

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 3 | September 2014

ARZNEIMITTEL IM BLICK	Medikamentös induzierte Pankreatitis – die Berliner Fall-Kontroll-Surveillance-Studie (FAKOS)	03
	Amygdalin – fehlende Wirksamkeit und schädliche Nebenwirkungen	07
	Fallberichte zum Auftreten einer Psoriasis bei Behandlung mit Tocilizumab (RoActemra®)	14
PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT	Klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln in Europa: Was ändert sich durch die Verordnung 24 (EU) Nr. 536/2014?	24
FORSCHUNG	Untersuchungen zu genregulatorischen Biomarkern für EGFR-Inhibitor-vermittelte Hautreaktionen	29
NEUES IN KÜRZE	Meldungen aus BfArM und PEI	34
AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN	Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	35

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln in der Anwendung beim Menschen. Es reguliert die klinische Prüfung, die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln sowie deren Sicherheit nach der Zulassung. Zu dem Verantwortungsbereich gehören ferner der Betäubungsmittel- und Grundstoffverkehr sowie die Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und die Erfassung und Bewertung von Risiken bei ihrer Anwendung.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen sowie von Allergenen und von anderen biomedizinischen Arzneimitteln für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung sowie die Bewertung der Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel.

ZIEL

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.

// Klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln in Europa: Was ändert sich durch die Verordnung (EU) Nr. 536/2014? //

M. FRECH

(PEI)

Am 16.06.2014 ist die Verordnung (EU) Nr. 536/2014¹ in Kraft getreten. Mit diesem Gesetz wird ein europaweit einheitliches Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln eingeführt. Doch was sind die großen Veränderungen gegenüber der Richtlinie 2001/20/EG,² die seit 2004 klinische Prüfungen in Europa regelt? Worin unterscheidet sich das neue Verfahren von dem derzeit für Deutschland geltenden Genehmigungsverfahren nach dem Arzneimittelgesetz (AMG)³?

Die klinische Prüfung ist ein wichtiger und notwendiger Schritt in der Entwicklung und Zulassung von Humanarzneimitteln. Klinische Prüfungen dienen dazu, die Wirksamkeit von Arzneimitteln und ihre Verträglichkeit nachzuweisen. Gleichzeitig birgt jede klinische Prüfung aufgrund der begrenzten Erkenntnisse über die zu prüfenden Arzneimittel auch Gefahren, sodass ein Schutz der Teilnehmer vor den Risiken der Arzneimittelerprobung gewährleistet sein muss. Die gesetzlichen Regelungen zur Durchführung klinischer Prüfungen schaffen den Rahmen, innerhalb dessen eine klinische Prüfung beim Menschen durchgeführt werden darf. Ziel dieser rechtlichen Regelungen ist es, die Einhaltung der sogenannten „Guten klinischen Praxis“ sicherzustellen und damit zu gewährleisten, dass die Teilnehmer ausreichend geschützt werden und gleichzeitig die klinische Prüfung zuverlässige und belastbare Daten liefern kann.

BISHERIGE RECHTSLAGE – NATIONALER FLICKENTEPPICH

Seit dem Jahr 2004 gibt die Richtlinie 2001/20/EG den für Europa verbindlichen Rechtsrahmen für die Durchführung klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen vor. Eine europäische Richtlinie gilt nicht unmittelbar wie ein Gesetz, vielmehr hat jeder Mitgliedstaat die Regelungen mit einem gewissen Gestaltungsspielraum in nationales Recht umzusetzen, was in Deutschland für das Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen in den Paragraphen 40 bis 42 AMG und der GCP-Verordnung⁴ erfolgt ist. Der grundsätzlich einheitliche Rechtsrahmen durch die Richtlinie kann dabei allerdings nicht verhindern, dass teilweise strengere nationale Anforderungen bestehen oder fachlich divergierende behördliche Entscheidungen in Europa zu derselben klinischen Prüfung ergehen. Derzeit ist die Durchführung einer klinischen Prüfung in Deutschland nur erlaubt, wenn sowohl eine Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde (PEI oder BfArM) als auch ein positives Ethikvotum vorhanden sind. Beide Zustimmungen sind unabhängig voneinander einzuholen. Bei einer multinationalen klinischen Prüfung benötigt der Sponsor in jedem EU-Mitgliedstaat, in dem die Studie stattfinden soll, eine Genehmigung nach dem dort geltenden nationalen Recht.

HARMONISIERUNG ALS ZIEL DER NEUREGELUNG

Für die neuen Regelungen über klinische Prüfungen in Europa hat die Europäische Kommission nun nicht mehr die „Richtlinie“, sondern die „Verordnung“ als Rechtsform gewählt. Anders als eine Richtlinie ist eine europäische Verordnung unmittelbar geltendes Recht in sämtlichen Mitgliedstaaten, ohne

dass es noch weiterer Umsetzungsakte bedarf. Auch wenn es keine zentralisierte Genehmigung einer klinischen Prüfung mit Geltung für ganz Europa wie bei der Zulassung von Arzneimitteln gibt, sondern die Erteilung der Genehmigung weiterhin eine nationale Angelegenheit bleibt, wird mit der Verordnung weitestgehend eine Harmonisierung der Rechtsvorschriften für die Durchführung von klinischen Prüfungen in Europa erreicht. Zudem wird das Genehmigungsverfahren beschleunigt und vor allem für multinationale klinische Prüfungen vereinfacht.

Die Kernelemente der Neuregelung für das Genehmigungsverfahren sind:

- Abwicklung sämtlicher Verfahren (monozentrisch, multizentrisch, multinational) und Kommunikation für alle Beteiligten (Sponsoren, Behörden, Ethikkommissionen) ausschließlich papierlos über das EU-Portal
- Aufteilung des Antragsdossiers in Teil I und Teil II mit gemeinschaftlicher fachlicher Bewertung des Teils I auf europäischer Ebene
- verkürzte Fristen für die Bearbeitung seitens der Behörden und für Stellungnahmen und Ergänzungen seitens des Sponsors
- nur noch eine Genehmigungsentscheidung pro Mitgliedstaat, die die behördliche und ethische Prüfung beinhaltet

Herzstück der Neuerungen ist das geteilte Bewertungsverfahren. Das Antragsdossier besteht aus zwei Teilen: Teil I wird unter der Federführung eines berichterstattenden Mitgliedstaats (reporting Member State, rMS) gemeinschaftlich von allen betroffenen Mitgliedstaaten (Member State concerned, cMS), in denen die Prüfung stattfinden soll, bewertet. Teil II bleibt einer rein nationalen Kontrolle vorbehalten. Die Abbildung 1 zeigt die zu prüfenden Inhalte der beiden Dossierteile.

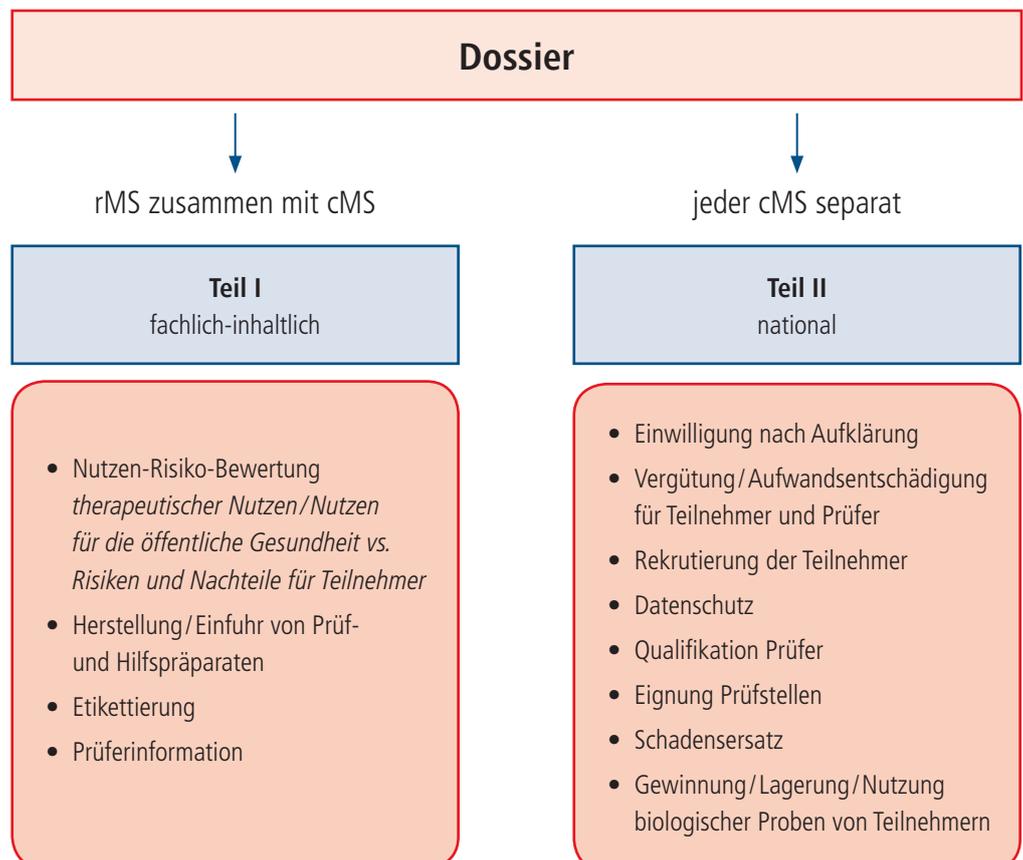


Abbildung 1:
Prüfinhalte der Dossierteile
I und II

ÜBERBLICK ÜBER DEN ABLAUF DES ERSTGENEHMIGUNGSVERFAHRENS

Nachdem der Sponsor allen betroffenen Mitgliedstaaten seinen Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung mit sämtlichen Unterlagen zu Teil I und Teil II elektronisch über das EU-Portal eingereicht hat, folgt zunächst eine Validierungsphase mit der Möglichkeit für den Sponsor, formelle Mängel nach behördlicher Aufforderung zu beseitigen. Neben der Prüfung, ob die eingereichten Unterlagen vollständig sind, entscheiden die Behörden in dieser Phase bei multinationalen Studien, wer die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats übernimmt. An diese Validierungsphase schließt sich eine 45-tägige Bewertungsphase für Teil I und Teil II des Dossiers an.

Für Teil I erstellt der berichterstattende Mitgliedstaat den Entwurf eines Bewertungsberichts (assessment report, ASR), der von den anderen betroffenen Mitgliedstaaten geprüft und kommentiert wird. Sofern erforderlich, bekommt der Sponsor über das EU-Portal ein inhaltliches Mängelschreiben des berichterstattenden Mitgliedstaats mit der Gelegenheit, seinen Antrag innerhalb von höchstens zwölf Tagen nachzubessern. Diese sehr kurze Frist wird die Sponsoren zwingen, nur gut vorbereitete und damit entscheidungsreife Anträge zur Genehmigung vorzulegen, da umfangreichere Nachbesserungen – wie sie derzeit insbesondere von wenig erfahrenen kleinen Unternehmen und nicht kommerziell handelnden Sponsoren häufig notwendig sind – zeitlich nicht möglich sein werden. Die Antwort des Sponsors wird erneut von allen beteiligten Mitgliedstaaten geprüft und kommentiert. Nach Konsolidierung sämtlicher Anmerkungen der Mitgliedstaaten durch den berichterstattenden Mitgliedstaat übermittelt dieser dem Sponsor und den betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal seinen finalen Bewertungsbericht mit der Schlussfolgerung, ob die Durchführung der klinischen Prüfung nach den Anforderungen der Verordnung vertretbar ist oder nicht.

Die Bewertung von Teil II erfolgt im Normalfall hierzu parallel separat durch alle betroffenen Mitgliedstaaten. Teil II behandelt Aspekte (siehe Abbildung 1, Seite 25), wie die Qualifikation der Prüfer und der Prüfzentren, die Patientenaufklärung und Entschädigungsregelungen, die ihrem Wesen nach nationaler bzw. ethischer Natur sind. Diese Prüfung obliegt in Deutschland typischerweise den Ethikkommissionen. Zur Behebung von Mängeln in den Unterlagen kann jeder Mitgliedstaat dem Sponsor Gelegenheit zur Nachbesserung innerhalb von höchstens zwölf Tagen geben. Der finale Bewertungsbericht zu Teil II mit der Schlussfolgerung des jeweiligen Mitgliedstaats wird dem Sponsor über das EU-Portal übersandt.

NATIONALE ENTSCHEIDUNG MIT ANERKENNUNGSPFLICHT ZU TEIL I

Nach Beendigung der Bewertungsverfahren zu Teil I und II folgt innerhalb von fünf Tagen die endgültige Entscheidung jedes betroffenen Mitgliedstaats über den Genehmigungsantrag. Eine Genehmigung wird in dem jeweils betroffenen Mitgliedstaat erteilt, wenn die Bewertung sowohl zu Teil I als auch zu Teil II positiv ausfällt, d. h. die Anforderungen der Verordnung erfüllt sind. Sofern ein Mitgliedstaat die Frist von fünf Tagen versäumt, gilt eine positive Bewertung zu Teil I als Gesamtentscheidung über den Genehmigungsantrag – die klinische Prüfung ist mithin genehmigt. Zu beachten ist, dass die betroffenen Mitgliedstaaten grundsätzlich verpflichtet sind, eine positive Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats zu Teil I zu übernehmen. Sofern ein betroffener Mitgliedstaat mit dieser Bewertung des berichterstattenden Mitgliedstaats nicht einverstanden ist, kann er die Übernahme der positiven Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats über den Teil I ausschließlich aus drei Gründen (sog. Opt-out-Gründe) verweigern, wobei der dritte Grund praktisch kaum eine Rolle spielen wird:

- schlechtere Behandlung der Prüfungsteilnehmer in der klinischen Prüfung als gemäß der normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat

- Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer oder hinsichtlich des Inhalts der übermittelten Informationen, sofern diese Bedenken zuvor im Bewertungsverfahren zu Teil I geltend gemacht worden sind
- Verstoß gegen spezifische nationale Rechtsvorschriften zu speziellen Gruppen von Arzneimitteln

ANSCHLUSS- UND SONDERVERFAHREN

Das Genehmigungsverfahren für nachträgliche wesentliche Änderungen der klinischen Prüfung ist ähnlich wie das Erstgenehmigungsverfahren aufgebaut. Der Sponsor kann in Zukunft sowohl für formelle als auch für inhaltliche Mängel die Möglichkeit erhalten, seinen Antrag nachzubessern.

Des Weiteren sieht die Verordnung neue flexible Verfahrenstypen vor. So ist es möglich, die klinische Prüfung nachträglich auf weitere Mitgliedstaaten auszuweiten. Auch kann der Sponsor den Genehmigungsantrag aufteilen. Dies bedeutet, dass er zunächst lediglich eine Bewertung des Teils I beantragen und die Einholung der Genehmigung für Teil II innerhalb von zwei Jahren nachholen kann.

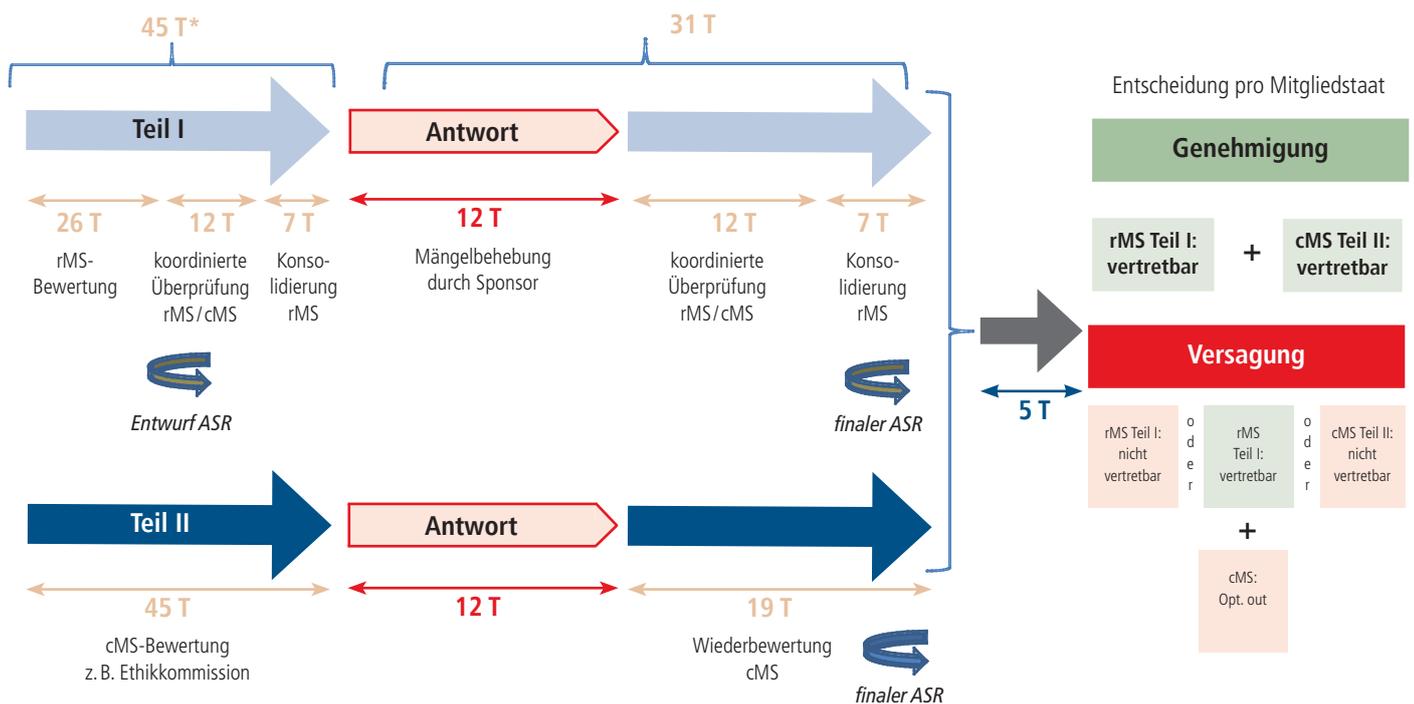


Abbildung 2:
Übersicht über den Ablauf des Erstgenehmigungsverfahrens nach Artikel 5 bis 8 der VO(EG) Nr. 536/2014

*zusätzliche 50 Tage für ATMP und Arzneimittel gemäß Ziffer 1 des Annex der VO(EG) Nr. 726/2004

Quelle: modifiziert nach Hartmut Krafft (PEI)

GELTUNGSBEGINN SECHS MONATE NACH FERTIGSTELLUNG DES EU-PORTALS

Auch wenn die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 bereits am 16.06.2014 in Kraft getreten ist, werden diese Vorschriften frühestens Mitte 2016 Geltung erlangen, da der Zeitpunkt, ab dem die Verordnung anzuwenden ist, an die Fertigstellung des EU-Portals geknüpft ist. Die gesamte Kommunikation für sämtliche klinische Prüfungen sowohl zwischen dem Sponsor und dem berichterstattenden Mitgliedstaat als auch zwischen den Mitgliedstaaten untereinander erfolgt für jeden einzelnen Schritt des Genehmigungsverfahrens und möglicher Folgeverfahren (z. B. Änderungsanzeigen, Ausweitung auf andere Mitgliedstaaten, Nebenwirkungsmeldungen etc.) vollständig und ausschließlich über das EU-Portal. Dementsprechend kommt der Funktionsfähigkeit des Portals erhebliche Bedeutung zu.

Auch noch nach Geltungsbeginn der Verordnung, sechs Monate nachdem die Funktionsfähigkeit des EU-Portals von der Europäischen Kommission festgestellt und veröffentlicht sein wird, wird das alte Genehmigungsverfahren weiterhin seine Bedeutung behalten, da bereits laufende klinische Prüfungen noch drei weitere Jahre nach Maßgabe der alten Rechtsvorschriften fortgeführt werden dürfen. Zusätzlich haben Sponsoren noch ein Jahr nach Geltungsbeginn der Verordnung die Wahl, sich für neue Anträge zwischen dem alten und dem neuen Verfahren zu entscheiden.

FAZIT

Die Vorschriften der neuen Verordnung stellen aufgrund der komplexen gemeinschaftlichen Bewertungsverfahren, verkürzten Bearbeitungsfristen und der Verarbeitung über das EU-Portal für alle Beteiligten zwar zunächst eine Herausforderung dar. Durch das gemeinschaftliche Verfahren wird jedoch eine Harmonisierung der Entscheidungen der einzelnen Mitgliedstaaten über dieselbe klinische Prüfung sowohl in zeitlicher als auch inhaltlicher Sicht erreicht. Die neuen Gestaltungsmöglichkeiten bei der Beantragung von Genehmigungen klinischer Prüfungen bieten für den Sponsor eine größere Flexibilität bei der Planung seiner Studien.

REFERENZEN

1. Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG
2. Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 04. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der Guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln
3. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 24.08.1976
4. Verordnung über die Anwendung der Guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen vom 09.08.2004