

K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Pharmakovigilanz und Risikomanagement

Nutzen-Risiko-Verhältnis und seine Bewertung

Bericht von der 45. Sitzung des DGPharMed Arbeitskreises (AK) in München im Mai 2006 von Dr. med. Claus Kori-Lindner, Leiter des AK-Bayern

Bei der Zulassung eines Arzneimittels durch die Bundesoberbehörde werden Wirkstoff und Wirkungsweise zum Teil im Vergleich zu anderen zugelassenen Arzneimitteln bewertet hinsichtlich ihrer pharmazeutischen Qualität, ihrer therapeutischen Wirksamkeit und ihrer Unbedenklichkeit. Ein positives Nutzen-Risikoverhältnis ist die Voraussetzung zur Zulassung.

Die Schwerpunkte der Arzneimittelbewertung aus der Sicht des Arztes sind nach Privatdozent Dr. med. Robert Bauernschmitt vom Deutschen Herzzentrum München (22. DGPharMed Jahreskongress 2006) primär die Sicherheit, Wirksamkeit, Qualität und der therapeutische Nutzen des Arzneimittels. Dann erst kommt die Abwägung des Preises gegen den Nutzen (Wirtschaftlichkeit).

Wirksamkeit und Nutzen

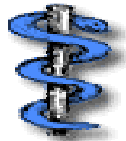
Nach einer Entscheidung des Bundesverwaltungsgericht (Oktober 1993) ist die therapeutische Wirksamkeit ausreichend begründet, wenn sich nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ergibt, dass die Anwendung des Arzneimittels zu einer größeren Zahl an therapeutischen Erfolgen führt als seine Nichtanwendung. In diesem Urteil sind enthalten: Kausalität (Anwendung und Wirksamkeit), Universalität (gilt nicht nur für einzelne, sondern alle Patienten) und Objektivität (wiederholbar und überprüfbar).

Zur Abgrenzung von Wirksamkeit und Nutzen gab Dr. med. Dieter Götte, Novartis Pharma Deutschland, Nürnberg (22. DGPharMed Jahreskongress 2006), Beispiele dafür, wann ein Arzneimittel als wirksam bezeichnet wird: wenn es tumorverkleinernd, blutdrucksenkend, keimabtötend, schmerzstillend oder fiebersenkend wirkt.

Der Arzneimittelnutzen stellt sich dar als Lebensverlängerung, als Steigerung der Lebensqualität, als Senkung von Morbidität oder Leidensdruck, als Verminderung oder Linderung von Krankheitssymptomen, als Zahl geheilter Patienten oder geretteter Leben, als Vergrößerung der Compliance z.B. als Folge einer Vereinfachung der Anwendung, als Vermeidung von Krankenhausaufenthalten oder operativen Eingriffen, als Verminderung von Arbeitsausfällen oder von sektorübergreifenden Ausgaben insgesamt. Auch eine Steigerung der Verträglichkeit im Vergleich zu anderen in der jeweiligen Indikation verfügbaren Therapien ist bereits ein Arzneimittelnutzen.

Ein wesentliches Entscheidungsmerkmal für die Zulassung eines Arzneimittels ist dessen Sicherheit. Dabei müssen die mit seiner Anwendung verbundenen möglichen Risiken unerwünschter Wirkungen in einem zum Anwendungsgebiet und zum therapeutischen Nutzen angemessenen und vertretbaren Verhältnis stehen. Z. B. dürfen bei Arzneimitteln, die bei leichteren Erkrankungen eingesetzt werden, niemals schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Bei schwerwiegenden Erkrankungen (z.B. maligne Tumoren) ist die Angemessenheit dagegen großzügiger zu bewerten.

Die Intensität des Ereignisses ist nach Edwards et al. (Concepts in Risk-Benefit Assessment, Drug Safety 1996, 15:1-7) entweder ein leichtes Ereignis (wird bemerkt, doch gut toleriert, ist unbequem), ein mäßiges Ereignis (beeinträchtigt normale Tätigkeit, bedingt ggf. Inaktivität) oder ein starkes Ereignis (verhängnisvoll, tödlich). Die selektive



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Risiko-Wahrnehmung führt aber zu unterschiedlicher Bewertung der schädlichen Arzneimittelwirkungen durch Ärzte, Patienten, Gesunde und Medien (Wartensleben 1989).

Das Arzneimittelrisiko

Die Studiendesigns zur Zulassung eines Arzneimittels sind insbesondere auf den Nachweis der Wirksamkeit hin ausgerichtet. Bei einer wahren Inzidenz einer Nebenwirkung von 1/10.000 wären 30.000 Expositionen erforderlich, um eine Nebenwirkung mit einer Sicherheit von 95 % zu erfassen. Seltene Nebenwirkungen werden in der präklinischen Phase gewöhnlich nicht erfasst. Weiterhin ist die Medikamenteneinnahme in Studien ungewöhnlich gut kontrolliert, die Realität der Anwendung wird nicht reflektiert. Nach der Arzneimittel-Zulassung gilt es demnach alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen sorgfältig zu bearbeiten.

Ein Verdacht ist eine Meinung und primär vage, also noch kein quantifizierbarer Sicherheits- oder Unsicherheitsgrad für die Richtigkeit; der Verdacht braucht primär auch nicht begründet zu sein. Ein Verdacht erfordert als Konsequenz zunächst die Klärung der Verdachtsmomente und eine erhöhte Aufmerksamkeit. Abgrenzungsprobleme bestehen bezüglich allgemeiner Verdacht mit der Möglichkeit einer Kausalität und begründeter Verdacht mit einem wahrscheinlichen Kausalzusammenhang.

Ein begründeter Verdacht ist für die Risikoabwehr mit entsprechenden Maßnahmen und Konsequenzen entscheidend. Hier zwingt das Arzneimittelgesetz (AMG) zum Handeln, ggf. bis hin zum Widerruf der Zulassung bzw. zum Unterlassen des weiteren Inverkehrbringens. Ein begründeter Verdacht kann bereits durch die Vermutung eines Arztes oder Heilberufers mit seiner spontanen Meldung ausgelöst werden.

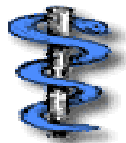
Die Notwendigkeit zur Aktion liegt bereits bei einem bloßen Verdacht vor, nicht erst bei der Begründbarkeit eines Verdachtes – eine erste Risiko-Analyse ist erforderlich.

Risiko-Analyse • Die Risiko-Analyse beinhaltet die Risiko-Identifikation (Schaden, Gefahrenquelle, Schadensursache), die Risiko-Erkennung (Risiko-Identifikation, Begründung eines Verdachts und Klärung eines Kausalzusammenhangs), die Risiko-Bewertung (gesicherte Kausalität, Eintrittswahrscheinlichkeit, Inzidenz und Co-Faktoren) und die Risiko-Begrenzung (Nutzen-Risiko-Bewertung, ggf. Maßnahmen zur Risikominimierung und/oder Risikoverhinderung). Die Risiko-Minimierung erfordert Kenntnisse aller möglichen Konsequenzen und Optionen.

Dabei ist zu beachten, dass bei Fragen nach der Arzneimittelsicherheit nicht die erteilte Zulassung per se relevant ist, sondern dass der jeweils aktuelle Stand der Wissenschaft, der Technik und der Erkenntnis zu berücksichtigen ist. Dieser Stand kann sich akut durch laufende Stufenplanverfahren, Studienergebnisse, Literaturhinweise oder weitere Nebenwirkungsmeldungen verändern.

Begründeter Verdacht • Die Basis des begründeten Verdachts ist die Feststellung eines möglichen Kausalzusammenhangs. Hierzu wird die Klassifikation der World Health Organization (WHO) empfohlen, die jedoch nur Mindestanforderungen für eine Klasseneinteilung, nicht aber eine Hilfestellung für den Entscheidungsablauf zur Kausalität liefert. Die aktuellen WHO-Definitionen (WHO Uppsala Monitoring Centre 2006; im Internet unter www.who-umc.org recherchierbar) lauten:

Wahrscheinlich • Ein klinisches Ereignis, inkl. auffälliger Laborwert, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels auftritt, und wahrscheinlich nicht durch andere Umstände (Begleiterkrankungen, Komedikation) erklärt werden kann. Die Reaktion auf das Absetzen muss plausibel sein. Informationen über die Reexposition sind nicht notwendig.



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Möglich • Ein klinisches Ereignis, inkl. auffälliger Laborwert, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels auftritt, aber das auch durch Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärt werden kann. Informationen über die Reaktion beim Absetzen können fehlen oder unklar sein.

Unwahrscheinlich • Ein klinisches Ereignis, inkl. auffälliger Laborwert, bei dem der Zeitpunkt seines Auftretens einen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels unwahrscheinlich macht und das durch andere Umstände erklärt werden kann (Begleiterkrankungen, Komedikation).

Nicht beurteilbar • Zum klinischen Ereignis, inkl. auffälliger Laborwert, liegen keine ausreichende Informationen (Minimalkriterien) vor und/oder können nicht beigebracht werden.

Kein Arzneimittelrisiko • Kein Arzneimittelrisiko liegt nach der 3. Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vor, wenn die vier folgenden Punkte zutreffen:

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 bzw. 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- oder Begleiterkrankung.
4. Der Berichtende teilt mit, dass die gemeldete Beobachtung in keinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel steht und wissenschaftlich schlüssig auf eine andere Ursache zurückgeführt werden kann.

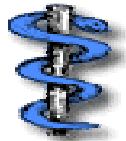
Die Nutzenbewertung

Nach Professor Dr. med. Barbara Sickmüller, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), Berlin (22. DGPharMed Jahreskongress 2006), existiert für den „Nutzen von medizinischen Maßnahmen“ keine einheitliche und allgemein akzeptierte oder universell gültige Definition. Dabei ist der therapeutische Nutzen (Medizinischer Outcome) mehr als die Wirksamkeit des Wirkstoffs und wird aus unterschiedlicher Sicht verschieden bewertet.

Die Nutzenbewertung findet auf allen Ebenen statt.

(modifiziert nach Gregson et al., Nature Reviews Drug Discover 2005)

Entscheidungsträger	Art der Entscheidung	Entscheidungskriterien (Beispiel)
<ul style="list-style-type: none">• Kostenträger• Gesundheitssystem	<ul style="list-style-type: none">• Soll dieses Produkt erstattet werden?	<ul style="list-style-type: none">• Schwere der Erkrankung• Kosten• Studienergebnisse
<ul style="list-style-type: none">• Verordner	<ul style="list-style-type: none">• Soll ich dieses Arzneimittel verordnen?	<ul style="list-style-type: none">• Notwendigkeit• Alternativen• erwartete Verbesserung• Auswirkung auf das Budget
<ul style="list-style-type: none">• Patient	<ul style="list-style-type: none">• Soll ich diese Verord-	<ul style="list-style-type: none">• erwartete Verbesserung



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

	nung befolgen?	<ul style="list-style-type: none">• erwartete Nebenwirkungen• Zuzahlung
<ul style="list-style-type: none">• Hersteller	<ul style="list-style-type: none">• Soll dieses Produkt entwickelt und auf den Markt gebracht werden?	<ul style="list-style-type: none">• Preisbildung• Mitbewerberprodukte• Kosten der Entwicklung

Nach Dr. Götte (siehe weiter oben) umfasst eine Nutzen-Risiko-Bewertung nach AMG: Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit und eine Kosten-Nutzen-Bewertung nach dem Sozialgesetzbuch V (SGB-V). Gemäß §2 SGB-V hat der Patient „Anspruch auf die Teilnahme am therapeutischen Fortschritt“ und nach § 12 SGB-V muss die Therapie „wirtschaftlich, ausreichend und zweckmäßig“ sein. Demnach ist ein therapeutischer Zusatznutzen im Vergleich zwischen einer etablierten und neuen Therapie positiv zu bewerten.

Der therapeutische Nutzen (Medizinischer Outcome) ist mehr als die Wirksamkeit des Wirkstoffs. Aus Sicht des Arztes besteht ein therapeutischer Nutzen im Vergleich zu alternativen Therapien immer dann, wenn das Überleben oder wenn klinische Parameter des Patienten verbessert sind oder ganz allgemein die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit eines Arzneimittels besser bzw. die Nebenwirkungsrate niedriger ist, insbesondere wenn weniger Komplikationen auftreten. Zudem kann es einen Nutzen für eine bestimmte Gruppe von Patienten geben.

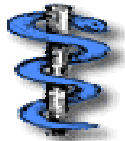
Nach den Arzneimittel-Richtlinien (AMR 2005) besteht ein therapeutischer Nutzen in einem verbesserten Wirksamkeits- / Risikoprofil, einer Nutzen-Risiko-Abwägung mit günstigem Ergebnis bezüglich pharmakologischer Vorteile (z.B. Darreichungsform), innovativen Eigenschaften (z.B. neues Wirkprinzip) oder anderer Merkmale (z.B. Geschmack, Compliance).

EU-Pharmakovigilanz

Die kontinuierliche Nutzen-Risiko-Abwägung für Arzneimittel vor und nach der Zulassung ist bereits durch die EU-Regularien vorgegeben und wurde 2005 in das neue AMG übernommen.

Auf die Nutzen-Risiko-Abwägung nehmen folgende EU-Regularien Bezug:

- Die „Rules Governing Medicinal Products in the European Union“ (EUDRALEX) fasst in der Notice to Applicant (NtA) in Volume 9 bzw. 9a (derzeit in Überarbeitung) „Pharmacovigilance – Medicinal Products for Human and Veterinary use“ alle entsprechenden Belange zusammen (im Internet unter <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/index.htm> verfügbar).
- Die EU-Richtlinie 2001/83/EG (6. Nov. 2001) des Europäischen Parlaments und des Rates „Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel“ nimmt auf die Pharmakovigilanz Bezug in Artikel 8 (3) ia, Titel IX „Pharmakovigilanz“ und Titel XI „Überwachung und Sanktionen“.
- Die EU-GCP-Richtlinie 2001/20/EG (April 2001) legt mit der „Detailed Guidance for the Adverse Reaction Reports“ (ENTR/CT 3) die Vorgehensweisen bei Nebenwirkungsmeldungen aus klinischen Prüfungen vor.
- Die „Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use“ (EMA/CHMP/96268/2005, Draft vom 14 Nov. 2005) beschreibt das Risiko-Management-System (RMS) und die Anforderungen des EU-Risiko-Management-Plans (EU-RMP). Auch diese Guideline wird in Volume 9a der NtA integriert. Sie geht u.a.



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

ein auf die Sicherheitsspezifikationen, den Pharmakovigilanz-Plan und ggf. die notwendigen Aktivitäten zur Risikominimierung. Die Annexe machen Vorgaben für Studiendesigns zur Arzneimittelsicherheit, zu den Methoden zur Risikominimierung und schließen mit einem Template zum EU-Risiko-Management-Plan. Als die vier wichtigsten Stufen des Risikomanagements werden herausgestellt: 1. die Risikoerkennung, 2. die Risikobewertung, 3. die Risikominimierung und 4. die Risikokommunikation.

- Die „Guideline on the monitoring of compliance with pharmacovigilance regulatory obligations and pharmacovigilance inspections“ (Draft vom Feb. 2006) wird das Pharmakovigilanz-System (PS) sowie seine Überwachung übersichtlich zusammenfassen.

Das PS ist firmenspezifisch und nicht produktspezifisch. Es wird in der „Guideline on the monitoring of compliance with pharmacovigilance regulatory obligations and pharmacovigilance inspections“ dargestellt und enthält u.a. den Pharmacovigilance Quality Plan, die Pharmacovigilance Databases, das System zur Nebenwirkungssammlung und das Nebenwirkungsberichtssystem (inklusive den entsprechenden Standard Operating Procedures (SOPs)).

Das PS unterscheidet sich vom RMS. Während das PS die Prävention zum Ziel hat, regelt das RMS das Vorgehen, wenn ein Ereignis eingetreten ist. Das RMS dient zur Nebenwirkungs-Identifizierung und -Charakterisierung und stellt die Verfahren zur Risikominimierung dar.

Der RMP setzt sich aus zwei Teilen zusammen. Teil I enthält die Sicherheitsspezifikationen und den Pharmakovigilanz-Plan, Teil II beschreibt, wie die Notwendigkeit von Risikominimierungsaktivitäten festzulegen ist und wann diese notwendig werden. Der RMP ist gewissermaßen spiegelbildlich zum Pharmakovigilanz-Plan gestaltet.

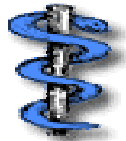
Zusammenfassung der EU-Regularien zur Pharmakovigilanz:

Das Pharmakovigilanz-System (PS) ist nicht mit dem Risiko-Management-System (RMS) gleichzusetzen. Das PS dient der Risikoprävention und das RMS tritt in Kraft, wenn ein Risiko bereits evident ist. Entsprechendes trifft für das Pharmakovigilanz-System und den Pharmakovigilanz-Plan zu. Das Risiko-Management-System ist hingegen weitgehend deckungsgleich mit dem EU Risk Management Plan, dessen einer Teil der Risk Minimisation Plan ist.

Regularien zur Pharmakovigilanz in Deutschland • Mit der 12. AMG-Novelle wurden Änderungen zur Meldung von unerwünschten Ereignissen / Nebenwirkungen getroffen und die Jahresberichte (Periodic Safety Update Reports – PSUR) eingeführt. Auch die Pharmakovigilanz-Inspektionen wurden im AMG installiert und die Vorgaben zur Übermittlung und Aufbewahrung von Daten dargestellt. Mit der 14. AMG-Novelle wurden die deutschen Pharmakovigilanz-Regularien an das neue EU-Recht (s.o.) angepasst und werden wohl in absehbarer Zeit nochmals ergänzt.

Pharmakovigilanz-Regularien finden sich in verschiedenen Dokumenten:

- Arzneimittelgesetz (Konsolidierte Fassung: BGBl Jg. 2005 Teil I Nr. 73, S. 3394 - 3469 vom 15. 12. 2005)
 - § 4 Abs. 24: Nutzen-Risiko-Verhältnis
 - § 22 Abs. 2: Neue Anforderungen an die Zulassung (PS und ggf. RMS)
 - § 29 Abs. 1a: Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnis
 - § 63: Stufenplanverfahren
 - § 63a: Stufenplanbeauftragter (europäischer)
 - § 63b: Dokumentation- und Meldepflichten
 - § 63b Abs. 5: Pharmakovigilanz-Inspektionen



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

- § 64: Durchführung der Überwachung
- Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Stufenplan (Bundesanzeiger vom Feb. 2005)
- Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer und Arzneimittel- und Wirkstoffhersteller (Pharmabetriebsverordnung – PharmBetrV) § 14 – BMG-Entwurf vom 30.12.2005
- 4. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmisbrauch (Bundesanzeiger vom 28.05.2005, S. 8029, Beilage).

Definitionen

Nebenwirkung und unerwünschtes Ereignis • Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch (§ 4 AMG): Nebenwirkung, schwerwiegende Nebenwirkung, unerwartete Nebenwirkung, als Folge von Wechselwirkungen auftretende Nebenwirkungen. In klinischen Prüfungen (§ 3, Abs. 6 – 9 GCP-V): Unerwünschtes Ereignis (UE), Nebenwirkungen (NW), schwerwiegendes UE bzw. schwerwiegende NW, unerwartetes UE bzw. unerwartete NW.

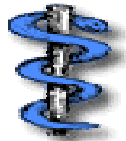
Nutzen-Risiko-Verhältnis • (§ 4 Abs. 27 AMG): „Ein mit der Anwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko ist a) jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder öffentliche Gesundheit, bei zur Anwendung bei Tieren bestimmten Arzneimitteln für die Gesundheit von Mensch oder Tier, b) jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt“. Und in § 4 Abs. 28 AMG: „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“.

Gegebenheiten, die eine Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnis erforderlich machen:

- Einzelfallberichten von bekannten schwerwiegenden Nebenwirkungen mit unerwartetem Ausgang
- Klinisch relevant bewertete Erhöhung der Häufigkeit erwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen
- Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen (SUSAR – Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) 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 könnten.

Wissenschaftliche Bewertung • Zur Nutzen-Risiko-Analyse sind in jedem Einzelfall folgende Sachverhalte zu berücksichtigen: die Beurteilung des Kausalzusammenhangs, handelt es sich um eine erwartete oder unerwartete Nebenwirkung, lag ein bestimmungsgemäßer Gebrauch bzw. Therapietreue (Compliance) vor, wie ist das Risiko in Relation zur Krankheit bzw. zur „Nicht“-Therapie zu bewerten, wie ist die wissenschaftliche Erkenntnislage bzw. hat sich diese geändert, welche Maßnahmen sind erforderlich.

Anzeigepflicht • Bei Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses besteht nach §29 Abs. 1 a AMG immer eine Anzeigepflicht, ebenso wie bei neuen Informationen über die Bewertung. Auf Verlangen der Behörde muss jederzeit der Nachweis des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses erbracht werden. Alle neuen Informationen, welche die Nutzen- und die Risiko-Bewertung beeinflussen könnten, sind der zuständigen Behörde unaufgefordert zuzustellen.



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Nutzen-Risiko-Verhältnis im Rahmen von klinischen Prüfungen

Nach §40 Abs. 1 Satz 2 AMG darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels 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. Nach § 40 (1) 7 AMG ist jeder Prüfer durch den für pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler über Ergebnisse und voraussichtliche Risiken zu informieren.

Anforderungen an die Zulassung (§ 22 AMG) • Zusammen mit den Antragsunterlagen zur Zulassung eines Arzneimittels müssen eine detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems und ggf. des Risikomanagementsystems eingereicht und eine für die Pharmakovigilanz verantwortliche Person genannt werden.

Stufenplanbeauftragter • Mit § 63a AMG wurde in Deutschland der europäische Stufenplanbeauftragte installiert, der u.a. sicherzustellen hat, dass auf Verlangen der zuständigen Bundesoberbehörde weitere Informationen für die Beurteilung des Nutzen-Risikoverhältnisses eines Arzneimittels, einschließlich eigener Bewertungen unverzüglich und vollständig übermittelt werden.

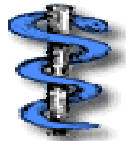
Pharmakovigilanz-Inspektionen • Nach § 63b Absatz 5a AMG kann die zuständige Bundesoberbehörde in Betrieben und Einrichtungen, die Arzneimittel herstellen oder in den Verkehr bringen oder klinisch prüfen, die Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken und die Koordinierung notwendiger Maßnahmen überprüfen.

Überwachung • Im elften Abschnitt AMG „Überwachung“ wird in § 64 (3) festgelegt, dass die zuständige Behörde sich davon zu überzeugen hat, dass die Vorschriften beachtet werden. Das betrifft auch die regelmäßig aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln, die auch eine wissenschaftliche Beurteilung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Arzneimittels beinhalten müssen.

In der 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen, im Entwurf der BfArM-Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von 2005, wird unter Punkt 6. im Dossier zum Prüfpräparat (IMPD – Investigational Medicinal Product Dossier) explizit eine zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung gefordert.

Die Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchsetzung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV) nach § 64 AMG (März 2006) wendet sich an die Behörden und ist vom pharmazeutischen Unternehmer zu berücksichtigen. Die AMGVwV findet Anwendung zur Überwachung von Betrieben und Einrichtungen, die Stoffe zur Arzneimittelherstellung herstellen, prüfen, lagern, verpacken und in den Verkehr bringen. Ferner findet sie Anwendung zur Überwachung der klinischen Prüfung und zur Durchführung von Inspektionen nach der GCP-Verordnung (Good Clinical Practice; GCP-V).

Im Entwurf der Verordnung zur Ablösung der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) vom 30.12. 2005 wird im dritten Abschnitt unter § 21 „Beanstandungen und Rückruf“ unter (2) die Aufgaben des Stufenplanbeauftragten erweitert: „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.“ Und unter (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“.



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

nach § 22 Abs. 2 Nr. 5 AMG (BfArM-Entwurf vom Nov. 2005). Diese Bekanntmachung enthält u.v.a.

Die Mindestanforderungen an ein Pharmakovigilanz-System sind in § 22 Abs. 2 Nr. 5 AMG (BfArM-Entwurf vom Nov. 2005) unter Pharmakovigilanz-System / Risikomanagement-System erläutert. Zu den Pflichten des Pharmazeutischen Unternehmers (PU) gehört die Benennung der qualifizierten Person für die Pharmakovigilanz bzw. des Stufenplanbeauftragten. Diese Person muss seinen Sitz in der EU/EWR haben und ständig erreichbar; sie ist für die ständige Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles der Arzneimittel zuständig sowie für die Meldung von allen neuen Informationen, die die Beurteilung des Nutzens und der Risiken von Arzneimitteln beeinflussen könnten. Auch werden an dieser Stelle im AMG Vorgaben zum Risikomanagement gemacht wie der 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). Weitere Anforderungen an das Pharmakovigilanz-System sind die Beantwortung von Anfragen der Behörden, die Einhaltung von CHMP-Vereinbarungen (zentrale Zulassung) und des Risiko-Management-Systems nach dem EU-RMP (inkl. Risk Management Classification).

Dr. med. H.-J. Hutt, Direktor Scientific & Public Affairs der Sanofi Pasteur MSD GmbH, bot bei der 45. Sitzung des DGPharMed Arbeitskreises in München einen Überblick zur Bewertung von Nutzen und Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels auf internationaler und nationaler ebene unter besonderer Berücksichtigung der Nutzenbewertungen durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Inhalte seiner Ausführungen entsprechen im Wesentlichen den Inhalten der zum gleichen Thema in der DGPharMed NEWS Nr. 02/2006 publizierten Beiträgen (Seite 9-26), weshalb hier auf eine Vertiefung verzichtet wird.