

Qualitative und kooperative Anforderungen an ein Pharmakovigilanz-System eines pharmazeutischen Unternehmens

Anregungen für die firmeninterne Bewältigung der Qualitätsaspekte bei Implementierung eines Pharmakovigilanz-Systems

Dr. Jolanta Rosenberger^a und Prof. Dr. Marion Schaefer^b

Clinical Safety & Pharmacovigilance Novartis Generics, Kundl (Austria)^a,
und Humboldt-Universität zu Berlin, Institut für Pharmazie, Berlin^b

Nach Einführung der Good Clinical Practice (GCP; CPMP/ICH/135/95; „Note for Guidance on Good Clinical Practice“), die seit mehreren Jahren von den verantwortlichen nationalen Behörden der EU-Staaten durch Audit-Aktivitäten überprüft wird, erweitern sich die Audit-Aktivitäten nunmehr auch auf das Pharmakovigilanz-System. Diese zusätzlichen Audit-Aktivitäten sollen überprüfen, ob und wie der Zulassungsinhaber Pharmakovigilanz-Richtlinien anwendet, wodurch die Bedeutung der Arzneimittelsicherheit in der Arzneimittelherstellung weiter gestärkt wird. Die Umsetzung der rechtlichen Verpflichtung in die nationale Gesetzgebung der EU-Länder soll in den kommenden Legislaturperioden erfolgen. Das „Position Paper on Compliance with Pharmacovigilance Regulatory Obligations (CPMP/PhVWP/1618/01)“, welches durch das Committee for Proprietary Medicinal Products bestätigt wurde und im

Januar 2002 in Kraft getreten ist, beschreibt auch die Rahmenbedingungen, unter denen die Behörden-Audits von Pharmakovigilanz in den EU-Ländern durchgeführt werden sollen.

Seit mehreren Jahren ist jedes pharmazeutische Unternehmen, das über eine autorisierte Zulassung verfügt, verpflichtet, ein Pharmakovigilanz-System zu etablieren, wobei für die forschende Industrie die gleichen Systemanforderungen gestellt werden, wie bei den Generika-Herstellern. Im folgenden sollen deshalb die einzelnen Bausteine eines Pharmakovigilanz-Systems dargestellt und ein Überblick über die Granderfordernisse gegeben werden, die bei einer erfolgreichen Implementierung berücksichtigt werden müssen. Zudem werden Anregungen für die firmeninterne Bewältigung der sich daraus ergebenden Qualitätsaspekte diskutiert, ohne daß dabei ein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben wird.

Gesetzliche Grundlagen

Die Anforderungen, die durch den Zulassungsinhaber zu erfüllen sind, wurden in den Pharmacovigilance Guidelines präzisiert. Nach dem Prinzip der Eigenverantwortung des pharmazeutischen Unternehmens ist der Zulassungsinhaber (Marketing Authorisation Holder) nach den europäischen Richtlinien verpflichtet, ein zuverlässiges und sicheres Pharmakovigilanz-System aufzubauen. Dieses System sollte durch ein aktives, systematisches und kontinuierliches Monitoring der Arzneimittelsicherheit gewährleisten, daß alle potentiellen Nebenwirkungen rechtzeitig bzw. so schnell wie möglich erkannt und die entsprechenden arzneimittelbezogenen Maßnahmen zeitgerecht initiiert und durchgeführt werden¹⁾.

¹⁾ CPMP/PhVWP/108/99, Notice to Marketing Authorisation Holders – Pharmacovigilance-Guidelines; verabschiedet durch CPMP im Januar 1999 und kürzlich im Band 9 (Pharmakovigilanz) der Zusammenstellung des EU-Pharmarechtes publiziert.

**Dr. Jolanta Rosenberger**

ist Doktor der Humanmedizin, Fachwirtin im Sozial- und Gesundheitswesen und arbeitete seit 1996 in der klinischen Forschung in verschiedenen Funktionen. 1999 wechselte sie in die Abteilung der Qualitätssicherung. 2001 wurde sie Leiterin der Abteilung Clinical Safety & Pharmacovigilance. Derzeit ist sie für die weltweite Organisation der Arzneimittelsicherheit von Novartis Generics verantwortlich. Dr. Rosenberger war Teilnehmerin des postgraduellen Ergänzungsstudiums Consumer Health Care der Humboldt-Universität.

**Prof. Dr. Marion Schaefer**

habilitierte sich nach dem Studium der Pharmazie und anschließender Promotion (an der Martin-Luther-Universität in Halle) 1984 an der Humboldt-Universität zu Berlin, wo sie 1985 als Dozentin für das Fach „Organisation und Ökonomie des Arzneimittelwesens“ (seit 1988 „Sozialpharmazie“) berufen wurde. Studienaufenthalte führten sie 1991 in die USA und 1992 in die Niederlande. Seit 1992 ist sie Adjunct Assistant Professor der University of Illinois in Chicago. 1990 übernahm Prof. Schaefer den Vorsitz der Fachgruppe Allgemeinpharmazie in der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft und gründete 1996 die Arbeitsgemeinschaft Arzneimittel-epidemiologie in der DPhG. 1992 wurde sie zum Mitglied des Executive Committee der Section for Administrative Pharmacists in der Internationalen Pharmazeutischen Gesellschaft und 1998 zu deren Sekretärin gewählt. Seit 1998 ist sie Gastprofessorin für Arzneimittel-epidemiologie/Sozialpharmazie an der Humboldt-Universität und hat in dieser Eigenschaft mehrere Studien zur pharmazeutischen Betreuung in verschiedenen Bundesländern geleitet und maßgeblich an der Entwicklung der methodischen Grundlagen mitgewirkt. Im März 2001 hat sie den ergänzenden Weiterbildungsstudiengang „Consumer Health Care“ an der Humboldt-Universität zu Berlin initiiert, mit dem sie im Oktober 2002 an das Institut für Klinische Pharmakologie der Medizinischen Fakultät/Charité wechselte.

Die oben angeführten Pharmacovigilance Guidelines beziehen sich auf die Postmarketing-Phase, auf die Meldepflicht in besonderen Situationen zwischen Antragstellung und Erteilung der Zulassung, auf Schwangerschaftsberichte, während denen ein ungeborenes Kind einem Arzneimittel des Zulassungsinhabers ausgesetzt war sowie auf den Bereich der Postmarketing-Studien. Um die entsprechende Compliance mit den Pharmacovigilance Guidelines zu überprüfen, sind die zuständigen EU-Behörden dazu ermächtigt, entsprechende Behörden-Audits durchzuführen, in denen die Einhaltung von Pharmakovigilanz-Richtlinien evaluiert und somit die Funktionalität des Systems verifiziert wird. Die Maßnahmen, die nationale Behörden bei entsprechenden Verstößen ergreifen können, sollen in den nächsten Legislaturperioden durch die jeweiligen nationalen Gesetze geregelt werden und können nach dem „Position Paper on Compliance with Pharmacovigilance Regulatory Obligations“ von einer Verwarnung, der Bekanntgabe des Namens des Zulassungsinhabers in der Öffentlichkeit bis zum Strafbescheid reichen. Darüber hinaus sind die Zulassungsbehörden verpflichtet, miteinander zu kooperieren und Informationen über eine fehlende Compliance der Zulassungsinhaber auszutauschen.

Das genannte Position Paper beschreibt auch die Rahmenbedingungen, unter denen Behörden-Audits durchgeführt werden sollten. Generell gilt, daß die Inspektionen des Pharmakovigilanz-Systems nach einem Zufallsprinzip erfolgen, zusätzlich aber auch bei einem Verdacht auf Non-Compliance initiiert werden können. Nach erfolgter Inspektion wird dem Zulassungsinhaber ein Inspektionsbericht zur Verfügung gestellt. Bei Vorliegen von Mängeln ist der Zulassungsinhaber verpflichtet, einen Vorschlag für die geplanten Korrekturmaßnahmen zu unterbreiten. Eine erneute Inspektion kann die Wirksamkeit der eingeleiteten Maßnahmen überprüfen.

Als schwerwiegende Non-Compliance kann z. B. eine vorsätzliche Non-Compliance oder eine Unterlassung der Implementierung von Korrekturmaßnahmen gewertet werden.

Integrative Bestandteile eines Pharmakovigilanz-Systems

Die integrativen Bestandteile eines Pharmakovigilanz-Systems können in folgende Bereiche aufgeteilt werden:

- Pharmakovigilanz - Verantwortliche(r)/Stufenplanbeauftragte(r)
- Firmeninternes Meldesystem
- Pharmakovigilanz-Vereinbarungen mit Kooperationspartner
- Meldung von Nebenwirkungen/ Zentrale Erfassung
- Elektronische Übermittlung von Einzelfällen
- Systematische Literaturrecherche
- Periodische Datenauswertung und Maßnahmenplan/Periodic Safety Update Reports (PSURs)

Nachstehend werden die einzelnen Bausteine des Pharmakovigilanz-Systems detailliert erläutert.

Pharmakovigilanz-Verantwortliche(r)/Stufenplanbeauftragte(r)

Nach den Pharmacovigilance Guidelines ist jeder Zulassungsinhaber verpflichtet, mindestens eine Person präsent zu haben, die kontinuierlich für Fragen der Arzneimittelsicherheit zur Verfügung steht, eine 24-Stunden-Erreichbarkeit ist somit geboten. Bei Unternehmen, die Produkte auf den Markt bringen, die bereits ein etabliertes Nutzen-Risiko-Profil haben, kann die Art der 24-Stunden-Erreichbarkeit jedoch auf das Risikopotential des Produktportfolios abgestimmt sein (Telefon, Pager). Der Pharmakovigilanz-Verantwortliche muß den zuständigen Behörden, aber auch allen Mitarbeitern der Firma namentlich mitgeteilt werden. Es ist zu berücksichtigen, daß diese Person nach den EU-Empfehlungen medizinisch qualifiziert sein oder einen

permanenten Zugang zu einem medizinischen Experten haben sollte.

Der /Die Stufenplanbeauftragte(r) muß in allen wichtigen Fällen, die eine Gefährdung der Arzneimittelsicherheit bedeuten können, das Management informieren, damit notwendige Entscheidungen zeitgerecht getroffen werden. Empfehlenswert ist es, ein spezielles Gremium zu bilden, in das sowohl die Entscheidungsträger als auch die Personen, die für die Umsetzung der beschlossenen Maßnahmen verantwortlich sind, einbezogen werden. Sämtliche Vorgänge sollen schriftlich durch einen Schriftführer protokolliert werden^{2,3}.

Die organisatorische Eingliederung der Arzneimittelsicherheit ist nicht regulatorisch determiniert. Besonders in kleinen Firmen stellt sich deshalb die Frage nach der effektivsten Eingliederung in das betriebliche Organigramm, möglichst unter Beibehaltung von Synergieeffekten mit anderen Abteilungen. Eine organisatorische Eingliederung der Arzneimittelsicherheit in die klinische Forschung scheint vorteilhaft zu sein, insbesondere wenn diese über ein GCP-Know-how verfügt. Dieses Wissen kann bei der Etablierung der Postmarketing-/Pharmakovigilanz hilfreich sein. Darüber hinaus ist eine Eingliederung in die Zulassungsabteilung wegen der notwendigen Kooperation bei der Erstellung von periodischen Berichten zur Arzneimittelsicherheit und der Zusammenarbeit im Rahmen von Aktualisierungen der Fachinformation überlegenswert. Eine andere Möglichkeit wäre eine Integration in die GMP-Qualitätssicherung. In diesem Fall könnte die Schnittstelle für Qualitätsreklamationen besser berücksichtigt werden. Darüber hinaus sollte die Arzneimittelsicherheit grundsätzlich in das firmeninterne Risiko-Management eingebunden werden.

Die im Rahmen der Pharmakovigilanz zu erbringenden Audit-Aktivitäten sollen qualitätsgesichert sein und des weiteren sollte auch ein interner Auditplan vorliegen.

Bei der Auswahl von den Auditoren, die aus dem GCP-Bereich kommen, soll auf das Vorhandensein von entsprechenden fachspezifischen Qualifikationen im Pharmakovigilanz-Bereich geachtet werden. Ein wichtiger Aspekt der Qualitätssicherung auch in diesem Bereich ist, reguläre Qualitätskontrollen im Voraus zu planen⁴.

Firmeninternes Meldesystem

Ein firmeninternes Meldesystem sollte alle Abteilungen involvieren, die potentiell mit der Meldung von Nebenwirkungen in Berührung kommen könnten. Das sind in erster Linie: Außendienst, Produktmanagement, medizinisch-wissenschaftlicher Dienst, klinische Forschung, Rechtsabteilung, Zulassung, Qualitätssicherung sowie Portier/Telefonzentrale.

Alle Mitarbeiter, die aufgrund ihres Arbeitsspektrums mit der Bearbeitung oder Meldung von Nebenwirkungen in Berührung kommen könnten, sollten über die firmeninterne Vorgangsweise informiert werden. Eine Schulungsdokumentation in Form von Informationsmaterial oder Präsentationen mit Teilnehmerlisten dokumentiert die Durchführung der entsprechenden Schulungsmaßnahmen. In diesem Zusammenhang kann auch die Homepage im Firmen-Intranet als hilfreich angesehen werden, in der alle Mitarbeiter des Unternehmens über die Arzneimittelsicherheit und Pharmakovigilanz, die zuständigen Kontaktpersonen sowie über Formulare zur Erfassung von Nebenwirkungsmeldungen informiert werden.

² EU-Richtlinie 2001/83/EG; Artikel 103.

³ Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH), Pharmakovigilanz in der Europäischen Union – Leitfaden europäischer Bestimmungen zur Arzneimittelsicherheit; S. 17–21; 1. Aufl. (1999).

⁴ J. Sayers, D. Self, A Quality Management System for Pharmacovigilance Activities; Drug Information Journal, Vol. 3, S. 239–243 (2000).

Wenn ein Pharmakovigilanz-System mehrere Länder umfaßt, ist es vorteilhaft, eine zentrale Stelle für die Datenerfassung einzurichten, um bestehende Synergien zu nutzen. Besteht eine solche zentrale Pharmakovigilanz-Abteilung, sind Definition und Zeitplan für die Reportingstruktur notwendig. Im Postmarketing-Bereich hat sich international die 15-Tage-Timeline durchgesetzt. Um sie einzuhalten, kann folgende Einteilung vorgenommen werden: Fünf Tage für das Reporting von der Länderorganisation an die Zentrale, die zentrale Pharmakovigilanz hat weitere fünf Tage Zeit für die Fallbearbeitung (diese leitet anschließend den Fall wieder an die Länderorganisation zurück), und die Länderorganisation hat wiederum fünf Tage Zeit, um die Meldung an die Behörde zu verschicken. Darüber hinaus sollte die Fallbearbeitung nach Priorität gestaffelt werden, da kritische Nebenwirkungsmeldungen ein bevorzugtes Processing benötigen.

Eine weitere sehr wichtige Kooperation stellt der Datenaustausch zwischen der Reklamationsdatenbank (Quality Complaints) und der Arzneimittelsicherheit dar. Bei einem Audit ist zu erwarten, daß die Funktionsfähigkeit dieser Schnittstelle überprüft wird. Die technischen Reklamationen, die mit einer Nebenwirkungsmeldung einhergehen, sollen zur Evaluation an die Pharmakovigilanz-verantwortliche Person weitergeleitet werden, aber auch „vice versa“ sollte bei der Evaluation von Nebenwirkungsmeldungen systematisch an einen möglichen technischen Mangel gedacht werden.

Bei Vorliegen von Postmarketing-Studien und Anwendungsbeobachtungen sollte die Kooperation mit der klinischen Forschung ebenfalls aufgebaut werden. Alle schwerwiegenden Fälle von Nebenwirkungsmeldungen aus den oben genannten Quellen sollten auch in der Pharmakovigilanz-Datenbank erfaßt werden.

Pharmakovigilanz-Vereinbarungen mit Kooperationspartner

Wie unter „Gesetzliche Grundlagen“ beschrieben wurde, ist der Zulassungsinhaber nach den EU-Pharmacovigilance Guidelines die Instanz, die die Verantwortung für ein adäquates Pharmakovigilanz-System trägt. Aus diesem Grund besteht für den Zulassungsinhaber eine übergreifende Verpflichtung zur Regelung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten zwischen den Vertragspartnern, wie Abschnitt 1.1.1 der Pharmacovigilance Guidelines beschreibt: *„When marketing authorisation holders are involved in relationships including those that are contractual, arrangements for meeting pharmacovigilance obligations should be clearly specified in writing to the competent authority at the time the authorisation is granted, and subsequently when any changes to the arrangements are proposed“*. Die Vertragsgestaltung ist regulatorisch nicht näher definiert. Da jedoch Hersteller, Verpacker und vor allem Distributor beim Co-Marketing jeweils als eine mögliche Quelle des Eingangs von Nebenwirkungsmeldungen betrachtet werden können, erscheint es zwingend notwendig, diese Partner mittels eines Vertrages zu verpflichten, die Nebenwirkungsmeldungen rasch an den Zulassungsinhaber weiterzuleiten. In diesem Fall muß eine klare Regelung in schriftlicher Form getroffen werden, innerhalb welcher Zeit die Nebenwirkungsmeldungen an die zuständige Stelle des Zulassungsinhabers weitergeleitet werden sollen.

Eine besondere Situation aus produkthaftungsrechtlicher Sicht ist dann gegeben, wenn ein Hersteller das pharmazeutische Produkt an ein anderes Unternehmen liefert. Der Hersteller sowie das pharmazeutische Unternehmen, welches das Produkt unter eigenem Namen vermarktet, müssen sich gegenseitig über alle sicherheitsrelevanten Vorkommnisse informieren, da durch Einleitung entspre-

chender Gegenmaßnahmen ein zusätzlicher Schaden bei Patienten verhindert werden kann⁵⁾. Dies ergibt sich schon allein aus ethischen Gesichtspunkten. Leitet der Hersteller oder der Zulassungsinhaber, der dieses Produkt vermarktet, nicht die notwendigen Schritte ein, kann es zu weiteren unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Zusätzlich wären beide Marktpartner diesfalls sehr schnell dem Vorwurf der groben Fahrlässigkeit ausgesetzt, weil sie eben nicht alle notwendigen Maßnahmen getroffen hätten, um den Schaden zu vermeiden, wobei eine Nichtreaktion unmittelbar erhebliche rechtliche Bedeutung erlangen kann.

Meldung von Nebenwirkungen / Zentrale Erfassung

Die Meldung von Nebenwirkungen sollte bei jedem Zulassungsinhaber an einer zentralen Stelle erfaßt, bewertet und wenn notwendig an die entsprechende Behörde weitergeleitet werden. Folgende Aktivitäten des zentralen Pharmakovigilanz-Systems können dabei unterschieden werden:

- Registrierung des Falls und Bestimmung der Priorität.
- Beurteilung, ob es sich um einen schwerwiegenden/nicht schwerwiegenden sowie zu erwartenden oder nicht zu erwartenden Fall handelt.
- Medizinische Evaluation, Beurteilung der Kausalität sowie Kodierung der gemeldeten Reaktionen. Seit Januar 2003 wird die Kodierung nach dem „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA) regulatorisch gefordert.
- Vorbereitung von Follow-ups, inkl. Abklärung der vorliegenden Inkonsistenzen;

⁵⁾ Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG), § 84 AMG Gefährdungshaftung.

- Vorbereitung von Fallbeschreibungen aufgrund der vorliegenden Source-Dokumentation.
- Vorbereitung eines Kommentars des Zulassungsinhabers.
- Verschickung des Falles an die entsprechenden Behörden innerhalb des geforderten Zeitlimits.
- Archivierung^{6, 7)}.

Um eine Nichteinhaltung der behördlichen Auflagen zu vermeiden, ist die Nutzung von Performance Measurement-Instrumenten empfehlenswert, die ein systematisches oder stichprobenartiges Monitoring der Meldungen (inhaltsbezogene Key Performance Indicators) und eine ständige Überprüfung der entsprechenden Zeitintervalle für die Weiterleitung/Einreichung der Fälle an die Behörden (zeitbezogene Key Performance Indicators) beinhaltet. Mit einem inhaltsbezogenen Key Performance Indicator können z. B. auch folgende Sachinhalte erfaßt werden: Einreichung von Reports mit mangelhafter Qualität wie z. B. Inkonsistenzen innerhalb des Reports und/oder mit der Source-Dokumentation, inadäquate oder fehlende Durchführung von Follow-ups, Fehlen relevanter Informationen, die nicht angefordert oder relevante Inkonsistenzen, die nicht angesprochen wurden.

Durch den zeitbezogenen Key Performance Indicator kann der Zeitrahmen vom Tag, an dem die Meldung der Nebenwirkung bei der ersten Kontaktperson im Unternehmen eingegangen ist (Tag 0), über den Tag des Eingangs der Meldung in die für die Pharmakovigilanz zuständige Abteilung (Tag X) bis zum

Tag, an dem ein Bericht an die Behörde weitergeleitet worden ist (Tag Y), erfaßt werden. Alle diese Vorgänge sollten insgesamt nicht mehr als 15 Tage in Anspruch nehmen, um den regulatorischen Anforderungen im Postmarketing-Pharmakovigilanz-Bereich zu entsprechen. Ergeben sich dennoch Abweichungen, sollte eine Ursachenforschung durchgeführt und entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, um künftig die Compliance bezüglich der geforderten Timelines einzuhalten. Als Ausdruck einer Non-Compliance rangiert neben verspätetem Reporting auch ein fehlendes Reporting (z. B. fehlendes Einreichen von schwerwiegenden UAWs aus Studien, Registers, Postmarketing-Beobachtungen) sowie ein fehlerhaftes Reporting (z. B. wenn bei der elektronischen Übermittlung die E2B-Dateien nicht allen geforderten Spezifikationen entsprechen).

Elektronische Übermittlung von Einzelfällen

Ein weiterer Schritt, um den EU-Anforderungen gerecht zu werden, ist die elektronische Datenübertragung von Nebenwirkungsmeldungen. Nach derzeitigem Wissensstand verpflichtet die RL 2001/83 lediglich die Mitgliedstaaten im Innenverhältnis zur EMEA zur elektronischen Übermittlung von Nebenwirkungen. Diese Verpflichtung wurde jedoch noch nicht umfassend durchgesetzt. Außerhalb von zentralen Zulassungen kann jedoch nur der nationale Gesetzgeber die Unternehmen verpflichten elektro-

nisch zu melden. In manchen Ländern ist die EMEA-Forderung bereits in die nationale Legislatur implementiert worden (z. B. Norwegen, Österreich). Die EMEA hat ein Erfassungsformular herausgegeben, in dem die Zulassungsinhaber die Pläne und den Zeitraum für die Implementierung der elektronischen Übermittlung von Einzelfällen bekanntgeben⁸⁾.

Die weitere Vorgehensweise, die in diesem Bereich vorgesehen ist, ist die elektronische Datenübertragung von Nebenwirkungsmeldungen aus klinischen Studien (geforderter Implementierungstermin Mai 2004), sowie die elektronische Datenübertragung von Nebenwirkungsmeldungen aus dem Postmarketing-Bereich, retrospektiv ab dem 1. 1. 1995 (geforderter Implementierungstermin 31. 1. 2004)^{9, 10)}.

Für die elektronische Versendung von Einzelfällen gibt es zwei Übermittlungswege. Der eine ist die direkte On-line-Eingabe von Meldungen in ein „web-based tool“. Dieses wird in naher Zukunft von der EMEA kostenlos zur Verfügung gestellt. Die Realisierung wurde im März 2003 angekündigt, ab September 2003 soll auch eine Übermittlung aus dem Desktop möglich sein. Die zweite Möglichkeit ist eine elektronische Versendung der Meldung aus einer hausinternen Pharmakovigilanz-Datenbank an ESTRIGateway von EMEA. Außerdem sollten bei der elektronischen Versendung stets die technischen Spezifikationen nach E2B/M2 erfüllt werden^{11, 12)}. Bei beiden Varianten werden die Lizenzen für MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Affairs) benötigt. Bei der zweiten ist eine Pharmakovigilanz-Datenbank notwendig. Die erste Variante (On-line-Eingabe) eignet sich am besten für kleinere Pharmaunternehmen mit einem kleinen Volumen von Nebenwirkungsmeldungen (unter 50 Fälle pro Jahr). In diesem Fall müssen die Daten on-line bearbeitet werden (250 Eingabefelder stehen zur Verfügung). Darüber hinaus können sowohl bei einer Meldung über Web-Zugriff als auch

⁶⁾ R. A. P. Burt, FRCA, FRCPE, FACP, FFPM, Pharmacovigilance: Three suggestions for improving the quantity and quality of adverse event reports; *Drug Information Journal*, Vol. 34, S. 229–238 (2000).

⁷⁾ ICH-Guideline E2A, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.

⁸⁾ <http://www.eudravigilance.org/register-form.cyc>

⁹⁾ EMEA H/3137/01/FINAL, Note for Guidance on Regulatory Electronic Transmission of ICSRs.

¹⁰⁾ L. Nowell, A. Rawling, M. Bowden, Electronic SAE reporting – are the players ready? *The Regulatory Review* 5, S. 4–10, November 2002.

¹¹⁾ ICH M2, Recommendations on Electronic Transmission of ICSR Message Specification.

¹²⁾ ICH E2B, Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of ICSRs.

über Gateway die entsprechenden Angaben direkt an die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten weitergeleitet werden. Bei wesentlichen Eingabefehlern sollte ein Follow-up erfolgen, welches die zuvor gegebenen Informationen berichtigt. Zusätzlich sollte für die Archivierung der Berichte ein Konzept entwickelt werden. Hier sollte die EudraVigilance-Datenbank auch via Web-Zugriff ein Zurückladen der eingegebenen Daten ebenso ermöglichen wie deren Integration in die hauseigene Datenbank. Dabei ergibt sich aber das Problem, daß aus vielen Datenbanken zwar E2B-konform gesendet werden kann, aber leider keine Importfunktion für die Daten und Zustellbestätigungen vorhanden ist^{13, 14}.

Bei einer großen Anzahl von Fällen bietet eine moderne Pharmakovigilanz-Datenbank (kommerziell verfügbare beziehungsweise eigene Entwicklung), die E2B-Files zur elektronischen Versendung und line listings für PSURs generieren kann, aus Qualitätsgründen mehrere Vorteile. Nebenwirkungen, die einmal in die Datenbank eingegeben wurden, können in einem E2B-File an die verschiedenen Behörden, aber auch an alle Lizenzpartner gleichzeitig verschickt werden. Zusätzlich werden aus diesen Daten Auflistungen (line listings) generiert, die die entsprechenden Daten enthalten und zudem qualitätsidentisch sind. Somit ist eine Konsistenz der Daten, die in die Datenbank des Pharmaunternehmens eingegeben werden, mit den Daten, die an die Behörde elektronisch verschickt werden, sowie den Daten, die in den Auflistungen von periodischen Berichten präsentiert und ausgewertet werden, gegeben.

Voraussetzung dafür jedoch ist, daß die Pharmakovigilanz-Datenbank den geforderten technischen Spezifikationen für E2B/M2-Datei-Übertragung entspricht und nach den erforderlichen Richtlinien zu elektronischen Records validiert ist¹⁵. Ein Ziel der Validierung ist die verlust- und fälschungssichere Handhabung und Aufbewahrung

von Daten (Electronic Records) und die Verfolgbarkeit von Änderungen (Audit Trail) in diesen Records. Zusätzlich sollte die Empfangsbestätigung (Acknowledgement of receipt) von E2B-Dateien ebenfalls einer Computer-Validierung unterworfen werden. Darüber hinaus muß die elektronische Versendung von Meldungen bei Nebenwirkungen in einer Pilot-Phase mit den Behörden getestet werden¹⁶, um gegebenenfalls logistische Korrekturen vornehmen zu können.

Systematische Literaturrecherche

Die periodische Literaturrecherche kann als ein Teil der systematischen Identifizierung von Arzneimittelrisiken (Signal Detection) betrachtet werden. Jeder Zulassungsinhaber ist verpflichtet, eine solche kontinuierliche Literaturrecherche durchzuführen. Nach den Pharmacovigilance Guidelines sollte diese Recherche mindestens einmal wöchentlich stattfinden und die weltweit relevante Literatur sowie die entsprechenden Fachdatenbanken erfassen. Das Screening von sicherheitsrelevanten Informationen sollte dabei immer substanzbezogen durchgeführt werden¹⁷.

Im Gegensatz zu den Pharmacovigilance Guidelines lautet die Empfehlung der internationalen CIOMS-Gruppe, die Recherche einmal monatlich vorzunehmen¹⁸. Darüber hinaus nehmen weder die Empfehlung der Pharmacovigilance Guidelines noch die Empfehlung der CIOMS-Gruppe Rücksicht auf die spezifische Risikosituation des

Wirkstoffes. Nach einer allgemeinen Risiko-Management-Regel wäre vor allem bei Produkten, die ein etabliertes Arzneimittelprofil aufweisen, eine niedrigere Frequenz bei der Literaturrecherche gerechtfertigt, und bei innovativen Produkten, bei denen jederzeit neue Anwendungsrisiken bekannt werden können, eine engmaschige Sichtung der veröffentlichten Daten notwendig. Somit wäre eine Abweichung von der Guideline z. B. für gewisse generische Produkte mit einem gut etablierten Sicherheitsprofil denkbar. In diesem Zusammenhang sollte berücksichtigt werden, daß, wenn sich das Pharmaunternehmen dazu entscheidet, von der regulatorischen Empfehlung abzuweichen, eine fundierte Begründung vorliegen und diese in Schriftform dokumentiert werden sollte.

Bezüglich der zu nutzenden Quellen für eine kontinuierliche Literaturrecherche wurden durch die EU-Pharmacovigilance Guidelines folgende Empfehlungen ausgesprochen:

- *Relevante wissenschaftliche Zeitschriften:*

In diesem Bereich sind Erfahrungswerte ausschlaggebend. Eine gewisse Testphase wäre empfehlenswert, um die Entscheidung zu treffen, welche Zeitschriften relevante Informationen beinhalten.

- *Datenbank Medline:*

Diese elektronische Literaturdatenbank wird von der US-amerikanischen National Library of Medicine kostenlos bereitgestellt (Host in Deutschland ist das DIMDI)¹⁹. In dieser Datenbank

¹³ L. Nowell, A. Rawling, M. Bowden, Opening a gateway to e-reporting SAEs in Europe; Good Clinical Practice Journal. S. 9–13, Vol. 10, No. 2, February 2003.

¹⁴ Informationsveranstaltung von Pharmig, IGEPHA & Wirtschaftskammer Österreich, Mag. Dr. Sabine Brosch (EMA, UK), 3. Dezember 2002, Wien (Österreich).

¹⁵ 21 Code of Federal Regulations Part 11; „Electronic Records; Electronic Signatures“; 2002.

¹⁶ CPMP/PhVWP/2058/99, Pharmacovigilance Plan for the Implementation of the ICH E2B, M1 and M2 requirements.

¹⁷ B. Giesel, F. Klein, H. Dittberner et al., Zur Bewertung von Arzneimittelrisiken; Pharm. Ind. 64, Nr. 5, S. 428–435 (2002).

¹⁸ Report of CIOMS Working Group V, Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches; S. 39–50 (2001).

¹⁹ <http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html>

werden biomedizinische Zeitschriften vorrangig aus dem angloamerikanischen Raum aufgenommen und kategorisiert. Bei der Suche nach europäischen und nicht-englischsprachigen Veröffentlichungen empfiehlt sich eine zusätzliche Recherche in der europäischen Datenbank Embase²⁰.

- **Datenbank Embase (Synonym: Excerpta Medica database):** Europäische Datenbank für medizinische Literatur mit ca. 3600 internationalen Zeitschriften, die die amerikanische Medline-Datenbank sinnvoll ergänzt, da der Überlappungsgrad beider Datenbanken nur rund ein Drittel beträgt²¹.

Alle in der Literatur genannten substanzbezogenen Fälle sollten in die Signal Detection eingebunden werden. Zur Frage, ob alle weltweit publizierten substanzbezogenen Fälle bei Vorliegen der geforderten Kriterien an die zuständigen Behörden anzuzeigen sind, wurde in den Pharmacovigilance Guidelines keine explizite Empfehlung abgegeben, was wiederum einen Spielraum für Interpretationen offen läßt. Außerdem gibt es weder in der EU-Regulation 2309/93 noch in der EU-Directive 75/319/EEC²² konkrete Aussagen in bezug auf die Meldung von Literaturberichten. Eine mögliche Interpretationsweise wäre, daß jeder Zulassungsinhaber die veröffentlichten Fallberichte an die zuständige Behörde weiterleitet, wenn er nicht ausschließen kann, daß es sich um seine Produkte handelt (projektbezogenes Reporting). Eine weitere Auffassungsmöglichkeit wäre eine Weiterleitung von allen substanzbezogenen Fallberichten (substanzbezogenes Reporting), mit der Folge, daß die Behörde die Literaturfälle von generischen Produkten mehrfach erhalten würde. Im ersten Fall könnte die zuständige Behörde die Zahl der Duplikate reduzieren, im zweiten Fall hätte sie die Möglichkeit, die Compliance durch den Vergleich der Zahl der gemeldeten Literaturreports von verschiedenen Zulas-

sungsinhabern zu überprüfen. An dieser Stelle sollte auch erwähnt werden, daß die FDA draft Guideline – „Postmarketing Safety Reporting for Human Drugs and Biological Products Including Vaccines“ empfiehlt, zusätzlich eine substanzbezogene Meldung der Literaturberichte vorzunehmen: „*Reports of serious, unexpected adverse experiences described in the scientific literature should be submitted for products that have the same active moiety as a product marketed in the United States. This is true even if the excipient, dosage forms, strengths, routes of administration, and indications vary*“²³. Welche konkreten Empfehlungen in der kommenden Legislaturperiode bei den EU-Ländern Eingang finden werden, und ob die oben genannte FDA-Guideline auch in dieser Form finanziert ist, bleibt noch abzuwarten.

Periodische Datenauswertung und Maßnahmenplan/Periodic Safety Update Reports

Periodische Berichte über Sicherheit (Periodic Safety Update Reports), sog. PSURs, werden als ein Instrument gesehen, mit welchem die Sicherheitsprofile der Arzneimittel in regelmäßigen Abständen auf systematische Art und Weise analysiert werden können. Zudem können sicherheitsbezogene Maßnahmen vorgeschlagen und dokumentiert werden. Als Schlüsselaufgabe wird die Kommunikation von Veränderungen des Nutzen-Risiko-Profiles der Arzneimittel gesehen.

Die Zweckbestimmung eines PSURs besteht darin, auf der Basis von internen und weltweit publizierten Daten eine fundierte Risikoanalyse eines Wirkstoffes vorzunehmen. Da die Einzelfälle oft lückenhaft dokumentiert sind und nur selten eine valide Aussage zur Kausalität erlauben, ist eine Evaluation der kumulativen Daten unter Berücksichtigung der Expositionszahlen für die Aussagen über das Nutzen-Risiko-Profil des Arzneimittels von großer Bedeutung²⁴.

Ein PSUR präsentiert einen Überblick über den weltweiten Zulassungsstatus, eine Zusammenfassung der im Berichtszeitraum in den Zulassungsunterlagen aus Sicherheitsgründen vorgenommenen Änderungen, die Änderung von spezifischen Informationen über die Arzneimittelsicherheit, Angaben zur Patientenexposition, zusammenfassende Tabellen von Fallberichten, Bewertung von Einzelfällen, Studien sowie alle weitergehenden Informationen und endet mit der Gesamteinschätzung der Sicherheitslage sowie entsprechenden Schlussfolgerungen. In diesem Bericht, der generell für eine aktive Substanz vorbereitet wird, werden alle verfügbaren Daten analysiert (Spontanmeldungen, systematische Untersuchungen, Informationen aus dem Austausch zwischen Lizenzgeber/Lizenznehmer, epidemiologische Datenbanken oder Informationen aus Vergiftungszentralen sowie auch alle substanzbezogenen Literaturberichte)²⁵. Insbesondere für Generika-Unternehmen kann eine gemeinsame PSUR-Erstellung

²⁰ R. Kunz, G. Ollenschläger, H. Raspe et al., Lehrbuch, Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis; Deutscher Ärzte Verlag, S. 403 (2001).

²¹ R. Kunz, G. Ollenschläger, H. Raspe et al., Lehrbuch, Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis; Deutscher Ärzte Verlag, S. 397 (2001).

²² EU-Richtlinie 2000/38/EEC (now integrated in the Directive 2001/83/EEC).

²³ FDA, Draft Guidance for Industry, Postmarketing Safety Reporting for Human Drug and Biological Products Including Vaccines.

²⁴ ICH-Guideline E2C, Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Report for Marketed Drugs.

²⁵ E. Kroth, Praxisgerechte Ausgestaltung der Anforderungen des Periodic Safety Update Report; Pharm. Ind. **64**, Nr. 8, S. 724–726 (2002).

bei den verschiedenen Zulassungsinhabern ein Synergieeffekt beim Literatur-Screening sein. Die Voraussetzung dafür ist die Definition des gemeinsamen Company Core Data Sheet (CCDS) Documents, das die Kernaussagen der betroffenen Zulassungsinhaber zum Wirkstoff darstellt, nach dem eine gemeinsame Nebenwirkungsbeurteilung stattfinden kann.

Folgende Non-Compliance-Probleme können bei der Erstellung von PSURs auftreten und sollten durch ein firmeninternes Monitoring vermieden werden:

- Unterlassung der Einreichung oder Einreichung im nicht-korrekten Zeitraum
- Dokumentenformat, das nicht der Pharmacovigilance Guideline entspricht. Fehlende MedDRA-Kodierung
- Weglassen von sicherheitsrelevanten Zulassungsunterlagen
- Mangelhafte Dokumentation von Nebenwirkungsmeldungen oder unzureichende Zusammenstellung der Informationen, die erst eine ganzheitliche Beurteilung von Safety-Signalen erlauben
- Fehlende Kausalitätsbewertung des Zulassungsinhabers oder inadäquate Maßnahmen
- Fehlender Bezug zu einer Anfrage seitens der Behörde
- Einreichung von Reports, bei denen der Begleitbrief nicht die Unterschiede zwischen Company Core Data Sheet (CCDS) und der nationalen Fachinformation verdeutlicht

Fazit

Die erforderliche Implementierung eines Pharmakovigilanz-Systems durch den Zulassungsinhaber sowie seine Qualitätssicherung ist für die Funktionsfähigkeit des Systems unabdingbar und wird im Rahmen von Behörden-Audits überprüft. Darüber hinaus sollten im Falle der elektronischen Übermittlung von Nebenwirkungsmeldungen durch den Zulassungsinhaber die europäischen Behörden über einen kodierten und elektronischen Datensatz verfügen, welcher die Datenauswertung effizient gestalten kann.

Die Meldetätigkeit der entsprechenden Fachkreise (z. B. Ärzte, Apotheker) ist derzeit nicht qualitativ gesichert. Als Konsequenz daraus sind keine validen Daten, z. B. zur Meldehäufigkeit, verfügbar. In weiterer Folge ist nicht bekannt, welcher Prozentsatz von den aufgetretenen Verdachtsfällen an die Behörden und/oder Pharmaunternehmen durch die Fachkreise gemeldet wird. Entsprechende regulatorische Richtlinien und Schulungen wären in diesem Bereich notwendig und würden zu weiteren Verbesserungen des Pharmakovigilanz-Systems führen. Darüber hinaus könnte eine anonymisierte elektronische Erfassung und Verwaltung von relevanten Patientendaten in entsprechenden Datenbanken, vor allem in großen Krankenhäusern und Ärztenetzen, bei einer schnelleren Abklärung von identifizierten Safety-Signalen behilflich sein. Eine intensiviertere För-

derung der generellen Nutzung von Telematik-Lösungen sowie eine verstärkte Kooperation zwischen den Partnern im Gesundheitssystem, könnte zur weiteren Optimierung der Arzneimittelsicherheit führen.

Danksagung

Die Autoren möchten sich bei Dr. Elmar Kroth (Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)), Dr. Johannes Gerstenbauer (Head Legal Department, Biochemie GmbH, Kundl, Österreich) und Dr. Hanno Binder (Head of Quality Management & Recalls, Novartis Generics) für Anregungen und kritische Anmerkungen herzlich bedanken.

Der Artikel wurde als Projektarbeit im Rahmen des postgraduellen Ergänzungsstudiums Consumer Health Care der Humboldt-Universität, Berlin, erstellt (weitere Informationen: www.consumer-health-care.de).

Korrespondenz:

Dr. med. Jolanta Rosenberger,
Head Clinical Safety & Pharmacovigilance, Novartis Generics,
Biochemiestr. 10,
6250 Kundl (Österreich),
Fax +43 53 38 200 400
e-mail: jolanta.rosenberger@gx.novartis.com