

Antwort

der Bundesregierung

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Sylvia Gabelmann, Susanne Ferschl, Matthias W. Birkwald, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE.
– Drucksache 19/3804 –**

Verunreinigungen von Arzneimitteln mit Valsartan

Vorbemerkung der Fragesteller

Am 4. Juli 2018 informierte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über einen EU-weiten Rückruf von Medikamenten mit dem Herz-Kreislauf-Mittel Valsartan. Der Rückruf betraf bestimmte Chargen verschiedener Hersteller, wenn der Wirkstoff von dem chinesischen Hersteller Zhejiang Huahai Pharmaceutical produziert wurde. Grund des Rückrufs waren Verunreinigungen der Arzneimittel mit dem als wahrscheinlich krebserregend eingestuften N-Ni-trosodimethylamin (NDMA) (www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2018/pm5-2018.html). Später kam heraus, dass die Verunreinigung auf einem veränderten Syntheseweg des Wirkstoffs beruhte (www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformationen/Arzneimittelfaelschungen/RapidAlertSystem/Valsartan/valsartan.html;jsessionid=10DCD989A5D4F83C01A0AE5E69139987.2_cid344). Anders als zunächst angenommen enthalten die Arzneimittel laut den Analysen des Zentrallabors Deutscher Apotheker nicht nur Spuren, sondern erheblich größere Mengen NDMA (www.abda.de/newsroom/meldung/artikel/valsartan-zentrallabor-weist-ndma-in-zurueckgerufenen-tabletten-nach/). Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA schätzt, dass etwa ein zusätzlicher Krebsfall pro 8 000 Patientinnen und Patienten auftreten wird, die europäische Arzneimittelbehörde EMA gibt einen Fall pro 5 000 Patientinnen und Patienten bei Einnahme einer 320mg-Dosis über vier Jahre an (www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/08/02/valsartan-jetzt-beziffert-auch-die-ema-das-risiko-anhand-von-geschaetzten-patientenzahlen). Jedoch sind diese Zahlen teilweise in Zweifel gezogen worden (www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-31-2018/valsartan-nelfinavir-und-der-umgang-mit-genotoxischen-verunreinigungen).

Vorbemerkung der Bundesregierung

Valsartanhaltige Arzneimittel werden zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz eingesetzt. Zur Gewährleistung der Wirkstoffqualität existieren sowohl für die Wirkstoffherstellung als auch für den Import von Wirkstoffen aus Drittstaaten gesetzliche Vorgaben, die durch Inspektionen der zuständigen Behörde überprüft werden.

Die Anforderungen an den Import von Wirkstoffen zur Arzneimittelherstellung aus Drittländern sind europäisch harmonisiert. Zusätzlich sieht das Arzneimittelgesetz (AMG) bei bestimmten Wirkstoffen eine Inspektion einer deutschen oder europäischen Behörde im Drittland vor. Unmittelbar nach Bekanntwerden der Verunreinigungen mit N-Nitrosodimethylamin (NDMA) in valsartanhaltigen Arzneimitteln wurden die betroffenen Chargen in Deutschland vom Markt zurückgerufen. Ärzteschaft und Apotheken wurden umgehend über den Rückruf informiert. Da die Verunreinigung der valsartanhaltigen Arzneimittel mit NDMA keine akute Gesundheitsgefährdung für die Patientinnen und Patienten darstellt, ein eigenmächtiges Absetzen des Arzneimittels bei Patientinnen und Patienten mit Bluthochdruck und Herzinsuffizienz aber zu erheblichen gesundheitlichen Risiken hätte führen können, erfolgte eine Information der Patientinnen und Patienten über Ärztinnen und Ärzte und Apotheken. Die Europäische Kommission hat am 5. Juli 2018 ein europäisches Risikobewertungsverfahren zu valsartanhaltigen Arzneimitteln initiiert. Im Rahmen dieses Verfahrens wird der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine detaillierte Einschätzung des toxikologischen Risikos der Verunreinigung mit NDMA vornehmen.

1. Inwiefern besteht nach Kenntnis der Bundesregierung eine Gesundheitsgefährdung für Patientinnen und Patienten, die die nun zurückgerufenen Arzneimittel eingenommen haben?

Inwiefern hängt das von der Dauer ab, während der diese Arzneimittel eingenommen wurden?

In welcher Größenordnung geht die Bundesregierung von zusätzlichen Krebsfällen aus?

Es besteht keine akute Gesundheitsgefährdung für die betroffenen Patientinnen und Patienten, die die verunreinigten und zurückgerufenen valsartanhaltigen Arzneimittel eingenommen haben. Grundsätzlich sind für die Abschätzung des Gesundheitsrisikos durch die NDMA-Verunreinigung die Dauer der Aufnahme und die insgesamt aufgenommene Dosis der verunreinigten valsartanhaltigen Arzneimittel bedeutsam.

Eine Abschätzung der möglichen, zusätzlichen Zahl von Krebserkrankungen durch die Einnahme verunreinigter valsartanhaltiger Arzneimittel ist Gegenstand des laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens.

2. Inwiefern berücksichtigt die Bundesregierung dabei die Dosen Nitrosamine, die ohnehin z. B. durch die Nahrung aufgenommen wird?
3. Welche Grenzwerte gelten für die Aufnahme von NDMA, ggf. in Kombination mit anderen Nitrosaminen, und welche Rückschlüsse zieht die Bundesregierung daraus?
4. Welcher Grenzwert gilt für die Unbedenklichkeit einer NDMA-Aufnahme, die ggf. über Jahre stattfindet?

Die Fragen Nummer 2, 3 und 4 werden aufgrund des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Es gibt derzeit keine Grenzwerte für die tägliche Aufnahme von NDMA. Bei der toxikologischen Bewertung wird auch berücksichtigt, dass Nitrosamine aus anderen Quellen aufgenommen werden.

5. Wie viele Menschen in Deutschland bzw. Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherung nehmen nach Kenntnis der Bundesregierung Valsartan?

Im Jahr 2017 wurden zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ca. 9 Millionen Packungen valsartanhaltiger Arzneimittel verordnet. Demnach nehmen schätzungsweise 2,25 Millionen Versicherte in der GKV valsartanhaltige Arzneimittel ein. Da rund 40 Prozent der Chargen in Deutschland von dem Rückruf betroffen waren, könnten auf der Grundlage der o. g. Verordnungszahlen ca. 900 000 Patientinnen und Patienten betroffen sein.

6. Wie hoch war der Umsatz der von den NDMA-Verunreinigungen betroffenen Präparate nach Kenntnis der Bundesregierung (bitte falls notwendig auf GKV-Versicherte beziehen)?

Da teilweise nur bestimmte Arzneimittelchargen der pharmazeutischen Unternehmer betroffen waren, liegen der Bundesregierung dazu keine belastbaren Daten vor.

7. Wie lange blieb die NDMA-Verunreinigung nach Kenntnis der Bundesregierung unerkannt?

Die Umstellung des Syntheseverfahrens – als mutmaßliche Ursache der Verunreinigung valsartanhaltiger Arzneimittel mit NDMA – des vom Rückruf betroffenen chinesischen Wirkstoffherstellers Zhejiang Huahai Pharmaceutical erfolgte in verschiedenen Produktionslinien ab dem Jahr 2012.

8. Welche Arzneimittel sind nach Kenntnis der Bundesregierung betroffen, und wie lange wurden die Arzneimittel jeweils mit Wirkstoff aus dem neuen Syntheseweg hergestellt?

Nach derzeitigem Sachstand sind in Deutschland valsartanhaltige Arzneimittel unterschiedlicher Hersteller betroffen. Im Übrigen wird auf die Antwort zu Frage 18 verwiesen.

9. Wie und wem haben die Hersteller von Arzneimitteln nach Kenntnis der Bundesregierung die Qualität ihrer Arzneimittel und die Qualität des Wirkstoffs nachzuweisen?

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels hat der Antragsteller die Herstellung und Prüfung des Wirkstoffes zu beschreiben und die angemessene Qualität zu belegen. Zudem hat der Arzneimittelhersteller im Rahmen von Inspektionen durch die zuständige Behörde die Einhaltung der Vorgaben der Guten Herstellungspraxis zu belegen.

10. Inwiefern gibt es vor und während der Vermarktung eines Arzneimittels in Deutschland unabhängige Kontrollen, ob die Qualität der Arzneimittel den Anforderungen entspricht?

Die Einhaltung der arzneimittelrechtlichen Regelungen wird durch die zuständigen Behörden der Länder überwacht. Neben der Befugnis zu Inspektionen und zur Einsichtnahme in Unterlagen können auch Arzneimittelproben amtlich untersucht werden.

11. Welche chemisch-analytischen Vorgaben werden zum Qualitätsnachweis gefordert, und wie wird üblicherweise auf neue Synthesewege mit möglicherweise anderen potentiellen Verunreinigungen reagiert?

Für Wirkstoffe, die im Europäischen Arzneibuch monographiert sind, besteht für den Wirkstoffhersteller die Möglichkeit, beim European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare“ (EDQM) ein sog. Certificate of Suitability (CEP) zu beantragen. Ein vom EDQM ausgegebenes CEP bestätigt, dass der Wirkstoff gemäß den Standards der entsprechenden Monographie des Europäischen Arzneibuchs ausreichend kontrolliert werden kann.

Bei Wirkstoffen mit einem gültigen CEP werden auch Änderungen der Synthese zentral beim EDQM bewertet und dort entweder akzeptiert oder abgelehnt. Falls erforderlich, werden zusätzliche analytische Methoden zur Bestimmung von Verunreinigungen, die nicht von der Arzneibuchmonographie erfasst werden, in das CEP aufgenommen.

In Fällen, in denen das CEP-Verfahren nicht genutzt wird, müssen vollständige Unterlagen zur Synthese, zur Wirkstoffspezifikation, zu den analytischen Methoden zur Überprüfung der Qualität des Wirkstoffes und der Haltbarkeit des Wirkstoffes bei der Zulassungsbehörde vorgelegt werden.

12. Hat der chinesische Wirkstoffhersteller Zhejiang Huahai Pharmaceutical nach Ansicht der Bundesregierung gegen geltendes Recht verstoßen?

Der Bundesregierung liegen derzeit keine diesbezüglichen Erkenntnisse vor.

13. Welche Institution wäre nach Kenntnis der Bundesregierung zuständig dafür gewesen, die potentielle Kontamination mit NDMA aus dem Syntheseweg zu erkennen und die Prüfvorschriften anzupassen?
14. Inwieweit ist die Institution dieser Pflicht nachgekommen, und welche Konsequenzen zieht die Bundesregierung daraus?
15. Inwiefern kann nach Ansicht der Bundesregierung von einem „Kontrollversagen“ (www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/08/02/das-kontrollversagen-in-der-valsartan-affaere) gesprochen werden?

Inwiefern wurde insbesondere bei der Festlegung der Wirkstoff- und Arzneimittelprüfungen fehlerhaft vorgegangen, als NDMA nicht als wahrscheinlicher Rückstand bei dem neuen Syntheseverfahren erkannt wurde?

Die Fragen Nummer 13, 14 und 15 werden aufgrund des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Für den Wirkstoff Valsartan des Wirkstoffherstellers Zhejiang Huahai lag ein CEP vor. Für die Erteilung und Änderungen des CEP ist das EDQM zuständig. Bei Syntheseänderungen werden auch neue Verunreinigungen in Betracht gezogen. NDMA ist eine Verunreinigung, die nach Aussage des EDQM nicht zu erwarten war. Die weltweiten Valsartan-Rückrufe zeigen, dass die Syntheseumstellung von einer Vielzahl der zuständigen Behörden akzeptiert wurde. Als eine erste Konsequenz ist die Anpassung der Valsartan-Monographie durch das EDQM vorgesehen.

16. Wer überprüft die Einhaltung der Qualitätsvorgaben bei dezentral oder national zugelassenen Arzneimitteln, und wie wird überprüft, ob die Vorgaben über den Vermarktungszeitraum eingehalten werden?
17. Wer überprüft die Einhaltung der Qualitätsvorgaben bei zentral zugelassenen Arzneimitteln, und wie wird überprüft, ob die Vorgaben über den Vermarktungszeitraum eingehalten werden?

Die Fragen 16 und 17 werden aufgrund des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Zuständig für die Einhaltung der zulassungsbedingten Vorgaben ist die zuständige Zulassungsbehörde; für die Einhaltung der Vorgaben der Guten Herstellungspraxis ist die zuständige Landesbehörde, in der die Betriebsstätte des Herstellers liegt, zuständig.

18. Was wird die Bundesregierung unternehmen, um Fälle des „Kontrollversagens“ im Fall Valsartan künftig zu verhindern?

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) nimmt die Geschehnisse zum Anlass, alle Ursachen, die zu diesem Fall geführt haben, genau zu analysieren und im Detail aufzuarbeiten. In diese Aufarbeitung einbezogen werden die Rolle der Behörden, des EDQM, der Arzneimittel- und Wirkstoffhersteller sowie die Kommunikationswege zwischen allen Beteiligten. Dabei wird das Erfordernis sowohl gesetzlicher als auch anderer Maßnahmen geprüft.

19. Wie steht die Bundesregierung dazu, die Überwachung von Vorgaben des Arzneimittelgesetzes bei nationaler oder dezentraler Arzneimittelzulassung bundesweit zu bündeln?

Die gesetzlichen Regelungen sehen eine Kompetenzverteilung zwischen den Behörden von Bund und Ländern vor, die sich grundsätzlich bewährt hat. Im Übrigen wird auf die Antwort zu Frage 18 verwiesen.

20. Wie steht die Bundesregierung insbesondere dazu, die Überwachung von Qualität und Herstellungsbedingungen zwischen EU und Staaten mit vergleichbaren Anforderungen zu vereinheitlichen und arbeitsteilig vorzugehen?

Die Anforderungen an die Überwachung sind europäisch harmonisiert. Darüber hinaus existieren Abkommen der Europäischen Union mit Drittstaaten über die gegenseitige Anerkennung von GMP-Inspektionsergebnissen.

21. Inwiefern sind der Bundesregierung Lieferengpässe bei nicht betroffenen valsartanhaltigen Arzneimitteln bekannt, auf die die Patientinnen und Patienten von den kontaminierten Arzneimitteln umgestellt wurden?

Der Bundesregierung liegen derzeit keine Hinweise auf akute Lieferengpässe nicht betroffener valsartanhaltiger Arzneimittel vor.

22. Was hat die Bundesregierung unternommen, damit die betroffenen Patientinnen und Patienten informiert werden?

Inwiefern ist zuverlässig gewährleistet, dass alle betroffenen Patientinnen und Patienten informiert wurden?

In Abstimmung mit den Landesbehörden und den Vertretern der Ärzte- und Apothekerschaft begann in Deutschland am 4. Juli 2018 der Rückruf der betroffenen Arzneimittelchargen. Die Apotheken erhielten dabei Informationen von den Zulassungsinhabern der betroffenen Arzneimittel darüber, welche Arzneimittelchargen zurückgerufen wurden. Diese Chargen waren dann von den Apotheken an die Zulassungsinhaber zurückzuschicken.

Der Rückruf erfolgte auf Apothekenebene und nicht bei betroffenen Patientinnen und Patienten, da die Verunreinigung kein akutes Gesundheitsrisiko für Patientinnen und Patienten darstellt, das eigenmächtige Absetzen der Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz durch die Patientinnen und Patienten hingegen mit akuten Risiken verbunden sein kann. Mit einem Rückruf auf Apothekenebene wird sichergestellt, dass keine weiteren Arzneimittelpackungen, die ein verunreinigtes Arzneimittel enthalten, zu den Patientinnen und Patienten gelangen.

Ein Text zur sofortigen einheitlichen Information der Fachkreise der Apotheker und Ärzteschaft wurde im Rahmen der am 4. Juli 2018 stattgefundenen Sitzung des beim BfArM angesiedelten „Jour Fixe zu Liefer- und Versorgungsengpässen“ abgestimmt. Zur bundesweiten Information aller Apotheken wurde das gemeinsam von der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) und dem Bundesverband des pharmazeutischen Großhandels e. V. (PHAGRO) etablierte AMK/PHAGRO-Schnellinformationssystem genutzt, um über den anstehenden Rückruf zu informieren.

Zur Information der Ärzteschaft hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft auf ihrer öffentlich zugänglichen Internetseite u. a. Informationen zum Rückruf, zu den betroffenen Chargen und Pressemitteilungen des BfArM zur Verfügung gestellt. Sie hat außerdem im Rahmen sogenannter Drug Safety Mails über den Rückruf informiert. Darüber hinaus wurden die Ärztinnen und Ärzte im Deutschen Ärzteblatt über den Rückruf verunreinigter valsartanhaltiger Arzneimittel informiert. Das Deutsche Ärzteblatt stellt das offizielle Organ der Ärzteschaft dar und wird an alle Ärztinnen und Ärzte in Deutschland verschickt.

Flankierend zu diesen Maßnahmen hat das BfArM in Abstimmung mit dem BMG am Tag des Rückrufs eine erste Pressemitteilung veröffentlicht, die unmittelbar von den Fach- und Publikumsmedien aufgegriffen wurde.

Das BfArM stellt zudem auf seiner Internetseite sowie in Form einer telefonischen Beratung aktualisierte Informationen sowie Fragen und Antworten zum chargenbezogenen Rückruf valsartanhaltiger Arzneimittel zur Verfügung und leitet diese auch an die Fachkreise weiter.

Nachdem der Rückruf in Deutschland am 11. Juli 2018 abgeschlossen war und erste Einschätzungen der Hersteller zur Verunreinigung der Fertigarzneimittel bekannt wurden, hat das BfArM aufgrund des möglicherweise langfristigen Gesundheitsrisikos eine Empfehlung abgegeben, die Patientinnen und Patienten nun auf nicht verunreinigte valsartanhaltige Arzneimittel oder – in Abstimmung mit ihrer Ärztin oder ihrem Arzt – auf therapeutische Alternativen umzustellen. Diese Empfehlung wurde mit den Arzneimittelkommissionen der Apotheker und der Ärzteschaft abgestimmt und ebenfalls von diesen auf den bereits dargestellten Wegen zur Ärzte- und Apothekerschaft weiter kommuniziert. Patientinnen und

Patienten konnten dadurch durch ihre behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt umfassend informiert werden. Zusätzlich können sich gesetzlich versicherte Patientinnen und Patienten auch an ihre Krankenkassen wenden, die ebenfalls informiert waren.

Patientinnen und Patienten wurden durch verschiedene Pressemitteilungen darüber informiert, dass bestimmte valsartanhaltige Arzneimittel eine produktionsbedingte Verunreinigung mit NDMA aufweisen und dass sie die Arzneimittel nicht ohne Rücksprache mit ihrer Ärztin oder ihrem Arzt absetzen sollen, da kein akutes Risiko für Patientinnen und Patienten besteht.

Mit dieser Kommunikationsstrategie sollte erreicht werden, dass Patientinnen und Patienten koordiniert und begleitet durch den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin auf ein anderes valsartanhaltiges Arzneimittel oder soweit erforderlich auf eine andere Arzneimitteltherapie umgestellt werden.

23. Inwiefern ist nach Kenntnis der Bundesregierung die Umstellung auf einen anderen Wirkstoff bei Valsartan unkompliziert möglich?

Nach Kenntnis der Bundesregierung haben die Fachgesellschaften zur Umstellung auf einen anderen Wirkstoff entsprechende Empfehlungen veröffentlicht.

24. Wie hoch ist nach Kenntnis der Bundesregierung für in Deutschland vermarktete Arzneimittel der Anteil von Wirkstoffherstellung in China und Indien?

Hierzu liegen der Bundesregierung keine detaillierten Informationen vor. Es ist davon auszugehen, dass für bestimmte, insbesondere generische Arzneimittel, ein Großteil der Wirkstoffe in Drittstaaten, insbesondere China und Indien, hergestellt wird.

25. Welche Herausforderungen ergeben sich nach Kenntnis der Bundesregierung dadurch für die Überwachung, und welche Maßnahmen hat die Bundesregierung ergriffen, um diese Herausforderungen anzugehen?

Die Anforderungen an den Import von Wirkstoffen zur Arzneimittelherstellung aus Drittländern sind europäisch harmonisiert. Zusätzlich sieht das AMG bei bestimmten Wirkstoffen eine Inspektion einer deutschen oder europäischen Behörde im Drittland vor.

26. Inwiefern trägt der Preisdruck durch die Rabattverträge nach Ansicht der Bundesregierung dazu bei, dass die Produktion von Wirkstoffen und Fertigarzneimittel zunehmend nach Fernost verlagert wird?

Rabattverträge der einzelnen Krankenkassen sind ein wichtiges Instrument zur Regulierung der Ausgaben für Arzneimittel in der GKV. Der Konzentrationsprozess bei der Generikaindustrie und der Produktion der Wirkstoffen in China, Indien etc. ist eine weltweit stattfindende wirtschaftliche Entwicklung, die im Bereich der chemischen Herstellung seit vielen Jahren beobachtet werden kann. Ursachen für die Auslagerung oder Verlagerung von Produktionsstätten in Drittländer sind unter anderem niedrigere Investitionskosten und günstigere Arbeitskosten in diesen Ländern.

27. Gibt es nach Kenntnis der Bundesregierung regelhaft eine Erstattung der bereits geleisteten Zuzahlung für Arzneimittel, die nun nicht weiter eingenommen werden sollen?

Gibt es regelhaft eine Erstattung von Zuzahlungen, wenn Patientinnen und Patienten von einem zuzahlungsfreien Präparat nun auf ein zuzahlungspflichtiges Präparat umgestellt wurden?

Versicherte können sich mit der Frage der Erstattung der geleisteten Zuzahlung an ihre Krankenkasse wenden.

28. Wie steht die Bundesregierung zu einem Screening auf künftige Krebserkrankungen bei den Personen, die verunreinigte Valsartan-Präparate eingenommen haben?

Alle gesetzlich Versicherten haben gemäß § 25 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch Anspruch auf Leistungen zur Früherkennung von Krankheiten, auch zur Früherkennung von Krebs. Dies gilt somit auch für diejenigen Personen, die verunreinigte valsartanhaltige Arzneimittel eingenommen haben.