

// Risikomanagement-System – ein proaktives Instrument der Pharmakovigilanz //

K. WEISSER

(PEI)

W. LÜTKEHERMÖLLE

(BfArM)

Bereits seit 2005 wird sowohl von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA als auch von den nationalen Zulassungsbehörden für bestimmte Arzneimittel, wie zum Beispiel neuartige oder biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, bei der Zulassung die Implementierung eines Risikomanagement-Systems (RMS) verlangt. Das Ziel ist es, Arzneimittelrisiken frühzeitig zu erkennen, zu bewerten und gegebenenfalls geeignete risikominimierende Maßnahmen zu ergreifen. Das RMS war bisher bei national zugelassenen Arzneimitteln gemäß § 22 AMG eine Kann-Vorschrift. Basierend auf der entsprechenden Änderung in der EU-Gesetzgebung ist es im Kabinettsentwurf der sogenannten 16. AMG-Novelle als verpflichtender Bestandteil der Zulassungsunterlagen vorgesehen. Auf Verlangen der Behörden ist es auch bei zugelassenen Arzneimitteln vorzulegen. Das RMS stellt ein wichtiges proaktives Instrument der Pharmakovigilanz dar. Wesentliche Inhalte und Beispiele sowie bisherige Erfahrungen werden im Folgenden vorgestellt.

HINTERGRUND

Zum Zeitpunkt der Zulassung eines neuartigen Arzneimittels ist die Kenntnis über Nebenwirkungen auf Ergebnisse aus klinischen Prüfungen mit einer begrenzten Anzahl von Personen (Patienten und gegebenenfalls gesunde Probanden) beschränkt. Diese Personen sind nach bestimmten Kriterien für die Teilnahme an der jeweiligen klinischen Prüfung ausgewählt worden. Diese Auswahl ist notwendig, um für eine maximale Sicherheit der Studienteilnehmer in klinischen Prüfungen zu sorgen und um die Aussagekraft der Studienergebnisse zu erhöhen.

In den letzten Jahrzehnten hat das Spontanmeldesystem von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) wesentlich dazu beigetragen, Risiken von Arzneimitteln, die erst bei der breiten Anwendung nach der Zulassung auftreten, zu erkennen und geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung einzuleiten (siehe auch Bulletin 4/2010, S. 18 ff.). Um frühzeitig Pharmakovigilanz-Aktivitäten für ein Arzneimittel planen sowie mögliche Risiken besser bewerten und minimieren zu können, wurde ab 2005 mit dem Risikomanagement-System (RMS) ein neues Instrument in die Pharmakovigilanz eingeführt. Durch die neue EU-Gesetzgebung wurde im Bereich der Pharmakovigilanz dieses wichtige Instrument deutlich gestärkt.¹

Mit dem Zulassungsantrag für neue Substanzen, Biosimilars, Generika (falls zusätzliche Risikominimierungs-Aktivitäten beim Originator bestehen), Arzneimittel für Kinder (Paediatric Use Marketing Authorisation – PUMA), bei signifikanten Änderungen einer Zulassung (neue Arzneiformen, neue Art der Anwendung oder signifikante Änderung in der Indikation, Patientenpopulation) sowie auf Anfrage der Zulassungsbehörde hat der Antragsteller eine detaillierte Beschreibung des vorgesehenen RMS bei der Behörde vorzulegen.

Das RMS besteht aus einem Katalog von Pharmakovigilanz-Aktivitäten und -Maßnahmen, die der Identifizierung, Charakterisierung, Verhütung oder Minimierung von arzneimittelbedingten Risiken dienen. Dies schließt auch eine Bewertung der Effektivität dieser Maßnahmen ein, um bei Bedarf entsprechende Vorkehrungen nachzubessern oder anzupassen. Die detaillierte Beschreibung dieses Systems muss in Form eines Risikomanagement-Plans (RMP) der zuständigen Behörde vorgelegt werden.

Mit der 14. und 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) wurden die europäischen Vorgaben in das deutsche Arzneimittelrecht umgesetzt. Dabei kann nun nicht nur im Rahmen von Neuzulassungsanträgen ein Risikomanagement-System etabliert und beschrieben werden, die zuständige Bundesoberbehörde kann auch ausdrücklich bei bereits erteilten Zulassungen von Zulassungsinhabern die Etablierung eines RMS für ein Arzneimittel fordern.² Mit der „16. AMG-Novelle“ wird die neue EU-Gesetzgebung voraussichtlich im Juli 2012 in deutsches Recht umgesetzt. Hierdurch sowie durch die neue EU-Verordnung Nr. 1235/2010 vom 15.12.2010 wird u. a. auch die Transparenz im Bereich der Pharmakovigilanz deutlich erhöht. So wird in Zukunft u. a. eine Kurzdarstellung der Risikomanagement-Pläne in einem von der Europäischen Zulassungsagentur EMA bereitgestellten Internetportal der allgemeinen Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

RISIKOMANAGEMENT-PLAN – WAS STEHT DRIN?

Der Risikomanagement-Plan beschreibt das Risikomanagement-System und ist Teil der Zulassung. Struktur und Inhalt eines RMP sind ausführlich in den Richtlinien für die praktische Umsetzung der EU-Anforderungen beschrieben.³

Der RMP ist in zwei Teile geteilt.

Gliederung eines EU-Risikomanagement-Plans

Teil I:

- Sicherheitsspezifikation
- Pharmakovigilanz-Plan

Teil II:

- Bewertung der Notwendigkeit von Risikominimierungs-Maßnahmen, sowie – falls nötig – Risikominimierungs-Plan

Im ersten Teil (Sicherheitsspezifikation und Pharmakovigilanz-Plan) werden die Erkenntnisse zu präklinischen und klinischen Untersuchungen und gegebenenfalls auch die Erfahrungen zur Sicherheit aus dem Bereich nach der Zulassung beschrieben. Dabei sind sowohl identifizierte und potenzielle Risiken bei der Anwendung des Arzneimittels als auch fehlende Daten, zum Beispiel bei bestimmten Patientengruppen, darzustellen. Hierzu gehören auch das Risiko eines Off-Label-Use – insbesondere bei Kindern, aber auch Schwangeren und Stillenden – sowie das Risiko von Infektionsübertragungen, die vor allem bei biologischen Arzneimitteln eine wichtige Rolle spielen.

Ein weiterer Bestandteil ist die Beschreibung zusätzlicher Studien zur Schließung von Wissenslücken, sofern diese erforderlich sind. Diese können bei Bedarf auch behördlich angeordnet werden. Weitere Studien können zum Beispiel nötig werden, wenn präklinische beziehungsweise klinische Fragen oder Sicherheitsfragen bei bestimmten Patientengruppen offen geblieben sind. Sofern das Arzneimittel in der Langzeitbehandlung einer Erkrankung eingesetzt wird, können diese Fragen auch im Rahmen von Beobachtungsstudien (Post Authorisation Safety Studies, PASS) untersucht werden. Besondere Beachtung finden hierbei spezifische Aspekte bei der Anwendung bei Kindern. So wird beispielsweise geprüft, ob es Fragen zur Sicherheit des Arzneimittels im Hinblick auf Wachstum und Entwicklung der Kinder gibt. Die geplanten Untersuchungen sind dabei detailliert zu beschreiben und zu begründen (Pharmakovigilanz-Plan, Beispiel siehe Kasten 1). Meilensteine sowie genaue Zeitangaben zur Durchführung

und Berichterstattung sind festzulegen. Zwar ist es nicht für jedes Arzneimittel notwendig, nach der Zulassung zusätzliche Studien zur Sicherheit durchzuführen. Obligatorisch bleibt jedoch in jedem Fall die sogenannte Routinepharmakovigilanz.

Für Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced therapy medicinal products, ATMP) sind zusätzliche spezifische Anforderungen an den RMP zu beachten, die in einer speziellen EMA-Guideline beschrieben werden.^{4,5} Dazu gehört u. a. ein Plan zur Langzeitüberwachung der Wirksamkeit und Sicherheit.

Kasten 1: Beispiele für zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Detaillierte Fragebogen zu bestimmten unerwünschten Ereignissen

Statistische Analysen zur Häufigkeit von UAW (z. B. „Observed versus expected“-Analyse, Vergleich der erwarteten mit den gemeldeten Fällen)

Register (Schwangerschafts-, Erkrankungs-, Behandlungs- oder Verschreibungsregister)

Zusätzliche klinische und epidemiologische Studien:

- Studien in Subpopulationen
- Interaktionsstudien
- Studien zur Hintergrundinzidenz einer Erkrankung

Arzneimittelspezifische Besonderheiten

z. B. bei **Impfstoffen**:

Studien zu:

- Kombinierter Anwendung mit anderen Impfstoffen
- Langzeitschutz
- Infektionssurveillance (Enhancement)

Erstellung von Schulungsmaterialien (sog. Educational Material), Checklisten, Therapiepässe etc. für Angehörige der Heilberufe (Ärzte, Apotheker) und/oder Patienten

Im zweiten Teil des RMP (Risikominimierung) ist darzulegen, ob und welche Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig sind. Grundsätzlich kommen als Maßnahmen zum Beispiel die Einschränkung der Indikation, Kontraindikationen und Warnhinweise in der Fachinformation in Betracht. Zu weiteren Maßnahmen gehören besondere Monitormaßnahmen, wie beispielsweise regelmäßige MRT-Untersuchungen bei Tysabri® oder Schwangerschaftstests vor jeder Verordnung bei gebärfähigen Frauen unter Thalidomid-/Lenalidomidtherapie. Schließlich können auch spezielle Bedingungen für die Verschreibung gefordert werden (siehe Kästen 2 und 3).

Gelegentlich wird auch die Einführung eines Therapiepasses (patient alert card) notwendig, um alle behandelnden Ärzte über die spezielle Behandlung des Patienten zu informieren. Die Therapiebesonderheiten und das Risikoprofil sollen hierdurch berücksichtigt werden. Durch das Kreditkartenformat des Therapiepasses, welches ein permanentes Mitführen unterstützt, soll auch in Notfallsituationen die Information der behandelnden Ärzte gewährleistet werden.

Die Effektivität der durchgeführten Maßnahmen wird im RMP laufend überwacht. Alle Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Risikominimierungs-Maßnahmen sind mit Fristen und der Definition von Meilensteinen versehen. So soll sichergestellt werden, dass neue Erkenntnisse zeitnah berichtet und bewertet werden und so eine notwendige Anpassung der Maßnahmen zeitnah erfolgt.

Kasten 2: Maßnahmen zur Risikominimierung bei der Zulassung des monoklonalen Antikörpers Natalizumab (Tysabri®) zur Behandlung der Multiplen Sklerose

Eingeschränkte Indikation

Vorgaben hinsichtlich des Abbruchs der Therapie

Behandlung nur durch Experten

Therapiepass (Patient alert card) als Hinweis auf das mögliche Risiko einer Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML)

Fortbildungsprogramm für behandelnde Neurologen

Durchführung von Beobachtungsstudien (PASS) durch den Zulassungsinhaber

Kasten 3: Maßnahmen zur Risikominimierung von Thalidomid- und Lenalidomid-haltigen Arzneimitteln

Einschränkung der Indikation

Etablierung eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Etablierung eines kontrollierten Vertriebssystems

Verpflichtende Abgabe von Informationsmaterialien:

- Informationsbroschüre (einschließlich einer Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms) jeweils für Angehörige der Heilberufe und Patienten
- Formblatt zum Therapiebeginn (sog. Checkliste)
- Aufklärungsbogen zum Therapiebeginn
- Fachinformation für Angehörige der Heilberufe
- Therapiepass sowie andere relevante Hinweise gemäß der offiziellen Gebrauchsinformation für Patientinnen und Patienten

Eingeschränkte Abgabemodalitäten und definierte maximale Behandlungsdauer pro ärztliches Rezept

Führen eines Schwangerschaftsregisters

Einrichtung bundesweiter Maßnahmen, um die Effektivität und die Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms beurteilen zu können

Überwachung des Off-Label-Use (BfArM und pharmazeutischer Unternehmer)

Halbjährliche Berichterstattung an die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hinsichtlich:

- Schätzung des Verbrauchs in Deutschland
- Status der Implementierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Abbildung:
Lebenszyklus eines
Arzneimittels



PROAKTIV FÜR MEHR SICHERHEIT

Die beschriebenen Elemente des Risikomanagement-Systems sollen es ermöglichen, nicht nur auf Arzneimittelrisiken zu reagieren, sondern diese möglichst frühzeitig und proaktiv zu erkennen, zu mindern beziehungsweise nach Möglichkeit zu vermeiden. Der RMP stellt sicher, dass schon zum Zeitpunkt der Zulassung eine strukturierte Planung der Risikominimierungs-Maßnahmen und weiterführender Untersuchungen existiert. Zudem werden die Maßnahmen während des gesamten „Lebenszyklus“ eines Arzneimittels aktualisiert. Neue Erkenntnisse werden aufgenommen und neue Risiken weiterverfolgt (siehe Abbildung).

Die Inhalte der RMP, die bereits zu neueren zentralen Zulassungen der EMA vorliegen, können in zusammengefasster Form als Bestandteil des öffentlichen Bewertungsberichts (EPAR, European public assessment report) auf der Homepage der EMA eingesehen werden.⁶

AUSBLICK

Inzwischen ist eine Evaluation dieses neuen Tools publiziert worden.⁷ Die bisher gemachten Erfahrungen haben u.a. zu nachfolgenden Änderungen in der EU-Gesetzgebung geführt, die bis Juli 2012 in deutsches Arzneimittelrecht umgesetzt werden sollen:

- verpflichtende RMP für alle neuen Arzneimittel
- angemessene Diskussion und Bewertung von identifizierten und potenziellen Risiken
- Schaffung ausreichender Transparenz durch Verpflichtung zur webbasierten Veröffentlichung
- im RMP definierter Maßnahmenkatalog bestimmt die Zulassung/Zulassungsmodalitäten
- Verpflichtung zur Überwachung der Effektivität der etablierten Maßnahmen zur Risikominimierung durch alle europäischen Arzneimittelbehörden (d. h. in Deutschland durch BfArM und PEI), die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und die pharmazeutischen Unternehmer

Die Änderungen in der neuen Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz zielen darauf ab, die Risikomanagement-Pläne im Lebenszyklus eines Arzneimittels als proaktives und planendes Instrument weiter zu stärken, insbesondere, um die frühzeitige Risikominimierung voranzutreiben. Dazu trägt auch die frühe und verbesserte Zusammenführung der Sicherheitsprofilaten bei. Weiterhin wird die Effektivität der etablierten Maßnahmen durch regelmäßige Überprüfungen sichergestellt.

REFERENZEN

1. Richtlinie 2010/84/EU zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG

2. §22 und §28 Abs. 3a AMG

3. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union-Notice to Applicants –Vol 9A: Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, January 2007

4. Verordnung (EG) 1394/2007 (ATMP-Verordnung)

5. Guideline on safety and efficacy follow-up – risk management of advanced therapy medicinal products (EMA/149995/2008)

6. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

7. Giezen TJ et al.: Evaluation of Post-Authorization Safety Studies in the First Cohort of EU Risk Management Plans at Time of Regulatory Approval. Drug Saf. 2009;32(12):1175-1187