin (previously Pioglitazone Actavis Group) | pioglitazone hydrochloride | A10BG03 | Authorised | 15/03/2012 | yes |
| Giustin | pioglitazone hydrochloride | A10BG03 | Authorised | 11/10/2000 | no |
| Paglitaz | pioglitazone hydrochloride | A10BG03 | Withdrawn | 21/03/2012 | yes |
| Pioglitazone Accord | pioglitazone hydrochloride | A10BG03 | Authorised | 21/03/2012 | yes |
| Pioglitazone Actavis | pioglitazone hydrochloride | A10BG03 | Authorised | 15/03/2012 | yes |
| Pioglitazone Teva | pioglitazone hydrochloride | A10BG03 | Authorised | 26/03/2012 | yes |
| Pioglitazone Teva Pharma | pioglitazone hydrochloride | A10BG03 | Authorised | 26/03/2012 | yes |
| Sepioglin | pioglitazone hydrochloride | A10BG03 | Withdrawn | 09/03/2012 | yes |
| Pioglitazone Krka | pioglitazone hydrochloride | A10BG03 | Withdrawn | 21/03/2012 | yes |
| Januvia | sitagliptin | A10BH01 | Authorised | 21/03/2007 | no |
| Ristaben | sitagliptin | A10BH01 | Authorised | 15/03/2010 | no |
| Ristfor | sitagliptin / metformin hydrochloride | A10BH01 | Authorised | 15/03/2010 | no |
| Tesavel | sitagliptin | A10BH01 | Authorised | 10/01/2008 | no |
| Xelevia | sitagliptin | A10BH01 | Authorised | 21/03/2007 | no |
| Galvus | vildagliptin | A10BH02 | Authorised | 26/09/2007 | no |
| Jalra | vildagliptin | A10BH02 | Authorised | 19/11/2008 | no |
| Xiliarx | vildagliptin | A10BH02 | Authorised | 19/11/2008 | no |
| Onglyza | saxagliptin | A10BH03 | Authorised | 01/10/2009 | no |
| Vipidia | alogliptin | A10BH04 | Authorised | 19/09/2013 | no |
| Trajenta | linagliptin | A10BH05 | Authorised | 24/08/2011 | no |
| Bydureon | exenatide | A10BJ01 | Authorised | 17/06/2011 | no |
| Lyxumia | lixisenatide | A10BJ03 | Authorised | 01/02/2013 | no |
| Eperzan | albiglutide | A10BJ04 | Authorised | 21/03/2014 | no |
| Invokana | canagliflozin | A10BK02 | Authorised | 15/11/2013 | no |
| Jardiance | empagliflozin | A10BK03 | Authorised | 22/05/2014 | no |
| Enyglid | repaglinide | A10BX02 | Authorised | 14/10/2009 | yes |
| NovoNorm | repaglinide | A10BX02 | Authorised | 17/08/1998 | no |
| Prandin | repaglinide | A10BX02 | Authorised | 29/01/2001 | no |
| Repaglinide Accord | repaglinide | A10BX02 | Authorised | 22/12/2011 | yes |
| Repaglinide Krka | repaglinide | A10BX02 | Authorised | 04/11/2009 | yes |
| Repaglinide Teva | repaglinide | A10BX02 | Authorised | 29/06/2009 | yes |
| Sterlix | nateglinide | A10BX03 | Authorised | 03/04/2001 | no |
| Trazec | nateglinide | A10BX03 | Withdrawn | 03/04/2001 | no |

7.3. Tabelle der EMA zur Indikation Diabetes Mellitus Typ 2

| | | | | | |
|-----------|---------------------------------------|---------|------------|------------|----|
| Byetta | exenatide | A10BX04 | Authorised | 20/11/2006 | no |
| Victoza | liraglutide | A10BX07 | Authorised | 30/06/2009 | no |
| Edistride | dapagliflozin propanediol monohydrate | A10BX09 | Authorised | 09/11/2015 | no |
| Forxiga | dapagliflozin propanediol monohydrate | A10BX09 | Authorised | 12/11/2012 | no |
| Trulicity | dulaglutide | A10BX14 | Authorised | 21/11/2014 | no |

7. Anhänge

7.4 Auswertung der verschiedenen Schulungsmaterialien

| Arzneittelname | Aubagio | | Gilenya | | |
|--|--|---|---|---|---|
| Wirkstoff | Teriflunomid | | Fingolimod | | |
| ATC | L04AA31 | | L04AA27 | | |
| therapeutische Indikation | Multipler Sklerose | | Multipler Sklerose | | |
| Zulassungsinhaber | Sanofi-aventis groupe | | Novartis Europharm Ltd | | |
| Darreichungsform, Stärke | Filmtabletten, 14 mg | | Hartkapseln, 0.5 mg | | |
| Produktnummer | EMA/H/C/002514 | | EMA/H/C/002202 | | |
| Tag der Zulassung | 26.08.2013 | | 17.03.2011 | | |
| RMP Summary, veröffentlicht | nein | | nein | | |
| zuständige nationale Behörde | BfArM | | BfArM | | |
| Materialien des beauftragten Schulungsmaterials (gemäß Anhang II.D der PI) | <ul style="list-style-type: none"> - FI - Gesprächsleitfaden Ärzte/ Angehörige d. Gesundheitsberufe - Patienteninformatiionskarte | | <ul style="list-style-type: none"> - FI - Checkliste für Ärzte vor der Verordnung von Gilenya einschließlich der Informationen über das Fingolimod-Intensive-Monitoring-Programm zum Ausgang von Schwangerschaften unter Fingolimod-Therapie sowie das Fingolimod-Schwangerschaftsregister - Merkblatt für Patienten | | |
| Abrufbar auf Behördenseite | Ja | | Ja | | |
| Bezeichnung des Schulungsmaterials | Gesprächsleitfaden Ärzte/ Angehörige d. Gesundheitsberufe [107] | Patienteninformatiionskarte [108] | Checkliste für den Beginn, den Verlauf und den Abschluss einer Behandlung mit Gilenya (Fingolimod) [109] | Informationskarte – Schwangerschaft unter Gilenya (Fingolimod) und Schwangerschaftsregister [110] | Erinnerungskarte für Patienten – Was ist bei einer Therapie mit Gilenya (Fingolimod) zu beachten? [111] |
| Patientenkarte: nicht Teil der Kennzeichnung ¹¹ [20] | - | Ja | - | - | Ja |
| Vorgaben - Format/Layout: | | | | | |
| Stand der Information | 07/2017 | 07/2017 | 02/2016 | 02/2016 | 02/2016 |
| Datum der Genehmigung | k. A. | k. A. | 04/2016 | 04/2016 | 04/2016 |
| mind. Monat & Jahr; auf ersten u. letzten Seite, Ausnahmen möglich) [27, 99] | Ja, Dokument hat nur eine Seite | nur letzte Seite | nur letzte Seite | nur letzten Seite | nur letzte Seite |
| Versionisierung./Versionskontrolle (jede Seite) [27, 99] | Version 3 | Version 3 (nur letzte Seite) | Version 8.1 (nur letzte Seite) | Version 1.0 (nur letzte Seite) | Version 8.0 (nur letzte Seite) |
| Seitenzahlangabe [99] ¹² (Seitenanzahl) | Nein (1) | Nein (ca. 5) | Ja (8) | Nein (ca. 2) | Nein (ca. 2) |
| „Blaue Hand“ Symbol [99] ¹² | Ja, oben rechts | (ca.5) | Nein ¹³ | Nein ¹³ | Nein ¹³ |
| Überschriftenzeile, empfohlen [27] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Arzneittelname gefolgt v. Wirkstoffname | Logo (Arzneittelname, Wirkstoffname, Stärke & Darreichungsform) | Logo (Arzneittelname, Wirkstoffname, Stärke & Darreichungsform) | Ja (Überschrift) | Ja (Überschrift) | Ja (Überschrift) |
| u. ggf. therapeutische Klasse [27] | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

¹¹ Bei vielen Information, ansonsten bei wenigen Informationen sollte die Warnhinweiskarte Bestandteil der Kennzeichnung sein.

¹² nationale Vorgabe

¹³ Material noch nicht aktualisiert

7.4. Auswertung der verschiedenen Schulungsmaterialien

| Arzneimittelname | Aubagio | Gilenya | | | |
|--|--|--|---|---|---|
| Standardtext „Additional Monitoring“ (schwarzes Dreieck), falls zutreffend [27] | Ja (die ersten 3 Sätze des Standardtextes, Dreieck sehr klein) | Ja (gekürzter Standardtext) | Ja | Ja | Ja |
| graf. Elemente zur besseren Strukturierung od. Verständlichkeit [26-28] | Ja (Schattierungen, Aufzählungszeichen) | Ja (Schattierungen, Aufzählungszeichen) | Ja (Abbildung, Aufzählungszeichen) | Ja (Abbildung, Aufzählungszeichen) | Nein |
| werbende Elemente: [21] | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Produktfarben | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| graf. (zweideutigen) Elemente | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Logos, nur 1x pro Dokument ¹⁴ [27] | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein |
| Produktlogo | Ja (1x) | Ja (1x) | Nein | Nein | Nein |
| Firmenlogo | Ja (1x) | Ja (1x) | Ja (1x, letzte Seite) | Ja (2x, Vorder- u. Rückseite) | Ja (2x, Vorder- u. Rückseite) |
| Vorgaben - Inhalt: | | | | | |
| Standardtext „Additional Monitoring“ (schwarzes Dreieck), falls zutreffend [27] | Ja (die ersten 3 Sätze des Standardtextes, Dreieck sehr klein) | Ja (gekürzter Standardtext) | Ja | Ja | Ja |
| Disclaimer (verpflichtender Teil der Zulassung/ zusätzl. risikominim. Maßnahme) [26, 28, 99] | Ja, abgeändert | Ja, abgeändert | Ja, abgeändert | Ja, abgeändert | Ja, abgeändert |
| min. Nennung AM-Handelsname (Wirkstoff) [26] | 4x AM, 1x API | 10x AM, 1x API | 2x AM, 25x API | 3x AM, 16x API | 5x AM, 21x API |
| kurz gefasst, falls länger mit Einleitung, Index [27] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Referenz zu NCA-Webseite [27] ¹⁵ | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Referenz zu anderen Webseiten, falls PI dort abrufbar od. für mehr Informationen nur unter speziellen Umständen möglich [27] ¹⁵ | Ja (www.ms-begleiter.de , wegen zuverlässiger Schwangerschaftsverhütung) | Ja (weitere Informationen unter www.ms-begleiter.de) | Ja (www.gilenya-schwangerschaftsregister.de) | Ja (www.gilenya-schwangerschaftsregister.de) | Nein |
| Enthält alle vorgegebenen Kernelemente der Zulassung (s. PI Anhang II) [26] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| beschreibt ausschließlich zusätzlich zu minimierenden Risiken (und keine weiteren Risiken od. Studiendaten) [26] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Keine zusätzlichen Informationen zu Wirksamkeit, Angabe zur Überlegenheit zu anderen AM, gute Verträglichkeit, etc. [27] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Vermeidung sprachlicher Wiederholungen der FI & PL [21, 26] | Ja, weniger Informationen als in PI, da Checklistenformat | Ja | Ja | Nein, Sätze aus FI:1 übernommen. | Nein, mehrere Sätze fast 1:1 übernommen |

¹⁴ möglichst nur auf der ersten od. letzten Seite, nicht größer als Titel

¹⁵ optional

7. Anhänge

| Arzneimittelname | Aubagio | | Gilenya | | |
|----------------------------------|--|-------------------|--|--|--|
| angemessene Sprache [21, 26] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Konsistent mit aktueller PI [21] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Aufforderung zur NW-Meldung [27] | Ja (durch Text der zusätzlichen Überwachung) | Ja | Ja (durch Text der zusätzlichen Überwachung) | Ja (durch Text der zusätzlichen Überwachung) | Ja (durch Text der zusätzlichen Überwachung) |
| Wie NW gemeldet werden kann [27] | Nein | Referenz zum Arzt | Ja (durch Text der zusätzlichen Überwachung) | Ja (durch Text der zusätzlichen Überwachung) | Ja (durch Text der zusätzlichen Überwachung) |
| keine werbenden Aussagen [27] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |

| Arzneimittelname | Lemtrada | | | Mavenclad | | |
|---|--|---|-------------------------------|--|--|--|
| Wirkstoff | Alemtuzumab | | | Cladribin | | |
| ATC | L04AA34 | | | L01BB04 | | |
| therapeutische Indikation | Multipler Sklerose | | | Multipler Sklerose | | |
| Zulassungsinhaber | Genzyme Therapeutics Ltd | | | Merck Serono Europe Limited | | |
| Darreichungsform, Stärke | Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 12 mg | | | Tablette, 10 mg | | |
| Produktnummer | EMA/H/C/003718 | | | EMA/H/C/004230 | | |
| Tag der Zulassung | 12.09.2013 | | | 22.08.2017 | | |
| RMP Summary, veröffentlicht | nein | | | nein | | |
| zuständige nationale Behörde | PEI | | | BfArM | | |
| Materialien des Schulungsmaterials (gemäß Anhang II.D der PI) | <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation - Leitfaden für Ärzte - Checkliste für den verschreibenden Arzt - Leitfaden für Patienten - Patientenkarte | | | <ul style="list-style-type: none"> - Informationsbroschüre für verordnende Ärzte - Informationsbroschüre für Patienten | | |
| Abrufbar auf Behördenseite | Nein (Stand: 02.11.2017) | | | Nein (Stand: 03.11.2017) | | |
| Bezeichnung des Schulungsmaterials | Leitfaden für Ärzte [112] | Checkliste für den verschreibenden Arzt [113] | Leitfaden für Patienten [114] | Patientenkarte [115] | Informationsbroschüre für verordnende Ärzte [25] | Informationsbroschüre für Patienten [24] |
| Patientenkarte: nicht Teil der Kennzeichnung ¹¹ | - | - | - | Ja | - | - |
| Vorgaben - Format/Layout: | | | | | | |
| Stand der Information | k. A. (06/2016) | A. (06/2016) | k. A. (06/2016) | k. A. (06/2016) | A. 08/2017 | 08/2017 |
| Datum der Genehmigung | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| mind. Monat & Jahr; auf ersten u. letzten Seite, Ausnahmen möglich [27, 99] | - | - | - | - | Ja | Ja |
| Versionisierung/Versionskontrolle (jede Seite) [27, 99] | - | - | - | - | Version 1.0 (nur erste & letzte Seite) | Version 1.0 (nur erste & letzte Seite) |

7.4. Auswertung der verschiedenen Schulungsmaterialien

| Arzneimittelname | Lemtrada | | | | Mavenclad | |
|---|--|--|---|---|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Seitenzahlangabe [99] ¹² (Seitenanzahl) | Ja (20) | Nein (1) | Ja (16) | Nein (ca. 6) | Ja (8) | Ja (8) |
| „Blaue Hand“ Symbol [99] ¹² | Nein ¹³ | Nein ¹³ | Nein ¹³ | Nein ¹³ | Ja | Ja |
| Überschriftenzeile, empfohlen [27] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Arzneimittelname gefolgt v. Wirkstoffname | Logo (Arzneimittelname, Wirkstoffname, Stärke & Anwendung sart) | Logo (Arzneimittelname, Wirkstoffname, Stärke & Anwendungsart) | Logo (Arzneimittelname, Wirkstoffname, Stärke & Anwendungsart) | Logo (Arzneimittelname, Wirkstoffname, Stärke & Anwendungsart) | Ja (im Disclaimer) | Arzneimittelname |
| u. ggf. therapeutische Klasse in Klammern [27] | - | - | - | - | - | - |
| grafische Elemente zur besseren Strukturierung od. Verständlichkeit [26-28] | Ja (aber auch überflüssige) | Ja | Ja (aber auch überflüssige) | Ja (aber auch überflüssige) | Ja | Ja |
| werbende Elemente: [21] | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Produktfarben | Ja, Farben des Logos | Ja, Farben des Logos | Ja, Farben des Logos | Ja, Farben des Logos | Nein | Nein |
| graf. (zweideutige) Elemente | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Logos, nur 1x pro Dokument ¹⁴ [27] | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Produktlogo | 2x (Vor- & Rückseite) | 1x | 2x (Vor- u. Rückseite) | 2x (Vor- u. Rückseite) | - | - |
| Firmenlogo | 2x (Vor- & Rückseite) | 1x | 2x (Vor- u. Rückseite) | 1x Vorderseite | 2x (erste & letzte Seite) | 2x (auf erste & letzte Seite) |
| Vorgaben - Inhalt: | | | | | | |
| Standardtext „Additional Monitoring“ (schwarzes Dreieck), falls zutreffend [27] | Nein | Nein | Nein | Nein | - | - |
| Disclaimer (verpflichtender Teil der Zulassung/ zusätzl. risikominim. Maßnahme) [26, 28, 99] | Nein (nur Info zu RMP) | Nein | Nein | Nein | Ja | Ja |
| min. Nennung AM- Handelsname [26] (Wirkstoff) | 80x AM, 13x API | 8x AM, 1x API | 50x AM, 2x API | 8x AM, 2x API | 8x AM, 13x API | 9x AM, 2x API |
| kurz gefasst, falls länger mit Einleitung, Index [27] | länger, mit Index & Einleitung | Ja | länger, mit Index & Einleitung | Ja | länger, mit Index & Einleitung | länger, mit Index & Einleitung |
| Referenz zu NCA- Webseite, optional [27] ¹⁵ | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja (BfArM) | Ja (BfArM) |

7. Anhänge

| Arzneimittelname | Lemtrada | | | | Mavenclad | |
|---|---|------|---|---|---|--|
| Referenz zu anderen Webseiten, falls dort abrufbar od. für mehr Informationen nur unter speziellen Umständen möglich [27] ¹⁵ | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja (www.merckserono.de , dort EdM, GI & FI abrufbar) (www.embryotox.de) (www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAVV-Meldung/ondex.html) | Ja (www.merckserono.de , dort EdM, GI & FI abrufbar) (www.embryotox.de) |
| Enthält alle vorgegebenen Kernelemente der Zulassung (s. Pl Anhang II) [26] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| beschreibt ausschließlich die zusätzlich zu minimierenden Risiken (und keine weiteren Risiken od. Studiendaten beschreiben)[26] | Nein: zusätzl. Angaben unter weitere Informatione n' zu Impfstoffe; Fertilität, Empfängnisv erhütung, Schwangers chaft und Stillzeit und beim Abschnitt 'FAQs' | Ja | Nein: zusätzl. Angaben unter 'weitere hilfreiche Informationen' zu Impfungen; Fruchtbarkeit/Schwangerschaft /Empfängnisverhütung, und Informationen für den Arzt | Nein, erinnert noch an die Wichtigkeit der Kontrollunters uchungen | Ja | Ja |
| Keine zusätzlichen Informationen zu Wirksamkeit, Angabe zur Überlegenheit zu anderen AM, gute Verträglichkeit, etc. [27] | Ja | Ja | Nein (Vergleich zu beta-Interferon) | Ja | Ja | Ja |
| Vermeidung sprachlicher Wiederholungen der FI & PL [21, 26] | Nein: viele sprachliche Wiederholungen d. FI, tw. sogar 2x im Dokument | Ja | Ja, nur ähnlicher Inhalt | Ja | Ja | Ja |
| angemessene Sprache [21, 26] | Meist (aktiver Sprachgebrauch) | Ja | J | Ja | Ja | Ja |
| Konsistent mit aktueller PI [21] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Aufforderung zur NW-Meldung | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Ja |
| Wie NW gemeldet werden soll [27] | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja (sehr ausführlich) | Ja |
| keine werbenden Aussagen [27] | Ja | Ja | evtl. vergleichende Aussagen | Ja | Ja | Ja |

7.4. Auswertung der verschiedenen Schulungsmaterialien

| | | | | | |
|---|---|---|---|--|---------------------------------------|
| Arzneittelname | Tysabri | | | | |
| Wirkstoff | Natalizumab | | | | |
| ATC | L04AA23 | | | | |
| therapeutische Indikation | Multipler Sklerose | | | | |
| Zulassungsinhaber | Biogen Idec Ltd | | | | |
| Darreichungsform, Stärke | Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 300 mg | | | | |
| Produktnummer | EMA/H/C/000603 | | | | |
| Tag der Zulassung | 27.06.2006 | | | | |
| RMP Summary, veröffentlicht | Nein | | | | |
| zuständige nationale Behörde | PEI | | | | |
| Materialien des Schulungsmaterials (gemäß Anhang II.D der PI) | <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels und Gebrauchsinformation - „Arztinformation und Managementleitlinien“ zu TYSABRI - Patientenpass - Formblätter für die Behandlungseinleitung und Behandlungsfortsetzung - Aufklärungsbogen zum Absetzen der Therapie | | | | |
| Abrufbar auf Behördenseite | Ja (Stand 04.11.2017) | | | | |
| Bezeichnung des Schulungsmaterials | Arztinformation und Managementleitlinien [116] | Aufklärungsbogen zum Therapiebeginn mit TYSABRI [117] | Aufklärungsbogen zur Fortsetzung der Therapie mit TYSABRI [118] | Aufklärungsbogen zum Absetzen der Therapie mit TYSABRI [119] | Patientenpass [120] |
| Patientenkarte: nicht Teil der Kennzeichnung ¹¹ | - | - | - | - | Ja |
| Vorgaben - Format/Layout: | | | | | |
| Stand der Information | k. A. | 11.02.2016 | 11.02.2016 | 12/2015 | 25.02.2016 |
| Datum der Genehmigung | 21.07.2017 | 31.07.2017 | 31.07.2017 | 31.07.2017 | 31.07.2017 |
| mind. Monat & Jahr; auf ersten u. letzten Seite, Ausnahmen möglich) [27, 99] | auf allen Seiten Genehmigungsdatum | auf allen Seiten Genehmigungsdatum | auf allen Seiten Genehmigungsdatum | auf allen Seiten Genehmigungsdatum | auf allen Seiten Genehmigungsdatum |
| Versionisierung/Versionskontrolle (jede Seite) [27, 99] | Version 17 (jede Seite) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Seitenzahlangabe [99] ¹² (Seitenanzahl) | Ja (28) | Ja (2) | Ja (2) | Ja (1) | Nein (2) |
| „Blaue Hand“ Symbol [99] ¹² | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Überschriftenzeile, empfohlen [27] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Arzneittelname gefolgt Wirkstoffname | Nur Arzneimittelname | Ja (Disclaimer) | Ja (Disclaimer) | Ja (Disclaimer) | Ja (Disclaimer) |
| u. ggf. therapeutische Klasse in Klammern [27] | - | - | - | - | - |
| grafische Elemente zur besseren Strukturierung od. Verständlichkeit [26-28] | Ja | Ja | Ja | Nein | Ja |
| werbende Elemente:[21] | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Produkt-Farben | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja (eine Farbe) |
| graf. (zweideutigen) Elemente | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Logos, nur 1x pro Dokument ¹⁴ [27] | | | | | |
| Produktlogo | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Firmenlogo | Ja (erste & letzte Seite) | Ja (Vorder- & Rückseite) | Ja (Vorder- & Rückseite) | Ja (1x) | Nein |
| Vorgaben - Inhalt: | | | | | |
| Standardtext „Additional Monitoring“ (schwarzes Dreieck), falls zutreffend [27] | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

7. Anhänge

| Arzneimittelname | Tysabri | | | | |
|--|--|--|--|---|--|
| Disclaimer (verpflichtender Teil der Zulassung/ zusätzl. risikominim. Maßnahme) [26, 28, 99] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| min. Nennung AM-Handelsname [26] (Wirkstoff) | ca. 1 35x AM, 14x API | 22x AM, 4x API | 24x AM, 4x API | 14x AM, 3x API | 1 8x AM, 2x API |
| kurz gefasst, falls länger mit Einleitung, Index [27] | Nein (Einleitung, Index) | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Referenz zu NCA-Webseite, optional [27] ¹⁵ | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Referenz zu anderen Webseiten, falls PI dort abrufbar od. für mehr Informationen nur unter speziellen Umständen möglich [27] ¹⁵ | Ja: www.tysabri.de ; Testlabor: www.uniklinik-duesseldorf.de/unternehmen/institute/institut-fuer-virologie/diagnostik/jc-virusdiagnostik-bei-pml/ ; www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/forschung/klinische-studien-register/regims/ ; www.biogen.de | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Enthält alle vorgegebenen Kernelemente der Zulassung (s. PI Anhang II) [26] | Ja | Fast (Datum zum Behandlungsbeginn fehlt, ist im Patientenpass vorgesehen und Hinweis für Kopie des Formulars für Patient fehlt auch) | Fast (Datum zum Behandlungsbeginn fehlt, ist im Patientenpass vorgesehen und Hinweis für Kopie des Formulars für Patient fehlt auch) | Nicht nachvollziehbar, da Anhang II hierzu keine Vorgaben gibt (nur PL und Arztbroschüre) | Nicht nachvollziehbar, da Anhang II hierzu keine Vorgaben gibt |
| beschreibt ausschließlich die zusätzlich zu minimierenden Risiken (und keine weiteren Risiken od. Studiendaten beschreiben) [26] | Ja (aber sehr umfassend) | Ja | Ja | Nicht nachvollziehbar, keine Vorgaben einsehbar | Nicht nachvollziehbar, keine Vorgaben einsehbar |
| Keine zusätzlichen Informationen zu Wirksamkeit, Angaben zur Überlegenheit zu anderen AM, gute Verträglichkeit, etc. [27] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Vermeidung sprachlicher Wiederholungen der FI & PL [21, 26] | Nein, tw. Wiederholung der FI | Ja | Ja | Ja | Ja |
| angemessene Sprache [21, 26] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Konsistent mit aktueller PI [21] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Aufforderung zur NW-Meldung | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Wie NW gemeldet werden soll [27] | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| keine werbenden Aussagen [27] | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |

7.5 Fragebögen (Templates)

7.5.1 Fragebogen – Ärzte

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Fragebogen für Ärzte

Ziel & Zweck des Fragebogens:

In meiner Masterarbeit im Rahmen des Masterstudiengangs „Drug Regulatory Affairs“ an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs befasse ich mich mit einer Evaluierung von beauftragtem und behördlich genehmigtem Schulungsmaterial. Ein Bestandteil der Masterarbeit soll die persönliche Einschätzung einzelner Vertreter der pharmazeutischen Industrie, der Ärzteschaft und der Bundesoberbehörden BfArM und PEI sein.

Dieser Fragebogen soll dazu dienen durch persönliche Einschätzungen ein differenzierteres Bild in Bezug auf beauftragtes Schulungsmaterial zu Arzneimitteln abzubilden.

Es ist beabsichtigt ungefähr fünf (5) Vertreter der pharmazeutischen Industrie, fünf (5) Vertreter der Ärzteschaft und wenn möglich mehrere Vertreter der zwei Bundesoberbehörden in Deutschland (BfArM und PEI) zu befragen.

Damit Sie unbefangen antworten können, ist es möglich Ihre Angaben zu anonymisieren. Hierbei würden dann nur die statistischen Angaben als Bezugspunkt genannt werden, z. B.

- „Vertreter der pharmazeutischen Industrie („Zulasser“) eines mittelständischen Unternehmens“,
- „niedergelassener Facharzt im Gebiet Neurologie“ oder
- „Vertreter der Bundesoberbehörde“.

7. Anhänge

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach Version 1.0

Angaben zu Ihrer Person:

Name: _____
Praxis/Klinik: _____

Angaben zur Anonymität:

Ich möchte, dass der von mir ausgefüllte Fragebogen anonymisiert wird.

Statistische Angaben:

- approbierter Arzt
- Assistenzarzt im Gebiet _____
- Facharzt im Gebiet _____

Arbeitsplatz:

- Klinik
- Praxis/Gemeinschaftspraxis
- sonstiger, _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauflagtem Schulungsmaterial (Educational Material) als zusätzliche risikominimierende Maßnahme
 Dr. Jenny Lauterbach Version 1.0

1) Welche Arzneimittel mit beauflagtem Schulungsmaterial verschreiben bzw. verwenden Sie?

Arzneimittel: _____

Umfang

2) Ist Ihnen bewusst, dass das Schulungsmaterial als zusätzliche Information zur Fach- bzw. Gebrauchsinformation (FI, GI) zu sehen ist und hauptsächlich Informationen enthalten sollte, die nicht bereits in der FI und GI abgebildet sind?

- ja
 nein (war mir bisher nicht bewusst)

Platz für Anmerkungen: _____

3) Wie schätzen Sie den Umfang der Schulungsmaterialien ein? Können Sie bitte Beispiele aufführen.

| Arzneimittelname/ Wirkstoff(e) | Umfang des beauflagten Schulungsmaterials | | | Kommentar |
|-----------------------------------|--|---------|----------|-----------|
| | zu umfangreich | passend | zu wenig | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Platz für Anmerkungen: _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Akzeptanz bei den Zielgruppen

- 4) Beauftragtes und behördlich genehmigtes Schulungsmaterial ist wie auch die Fach- und Gebrauchsinformation ein Bestandteil der Zulassung, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels positiv zu halten. Haben Sie den Eindruck, dass das beauftragte Schulungsmaterial von Ärzten und Patienten entsprechend angenommen und befolgt wird?

- immer
 oft
 selten

Platz für Anmerkungen: _____

- 5) Bei vielen Arzneimitteln setzt sich das beauftragte Schulungsmaterial oft aus einer Patientenkarte/einem Patientenpass, einer Informationsbroschüre für die Patienten und einer Informationsbroschüre für den Arzt zusammen.

- a) Wie wird nach Ihrer Einschätzung die Patientenkarte/der Patientenpass von Ihren Patienten angenommen?

- positiv
 überflüssig
 weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

- b) Welchen Stellenwert hat die Patientenkarte/der Patientenpass für Sie?

- die Patientenkarte/der Patientenpass ist sinnvoll und wichtig
 die Patientenkarte/der Patientenpass trägt nicht wesentlich zur Risikominimierung bei
 weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

- c) Wie wird nach Ihrer Einschätzung die Informationsbroschüre von Ihren Patienten angenommen?

- positiv
 überflüssig
 weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

d) Wie hilfreich finden Sie die Informationen für Ärzte?

- sinnvoll
- nicht sinnvoll
- weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

Neuerungen

6) Wie gehen Sie mit Neuerungen dieser Broschüren um?

- Ich lese die Broschüre immer genau.
- Ich lese die Broschüre meist genau.
- Ich lese nur Teile davon.
- Ich lese nur das beiliegende Schreiben zu den Neuerungen, um mir einen Überblick zu den Änderungen zu machen.
- Ich lese sie eher gar nicht.
- sonstiges, _____

Möchten Sie Ihr jeweiliges Vorgehen begründen: _____

Frequenz

7) Haben Sie den Eindruck, dass für immer mehr Arzneimittel Schulungsmaterial beauftragt/angeordnet wird?

- ja
- nein
- weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

Auflage

8) Gibt es Arzneimittel, bei denen Sie das beauftragte Schulungsmaterial als überreguliert ansehen, da die „Informationen“ dieser Unterlagen, z. B. bereits in den Texten der Fach- und Gebrauchsinformation enthalten sind bzw. dort aufgenommen werden könnten oder die Inhalte schon (lange) in Ihre (klinische) Handlungspraxis übergegangen sind?

- ja
- nein
- weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauflagtem Schulungsmaterial (Educational Material) als zusätzliche risikominimierende Maßnahme

Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

9) Gibt es Arzneimittel, die bislang ohne Schulungsmaterial im Verkehr sind, bei denen Sie Schulungsmaterial jedoch als notwendig erachten würden?

- ja
 nein
 weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

Effizienz

10) Sehen Sie Verbesserungsmöglichkeiten beim beauflagtem Schulungsmaterial? Wenn ja, bitte erläutern Sie diese!

- ja, _____

nein

weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

11) Bei welchen Arzneimitteln halten Sie das beauflagte Schulungsmaterial für effektiv/sinnvoll. Gibt es Arzneimittel, bei denen Sie das Schulungsmaterial als entbehrlich ansehen? Bitte begründen Sie Ihre Meinung.

Sinnvoll: _____

Nicht sinnvoll: _____

- nichtzutreffend, da ich alle Schulungsmaterialien für sinnvoll halte

12) Bei welchen Arzneimitteln hätte man Ihrer Meinung nach das Risiko auch auf anderem Wege minimieren können? Bitte begründen Sie Ihre Meinung.

Arzneimittel: _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Art der Verteilung und Häufigkeit:

13) In Deutschland ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet Ihnen die Neuerung im Schulungsmaterial meist postalisch mitzuteilen. Halten Sie diesen Verteilungsweg für adäquat und zeitgemäß?

- ja
 nein

Falls nein, welchen Verteilungsweg würden Sie bevorzugen und warum?

Platz für Anmerkungen: _____

14) Wie oft bekommen Sie aktualisiertes Schulungsmaterial zugestellt?

- 1x pro Woche
 1x alle 2-3 Wochen
 1x pro Monat
 1x alle 2-3 Monate
 1x halbjährlich
 1x pro Jahr
 Ich weiß es nicht.
 sonstige Angabe: _____

Fragen zur Blauen Hand:

15) Seit ca. Dezember 2016 wird angeordnetes und behördlich genehmigtes Schulungsmaterial mit einem Logo, der sogenannten „Blauen Hand“ gekennzeichnet. Diese „Blaue Hand“ ist dem Logo der „Roten Hand“ angelehnt, die bei sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneimitteln verwendet wird und wird u.a. auch auf den Umschlägen beim Versenden aufgedruckt.¹ Haben Sie dieses Logo schon wahrgenommen?

- ja
 nein

Platz für Anmerkungen: _____



¹ Pressemitteilung BfArM vom 12/2016, <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2016/pm12-2016.html>
(Zugriff: 22.10.2017)

7. Anhänge

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach Version 1.0

16) War Ihnen bereits bekannt, dass dieses Logo dazu dienen soll, Schulungsmaterial leichter zu identifizieren und dadurch das Schulungsmaterial nicht irrtümlich mit Werbematerialien zu verwechseln, wie es in der Vergangenheit wohl schon vorgekommen ist?

- ja
 nein

Platz für Anmerkungen: _____

17) Halten Sie die Einführung der „Blauen Hand“ für sinnvoll?

- ja
 nein
 weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

Weitere Anmerkungen:

18) Haben Sie noch weitere Anmerkungen zu diesem Thema?

Platz für Anmerkungen: _____

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen zurück an meine E-Mailadresse: jenny.lauterbach@web.de oder an Jenny Lauterbach, Meisenweg 22a, 85386 Eching.

7.5.2 Fragebogen – Vertreter der pharmazeutischen Industrie

*Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach*

Version 1.0

Fragebogen für Vertreter der pharmazeutischen Industrie

Ziel & Zweck des Fragebogens:

In meiner Masterarbeit im Rahmen des Masterstudiengangs „Drug Regulatory Affairs“ an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs befasste ich mich mit einer Evaluierung von beauftragtem und behördlich genehmigtem Schulungsmaterial. Ein Bestandteil der Masterarbeit soll die persönliche Einschätzung einzelner Vertreter der pharmazeutischen Industrie, der Ärzteschaft und der Bundesoberbehörden BfArM und PEI sein.

Dieser Fragebogen soll dazu dienen durch persönliche Einschätzungen ein differenzierteres Bild in Bezug auf beauftragtes Schulungsmaterial zu Arzneimitteln abzubilden.

Es ist beabsichtigt ungefähr fünf (5) Vertreter der pharmazeutischen Industrie, fünf (5) Vertreter der Ärzteschaft und wenn möglich mehrere Vertreter der zwei Bundesoberbehörden in Deutschland (BfArM und PEI) zu befragen.

Damit Sie unbefangen antworten können, ist es möglich Ihre Angaben zu anonymisieren. Hierbei würden dann nur die statistischen Angaben als Bezugspunkt genannt werden, z. B.

- „Vertreter der pharmazeutischen Industrie („Zulasser“) eines mittelständischen Unternehmens“;
- „niedergelassener Facharzt im Gebiet Neurologie“ oder
- „Vertreter der Bundesoberbehörde“.

Werden Angaben zu einem bestimmten Schulungsmaterial gemacht, wäre es hilfreich, wenn ich hierzu die genauen Angaben von Ihnen bekommen könnte. Falls bei der Verwendung dieser Angaben Rückschlüsse zu Ihrer Firma möglich wären, würden diese Informationen nur so verallgemeinert in die Arbeit einfließen, dass keine Rückschlüsse möglich sind. Die entsprechenden Textpassagen würde ich im Vorfeld mit Ihnen abstimmen.

7. Anhänge

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als
zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Angaben zu Ihrer Person:

Name: _____

Funktion: _____

Firma: _____

Angaben zur Anonymität:

Ich möchte, dass der von mir ausgefüllte Fragebogen anonymisiert wird.

Arbeitsplatz:

kleines oder mittleres Unternehmen (*small and medium[-sized] enterprises, SME*) (≤ 250
Mitarbeitern und ≤ 50 Millionen Euro Jahresumsatz)

Großunternehmen ($>$ als 250 Mitarbeitern und $>$ als 50 Millionen Euro Jahresumsatz)

[EU-Empfehlung 2003/361/EG]

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als
zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Anzahl und generelle Information

1) Wie viele Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial liegen in Ihrer Zuständigkeit, bzw. hat das pharmazeutische Unternehmen für das Sie arbeiten?

- 1-2
- 3-5
- 6-10
- 11-15
- 16-20
- 21-30
- mehr, bitte ungefähre Anzahl angeben: _____

Platz für Anmerkungen: _____

2) Bitte geben Sie zu betroffenen Arzneimitteln das Zulassungsjahr, die Art der Zulassung an und ob das Schulungsmaterial (EdM) mit der Zulassung beauftrag wurde oder später?

| Arzneimittelname/ Wirkstoff(e) | Zulassungsjahr | Art der Zulassung (MRP/DCP, CAP, NAP) | EdM-Auflage: | | Kommentar |
|-----------------------------------|----------------|--|------------------|-----------------------|-----------|
| | | | mit Zulassung | nach der Zulassung | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Platz für Anmerkungen: _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als
zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Schiedverfahren/Referral

3) Falls das Schulungsmaterial nach der Zulassung, also während des *Life Cycles* beauftragt wurde, war dies aufgrund eines sogenannten *Referral* Verfahrens?

ja, bei folgendem/n Arzneimittel(n): _____

nein

Platz für Anmerkungen: _____

Umfang

4) Laut GVP-Modul XVI (Rev 2) stellt das Schulungsmaterial eine über die Fach- und Gebrauchsinformation (FI, GI) hinausgehende zusätzliche risikominimierende Maßnahme dar, mit dem Ziel diese Dokumente zu ergänzen. Eine Verdoppelung der Information der FI und GI sollte hierbei vermieden werden. Ist dies bei Ihren Arzneimitteln erfüllt? Bitte nennen Sie ggf. Beispiele mit einer kurzen Erläuterung.

| Arzneimittelname/ Wirkstoff(e) | Umfang des beauftragten Schulungsmaterials | | | Kommentar |
|-----------------------------------|---|---------|----------|-----------|
| | zu umfangreich | passend | zu wenig | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Platz für Anmerkungen: _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauflegtem Schulungsmaterial (Educational Material) als
zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Akzeptanz bei den Zielgruppen

5) Beauflegtes und behördlich genehmigtes Schulungsmaterial ist, wie auch die Fach- und Gebrauchsinformation, ein Bestandteil der Zulassung, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels positiv zu halten. Haben Sie den Eindruck, dass das beauflegte Schulungsmaterial von den Zielgruppen, meist Arzt und Patient, dementsprechend angenommen und verwendet wird?

- immer
- oft
- selten

Platz für Anmerkungen: _____

6) Bei vielen Arzneimitteln setzt sich das beauflegte Schulungsmaterial aus einer Patientenkarte/einem Patientenpass, einer Informationsbroschüre für die Patienten und einer Informationsbroschüre für den Arzt zusammen.

a) Wie wird nach Ihrer Einschätzung die Patientenkarte/der Patientenpass von den Patienten angenommen?

- positiv
- überflüssig
- weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

b) Welchen Stellenwert hat nach Ihrer Einschätzung die Patientenkarte/der Patientenpass in Bezug auf Ihre betroffenen Arzneimittel?

- die Patientenkarte/der Patientenpass ist sinnvoll und wichtig
- die Patientenkarte/der Patientenpass trägt nicht wesentlich zur Risikominimierung bei
- weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

c) Wie wird nach Ihrer Einschätzung die Informationsbroschüre von den Patienten angenommen?

- positiv
- überflüssig
- weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

d) Was halten Sie von der Informationsbroschüre für die Ärzte?

- sinnvoll
- nicht sinnvoll
- weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

Neuerungen

7) Wie gehen nach Ihrer Einschätzung Ärzte mit Neuerungen dieser Broschüren um?

- Sie lesen die Broschüre immer genau.
- Sie lesen die Broschüre meist genau.
- Sie lesen nur Teile davon.
- Sie lese nur das beiliegende Schreiben zu den Neuerungen, um sich einen Überblick zu den Änderungen zu machen.
- Sie lesen es eher gar nicht.
- Ich weiß es nicht.
- sonstiges, _____

Woran machen Sie diese Aussage fest? _____

8) Wie oft mussten Sie das Schulungsmaterial Ihrer Arzneimittel in den letzten 12 Monaten (Oktober 2016 – September 2017) ungefähr aktualisieren? Geben Sie bitte die Gesamtzahl an Änderungen der verschiedenen Schulungsmaterialien und noch den höchsten und niedrigsten Wert eines Arzneimittels mit Schulungsmaterialänderungen in diesem Zeitraum an.

_____ [Gesamtzahl der] Änderungen für _____ [Anzahl der] Arzneimittel (10.2016 – 09.2017)

_____ Änderung(en) für das Arzneimittel mit den wenigsten Änderungen (10.2016 – 09.2017)

_____ Änderungen für das Arzneimittel mit den meisten Änderungen (10.2016 – 09.2017)

- sonstige Angabe: _____

9) Wie hoch schätzen Sie die ungefähren Gesamtkosten (für Layout, Druck, Versand) für Ihr Unternehmen in den letzten 12 Monaten (Oktober 2016 – September 2017) ? Wie hoch schätzen Sie die ungefähren Gesamtkosten für die Umsetzung einer Änderung beim Schulungsmaterial?

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als
zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Frequenz

10) Haben Sie den Eindruck, dass für immer mehr Arzneimittel Schulungsmaterial
beauftragt/angeordnet wird?

- ja
- nein
- weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

Auflage

11) Gibt es Arzneimittel, bei denen Sie das beauftragte Schulungsmaterial als überreguliert ansehen,
da die „Informationen“ dieser Unterlagen, z.B. bereits in den Texten der Fach- und
Gebrauchsinformation enthalten sind bzw. dort aufgenommen werden könnten oder die Inhalte
schon (lange) in die (klinische) Handlungspraxis übergegangen sind (s. GVP Modul V)?

ja, bei folgendem/n Arzneimittel(n): _____

- nein
- weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

12) Gibt es Arzneimittel, die bislang ohne Schulungsmaterial im Verkehr sind, bei denen Sie
Schulungsmaterial jedoch als notwendig erachten würden?

ja, bei folgendem/n Arzneimittel(n): _____

- nein
- weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als
zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Effizienz

13) Sehen Sie Verbesserungsmöglichkeiten beim beauftragtem Schulungsmaterial? Wenn ja, bitte erläutern Sie diese.

ja, _____

nein

weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

14) Bei welchen Arzneimitteln halten Sie das beauftragte Schulungsmaterial für effektiv/sinnvoll. Gibt es Arzneimittel, bei denen Sie das Schulungsmaterial als entbehrlich ansehen? Bitte begründen Sie Ihre Meinung.

Sinnvoll: _____

Nicht sinnvoll: _____

nichtzutreffend, da ich alle Schulungsmaterialien für sinnvoll halte

15) Falls Ihre Firma Studien durchgeführt hat, um die Effizienz des Schulungsmaterials zu untersuchen, stimmen Sie diesen Ergebnissen zu? Bitte begründen Sie Ihre Aussage.

ja, weil _____

nein, weil _____

Platz für Anmerkungen: _____

16) Bei welchen Arzneimitteln hätte man Ihrer Meinung nach das Risiko auch auf anderem Wege minimieren können? Bitte begründen Sie Ihre Meinung.

Arzneimittel: _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als
zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Abstimmung mit den nationalen Behörden, nationale Genehmigung

17) Bei der Zulassung oder auch bei Neuerungen während des *Life Cycles* eines Arzneimittels muss der Inhalt des Schulungsmaterials mit der national zuständigen Behörde abgestimmt (genehmigt) werden. Dieser Abstimmungsprozess kann langwierig sein und unter Umständen dazu führen, dass ein neues Arzneimittel verzögert in den Verkehr gebracht wird. Könnten Sie sich einen anderen Abstimmungsprozess vorstellen?

ja, _____

nein

18) Bei der zentralen Zulassung werden Änderungen in der Produktinformation nach Abschluss des Verfahrens durch den sogenannten *Linguistic Review* abgestimmt. Könnten Sie sich solch einen Prozess auch für das Schulungsmaterial vorstellen, falls mit der Genehmigung der englische Text verabschiedet wäre?

ja

nein

Platz für Anmerkungen: _____

Art der Verteilung und Häufigkeit:

19) In Deutschland ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet Neuerung im Schulungsmaterial dem Arzt/medizinischem Fachpersonal meist postalisch mitzuteilen. Halten Sie diesen Verteilungsweg für adäquat und zeitgemäß?

ja

nein

Falls nein, welchen Verteilungsweg würden Sie bevorzugen und warum?

Platz für Anmerkungen: _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als
zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Fragen zur Blauen Hand:

20) Seit ca. Dezember 2016 wird angeordnetes und behördlich genehmigtes Schulungsmaterial mit einem Logo, der sogenannten „Blauen Hand“ gekennzeichnet? Diese „Blaue Hand“ ist dem Logo der „Roten Hand“ angelehnt, die bei sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneimitteln verwendet wird und u. a. auch auf den Umschlägen beim Versenden aufgedruckt wird.¹ Halten Sie die Einführung der „Blauen Hand“ für sinnvoll? Bitte begründen Sie Ihre Aussage.

- ja
- nein
- weiß nicht



Platz für Anmerkungen: _____

Weitere Anmerkungen:

21) Haben Sie noch weitere Anmerkungen zu diesem Thema?

Platz für Anmerkungen: _____

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen zurück an meine E-Mailadresse:
jenny.lauterbach@web.de oder Jenny Lauterbach, Meisenweg 22a, 85386 Eching.

¹ Pressemitteilung BfArM vom 12/2016, <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2016/pm12-2016.html> (Zugriff: 22.10.2017)

7.5.3 Fragebogen – Vertreter der Bundesoberbehörden

*Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach*

Version 1.0

Fragebogen für Vertreter der Bundesoberbehörde

Ziel & Zweck des Fragebogens:

In meiner Masterarbeit im Rahmen des Masterstudiengangs „Drug Regulatory Affairs“ an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs befasse ich mich mit einer Evaluierung von beauftragtem und behördlich genehmigtem Schulungsmaterial. Ein Bestandteil der Masterarbeit soll die persönliche Einschätzung einzelner Vertreter der pharmazeutischen Industrie, der Ärzteschaft und der Bundesoberbehörden BfArM und PEI sein.

Dieser Fragebogen soll dazu dienen durch persönliche Einschätzungen ein differenzierteres Bild in Bezug auf beauftragtes Schulungsmaterial zu Arzneimittel abzubilden.

Es ist beabsichtigt ungefähr fünf (5) Vertreter der pharmazeutischen Industrie, fünf (5) Vertreter der Ärzteschaft und wenn möglich mehrere Vertreter der zwei Bundesoberbehörden in Deutschland (BfArM und PEI) zu befragen.

Damit Sie unbefangen antworten können, ist es möglich Ihre Angaben zu anonymisieren. Hierbei würden dann nur die statistischen Angaben als Bezugspunkt genannt werden, z. B.

- „Vertreter der pharmazeutischen Industrie („Zulasser“) eines mittelständischen Unternehmens“;
- „niedergelassener Facharzt im Gebiet Neurologie“ oder
- „Vertreter der Bundesoberbehörde“.

7. Anhänge

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als
zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Angaben zu Ihrer Person:

Name: _____

Funktion: _____

Behörde: _____

Angaben zur Anonymität:

Ich möchte, dass der von mir ausgefüllte Fragebogen anonymisiert wird.

Arbeitsplatz:

PEI, Abteilung _____

BfArM, Abteilung _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als zusätzliche risikominimierende Maßnahme
 Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Anzahl und generelle Information

1) Wie viele Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial liegen in Ihrer Zuständigkeit?

- 1-2
- 3-5
- 6-10
- 11-15
- 16-20
- 21-30
- mehr, bitte ungefähre Anzahl angeben: _____

Platz für Anmerkungen: _____

Schiedsverfahren/ Referral

2) Falls das Schulungsmaterial nach der Zulassung, also während des *Life Cycles* beauftragte wurde, kennen Sie Arzneimittel, die aufgrund eines sogenannten *Referral* Verfahrens Schulungsmaterial erhielten?

- ja, bei folgendem/n Arzneimittel(n): _____

- nein

Platz für Anmerkungen: _____

Umfang

3) Wie schätzen Sie den Umfang der Schulungsmaterialien ein? Laut GVP Modul XVI (Rev 2) stellt das Schulungsmaterial eine über die Fach- und Gebrauchsinformation (FI, GI) hinausgehende zusätzliche risikominimierende Maßnahme dar mit dem Ziel diese Dokumente zu ergänzen. Eine Verdoppelung der Information der FI und GI sollte hierbei vermieden werden. Wird dies Ihrer Meinung nach befolgt? Bitte nennen Sie ggf. Beispiele mit einer kurzen Erläuterung.

| Arzneimittelname/ Wirkstoff(e) | Umfang des beauftragten Schulungsmaterials | | | Kommentar |
|-----------------------------------|---|---------|----------|-----------|
| | zu umfangreich | passend | zu wenig | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauflagtem Schulungsmaterial (Educational Material) als
zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Platz für Anmerkungen: _____

Akzeptanz bei den Zielgruppen

- 4) Beauflagtes und behördlich genehmigtes Schulungsmaterial ist, wie auch die Fach- und Gebrauchsinformation, ein Bestandteil der Zulassung, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels positiv zu halten. Haben Sie den Eindruck, dass das Schulungsmaterial von den Zielgruppen, meist Arzt und Patient, dementsprechend angenommen und verwendet wird?

- immer
 oft
 selten

Platz für Anmerkungen: _____

- 5) Bei vielen Arzneimitteln setzt sich das beauflagte Schulungsmaterial aus einer Patientenkarte/einem Patientenpass, einer Informationsbroschüre für die Patienten und einer Informationsbroschüre für den Arzt zusammen.

- a) Wie wird Ihrer Einschätzung nach die Patientenkarte/der Patientenpass von den Patienten angenommen?

- positiv
 überflüssig
 weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als
zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

b) Welchen Stellenwert hat Ihrer Einschätzung nach die Patientenkarte/der Patientenpass für die beauftragten Arzneimittel?

- die Patientenkarte/der Patientenpass ist sinnvoll und wichtig
- die Patientenkarte/der Patientenpass trägt nicht wesentlich zur Risikominimierung bei
- weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

c) Wie wird nach Ihrer Einschätzung die Informationsbroschüre von den Patienten angenommen?

- positiv
- überflüssig
- weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

d) Wie wird nach Ihrer Einschätzung die Informationsbroschüre für die Ärzte aufgenommen?

- positiv
- überflüssig
- weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

Neuerungen

6) Wie gehen nach Ihrer Einschätzung die Ärzte mit den Neuerungen dieser Broschüren um?

- Sie lesen die Broschüre immer genau.
- Sie lesen die Broschüre meist genau.
- Sie lesen nur Teile davon.
- Sie lese nur das beiliegende Schreiben zu den Neuerungen, um sich einen Überblick zu den Änderungen zu machen.
- Sie lesen es eher gar nicht.
- Ich weiß es nicht.
- sonstiges, _____

Woran machen Sie diese Aussage fest? _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als
zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Frequenz

7) Haben Sie den Eindruck, dass für immer mehr Arzneimittel beauftragtes Schulungsmaterial beauftragt/angeordnet wird?

- ja
 nein
 weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

Auflage

8) Gibt es Arzneimittel, bei denen Sie das beauftragte Schulungsmaterial als überreguliert ansehen, da die „Informationen“ dieser Unterlagen, z.B. bereits in den Texten der Fach- und Gebrauchsinformation enthalten sind bzw. dort aufgenommen werden könnten oder die Inhalte schon (lange) in die (klinische) Handlungspraxis übergegangen sind (s. GVP Modul V)?

ja, bei folgendem/n Arzneimittel(n): _____

- nein
 weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

9) Gibt es Arzneimittel die bislang ohne Schulungsmaterial im Verkehr sind, bei denen Sie Schulungsmaterial jedoch als notwendig erachten würden?

ja, bei folgendem/n Arzneimittel(n): _____

- nein
 weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als
zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

Effizienz

10) Sehen Sie Verbesserungsmöglichkeiten beim beauftragtem Schulungsmaterial? Wenn ja, bitte erläutern Sie diese.

ja, _____

nein
 weiß nicht

Platz für Anmerkungen: _____

11) Bei welchen Arzneimitteln halten Sie das beauftragte Schulungsmaterial für effektiv/sinnvoll. Gibt es Arzneimittel, bei denen Sie das Schulungsmaterial als entbehrlich ansehen? Bitte begründen Sie Ihre Meinung.

Sinnvoll: _____

Nicht sinnvoll: _____

nichtzutreffend, da ich alle Schulungsmaterialien für sinnvoll halte

12) Bei welchen Arzneimitteln hätte man Ihrer Meinung nach das Risiko auch auf anderem Wege minimieren können? Bitte begründen Sie Ihre Meinung.

Arzneimittel: _____

Abstimmung mit den nationalen Behörden, nationale Genehmigung

13) Bei der Zulassung oder auch bei Neuerungen während des *Life Cycles* eines Arzneimittels muss der Inhalt des Schulungsmaterials mit der national zuständigen Behörde abgestimmt (genehmigt) werden. Dieser Abstimmungsprozess kann unter Umständen langwierig sein und kann auch mal dazu führen, dass ein neues Arzneimittel verzögert in den Verkehr gebracht wird. Könnten Sie sich einen anderen Abstimmungsprozess vorstellen?

ja, _____
 nein

Platz für Anmerkungen: _____

Fragebogen zu Arzneimittel mit beauftragtem Schulungsmaterial (Educational Material) als
zusätzliche risikominimierende Maßnahme
Dr. Jenny Lauterbach

Version 1.0

14) Bei der zentralen Zulassung werden Änderungen in der Produktinformation nach Abschluss des Verfahrens durch den sogenannten *Linguistic Review* abgestimmt. Könnten Sie sich solch einen Prozess auch für das Schulungsmaterial vorstellen, falls mit der Genehmigung der englische Text verabschiedet wäre?

ja

nein

Platz für Anmerkungen: _____

Art der Verteilung und Häufigkeit:

15) In Deutschland ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet Neuerung im Schulungsmaterial dem Arzt/medizinischem Fachpersonal meist postalisch mitzuteilen. Halten Sie diesen Verteilungsweg für adäquat und zeitgemäß?

ja

nein

Falls nein, welchen Verteilungsweg würden Sie bevorzugen und warum?

Platz für Anmerkungen: _____

Weitere Anmerkungen:

16) Haben Sie noch weitere Anmerkungen zu diesem Thema?

Platz für Anmerkungen: _____

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen zurück an meine E-Mailadresse:
jenny.lauterbach@web.de

8. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ort, Datum

Unterschrift