

# Pharmakovigilanz Nutzen - Risiko



**45. AK-Sitzung, Bayern, 2006**

**Dr. med. Claus Kori-Lindner  
KoLi – Med.-Wiss.-Service  
Mettenstr. 11  
D- 80638 München  
E-Mail [Kori-lindner@t-online.de](mailto:Kori-lindner@t-online.de)  
Website: <http://www.kori-lindner.de>**

„Nicht das Arzneimittel ist sicher,  
sondern der **Umgang** mit ihm.  
Wachsamkeit ist Basis der  
**Arzneimittelsicherheit**“

(Kori-Lindner, 1984)

„Es gibt Fälle, in denen ein Arzneimittel  
vom Markt genommen werden musste,  
weil das **Verschreibungsverhalten** der Ärzte  
nicht zu ändern war“

(Fülgraff, 1987).

**Die selektive Risiko-Wahrnehmung führt zur  
unterschiedlichen Bewertung  
der schädlichen Arzneimittelwirkungen durch  
Ärzte, Patienten, Gesunde und Medien**

(Wartensleben, 1989)

# Arzneimittelbewertung durch den Arzt

(Bauernschmitt, DGPharMed Jahrestagung, 2006)

**Sicherheit**

**Wirksamkeit**

**Qualität**

**Nutzen**

**Preis vs. Nutzen**

**(Gesamt-)Kosten-  
Nutzen-Verhältnis**

**Auswirkungen auf die Ausgabenstruktur  
innerhalb der Patientengruppe mit der  
betrachteten Erkrankung**

**Auswirkungen auf den  
Gesundheitsstatus  
der Bevölkerung**

## Wirkstoff und Wirkungsweise

werden **bei der Zulassung des Arzneimittels** bewertet:  
teils im Vergleich zu zugelassenen Arzneimitteln  
(B. Sickmüller, DGPharMed Jahrestagung 2006)



## **Wirksamkeit**

(Bundesverwaltungsgericht, Oktober 1993)

**“ die therapeutische Wirksamkeit ist  
ausreichend begründet,  
wenn sich nach dem jeweils  
gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis  
ergibt, dass  
die Anwendung des Arzneimittels zu einer  
größeren Zahl an therapeutischen Erfolgen führt  
als seine Nichtanwendung.”**

### **Wirksamkeit**

tumorverkleinernd  
blutdrucksenkend  
schmerzstillend  
fiebersenkend  
keimabtötend

### **Nutzen**

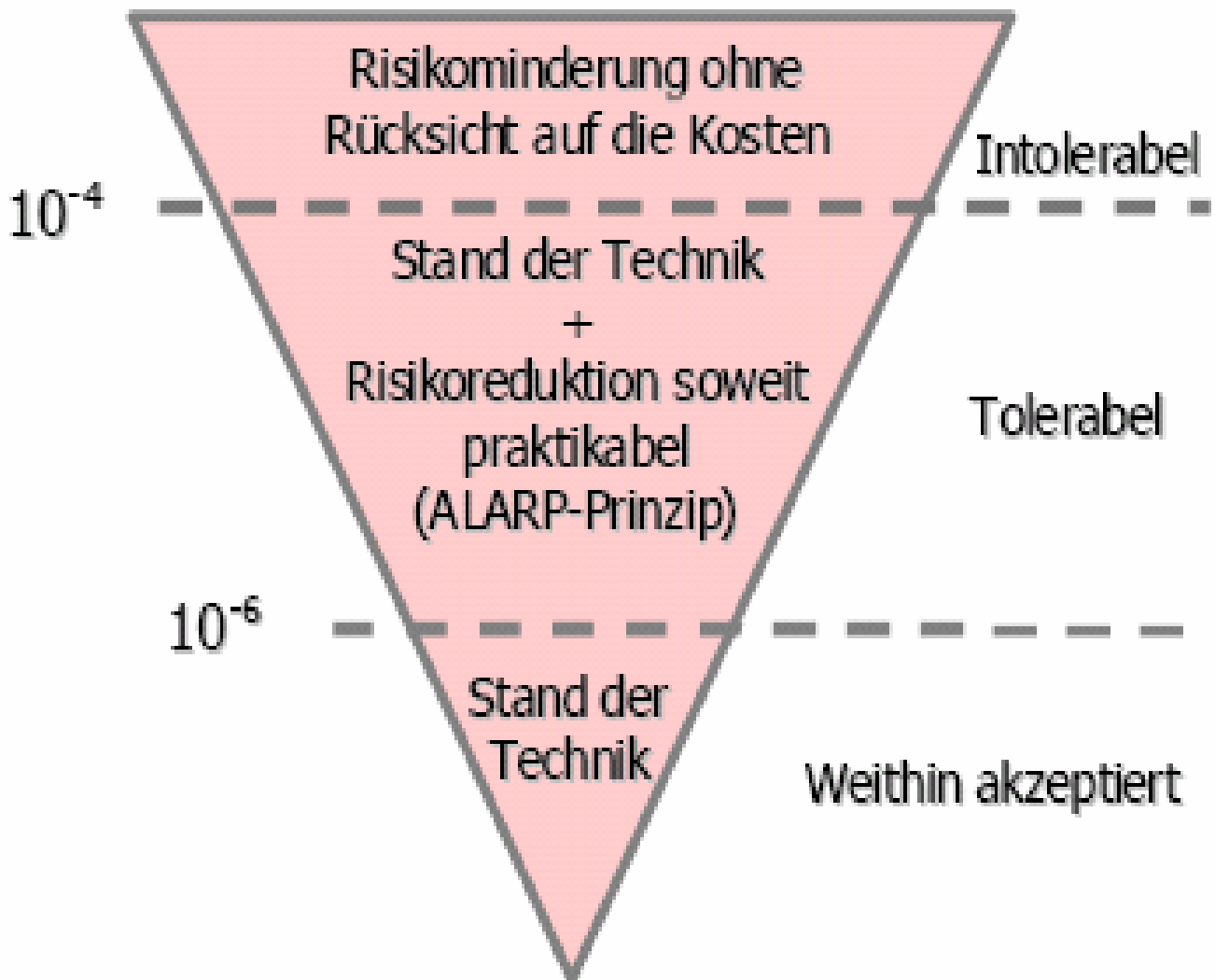
gerettetes Leben  
vermiedene neg. Ereignisse  
verbesserte Lebensqualität  
erhaltene Arbeitsfähigkeit  
eingesparte Ressourcen

# Risiko

**Risiko ist die bewusst  
und unter Umständen  
genau kalkuliert einzugehende Gefahr.**

**Risiken können  
eingegangen oder vermieden werden  
durch individuelle oder öffentliche  
Entscheidung.**

# Risiko-Nutzen-Abwägung



**Bild 1** Orientierungsrahmen der tolerierbaren Risiken.  
Zahlenangaben: individuelles jährliches Todesfallrisiko

**ALARP** (As Low As Reasonably Practicable).

# Arzneimittel-Risiko

(nach Wartensleben, 1989)

**Verdacht = Meinung**  
noch kein quantifizierbarer  
Sicherheitsgrad oder Unsicherheitsgrad  
noch kein Risiko ► Abklärung

**Begründeter Verdacht = Vermutung**  
**(potentielles Ereignis)**  
bereits **Vermutung** eines **Arztes** oder  
**anderen Heilberufers** mit **spontaner Meldung**,  
**mögliches Risiko** ► **akuter Handlungsbedarf**

# Arzneimittel-Risiko

(Kori-Lindner, 1989)

## Aktionsnotwendigkeit

liegt bereits vor bei

**bloßem Verdacht**

**nicht erst** bei

**Begründbarkeit eines Verdachtes.**

## Risiko-Ausschluss / Risiko-Minimierung

erfordern eine

- umfassende **Risiko-Analyse**  
insb. mit Berücksichtigung von  
**Häufigkeit** und **Schweregrad**  
einer möglichen Nebenwirkung
- Kenntnis aller **Konsequenzen und Optionen**

## Ergebnisse der Risikoanalyse

- Orientierung für das erforderliche Maß der  
**Risikominimierung**
- bestimmen Art / Umfang der notwendigen  
**Sicherheitsmaßnahmen.**

# Risiko-Analyse

(Kori-Lindner, 1989)

## Risiko-Identifikation

### Risiko-Erkennung

### Risiko-Bewertung

### Risiko-Begrenzung

#### Risiko-Identifikation

- Schaden
- Gefahrenquelle
- Schadensursache(n)

#### Risiko-Erkennung

- Risiko-Identifikation
- Begründung eines Verdachts
- Verdacht eines Kausalzusammenhangs

#### Risiko-Bewertung

- gesicherte Kausalität
- Eintrittswahrscheinlichkeit
- Inzidenz und Co-Faktoren.

#### Risiko-Begrenzung

- Nutzen-Risiko-Bewertung
- Maßnahmen zur Risikominimierung
- Maßnahmen zur Risikoverhinderung

# Intensität des Ereignisses (Risiko)

(Edwards et al. Concepts in Risk-Benefit Assessment, Drug Safety 1996)

- **leichtes Ereignis (geringes Risiko)**  
wird bemerkt, doch gut toleriert,  
ist unbequem
- **mäßiges Ereignis (mäßiges Risiko)**  
beeinträchtigt normale Tätigkeit,  
ggf. Inaktivität
- **starkes Ereignis (großes Risiko)**  
verhängnisvoll, Immobilität,  
stationärer Aufenthalt, ggf. Tod

# Kausalitätsbeurteilung

WHO-Klassifikationen für UAW

## Kategorie

## Mindestanforderungen

### Gesichert

Latenzzeit plausibel  
positiver Dechallenge  
**pharmakologisch/phänomenologisch  
plausibel**  
**Alternativursachen ausgeschlossen**

### Wahrscheinlich

Latenzzeit plausibel  
positiver Dechallenge  
**Alternativursachen unwahrscheinlich**

### Möglich

Latenzzeit plausibel  
**Alternativursachen möglich**

### Unwahrscheinlich

Latenzzeit zweifelhaft  
**Alternativursachen plausibel**

### Ausgeschlossen

Latenzzeit nicht plausibel  
**Alternativursache(n) bestätigt**

### Unbeurteilt

Weitere Daten bzw. klinische  
Informationen erforderlich  
**Datenerhebung läuft noch**

### Nicht beurteilbar

Datenlage unzureichend oder  
widersprüchlich  
**Datenerhebung abgeschlossen**

WHO-Uppsala Monitoring Centre – Definitions (2006)  
(<http://www.who-umc.org/defs.html>)

# Kausalitätsbeurteilung

## Kein Arzneimittelrisiko

(nach BfArM)

1. Nach sorgfältigen, angemessenen Recherchen liegen die **Minimalinformationen** zur Beurteilung der jeweiligen Mitteilung **nicht vor** und können auch **nicht beschafft werden**
2. Genannte Präparat wurde **nachweislich nicht verabreicht / nicht eingenommen** (z. B. Parallelimport, Generikum eines anderen Herstellers)
3. **Symptome traten nachweislich vor Verabreichung** des Präparates in gleicher Stärke, Intensität auf oder sind Teil der Grund- / Begleiterkrankung
4. **Berichtende teilt mit, dass die gemeldete Beobachtung in keinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel steht und wissenschaftlich schlüssig auf eine andere Ursache zurückgeführt werden kann.**

# Nutzen

Bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
ist im Rahmen der Erstattung die  
**Anwendung des Arzneimittels unter Alltagsbedingungen**  
in den **Mittelpunkt** zu stellen

(B. Sickmüller, DGPharMed Jahrestagung 2006)



**Nutzen ist mehr als die  
Wirksamkeit des Wirkstoffs!**

(B. Sickmüller, DGPharMed Jahrestagung 2006)

**Das Ganze ist mehr  
als die Summe seiner Teile**

(Aristoteles 384 bis 322 v. Chr.)

# Therapeutischer Nutzen

(Sickmüller, DGPharMed Jahrestagung 2006)

## Medizinischer Outcome

Aus **Sicht des Arztes** im Vergleich zu anderen Therapien:

- Überleben
- Verbesserung klinischer Parameter
- bessere Wirksamkeit
- bessere Verträglichkeit
- weniger Komplikationen,
- niedrigere Nebenwirkungsrate,
- höhere Therapiesicherheit
- Arzneimitteltherapie statt invasive Operation
- Nutzen für eine bestimmte Patientengruppe.

Nach **Arzneimittel-Richtlinien** (AMR, 2005):

- Verbessertes Wirksamkeits- / Risikoprofil
- Nutzen-Risiko-Abwägung mit günstigem Ergebnis  
bezüglich:
  - **Pharmakologischer Vorteile** (z. B. Darreichungsform),
  - **innovativer Eigenschaften** (z. B. neues Wirkprinzip)
  - **anderer Merkmale** (z. B. Geschmack, Compliance).

# Therapeutischer Nutzen

(Sickmüller, DGPharMed Jahrestagung 2006)

## Sozialer Outcome

### Aus Sicht des **Patienten**

**einfachere Verabreichung**  
dadurch bessere Compliance,

**Günstiger Behandlungsstandort**  
zu Hause statt in der Praxis  
in der Praxis statt im Krankenhaus,

**Geringerer Zeitaufwand**  
weniger Arztbesuche,  
weniger/kürzere Krankenhausaufenthalte

**Bessere Lebensqualität**

# Positives Nutzen-Risiko-Verhältnis

## Regularien

### EU und Deutschland



→ **Rules Governing Medicinal Products in the EU**

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>

**NtA, Volume 9** (bzw. **Draft Volume 9a**, Feb. 2006)

**Pharmacovigilance Medicinal Products**  
for Human and Veterinary use.

→ **Guideline on the Risk Management Systems**

for Medicinal Products for Human Use

EMA/CHMP/96268/200,

**Draft** 14.11.2005, will be incorporated in NtA, Vol. 9a

→ **Guideline on the monitoring of compliance**  
with **pharmacovigilance regulatory obligations**  
and **pharmacovigilance inspections**”

**Draft** 6.03.2006, will be incorporated in NtA, Vol. 9a

→ **EU-Richtlinie 2001/83/EG** (6. Nov. 2001)

des Europäischen Parlaments und des Rates

**Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel**

**Article 8 (3) ia** detailed description of the

**Pharmacovigilance** and

**Risk Management System**

**Titel IX** **Pharmakovigilanz**

**Titel XI** **Überwachung und Sanktionen**

→ **EU-GCP-Richtlinie 2001/20/EG** (April 2001)

→ **Guidance for the Adverse Reaction Reports** (ENTR/CT 3)

## **Pharmacovigilance System (PS)**

**PS is company specific**

**NOT product specific**

**“Guideline on the monitoring of compliance with pharmacovigilance regulatory obligations and pharmacovigilance inspections”**

(Draft März 2006 will be incorporated in NtA, Vol. 9a)

Guideline will **include**:

- **Pharmacovigilance Quality Plan**
- **Pharmacovigilance Databases**
- **Systems for collecting ADRs** (including SOPs)
- **Systems for reporting ADRs** (including SOPs)

**Pharmacovigilance System**

**is different from a**

**Risk Management System**

**System  $\approx$  Prevention**

**Plan  $\approx$  Activities**

## Risk Management System (RM System)

RM System is **product specific**  
**NOT** company specific

### Definition

“a set of  
pharmacovigilance activities and interventions”  
designed to

- **identify,**
- **characterise,**
- **prevent or minimise risks**
- including the  
assessment of the effectiveness  
of those interventions

### Requirement for a RM System

can be fulfilled by the submission of an  
EU Risk Management Plan (EU-RMP)

# **Guideline on Risk Management Systems**

EMA/CHMP/96268/2005

Guideline on Risk Management Systems  
for Medicinal Products for Human Use

(Draft vom 14. Nov. 2005, wird integriert in NtA Volume 9a)

- **Risk Management System (RMS) - Description**
- **EU Risk Management Plan (EU-RMP)**
- **Safety Specification**
- **Pharmacovigilance Plan**
- **Risk Minimisation Activities**
- **Annexes**
  - Study designs
  - Methods for Risk Minimisation
  - EU Risk Management Plan template

## **The four 'steps' of risk management**

- 1. Risk Detection**
- 2. Risk Assessment**
- 3. Risk Minimisation**
- 4. Risk Communication**

# EU Risk Management Plan (EU-RPM)

## Part I

- **Safety Specification**
- **Pharmacovigilance Plan**

## Part II

→ Evaluation of the need for  
**Risk minimisation activities**

→ if a need for additional activities:

**Risk minimisation plan**  
likely to mirror the Pharmacovigilance plan  
outline but also include  
**assessment of effectiveness**

**Risk Minimisation Plan** is part of the  
**EU Risk Management Plan (EU-RMP)**

Pharmacovigilance System  $\neq$  Pharmacovigilance Plan

Pharmacovigilance System  $\neq$  Risk Management System

**Risk Management System**  $\approx$  **EU Risk Management Plan**

## Regularien in Deutschland

### → 12. Arzneimittelgesetz (AMG)

in Kraft seit 6. August 2004

### → Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher Vorschriften „kleine AMG-Novelle“ („12a AMG“)

in Kraft seit 15. April 2005

### → 14. AMG-Novelle

in Kraft seit 9. September 2005

### → Rechtsverordnung zur klinischen Prüfung

nach § 42 Abs. 5 AMG (**GCP-V**)

in Kraft seit 12. August 2004

### → 3. PharmaBetriebsverordnung (PharmBetrV)

in Kraft seit 9. August 2004, **Änderung: Draft** vom 21.4.2006

### → Verwaltungsvorschrift zum Stufenplan

nach § 63 AMG

in Kraft seit 15. März 2005

### → 4. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen nach § 63b AMG

in Kraft seit 26. April 2005

### → 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen

Änderungsentwurf vom 9. Juni 2005 (voraussichtlich in 2006)

### → Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchsetzung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV)

in Kraft seit 30. März 2006

## Änderungen mit 12. AMG-Novelle

- Geänderte Meldung von unerwünschten Ereignissen / Nebenwirkungen
- Jahresberichte (PSUR)
- Inspektionen, Datenübermittlung / -Aufbewahrung

## Änderungen mit Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher Vorschriften

„Kleine AMG-Novelle“ / „12a AMG“

Pharmakovigilanzbestimmungen

Inkrafttretensvorbehalt wird aufgehoben.

## Änderungen mit 14. AMG-Novelle

Anpassungen an neues EU-Recht

→ Zehnter Abschnitt

Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Pharmakovigilanzverfahren):

§ 62 Organisation

§ 63 Stufenplan

§ 63a Stufenplanbeauftragter

§ 63b Dokumentations- und Meldepflichten

# Arzneimittelsicherheit / Pharmakovigilanz

## Arzneimittelgesetz

Konsolidierte Fassung:

BAnZ (15.12.2005) Teil I, Nr.73, S. 3394 - 3469

- § 4 Abs. 24 **Nutzen-Risiko-Verhältnis**
- § 22 Abs. 2 **Neue Anforderungen an die Zulassung  
Pharmakovigilanzsystem und ggf.  
Risikomanagementsystem**
- § 29 Abs. 1a **Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnis**
- § 63 **Stufenplanverfahren**
- § 63a **Stufenplanbeauftragter (europäischer)**
- § 63b **Dokumentation- und Meldepflichten**  
Abs. 5 **Pharmakovigilanz-Inspektionen**
- § 64 **Durchführung der Überwachung**

## Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Stufenplan

(BAnZ vom Feb. 2005)

## PharmBetrV (§ 14)

BMG-Entwurf vom 21. April 2006

## Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmissbrauch

(BAnZ vom 28.05.2005, S. 8029, Beilage).

# Definitionen

nach § 4 Nr. 13 **AMG** und **GCP-V** gem. § 40  
AMG

## § 4 AMG

bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch

- Nebenwirkung
- schwerwiegende Nebenwirkung
- unerwartete Nebenwirkung
- als Folge von Wechselwirkungen auftretende Nebenwirkungen

## § 3, Abs. 6 – 9 GCP-V in klinischen Prüfungen

- Unerwünschtes Ereignis UE (Abs. 6)
- Nebenwirkungen NW (Abs. 7)
- Schwerwiegendes UE / NW (Abs. 8)
- Unerwartetes UE / NW (Abs. 9)

## **„Nutzen-Risiko-Verhältnis“**

### **§ 4 Abs. 27 AMG (neu)**

**Ein mit der Anwendung des Arzneimittels  
verbundenes Risiko ist**

#### **a) jedes Risiko**

**im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder  
Wirksamkeit des Arzneimittels**

für die

**Gesundheit der Patienten oder öffentliche Gesundheit,  
bei zur Anwendung bei Tieren bestimmten**

**Arzneimitteln für die Gesundheit von Mensch oder Tier,**

#### **b) jedes Risiko**

**unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt**

### **§ 4 Abs. 28 AMG (neu)**

**Das Nutzen-Risiko-Verhältnis umfasst**

**eine Bewertung der**

**positiven therapeutischen Wirkungen des**

**Arzneimittels im Verhältnis zu dem Risiko**

**nach Abs. 27 a**

**bei zur Anwendung bei Tieren bestimmten Arzneimitteln**

**auch nach Abs. 27 b**

# **Erfordernis zur Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung**

**Einzelfallberichte** von bekannten schwerwiegenden  
Nebenwirkungen mit **unerwartetem Ausgang**

**Klinisch relevant bewertete**

**Erhöhung der Häufigkeit** erwarteter  
schwerwiegender Nebenwirkungen

**SUSAR** nachdem die betroffene Person die  
klinische Prüfung bereits beendet hat

**Events** im Zusammenhang mit der  
Studiendurchführung oder Entwicklung  
des Prüfpräparates, die  
möglicherweise die Sicherheit der betroffenen  
Personen beeinträchtigen können

# **Wissenschaftliche Bewertung des Einzelfallberichtes (Risiko-Bewertung)**

## **Nutzen-Risiko Analyse**

- Beurteilung ob  
**Kausalzusammenhang**
- Beurteilung ob  
**erwartet oder unerwartet**
- Beurteilung ob  
**sich wissenschaftliche Erkenntnis geändert hat**
- Beurteilung ob  
**Maßnahmen erforderlich sind**

## **Ko-Faktoren**

1. **Bestimmungsgemäßer Gebrauch?**
2. **Therapietreue (Compliance)?**
3. **Risiko in Relation zur Krankheit?**
4. **Risiko durch "Nicht"-Therapie?**

# Gründe für missachtete Grundregeln der Nutzen-Risiko-Abwägung

Victor N (1993): Difficulties in the Assessment of Drug Risks.  
Bull Internat Statist Inst 55/3, 157-170

## Gründe

- zeitlicher Druck
  - durch Öffentlichkeit und Medien
  
- Vorweggenommene Bewertungen der Risiken ohne rationale Grundlage in den Medien
  - oft von Interessengruppen gesteuert
  
- Irrationalität der Sichtweise kleiner Risiken durch die Gesellschaft
  
- unkritische Würdigung von Studienergebnissen in der medizinischen Fachliteratur
  
- Unfähigkeit der Wissenschaftler Nutzen-Risiko-Abwägungen verständlich darzustellen und zu vermitteln

# Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

§ 29 Abs. 1 a AMG

Anzeigepflicht zu Veränderungen  
im Nutzen-Risiko-Verhältnis  
oder  
zu Informationen über die Bewertung

Auf Verlangen der Behörde

**jederzeitiger Nachweis des  
positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses**

Unaufgefordert an die Behörde

**alle neuen Informationen, die die  
Nutzen- und die Risiko-Bewertung  
beeinflussen könnten!**

# Nutzen-Risiko in klinischen Prüfungen

## § 40 Abs. 1 Satz 2 AMG

Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange:

die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll (betroffene Person), und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind,

## § 40 AMG

(1) 7. jeder Prüfer informiert ist durch den für pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler über die Ergebnisse und voraussichtliche Risiken

# Neue Anforderungen an die Zulassung

## § 22 AMG (neu)

- **Detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems** und ggf. des **Risikomanagement-Systems**
- **Nachweis einer für die Pharmakovigilanz verantwortlichen Person**

# Stufenplanbeauftragter

## § 63a AMG (neu)

### **Installierung eines europäischen Stufenplanbeauftragten**

„...er hat ferner sicherzustellen, dass auf Verlangen der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich und vollständig übermittelt werden:

**weitere Informationen für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels, einschließlich eigener Bewertungen**

# Meldepflichten

## § 63b AMG (Neufassungen)

Abs. 1

**Aufzeichnung von Nebenwirkungen,  
Abgabemengen und Rückrufe**

Abs. 2

**Anzeigepflichten**

Abs. 3

**Zusätzliche Anzeigepflichten bei Produkten  
aus dem gegenseitigen Anerkennungsverfahren**

Abs. 4

**Vorlage weiterer Unterlagen,  
wissenschaftliche Bewertung**

Abs. 5

**Einführung der PSURs**

Abs. 6

**Zusammenarbeit der Bundesoberbehörden  
mit der EMEA**

Abs. 7

**Anzeigepflichten u. a. für Zulassungs-/  
Registrierungsinhaber und Mitvertreiber**

Abs. 8

**Klarstellungen für zentral zugelassene Arzneimittel**

# Pharmakovigilanz-Inspektionen

## § 63b Absatz 5a AMG (neu)

Die **zuständige Bundesoberbehörde** kann in Betrieben und Einrichtungen die Arzneimittel

- herstellen oder
- **in den Verkehr bringen** oder
- **klinisch prüfen**, die

**Sammlung und Auswertung**  
von **Arzneimittelrisiken** und  
**Koordinierung notwendiger Maßnahmen**  
**überprüfen** .....

## **Elfter Abschnitt Überwachung**

### **Durchführung der Überwachung**

#### **§ 64 AMG**

**(3) Die zuständige Behörde hat sich davon zu überzeugen, dass die Vorschriften beachtet werden .....**

**.....Die regelmäßigen aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln umfassen auch eine**  
**Wissenschaftliche Beurteilung des Nutzens und der Risiken**  
**des betreffenden Arzneimittels.**

# **3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen (Entwurf)**

- 1. Einleitung**
- 2. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumente**
- 3. Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für Prüfpräparate der Phasen I – III**
- 4. Anforderungen an die präklinische Dokumentation für das Dossier zum Prüfpräparat**
- 5. Anforderungen an die klinische Dokumentation für das Dossier zum Prüfpräparat**
- 6. Zusammenfassende Nutzen- Risiko-Bewertung**

# Dossier zum Prüfpräparat (IMPD)

## Einleitung

- Inhaltsverzeichnis detailliert
- „covering letter“  
mit Hinweisen zu **spezielle Eigenschaften**

## Inhalt

- Unterlagen über **Qualität** und **Herstellung** der Prüfpräparate
- Unterlagen über die **pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen**
- **Herstellungs-** und ggf. **Einfuhrerlaubnis**
- Vorgesehene **Kennzeichnung**
- **Ergebnisse von bisher durchgeführten klinischen Prüfungen** und weitere bekannt gewordene klinische Erkenntnisse
- **Zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung**

## Strukturierung

analog **Common Technical Document**:  
separate Kapitel für Wirkstoff / Präparat

# Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchsetzung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV) nach § 64 AMG (30. März 2006)

## AMGVwV findet Anwendung zur Überwachung

- Arzneimittelherstellung,
- **Betriebe und Einrichtungen,**  
die Stoffe zur Arzneimittelherstellung  
**herstellen, prüfen, lagern, verpacken,**  
in den **Verkehr bringen.**

## AMGVwV findet Anwendung auf

- **Überwachung der klinischen Prüfung**
- **Durchführung von Inspektionen nach GCP-V**
- Überwachung des Heilmittelwerbegesetzes
- Arzneimittelverkehr in Apotheken

# **AMGVwV**

## **Vorgaben für die Behörden, zu berücksichtigen vom pharmazeutischen Unternehmer**

- § 1 Zweck und Anwendungsbereich**
- § 2 Qualitätsmanagementsystem**
- § 3 Herstellungserlaubnis und GMP-Zertifikat**
- § 4 Inspektionen**
- § 5 Probenahme**
- § 6 Qualitätsmängel und Rückrufe**
- § 7 Überwachung der Heilmittelwerbung**
- § 8 Sachkenntnis der Inspektoren**
- § 9 Arzneimitteluntersuchungsstellen**
- § 10 Gegenproben-Sachverständiger**
- § 11 Verfahren bei Anfragen zur Zulassungspflicht**
- § 12 Informationsaustausch der Behörden**
- § 13 Zusammenarbeit der Behörden**

# Verordnung zur Ablösung der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) 2. Entwurf vom 21. 4. 2006

## Erster Abschnitt

### Anwendungsbereich und Begriffsbestimmungen

- § 1 Anwendungsbereich der Verordnung
- § 2 **Begriffsbestimmungen**

## Zweiter Abschnitt

### Allgemeine Anforderungen

- § 3 Anwendungsbereich des zweiten Abschnitts
- § 4 **Qualitätsmanagementsystem und Gute Herstellungspraxis**
- § 5 Allgemeine Anforderungen an das Personal
- § 6 Anforderungen an Betriebsräume und Ausrüstungen
- § 7 Hygienemaßnahmen
- § 8 Lagerung und Transport
- § 9 Tierhaltung
- § 10 Herstellung und Prüfung im Auftrag
- § 11 **Allgemeine Dokumentation**
- § 12 **Selbstinspektionen und Lieferantenaudits**

# Verordnung zur Ablösung der **Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV)** 2. Entwurf vom 21. 4. 2006

## Dritter Abschnitt

### Arzneimittel, Blutprodukte und Produkte menschlicher Herkunft

- § 13 Anwendungsbereich des dritten Abschnitts
- § 14 Personal in Schlüsselstellungen
- § 15 Herstellung
- § 16 Prüfung
- § 17 Kennzeichnung
- § 18 Freigabe zum Inverkehrbringen
- § 19 Rückstellmuster
- § 20 Vertrieb und Einfuhr
- § 21 Beanstandungen und Rückruf**
- § 22 Aufbewahrung der Dokumentation**

## Vierter Abschnitt

### Wirkstoffe nicht menschlicher Herkunft und Hilfsstoffe

- § 23 Anwendungsbereich des vierten Abschnitts
- § 24 Verantwortliches Personal
- § 25 Produktion
- § 26 Laborkontrollen
- § 27 Kennzeichnung
- § 28 Freigabe für den Vertrieb
- § 29 Rückstellmuster
- § 30 Vertrieb und Einfuhr
- § 31 Beanstandungen und Rückruf**
- § 32 Aufbewahrung der Dokumentation**

## **PharmBetrV** 2. Entwurf vom 21.04. 2006

### **§ 21 Beanstandungen und Rückruf**

(1) Der oder die **Stufenplanbeauftragte** nach AMG hat nach schriftlich festgelegtem Verfahren alle bekannt gewordenen Meldungen über Arzneimittelrisiken zu sammeln sowie alle Beanstandungen systematisch aufzuzeichnen. Darüber hinaus ist die sofortige Überprüfung der Meldungen unverzüglich zu veranlassen und **daraufhin zu bewerten, ob ein Arzneimittelrisiko vorliegt, wie schwerwiegend es ist und welche Maßnahmen zur Risikoabwehr geboten sind.**

Die notwendigen Maßnahmen sind zu koordinieren und der sachkundigen Person zur Kenntnis zu bringen.

Bei **Prüfpräparaten**

muss der oder die Stufenplanbeauftragte in Zusammenarbeit mit dem Sponsor **Beanstandungen systematisch aufzeichnen, überprüfen und wirkungsvolle systematische Vorkehrungen treffen, damit eine weitere Anwendung der Prüfpräparate verhindert werden kann,** sofern dies notwendig ist.

Die Wirksamkeit der Verfahren ist regelmäßig zu überprüfen.

## **PharmBetrV** 2. Entwurf vom 21.04. 2006

### **§ 21 Beanstandungen und Rückruf**

(2) Der oder die **Stufenplanbeauftragte** hat die zuständige Behörde über jeden Mangel, der möglicherweise zu einem Rückruf oder zu einer ungewöhnlichen Einschränkung des Vertriebs führt, sowie über jeden Verdacht einer Arzneimittelfälschung unverzüglich zu unterrichten.

**Dabei ist auch mitzuteilen,**

in **welche Staaten das Arzneimittel** ausgeführt oder an **welche Prüfstellen** innerhalb oder außerhalb des Geltungsbereiches des Arzneimittelgesetzes das **Prüfpräparat** ausgeliefert wurde. ....

(3) Darüber hinaus ist **sicherzustellen**, dass der Bundesoberbehörde **auf Verlangen** **weitere Informationen** für die **Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses** eines Arzneimittels, **einschließlich eigener Bewertungen**, **unverzüglich und vollständig übermittelt werden.**

# Pharmakovigilanzsystem Risikomanagementsystem

nach § 22 Abs. 2 Nr. 5 AMG (BfArM-Entwurf vom Nov. 2005)

## Mindestanforderungen an Pharmakovigilanzsystem / PU-Pflichten

- **Qualifizierte Person** für **Pharmakovigilanz / Stufenplanbeauftragter** mit ständiger Erreichbarkeit und Sitz in der EU/EWR
- **Erfassung von UAW-Berichten** aus verschiedenen Quellen und **Meldung an zuständige Behörden** innerhalb der Fristen (z.B. 15-Tages-Berichte)
- **PSUR-Fristen**
- **Ständige Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles** sowie **Meldung von allen neuen Informationen**, die die **Beurteilung des Nutzens und der Risiken** von Arzneimitteln beeinflussen könnten
- **Risikomanagement**  
Umsetzung von Urgent Safety Restrictions  
**(Chargen-) Rückruf** bei Sicherheits- und Qualitätsmängeln mit Rückverfolgbarkeit,  
Information von Behörden, Fachkreisen, Öffentlichkeit  
(Rote-Hand-Brief, Dear Healthcare Professional Letter)

# **Pharmakovigilanzsystem Risikomanagementsystem**

nach § 22 Abs.2 Nr.5 AMG (BfArM-Entwurf vom Nov. 2005)

## **Weitere Anforderungen an das Pharmakovigilanzsystem**

- **Beantwortung von Anfragen der Behörden**
- **Einhaltung von CHMP-Vereinbarungen  
(zentrale Zulassung)**
- **Risikomanagementsystem  
EU- Risk Management Plan (inkl. RM-Class**
- **Elektronisches Datenerfassungssystem,  
Codierung (u. a. Auffindung von Duplikaten)**
- **Elektronische Einreichung von UAW-Berichten  
(EudraVigilance)**
- **Dokumentation und Archivierung**
- **Qualitätsmanagement System: interne Audits**

## 4. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmisbrauch

- 8 Regelmäßiger, Aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln**  
Periodischer Bericht, „Periodic Safety Update Report“  
PSUR
- 8.1 Definitionen im Zusammenhang mit Periodischen Berichten**
  - 8.1.1 Company Core Data Sheet (CCDS)**
  - 8.1.2 Company Core Safety Information (CCSI)**
  - 8.1.3 Nebenwirkungen, die „Unlisted“ sind (Nicht in der CCSI aufgeführt)**
  - 8.1.4 Data Lock Point
  - 8.1.5 International Birth Date (IBD)
  - 8.1.6 European Birth Date (EBD)
  - 8.1.7 Tabellen (Line-listing)
- 8.2 Fristen zur Vorlage Periodischer Berichte**
- 8.3 Fallgruppen für Veränderte Fristsetzungen**  
zur Vorlage Periodischer Berichte und Verfahren zur Änderung der Fristen
  - 8.3.1 Vor Zulassung**
  - 8.3.2 Arzneimittel mit Zulassung im Gegenseitigen Anerkennungsverfahren.
  - 8.3.3 Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen und rein nationaler Zulassung (außer Nachzulassung)
  - 8.3.4 Arzneimittel, die das Verlängerungsverfahren nach §105 ff AMG durchlaufen haben

## Meldeverpflichtungen nach AMG (Deutschland)

AM **ohne Zulassung innerhalb EWR** (EU + Norwegen, Island, Liechtenstein)  
 i.d.R. Fälle aus **Studien** oder **nach Einreichung des Zulassungsantrages**  
 (nach Dr. R. Niebler, Megra-Report 1/2006)

<b>Was</b>	<b>Wohin</b>	<b>Wann</b>
<b>Verdachtsfälle schwerwiegender und unerwarteter Arzneimittelnebenwirkungen (SUSAR)</b> , von Prüfärzten, Behörden oder aus der Literatur	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>BOB</b></li> <li>▶ betroffene <b>EK</b></li> <li>▶ betroffene <b>Prüfärzte</b></li> <li>▶ Behörden aller EWR-Länder, in denen die Studie durchgeführt wird</li> </ul>	7 Tage (Todesfälle) 15 Tage (andere)
<b>Tatsachen</b> , die geeignet sind, das <b>Nutzen-/Risikoverhältnis</b> des Produktes zu <b>verändern</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>BOB</b></li> <li>▶ betroffene <b>EK</b></li> <li>▶ Behörden aller EWR-Länder, in denen die Studie durchgeführt wird</li> </ul>	15 Tage
<b>Tatsachen</b> , die (möglicherweise) zu einem <b>Rückruf</b> führen ( <b>Arzneimittelrisiken</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Aufsichtsbehörde</li> <li>▶ <b>BOB</b></li> </ul>	Umgehend
<b>Verdachtsfälle schwerwiegender Arzneimittelnebenwirkungen</b> , die in einer <b>bestimmten Studie</b> aufgetreten sind	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>BOB</b></li> <li>▶ betroffene <b>EK</b></li> <li>▶ Behörden aller EWR-Länder, in denen die Studie durchgeführt wird</li> </ul>	Jährlich oder auf Aufforderung
<b>Alle unerwünschten Ereignisse</b> , die in einer <b>bestimmten Studie</b> aufgetreten sind	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>BOB</b></li> <li>▶ Behörden aller EWR-Länder, in denen die Studie durchgeführt wird</li> </ul>	auf Aufforderung

## Meldeverpflichtungen nach AMG (Deutschland)

**AM mit Zulassung innerhalb EWR** (EU + Norwegen, Island, Liechtenstein),  
 (nach Dr. R. Niebler, Megra-Report 1/2006)

<b>Was</b>	<b>Wem</b>	<b>Wann</b>
<b>Verdachtsfälle schwerwiegender Arzneimittelnebenwirkungen</b> , innerhalb des EWR aufgetreten	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Behörde des Landes des Auftretens (in Deutschland <b>BOB</b>)</li> <li>▶ <b>EMA</b> (zentral zugelassene AM)</li> <li>▶ Behörde des Reference Member State (falls MRP / dezentral)</li> </ul>	15 Tage
<b>Verdachtsfälle schwerwiegender und unerwarteter Arzneimittelnebenwirkungen</b> außerhalb des EWR aufgetreten und durch einen Heilberufs-angehörigen berichtet	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>BOB</b></li> <li>▶ EMA</li> <li>▶ Behörde des Reference Member State (falls MRP / dezentral)</li> </ul>	15 Tage elektronisch
<b>Tatsachen</b> , die (möglicherweise) zu einem <b>Rückruf</b> führen ( <b>Arzneimittelrisiken</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Aufsichtsbehörde</b></li> <li>▶ <b>BOB</b></li> </ul>	Umgehend
<b>Fehlgebrauch</b> , der zu einer <b>Gesundheitsschädigung</b> führen kann	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>BOB</b></li> </ul>	Umgehend
<b>Verdachtsfälle schwerwiegender und unerwarteter Arzneimittelnebenwirkungen</b> , die in einer <b>bestimmten Studie</b> aufgetreten sind	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>BOB</b></li> <li>▶ betroffene <b>EK</b></li> <li>▶ betroffene <b>Prüfärzte</b></li> <li>▶ Behörden aller EWR-Länder, in denen die Studie durchgeführt wird</li> </ul>	7 Tage (Todesfälle) 15 Tage (andere)
<b>Tatsachen</b> , die geeignet sind, das <b>Nutzen-/Risikoverhältnis</b> des Produktes	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>BOB</b></li> <li>▶ betroffene <b>EK</b></li> <li>▶ Behörden aller EWR-Länder, in</li> </ul>	Umgehend

# Nutzenbewertung

(Götte, DGPharMed Jahrestagung, 2006)

**Nutzen-Risiko-Bewertung** umfasst nach  
**Arzneimittelgesetz (§ 1 AMG)**

- Qualität,
- Sicherheit und
- Wirksamkeit.

**Kosten-Nutzen-Bewertung** umfasst nach  
**Sozialversicherungsgesetz (SGB V)**

§ 2 SGB V

Anspruch auf Teilnahme am  
therapeutischen Fortschritt

§ 12 SGB V

„... die Therapie muss sein

- wirtschaftlich,
- ausreichend und
- zweckmäßig“.

Ein **therapeutischer Zusatznutzen**

ist im Vergleich zwischen einer etablierten und  
neuen Therapie **positiv zu bewerten**.



## Beispiele für Nutzen von Arzneimitteln

- Lebensverlängerung, höhere Lebensqualität
- Senkung der Morbidität, des Leidensdrucks,
- Reduzierung von Krankheitssymptomen
- Anzahl geheilter Patienten / geretteter Leben
- Erhöhung der Compliance,  
einfachere oder seltenere Anwendung
- Vermeidung von Krankenhausaufenthalten  
von operativen Eingriffen
- Weniger unerwünschte Wirkungen  
Komplikationen
- Senkung der Ausgaben insgesamt  
(sektorübergreifend)
- Reduzierung von Arbeitsausfällen

# Nutzenbewertungen - Anforderungen

(M. Augustin, Hamburg 2005)

- **durch Patienten und behandelnden Arzt**  
**Basis: bestverfügbare externe Evidenz.**
- **basierend auf breitem Spektrum von Nutzenkriterien,**  
**insb. aus Patientenperspektive**
- **transparente, realistisch zu erhebende Kriterien,**  
**zur maximalen Verlässlichkeit**  
**für Patienten, Leistungserbringer und**  
**Arzneimittelhersteller**
- **unter den Bedingungen der Praxis**  
**(Versorgungsrealität)**
- **nicht aus Daten der Zulassung**  
**sondern mit neuen Daten**  
**in der Nachzulassungsphase.**
- **in Ergänzung zu den üblichen randomisiert-**  
**kontrollierten Studien:**  
**methodisch saubere Kohortenstudien / AWB /**  
**naturalistische ökonomische Studien.**

## Nutzenbewertung findet auf allen Ebenen statt

Entscheidungsträger	Art der Entscheidung	Entscheidungskriterien (Bsp.)
Kostenträger/ Gesundheitssystem	Soll dieses Produkt erstattet werden?	Schwere der Erkrankung Kosten Studienergebnisse
Verordner	Soll ich dieses Arzneimittel verordnen?	Notwendigkeit Alternativen Erwartete Verbesserung Auswirkungen auf das Budget
Patient	Soll ich diese Verordnung befolgen?	Erwartete Verbesserung Erwartete Nebenwirkungen Zuzahlung
Hersteller	Soll dieses Produkt entwickelt und auf den Markt gebracht werden?	Preisbildung Mitbewerberprodukte Kosten der Entwicklung

Modifiziert nach: Gregson et al, 2005, Nature Reviews Drug Discovery