

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
und
Paul-Ehrlich-Institut
Bundesamt für Sera und Impfstoffe**

4. Bekanntmachung

zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch

nach §63b Abs. 1 bis 8 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

vom 29. April 2005

INHALTSVERZEICHNIS

1	<u>ANWENDBARKEIT</u>	5
1.1	SACHLICHER UND ZEITLICHER ANWENDUNGSBEREICH	5
1.2	ANZEIGEPFLICHTIGE PERSONEN	5
2	<u>BEGRIFFSBESTIMMUNGEN</u>	6
2.1	NEBENWIRKUNG	6
2.2	SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNG	7
2.3	UNERWARTETE NEBENWIRKUNG	8
2.4	UNERWÜNSCHTES EREIGNIS	9
2.5	WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN MITTELN	9
2.6	MISSBRAUCH	9
2.7	ANGEHÖRIGER EINES GESUNDHEITSBERUFES	10
2.8	VERDACHTSFALL	10
2.9	15-TAGE-BERICHT	11
3	<u>INFORMATIONQUELLEN FÜR ANZEIGEPFLICHTIGE VERDACHTSFÄLLE VON NEBENWIRKUNGEN</u>	11
3.1	EINZELFÄLLE AUS QUELLEN OHNE SYSTEMATISIERTE DATENERHEBUNG	12
3.1.1	SPONTANBERICHTE	12
3.1.2	EINZELFÄLLE AUS DER WISSENSCHAFTLICHEN LITERATUR	12
3.1.3	INTERNET	13
3.1.4	EINZELFALLBERICHTE VON ÜBERWACHUNGSBEHÖRDEN ANDERER LÄNDER	13
3.1.5	ZUSAMMENARBEIT DES ANZEIGEPFLICHTIGEN MIT ANDEREN UNTERNEHMEN	13
3.2	BERICHTE AUS SYSTEMATISIERTEN DATENERHEBUNGEN („SOLICITED REPORTS“)	14
3.2.1	STUDIEN NACH DER ZULASSUNG („POST-AUTHORISATION STUDY“ UND „POST-AUTHORISATION SAFETY STUDY“)	14
4	<u>ALLGEMEINE REGELN DER ANZEIGE VON NEBENWIRKUNGEN</u>	15
4.1	MINIMALKRITERIEN	15
4.2	ENTBLINDUNG	16
4.3	VORZULEGENDE UNTERLAGEN	16
4.4	ELEKTRONISCHE ÜBERMITTLUNG	17
4.5	EINZELFALLBEWERTUNG	17
4.6	ANZEIGEPFLICHTEN BEI ÄNDERUNG DES STANDES DER WISSENSCHAFTLICHEN ERKENNTNIS	18
5	<u>ANZEIGEPFLICHTEN ZU EINZELFÄLLEN SCHWERWIEGENDER UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN</u>	18
5.1	FRISTENBEGINN	19
5.2	SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN ZENTRALISIERT ZUGELASSENER ARZNEIMITTEL	19

5.3	SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN VON NATIONAL ODER IM VERFAHREN DER GEGENSEITIGEN ANERKENNUNG ZUGELASSENEN ARZNEIMITTELN.....	20
6	<u>ANZEIGE VON VERDACHTSFÄLLEN NICHT-SCHWERWIEGENDER NEBENWIRKUNGEN</u>	<u>20</u>
6.1	NICHT SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN AUS STUDIEN	20
6.2	NICHT SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN AUS ALLEN ANDEREN QUELLEN	21
7	<u>ANZEIGEPFLICHTEN IN BESONDEREN SITUATIONEN.....</u>	<u>21</u>
7.1	NEBENWIRKUNGEN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT	21
7.2	MANGELNDE WIRKSAMKEIT.....	21
7.3	ÜBERDOSIERUNG	22
7.4	NEBENWIRKUNGEN NACH ENDE DES INVERKEHRBRINGENS	23
7.5	„COMPASSIONATE USE“; EINZELVERORDNUNGEN NACH §73 ABS. 3 AMG.....	23
8	<u>REGELMÄßIGER, AKTUALISierter BERICHT ÜBER DIE UNBEDENKLICHKEIT VON ARZNEIMITTELN (PERIODISCHER BERICHT, „PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT“ [PSUR])</u>	<u>23</u>
8.1	DEFINITIONEN IM ZUSAMMENHANG MIT PERIODISCHEN BERICHTEN	24
8.1.1	COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)	24
8.1.2	COMPANY CORE SAFETY INFORMATION (CCSI).....	25
8.1.3	NEBENWIRKUNGEN, DIE „UNLISTED“ (NICHT IN DER CCSI AUFGEFÜHRT) SIND	25
8.1.4	DATA LOCK POINT	25
8.1.5	INTERNATIONAL BIRTH DATE (IBD).....	25
8.1.6	EUROPEAN BIRTH DATE (EBD).....	25
8.2	DARSTELLUNG DER FALLBERICHTE IM PSUR.....	26
8.3	FRISTEN ZUR VORLAGE PERIODISCHER BERICHTE.....	27
8.4	FALLGRUPPEN FÜR VERÄNDERTE FRISTSETZUNGEN ZUR VORLAGE PERIODISCHER BERICHTE UND VERFAHREN ZUR ÄNDERUNG DER FRISTEN	28
8.4.1	VOR ZULASSUNG	28
8.4.2	ARZNEIMITTEL MIT ZULASSUNG IM VERFAHREN DER GEGENSEITIGEN ANERKENNUNG	28
8.4.3	ARZNEIMITTEL MIT BEKANNTEN WIRKSTOFFEN UND REIN NATIONALER ZULASSUNG (AUßER NACHZULASSUNG).....	29
8.4.4	ARZNEIMITTEL, DIE DAS VERLÄNGERUNGSVERFAHREN NACH §105 FF AMG DURCHLAUFEN HABEN.....	29
9	<u>VERTRAULICHE BEHANDLUNG VON BERICHTEN</u>	<u>29</u>
10	<u>LÖSCHUNG VON EINZELFALLBERICHTEN.....</u>	<u>29</u>

Anlagen

1. Formular BfArM 643 "Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen" an das BfArM
2. "Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen" an das PEI
3. Bericht über Verdachtsfälle von Infektionsübertragungen nach zellulären Blutprodukten an das PEI
4. Bericht über Verdachtsfälle von Transfusionsreaktionen nach zellulären Blutprodukten an das PEI
5. CIOMS Form "Suspected Adverse Reaction Report"

1 Anwendbarkeit

1.1 Sachlicher und zeitlicher Anwendungsbereich

Die vorliegende Bekanntmachung betrifft die Anzeigepflicht nach §63b Abs. 1 bis 8 AMG gegenüber dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. dem Paul-Ehrlich-Institut entsprechend dem im §77 AMG definierten Zuständigkeitsbereich für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sowie häufigen oder im Einzelfall in erheblichem Umfang beobachteten Missbrauch von Arzneimitteln, die zur Anwendung am Menschen bestimmt sind. Eine Neufassung ist erforderlich zur Umsetzung der Richtlinie 2001/83/EG vom 28.11.2001 in Ergänzung zur Richtlinie 75/319/EG bzw. 93/39/EG und zur Anpassung an Leitlinien der Europäischen Union¹.

Die Anforderungen der Verordnung 2309/93/EG bzw. 540/95/EG werden berücksichtigt, obwohl diese nicht Gegenstand nationaler Regelungen sind.

Soweit Bezüge zur Europäischen Union hergestellt werden, schließt dies die Staaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR-Staaten, z.Zt. Norwegen, Island, Liechtenstein) sinntensprechend mit ein.

1.2 Anzeigepflichtige Personen

Die Anzeigepflicht nach §63b Abs. 1 bis 7 AMG bezieht sich auf national oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) zugelassene Arzneimittel. Sie ist vom Zulassungsinhaber zu erfüllen. Die Anzeigepflichten nach §63b Abs. 8 AMG beziehen sich auf Bestimmungen der Verordnung (EWG) 2309/93 und sind vom Inhaber der zentralen Zulassung zu erfüllen².

Die Absätze 1 bis 4 des §63b AMG gelten auch für den Antragsteller im nationalen oder MRP-Verfahren sowie den Inhaber einer Registrierung, die Absätze 1 bis 5 im Falle von national oder im MRP-Verfahren zugelassenen Arzneimitteln auch für den pharmazeutischen Unternehmer, der nicht Zulassungsinhaber ist. Auf die persönliche Verantwortung des Stufenplanbeauftragten nach §63a Abs. 1 Satz 3 AMG wird hingewiesen.

Die Erfüllung der Verpflichtungen nach §63b Absatz 1 bis 5 AMG können durch schriftliche Vereinbarung zwischen dem Zulassungsinhaber und dem pharmazeutischen Unternehmer, der nicht Zulassungsinhaber ist, ganz oder teilweise auf den Zulassungsinhaber übertragen werden (vgl. §63b Abs. 7 AMG).

¹ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders

² Es ist absehbar, dass die Verordnung 2309/93/EG im Jahr 2005 durch die Verordnung EG/726/2004 ersetzt wird. Nach deren Inkrafttreten sind die Ausführungen des §63b Abs. 8 auf diese Verordnung sinntensprechend zu beziehen. Mit der Richtlinie 2004/27/EG wird ergänzend zum MRP-Verfahren das dezentrale Zulassungsverfahren eingeführt. Die Anforderungen des §63b AMG gelten für die nach diesem Verfahren zugelassenen Arzneimittel sinntensprechend.

2 Begriffsbestimmungen

2.1 Nebenwirkung

Vorbemerkung: Im internationalen Sprachgebrauch wird für den in Deutschland eingeführten Begriff „Nebenwirkung“ (englisch: „side effect“) der treffendere Begriff „adverse drug reaction“ (deutsch: „unerwünschte Arzneimittelwirkung“) verwendet. Beide Begriffe sind inhaltlich nicht deckungsgleich. Beispielsweise müssen Nebenwirkungen im eigentlichen Wortsinn nicht notwendigerweise unerwünscht sein. Im allgemeinen deutschen Sprachgebrauch, in der deutschen Fassung der Richtlinie 2001/83/EG und in der Definition des Arzneimittelgesetzes (s.u.) wird jedoch weiterhin der Begriff „Nebenwirkung“ im Sinne einer „unerwünschten Arzneimittelwirkung“ gebraucht, weshalb für die Zwecke der Festlegung von Anzeigepflichten im Rahmen dieser Bekanntmachung die Begriffe „Nebenwirkung“ und „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ synonym verwendet werden.

Nach §4 Abs. 13 AMG sind Nebenwirkungen schädliche, unbeabsichtigte Reaktionen, die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftreten. Eine ausführlichere Definition befindet sich in der europäischen Richtlinie 2001/83/EG³ :

"Nebenwirkung" ist eine Reaktion auf das Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Wiederherstellung, Korrektur oder Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden.

Eine Nebenwirkung ist ein unerwünschtes Ereignis, bei dem ein Zusammenhang zwischen der aufgetretenen Nebenwirkung und einem oder mehreren angewendeten Arzneimittel/n von einem Angehörigen eines Gesundheitsberufes vermutet wird, Anhaltspunkte, Hinweise oder Argumente vorliegen, die eine Beteiligung des/der Arzneimittel für das Auftreten der Nebenwirkung plausibel erscheinen lassen oder zumindest eine Beteiligung der/des angewendeten Arzneimittel/s daran angenommen wird.⁴

Schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen, die bei der Anwendung eines Arzneimittels auftreten, die nicht im Einklang mit den in den Zulassungsbedingungen definierten Anwendungsgebieten und Dosierungen stehen, fallen unter bestimmten Voraussetzungen für die Zwecke der Anzeige nach §63b AMG ebenfalls unter die Definition der Nebenwirkung. Ein bestimmungsgemäßer Gebrauch liegt z.B. auch dann vor, wenn dieser Gebrauch wissenschaftlich anerkannten Therapiekriterien genügt oder sonst bei den Anwendern verbreitet ist sowie dem Anzeigepflichtigen bekannt ist, ohne dass dieser ihm durch entsprechende Hinweise begegnet ist. Schwerwiegende Nebenwirkungen bei naheliegender Fehlgabe sollten im Interesse der Arzneimittelsicherheit ebenfalls als Einzelfall angezeigt werden.

Ist eine Zulassung noch nicht erteilt aber beantragt, so ist der Ausgangspunkt für die Ermittlung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs der jeweils vom Antragsteller vorgesehene Gebrauch.

Besondere Hinweise

Die mangelnde Wirksamkeit eines Arzneimittels erfüllt nicht die Definition einer Nebenwirkung. Ist anzunehmen, dass sie auf einer Wechselwirkung zwischen dem betrachteten Arzneimittel mit anderen Mitteln beruht, sollte sie als solche angezeigt werden. Berichte über mangelnde Wirksamkeit sollen beim Anzeigepflichtigen dokumentiert und

³ Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 1, Nr. 11

⁴ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology sowie Guideline CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

erforderlichenfalls weiter abgeklärt werden. Diese Regelung gilt nicht im Zusammenhang mit der Anwendung von Impfstoffen, fraktionierten Plasmaprodukten, Blut- und Blutkomponenten, und gentechnisch hergestellten Gerinnungsfaktorenkonzentraten. In diesen Zusammenhängen sollen Verdachtsfälle als Einzelfälle angezeigt werden (vgl. 7.2 Anzeigepflichten in besonderen Situationen; mangelnde Wirksamkeit).

Unerwünschte Ereignisse, für die aus pharmakologischen Gründen oder aufgrund der zeitlichen Abfolge zwischen dem Medikationsbeginn sowie der Medikationsdauer und ihrem Auftreten ein Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel nachweislich auszuschließen ist, sind keine Nebenwirkungen.

Auch schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen, die evident andere - innere oder äußere - Ursachen als die Gabe eines bestimmten Medikamentes haben, erfüllen nicht die Definition einer Nebenwirkung dieses Arzneimittels. Dazu gehören z.B. Symptome, die eindeutig Ausdruck der Grund- oder Begleiterkrankung des Patienten einschließlich deren Fortschreitens sind (vgl. auch 7.2 mangelnde Wirksamkeit). Bei Verschlimmerung der Krankheitssymptome soll die Möglichkeit einer Ähnlichkeit von Krankheitssymptomatik und Nebenwirkung bzw. die Möglichkeit der Verschlechterung der Grunderkrankung durch die Anwendung des/der Arzneimittel sorgfältig geprüft werden und im Zweifel von einer Nebenwirkung ausgegangen werden.

Unerwünschte Ereignisse durch äußere Einwirkungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels stehen, z.B. Verletzungen oder Unfälle, erfüllen nur dann die Definition einer Nebenwirkung, wenn die Anwendung des Arzneimittels im Verdacht steht, das Auftreten dieses Ereignisses begünstigt zu haben (z.B. Verkehrsunfall nach Anwendung eines Sedativums). Neben der Tatsache eines solchen Ereignisses sollten möglichst auch die Nebenwirkungen des Patienten angegeben werden, die die Entstehung dieses Ereignisses begünstigt haben.

Es sollte auch beachtet werden, dass die Angabe "Tod" zur Beschreibung der Nebenwirkung i.d.R. nicht ausreicht. Der Tod ist eines der Kriterien zur Charakterisierung einer Nebenwirkung als schwerwiegend (s.u.) und kann somit die Folge bzw. der Ausgang eines Krankheitsgeschehens sein, dem eine Nebenwirkung zugrunde gelegen hat. Die näheren Umstände der tödlich verlaufenden Nebenwirkung sowie ein etwaiger Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels sollen sorgfältig recherchiert werden. Falls die Todesursache unbekannt ist und trotz sorgfältiger Nachforschungen unbekannt bleibt, kann der Ausdruck "unerklärbarer Tod" ("unexplained death") oder ggf. „plötzlicher unerwarteter Tod“ („sudden unexpected death“) verwendet werden, um das Geschehen zu beschreiben.

2.2 Schwerwiegende Nebenwirkung

Nach §4 Abs. 13 AMG ist eine Nebenwirkung für Arzneimittel, die zur Anwendung am Menschen bestimmt sind, als "schwerwiegend"⁵, einzustufen, wenn sie tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler darstellt.

Der Begriff „lebensbedrohlich“ bezieht sich auf eine Nebenwirkung, die für den Patienten zum Zeitpunkt der Reaktion ein tödliches Risiko ausmacht. Er bezieht sich nicht auf eine Reaktion, die hypothetisch zum Tode führen könnte, wenn sie sich zu einem höheren Schweregrad fortentwickelt und u.U. zu Komplikationen geführt hätte.

Danach wird die Schwere einer Nebenwirkung weitgehend durch die Folge des Krankheitsgeschehens bestimmt. Bei Zweifeln bezüglich des Erfordernisses einer

⁵ Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 1 und §4 Abs. 13 AMG

stationären Behandlung sollte die Einstufung der Nebenwirkung als „schwerwiegend“ dann erfolgen, wenn eine stationäre Behandlung des Patienten aufgrund einer aufgetretenen Nebenwirkung tatsächlich stattgefunden hat. In der Regel zählt als stationäre Aufnahme ein Krankenhausaufenthalt, der eine Übernachtung einschließt.

Die Vorstellung eines Patienten in der Notaufnahme (engl. „emergency room“, „casualty center“, „health care center“) allein ohne nachfolgende stationäre Aufnahme erfüllt das Kriterium „Hospitalisierung“ noch nicht. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu prüfen, ob ggf. andere der vorgenannten Kriterien die Einstufung der Nebenwirkung als „schwerwiegend“ oder zumindest medizinisch bedeutsam (s.u.) rechtfertigen.

Stationäre Einweisungen aus rein diagnostischen Gründen, routinemäßigen Kontrolluntersuchungen oder geplanten operativen Eingriffen und aus sozialer Indikation stellen keine Hospitalisierung im Sinne des Begriffes „schwerwiegend“ dar. Dies gilt auch für Hospitalisierungen aufgrund sog. „non-compliance“ von Patienten, die zur Behandlung der Grunderkrankung stationär eingewiesen werden. Die Ursache der „non-compliance“ ist ggf. zu recherchieren und im Hinblick auf das Vorliegen einer Nebenwirkung zu überprüfen, die dann ggf. anzeigepflichtig sein kann.

Die „Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders“⁶ empfiehlt in Anlehnung an die entsprechende CPMP/ICH-Guideline^{7,8} darüber hinaus, medizinisch bedeutsame Nebenwirkungen als „schwerwiegend“ einzustufen. Das sind solche, die nicht sofort tödlich oder lebensbedrohlich sein oder zu einer stationären Behandlung führen müssen, aber den Patienten erheblich beeinträchtigen können. Medizinisch bedeutsam sind Nebenwirkungen auch dann, wenn sie eine Intervention/Behandlung zur Verhinderung eines Zustandes erfordern, der den in der Definition „schwerwiegende Nebenwirkung“ genannten Kriterien entspricht.

2.3 Unerwartete Nebenwirkung

Unerwartete Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen "deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Packungsbeilage des Arzneimittels abweichen (vgl. §4 Abs. 13 AMG).

Synonym wird in diesem Zusammenhang der Begriff „unbekannt“ verwendet, im englischen Sprachgebrauch finden hierfür die Begriffe „unexpected“ bzw. „unlabelled“ Verwendung.

Ergänzend zur Packungsbeilage nach §11 AMG sind die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels „Summary of Product Characteristics (SPC)“ im Bereich der Europäischen Union für zentral zugelassene Arzneimittel und die nationale Fachinformation nach § 11a AMG in den entsprechenden Abschnitten als Referenzdokument zu nennen. Die SPC bzw. die nationale Gebrauchs- und Fachinformation dient als Referenzdokument zur Klassifizierung einer Nebenwirkung als „unerwartet“ im Hinblick auf die Erfüllung der Anzeigepflichten zu Einzelfällen von Nebenwirkungen. Sie ist nicht gleichzusetzen mit der „Company Core Safety Information“ (siehe 8.1.1), welche als Referenzdokument im Zusammenhang mit der Erstellung „periodischer Berichte“ (siehe 8.) Verwendung findet.

Nebenwirkungen, von denen es in der SPC bzw. Gebrauchs- und Fachinformation lediglich heißt, sie seien in der Arzneimittelgruppe aufgetreten, jedoch nicht direkt als im

⁶ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3: Terminology

⁷ CPMP/ICH/377/95, Note for Guidance "Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting"

⁸ CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

Zusammenhang mit der Anwendung des betroffenen Arzneimittels aufgetreten (englisch: „class-labelling“), fallen ebenfalls unter die Definition „unerwartete Nebenwirkung“.

Eine Nebenwirkung mit tödlichem Ausgang gilt generell als „unbekannt“, es sei denn, der mögliche tödliche Ausgang wird explizit in der SPC bzw. der Gebrauchs- und Fachinformation genannt⁹.

Wenn Unklarheiten bestehen, ob die Nebenwirkung als bekannt oder unbekannt einzustufen ist, sollte im Zweifel von einer „unbekannten“ Nebenwirkung ausgegangen werden.

2.4 Unerwünschtes Ereignis

Ein „unerwünschtes Ereignis“¹⁰ ist jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels widerfährt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dieser Behandlung vermutet worden ist.

Zur Abgrenzung des unerwünschten Ereignisses von der Nebenwirkung vgl. 2.1. Unerwünschte Ereignisse, bei welchen der Meldende, sofern dieser Angehöriger eines Gesundheitsberufes ist, keinen kausalen Zusammenhang vermutet, sind nicht Gegenstand der Anzeigepflichten gegenüber der Bundesoberbehörde.

2.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die Beeinflussung der pharmakodynamischen oder pharmakotkinetischen Eigenschaften eines Arzneimittels durch gleichzeitige oder in engem zeitlichen Zusammenhang stehende Gabe eines anderen Stoffes wird als Wechselwirkung bezeichnet.

Bei bekannt gewordenen Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Mitteln ist entsprechend der Anzeige von Nebenwirkungen zu verfahren (vgl. §4 Abs. 13 AMG).

Zur Anzeige des Wirkungsverlustes aufgrund einer Wechselwirkung vgl. Abschnitt 7.2: Mangelnde Wirksamkeit

2.6 Missbrauch

„Missbrauch“¹¹ eines Arzneimittels ist die absichtliche, dauerhafte oder sporadische, übermäßige Verwendung von Arzneimitteln mit der Folge von schädlichen körperlichen oder psychischen Schäden.

Der Missbrauch gemäß dieser Definition ist anzeigepflichtig. Die Art der aufgetretenen Schädigung ist mitzuteilen. Zur Verfahrensweise bezüglich akzidenteller oder absichtlicher Überdosierungen (z.B. im Rahmen von Suiziden oder Suizidversuchen) wird auf Abschnitt 7.3 verwiesen.

⁹ CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

¹⁰ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology sowie Guideline CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

¹¹ Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 1

2.7 Angehöriger eines Gesundheitsberufes

Im Rahmen der Berichterstattung über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen von Arzneimitteln zählen zu den Angehörigen der Gesundheitsberufe

- Ärzte,
- Zahnärzte,
- Apotheker,
- Krankenpflegepersonal,
- in den angelsächsischen Ländern auch amtliche Leichenbeschauer (englisch: coroner)
- sowie in Deutschland zusätzlich Heilpraktiker und nichtärztliche Psychotherapeuten¹².

2.8 Verdachtsfall

Ein Verdachtsfall einer Nebenwirkung liegt vor, wenn

- (1) ein Angehöriger eines Gesundheitsberufes vermutet hat, dass die
- (2) bei einem Patienten beobachtete
- (3) schädliche und unbeabsichtigte Begleiterscheinung
- (4) durch die Gabe des Arzneimittels verursacht wurde und entsprechend eine Nebenwirkung ist.

Wird diese Vermutung dem pharmazeutischen Unternehmer gegenüber spontan (vgl. 3.1.1 Spontanbericht) zum Ausdruck gebracht, ist von einem Verdachtsfall einer Nebenwirkung auszugehen.¹³

Bei Berichten aus anderen Quellen, wie z.B. von Patienten, Rechtsanwälten, Verwandten oder Freunden des Patienten (im englischen oft auch als „consumer reports“ bezeichnet), sollte der geschilderte Sachverhalt durch einen Arzt, der an der Behandlung des Patienten beteiligt war, bestätigt und erforderlichenfalls inhaltlich ergänzt werden. Eine solche inhaltliche Bestätigung und Ergänzung durch einen Arzt sollte nach Möglichkeit auch bei Berichten erfolgen, die von Angehörigen der Gesundheitsberufe ohne ärztliche Qualifikation stammen.

Liegt eine ärztliche Bestätigung des Sachverhaltes vor und wird auch der Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und der Anwendung des Arzneimittels bestätigt, so ist der Bericht ab diesem Zeitpunkt zu behandeln, als ob er von Anfang an durch einen Angehörigen eines Gesundheitsberufes berichtet worden wäre.

Ist eine weitere Abklärung nicht möglich, kann sich aus solchen Mitteilungen bei hinreichend aussagekräftigen Angaben oder aufgrund der fachlichen Beurteilung des Berichtes durch

¹² Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology

¹³ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology

den Stufenplanbeauftragten bzw. durch die „qualified person“ nach EU-Regularien dennoch ein anzeigepflichtiger Verdachtsfall ergeben.

Beim erforderlichen zeitlichen Zusammenhang ist zu bedenken, dass der Verdacht auf eine Nebenwirkung nicht nur zeitnah mit der Gabe eines Arzneimittels auftreten kann, sondern je nach den pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels und der Art der unerwünschten Ereignisses u.U. erst lange Zeit danach.

Ausgeschlossen als Verdachtsfall von Nebenwirkungen sind Symptome, die nachweislich in gleicher oder stärkerer Intensität vor der Verabreichung des Arzneimittels auftraten und solche, bei denen sich herausgestellt hat, dass das genannte Arzneimittel nachweislich nicht angewendet wurde.

Wenn ein Angehöriger eines Gesundheitsberufes - idealerweise mit ärztlicher Qualifikation – initial ausdrücklich keinen kausalen Zusammenhang zwischen einem unerwünschten Ereignis und dem/den angewendeten Arzneimittel/n vermutet, so liegt kein anzeigepflichtiger Verdachtsfall vor¹⁴. Dies betrifft auch Fälle, bei denen das Ereignis initial spontan berichtet wurde und dabei der Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang explizit verneint wird. Die Bundesbehörde erwartet in diesem Zusammenhang, dass keine suggestive Befragung des Berichtenden stattfindet.

Davon abzugrenzen sind Berichte, bei denen ein Angehöriger eines Gesundheitsberufes erst im Verlauf der weiteren Abklärung seine Meinung in Bezug auf den Kausalzusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und dem/den angewendeten Arzneimittel/n zum Negativen verändert. Diese Berichte sind weiterhin als Verdachtsfälle von Nebenwirkungen anzusehen und nach den in den Abschnitten 5 und 6 genannten Kriterien anzeigepflichtig. Die Gründe für die Änderung des durch den Berichtenden initial ausgesprochenen Verdachts sollen dargestellt werden.

Bei unterschiedlichen Einschätzungen mehrerer Berichtender mit ärztlichen und nicht-ärztlichen Qualifikationen ist die ärztliche Einschätzung maßgebend. Bei unterschiedlichen ärztlichen Meinungen hinsichtlich des Kausalzusammenhanges ist im Zweifel von einem Verdachtsfall einer unerwünschten Arzneimittelwirkung auszugehen. Vermutet der nach dem Arzneimittelgesetz Anzeigepflichtige aufgrund seiner Bewertung, aber entgegen der Einschätzung des/der Berichtenden, dennoch einen kausalen Zusammenhang, so ist auch hier die Voraussetzung für einen Verdachtsfall erfüllt.

2.9 15-Tage-Bericht

Die Einzelfalldokumentation einer schwerwiegenden Nebenwirkung oder eines beobachteten erheblichen Missbrauchs ist der zuständigen Bundesoberbehörde unter bestimmten Voraussetzungen (siehe Punkt 5) unverzüglich, spätestens aber 15 Tage nach Erhalt vorzulegen. Solche Berichte werden als 15-Tage-Berichte bezeichnet¹⁵ (engl. „expedited reports“).

3 Informationsquellen für anzeigepflichtige Verdachtsfälle von Nebenwirkungen

¹⁴ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology

¹⁵ Verordnung 2309/93/EG, Kapitel 3, Artikel 22, sowie Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 104 und § 63b Abs. 1 und 2 AMG

3.1 Einzelfälle aus Quellen ohne systematisierte Datenerhebung

3.1.1 Spontanberichte

Unter „Spontanbericht“¹⁶ wird ein Bericht an einen pharmazeutischen Unternehmer, eine Behörde oder eine andere Organisation verstanden, der nicht aus einer Studie oder einer systematisierten Datensammlung stammt und der eine oder mehrere unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei einem Patienten beschreibt, der ein oder mehrere Arzneimittel angewendet hat.

Sog. stimulierte Berichte, z.B. als Folge von Berichten in den Medien, Rote Hand Briefen, nicht systematisierten Gesprächen zwischen Vertretern von pharmazeutischen Unternehmern und Angehörigen der Gesundheitsberufe, gelten als Spontanberichte.¹⁷

3.1.2 Einzelfälle aus der wissenschaftlichen Literatur

Einzelfälle, die in der relevanten wissenschaftlichen Literatur weltweit publiziert worden sind, sollen substanzbezogen angezeigt werden, sofern die Art der Anwendung und die Anwendungsgebiete der Substanz dem Arzneimittel des Anzeigepflichtigen vergleichbar sind. Darunter fallen ggf. auch Abstracts. U.U. muss mit Nebenwirkungsfällen, die in Manuskripten beschrieben wurden und die dem Anzeigepflichtigen zugänglich sind, ebenso verfahren werden. Falls kein Warenzeichen benannt ist, ist im Hinblick auf die Anzeigepflichtigkeit lediglich maßgebend, ob der Anzeigepflichtige ein Arzneimittel mit einem entsprechenden Wirkstoff in Verkehr bringt. Die 15-Tage-Frist beginnt für solche Fallberichte mit dem Tag, an dem der Zulassungsinhaber Kenntnis von einer diesbezüglichen Publikation oder Arbeit erlangt. Die Bundesoberbehörde erwartet entsprechend der Empfehlung der „Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders“, dass mindestens eine, erforderlichenfalls mehrere, relevante Literaturdatenbanken mindestens einmal wöchentlich auf entsprechende Publikationen hin überprüft werden.

Die vierteljährliche Überprüfung ist ausreichend für Wirkstoffe,

- für die bereits generische Arzneimittel in Deutschland zugelassen sind,
- für Standardzulassungen,
- für Wirkstoffe von Arzneimitteln, die das Verlängerungsverfahren nach §105 ff AMG durchlaufen haben oder gerade durchlaufen,
- für nach §109a AMG zugelassene traditionelle Arzneimittel, oder solche, für die eine Zulassung nach §109a beantragt worden ist
- sowie für homöopathische oder anthroposophische Zubereitungen.

Es ist zu beachten, dass von in der Literatur publizierten Kasuistiken nur solche anzeigepflichtig sind, bei denen der Autor des Artikels für die geschilderte Nebenwirkung den Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit dem/den angewendeten Arzneimittel/n äußert. Die bloße Nennung einer Substanz in einem publizierten Artikel reicht als Grund für die Anzeige nicht aus.

¹⁶ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology,

¹⁷ CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

Die Kriterien für die Abgrenzung der Nebenwirkung vom unerwünschten Ereignis sowie für das Vorliegen eines Verdachtsfalls gelten auch bei Literaturberichten. Dies gilt auch für die Erfüllung der Minimalkriterien für eine Anzeige. Diese Vorgabe bedeutet auch, dass die Informationen für jeden identifizierbaren Patienten separat aufzubereiten sind (getrennte Berichtsbögen und Fallnummern) und bei summarischen Angaben (z.B. „zwei Patienten ...“ oder „mehrere Patienten ...“) ggf. durch Nachfrage für jeden Patienten ermittelt werden sollen. Anzuzeigen sind solche Berichte unter Beachtung der für eine Anzeige erforderlichen Minimalkriterien (vgl. 4.1).

Im Hinblick auf die regionale Zuordnung eines Verdachtsfalles aus der Literatur ist das Land des Auftretens der Nebenwirkung maßgebend. Ist dieses Land nicht erkennbar, so wird die regionale Zuordnung anhand des Landes des Erstautors bestimmt.

Seitens der Bundesoberbehörden wird die Zusammenarbeit von Anzeigepflichtigen im Hinblick auf die Erfüllung der Meldepflichten bei Literaturberichten befürwortet, insbesondere bei Arzneimitteln, die gleiche Wirkstoffe enthalten. Auf die Möglichkeit der Übertragung der Anzeigepflichten vom pharmazeutischen Unternehmer auf den Zulassungsinhaber wird hingewiesen (vgl. §63b Abs. 7 AMG). In anderen Konstellationen wird eine Zusammenarbeit ebenfalls befürwortet; die formale Verantwortung für die Erfüllung der Anzeigepflichten verbleibt aber bei dem nach §63b AMG Anzeigepflichtigen, unabhängig davon, welche Vereinbarungen zwischen den Beteiligten getroffen worden sind.

3.1.3 Internet

Das Internet ist ein Kommunikationsmedium, das zunehmend von vielen Unternehmen in unterschiedlicher Weise genutzt wird und auch der Kommunikation mit Angehörigen der Gesundheitsberufe oder mit Patienten dient. Die Bundesoberbehörde erwartet **nicht**, dass der Zulassungsinhaber systematisch und in regelmäßigen Zeitabständen im Internet nach Berichten über Nebenwirkungen sucht. Sollten dem Anzeigepflichtigen allerdings Berichte über Nebenwirkungen durch das Internet bekannt werden, sei es durch eigene Recherche oder über Webseiten in dessen Verantwortung oder Management, so sind diese nach den gleichen Kriterien, wie sie für Berichte aus anderen Quellen gelten, anzeigepflichtig.

3.1.4 Einzelfallberichte von Überwachungsbehörden anderer Länder

Als Einzelfälle anzeigepflichtig sind Berichte schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen, sofern diese dem Anzeigepflichtigen von Überwachungsbehörden außerhalb der Europäischen Union unter Angabe seines Warenzeichens zur Kenntnis gebracht werden.

3.1.5 Zusammenarbeit des Anzeigepflichtigen mit anderen Unternehmen

Wenn der Anzeigepflichtige mit einem anderen Unternehmen oder einer anderen Institution - in welcher vertraglichen Form auch immer, z.B. zum Zwecke der Forschung, des Marketings oder des Vertriebs, zusammenarbeitet, so beginnt die 15-Tage-Frist bei Vorliegen der Minimalkriterien beim Anzeigepflichtigen.¹⁸ Es wird jedoch seitens der Bundesoberbehörde erwartet, dass zwischen den Vertragspartnern detaillierte Absprachen und Ablaufpläne über den gegenseitigen unverzüglichen Austausch von Informationen über Arzneimittel-bedingte Risiken vorliegen. Es soll angestrebt werden, dass die 15-Tage-Frist auch dann eingehalten wird, wenn die erste Information zunächst bei einem Vertragspartner des Anzeigepflichtigen eingeht.

¹⁸ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders, Punkt 1.2.2: expedited reporting requirements

Bei einem Wechsel des Antragstellers oder Zulassungsinhabers ist sicherzustellen, dass dem Anzeigepflichtigen nach §63b AMG alle Verdachtsfälle von Arzneimittelrisiken übermittelt oder zur Kenntnis gebracht und zugänglich gemacht werden, die seinem Rechtsvorgänger bekannt geworden sind oder auch noch nach dem Wechsel bekannt werden.

3.2 Berichte aus systematisierten Datenerhebungen („Solicited Reports“)¹⁹

Als „Solicited Reports“ bezeichnet man Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus organisierten Projekten zur Sammlung von Daten, z.B. pharmakoepidemiologischen Studien (einschließlich Anwendungsbeobachtungen), Surveys, Registern, Programmen zur Patientenbetreuung und -versorgung. Diese Berichte werden nicht als Spontanberichte angesehen und bedürfen daher vor ihrer Anzeige einer Kausalitätsbeurteilung durch den Anzeigepflichtigen. Wenn bei Berichten dieser Art über unerwünschte Ereignisse berichtet wird und der Verdacht auf einen Kausalzusammenhang zu den angewendeten Arzneimitteln durch einen Angehörigen eines Gesundheitsberufes, idealerweise mit ärztlicher Qualifikation, explizit geäußert wird oder wenn der Anzeigepflichtige selbst einen Kausalzusammenhang zwischen den Ereignissen und den angewendeten Arzneimitteln vermutet, so sind die Kriterien für einen Verdachtsfall unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfüllt und Anzeigepflichten nach den u.a. Kriterien zu erfüllen.

3.2.1 Studien nach der Zulassung („Post-Authorisation Study“ und „Post- Authorisation Safety Study“)

Als „Post-Authorisation Study“²⁰ wird jede Studie definiert, bei der die Anwendung des Arzneimittels in dem durch die Zulassungsbedingungen gesetzten Rahmen erfolgt.

Eine „Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (Post-Authorisation Safety Study²¹)“ ist eine pharmakoepidemiologische Studie oder klinische Prüfung gemäß den Bestimmungen der Zulassung mit dem Ziel, eine Gesundheitsgefahr im Zusammenhang mit einem zugelassenen Arzneimittel festzustellen oder quantitativ zu beschreiben.

In der „Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders“ ist ergänzend dargestellt, dass jede Studie, bei der die Anzahl der eingeschlossenen Patienten einen bedeutenden Beitrag zur Kenntnis über das Risikoprofil des Arzneimittels beiträgt, unter die Definition einer „Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung“ fällt. Für die Zwecke der Anzeige von Nebenwirkungen fallen Berichte aus „Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung“ auch unter das Regelwerk des §63b AMG, da die Arzneimittel definitionsgemäß entsprechend den Bestimmungen der Zulassung eingesetzt werden.

Hierzu zählt insbesondere auch die „nicht-interventionelle Prüfung“ nach der Richtlinie 2001/20/EG: Diese ist definiert als eine Untersuchung, in deren Rahmen die betreffenden Arzneimittel auf übliche Weise unter den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Bedingungen verordnet werden. Die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie auf den Patienten wird nicht im voraus in einem Prüfplan festgelegt, sie fällt unter die übliche Praxis, und die Entscheidung zur Verordnung des Arzneimittels ist klar von der Entscheidung getrennt, einen Patienten in eine Untersuchung einzubeziehen. Auf die Patienten darf kein zusätzliches Diagnose- oder

¹⁹ vgl. Guideline CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

²⁰ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology

²¹ Richtlinie 2001/38/EG, Artikel 1, Nr. 15, sowie Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology

Überwachungsverfahren Anwendung finden, und zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewandt. Sowohl die Richtlinie 2001/20/EG als auch die Rechtsverordnung nach §42 AMG beziehen die „nicht-interventionelle Prüfung“ ausdrücklich nicht mit ein.

Es ist zu beachten, dass für die Anzeige schwerwiegender Nebenwirkungen und die Vorlage periodischer Berichte alle Fallberichte aus systematischen Datenerhebungen entsprechend der unten genannten Kriterien zu berücksichtigen sind, die dem Anzeigepflichtigen zur Kenntnis gebracht worden sind.

4 Allgemeine Regeln der Anzeige von Nebenwirkungen

4.1 Minimalkriterien

Die folgenden Informationen gelten als Minimalkriterien einer Einzelfalldokumentation:

- (1) ein identifizierbarer Patient
 - (2) eine identifizierbare Meldequelle
 - (3) ein verdächtigtes Arzneimittel
 - (4) eine beobachtete Nebenwirkung* (bzw. Wechselwirkung, Missbrauch)
- * Es ist zu beachten, dass "Tod" u.U. als Ausgang und nicht als Nebenwirkung anzusehen ist (siehe 2.1.)

Die Identifizierbarkeit des Patienten bedeutet, dass **eine** der Angaben aus der nachfolgenden Aufzählung ausreichend ist²²:

- Initialen, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Patientennummer.
Die Informationen zur Identifizierbarkeit sollten so vollständig wie möglich sein, da diese Voraussetzung für die Aufdeckung und Elimination von Mehrfachmeldungen sind.

Bei zunächst nicht näher spezifizierten Angaben (wie z. B. "bei mehreren Patienten" oder "bei x% der Patienten von ...") müssen sorgfältige Nachprüfungen vorgenommen werden. Können auch hierdurch keine näheren Informationen erhalten werden, sind solche Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nur dann als 15-Tage-Bericht anzuzeigen, wenn die beschriebene Nebenwirkung sowohl schwerwiegend als auch unerwartet ist. Entscheidend ist, dass nach den vorliegenden Informationen davon auszugehen ist, dass ein betroffener Patient, bei dem diese Nebenwirkungen aufgetreten sind, tatsächlich existiert.

Für die Identifizierbarkeit der Meldequelle ist **eine** der Angaben aus der nachfolgenden Aufzählung ausreichend ist:

- Name oder Initialen, Anschrift, Qualifikation (z.B. Krankenschwester, Apotheker, Zahnarzt, Arzt [ggf. mit Fachrichtung])

²² Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology

- Die Informationen zur Identifizierbarkeit sollten auch hier so vollständig wie möglich sein und ggf. durch Nachfrage ermittelt werden. Das alleinige Vorliegen einer e-mail Adresse oder Telefonnummer oder Faxnummer ohne weitere Informationen zur Meldequelle wird noch nicht als ausreichend angesehen.

Bestehen Unklarheiten bei der Identifizierbarkeit des Fertigarzneimittels, ist hilfsweise die Angabe des(r) wirksamen Bestandteile(s) ausreichend. Für Arzneimittel, die der staatlichen Chargenprüfung unterliegen, sollte auch die Chargenbezeichnung auf dem Meldebogen dokumentiert werden. In Fallberichten zu Arzneimitteln, die nicht im Geltungsbereich des AMG zugelassen sind, sollten alle Arzneimittelnamen (verdächtige Medikation und Komedikation) durch die Angabe der Wirkstoffe ergänzt werden, da sich die Fertigarzneimittel in verschiedenen Ländern mit gleicher Bezeichnung bei unterschiedlicher Zusammensetzung oder umgekehrt im Verkehr befinden können.

4.2 Entblindung

Bei Studien oder klinischen Prüfungen, die hinsichtlich des verabreichten Arzneimittels oder der verwendeten Prüfsubstanz blind durchgeführt werden, muss die Entblindung der Medikation im Einzelfall einer Nebenwirkungsanzeige vorausgegangen und das Ergebnis der Entblindung dem Anzeigepflichtigen bekannt sein²³. Die Kenntnis des/der angewendeten Arzneimittel/s gehört zu den vier Minimalkriterien, die vor einer Anzeige erfüllt sein müssen.

Bei schwerwiegenden unerwarteten Verdachtsfällen von Nebenwirkungen (SUSAR) aus klinischen Prüfungen muss stets eine Entblindung vorgenommen werden.

Anzeigepflichten gegenüber der/den Ethikkommission/en entsprechend der Verordnung nach §42 AMG bleiben von dieser Regelung unberührt.

4.3 Vorzulegende Unterlagen

Anzeigen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und erheblichem Missbrauch von Arzneimitteln sind in deutscher oder englischer Sprache zu erstatten.

Für die Übersendung von Einzelfallberichten über schwerwiegende Nebenwirkungen (15-Tage-Berichte) an die zuständige Bundesoberbehörde sollen die Bögen des BfArM 643 oder des PEI bzw. das CIOMS-Formular (siehe Anlage) verwendet werden. Auch im Falle von publizierten Einzelfällen aus der wissenschaftlichen Literatur sollen die relevanten Informationen in einem der o.g. Berichtsformulare aufbereitet werden.

Der Berichtsbogen ermöglicht oft nur einen Überblick über den Fallbericht. Der zuständigen Bundesoberbehörde sind daher nach §63b Abs. 5 AMG auch alle weiteren zur Beurteilung des Verdachtsfalles vorliegenden Unterlagen vorzulegen, d.h. die Dokumentation zu 15-Tage-Berichten soll so vollständig wie möglich sein. Die Vorlage der Unterlagen soll – auch im Hinblick auf die zukünftige elektronische Übermittlung - in geeigneter, aufbereiteter Form als textuelle Fallbeschreibung erfolgen („case narrative“²⁴), wobei die medizinisch

²³ III/3375/93, Note for Guidance "Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting", Abschnitt III D

²⁴ CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

relevanten Informationen vollständig und der Information des Berichtenden entsprechend wiedergegeben werden sollen. Der „Case Narrative“ wird in deutsch oder englisch akzeptiert. Ergänzende Anmerkungen des Anzeigepflichtigen, die zum Verständnis der Zusammenhänge notwendig sind, sollen entsprechend gekennzeichnet werden. Interpretationen der dargestellten Sachverhalte durch den Anzeigepflichtigen sollen erst in der bewertenden Stellungnahme vorgenommen werden.

Falls zur Erfüllung der Anzeigepflichten erforderlich, d.h. wenn im Falle der elektronischen Übermittlung die vorhandenen relevanten Informationen nicht bzw. nicht hinreichend vollständig in die entsprechenden Datenfelder gemäß der E2B-Spezifikation eingetragen werden können, sind Einzelfalldokumentationen durch Beifügen von schriftlichen Belegen (z.B. ärztliche Befunde, die ärztliche Dokumentation des Krankheits- und Therapieverlaufes u. ä.) zu ergänzen. Bei der Anzeige publizierter Einzelfälle aus der wissenschaftlichen Literatur soll der Anzeige in jedem Fall eine Kopie der Publikation, ggf. eine Übersetzung des Artikels in deutsch oder englisch, beigefügt oder, sofern die Übersetzung nicht innerhalb der 15-Tage-Frist vorgenommen werden kann, unverzüglich nachgereicht werden.

Notizen, Protokolle und die firmeneigenen Prüfbögen aus Studien sowie der Schriftwechsel über die Bemühungen, ärztliche Unterlagen zu erhalten, gehören nicht zu den vorzulegenden Unterlagen und sollten mit den Originalen der Initialmeldung nur nach besonderer Aufforderung vorgelegt werden.

Zur Einzelfalldokumentation gehören auch die Mitteilung von Name und Anschrift des Meldenden unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

Ist der Berichtende ein Angehöriger eines Gesundheitsberufes, so sollte dessen Einverständnis zur Weitergabe dieser Information an die Behörde eingeholt werden. Auch Berichte aus anderen Meldequellen sollten möglichst den Namen und die Anschrift des/der behandelnden Arztes/Ärzte umfassen.

Medizinisch relevante Informationen, die nach bereits erfolgter Initialmeldung beim Anzeigepflichtigen eingehen, sollen unverzüglich nachgereicht werden, ggf. mit einer Neubewertung des Falles. Die 15-Tage-Frist ab Erhalt der Information durch den Anzeigepflichtigen sollte auch hier zur Anwendung kommen.²⁵

4.4 Elektronische Übermittlung

Bei Vorliegen der technischen Voraussetzungen behält sich die zuständige Bundesoberbehörde vor, auf der Basis internationaler Standards (ICH E2B, ICH M2) Anzeigen zu Einzelfällen von Nebenwirkungen in elektronischer Form zu verlangen. Näheres wird eine Rechtsverordnung, ggf. ergänzt durch eine gesonderte Bekanntmachung, zu gegebener Zeit regeln.

4.5 Einzelfallbewertung

Die Anzeigepflicht nach §63b Abs. 1 bis 7 AMG ist nur dann vollständig erfüllt, wenn der zuständigen Bundesoberbehörde neben der Vorlage des Berichtsbogens und aller zur Beurteilung des Verdachtsfalles medizinisch relevanten Unterlagen auch eine wissenschaftliche Bewertung zum frühestmöglichen Zeitpunkt vorgelegt wird.

Die Bewertung umfasst mindestens:

²⁵ CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

- eine Beurteilung des Kausalzusammenhangs zwischen dem aufgetretenen unerwünschten Ereignis und der Gabe des verdächtigten Arzneimittels
- eine Beurteilung, ob die berichtete Nebenwirkung im Hinblick auf die Information, mit der sich das Arzneimittel im Verkehr befindet, bzw. vor Zulassungserteilung auf die Angaben im Zulassungsantrag erwartet bzw. unerwartet ist
- eine Beurteilung, ob sich der wissenschaftliche Erkenntnisstand zu dem Arzneimittel verändert hat und ob Maßnahmen hinsichtlich des Zulassungsstatus des Arzneimittels in Frage kommen

Zur Kausalitätsbewertung im Einzelfall sollen die Kriterien angegeben werden, die ihr zugrunde liegen. Es wird empfohlen, die Bewertungskriterien des WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring²⁶ zu verwenden.

In den europäischen Guidelines²⁷ wird der Notwendigkeit der fortlaufenden Nutzen-Risiko-Beurteilung für das betroffene Arzneimittel durch den Zulassungsinhaber besondere Bedeutung beigemessen. Im Sinne der Arzneimittelsicherheit empfehlen die Bundesoberbehörden daher die Vorlage von Einzelfallbewertungen im Zusammenhang mit der Anzeige von Verdachtsfällen schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen auch bei zentral zugelassenen Arzneimitteln, wenngleich diese in der Verordnung 2309/93/EG nicht explizit gefordert wird.

4.6 Anzeigepflichten bei Änderung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnis

Unberührt von Anzeige- und Bewertungspflichten im Einzelfall bleibt die Pflicht des Antragstellers bzw. Zulassungsinhabers, bei Änderung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnis eine Anzeige nach §29 Abs. 1 Satz 1 AMG zu erstatten.

Der Zulassungsinhaber bzw. Antragsteller ist darüber hinaus verpflichtet, dem Reference-Member-State und allen anderen Mitgliedsstaaten, in denen eine entsprechende Zulassung bzw. ein Zulassungsantrag vorliegt, Erkenntnisse mitzuteilen, die das Nutzen-Risiko/Verhältnis beeinflussen²⁸.

Die Verpflichtung des Antragstellers bzw. Zulassungsinhabers dem Rapporteur, dem Co-Rapporteur und der EMEA Erkenntnisse mitzuteilen, die das Nutzen/Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels mit zentraler Zulassung bzw. zentral beantragter Zulassung beeinflussen, bleibt ebenso unberührt²⁹.

5 Anzeigepflichten zu Einzelfällen schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen

²⁶ NN, Reporting Adverse Drug Reactions, BMJ, 1992, (304), 465

²⁷ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders, Punkt 1.6 On-Going Pharmacovigilance Evaluation During the Post-Authorisation Period

²⁸ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders, Punkt 1.3.1: Reporting in the period between the submission of the marketing authorisation application and the granting of marketing authorisation

²⁹ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders, Punkt 1.3.1: Reporting in the period between the submission of the marketing authorisation application and the granting of marketing authorisation

Die hier dargestellten Anzeigepflichten beziehen sich auf den Umgang mit Verdachtsfällen von Nebenwirkungen (siehe 2.8) oder erheblichem Missbrauch, wenn durch ihn die Gesundheit unmittelbar gefährdet werden kann. Sie gelten nicht für unerwünschte Ereignisse (siehe 2.4.). Die im folgenden dargestellten Anzeigepflichten gelten für den Antragsteller, den Zulassungsinhaber, den pharmazeutischen Unternehmer und den Registrierungsinhaber (siehe 1.2) und gelten sowohl für Berichte aus Quellen mit systematisierter wie auch nicht systematisierter Datenerhebung (siehe 3).

Dabei sind auch Verdachtsfälle von Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln oder mit Arzneimitteln, für die eine Zulassung beantragt ist, zu beachten, die einem Anzeigepflichtigen bekannt werden, der gleichzeitig Sponsor³⁰ einer klinischen Prüfung ist. In diesem Zusammenhang wird auf die Bestimmungen der Rechtsverordnung nach §42 AMG hingewiesen, deren Regelungen nicht Gegenstand dieser Bekanntmachung sind. Etwaige Verpflichtungen aus dieser Verordnung bleiben unberührt.

5.1 Fristenbeginn

Die Frist für 15-Tage-Berichte ist in Kalendertagen von dem Tag ab zu berechnen, ab dem die Minimalkriterien beim Anzeigepflichtigen erfüllt sind. Dabei ist zu beachten, dass Informationen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen auch bei einem Mitarbeiter des Anzeigepflichtigen, bei der in der Verordnung 2309/93/EG definierten „qualified Person“ bzw. beim Stufenplanbeauftragten nach §63a AMG oder einer Person, die für diese tätig ist oder mit ihr zusammenarbeitet eingehen können. Dieser Tag zählt als Tag 0.

Bei pharmazeutischen Unternehmen, die eine zentrale Datenbank zur Dokumentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen führen (z.B. bei multinational tätigen Unternehmen), beginnt die 15-Tage-Frist, wenn die Minimalkriterien in einer solchen Datenbank vorhanden sind. Die Bundesoberbehörde erwartet, dass der Anzeigepflichtige umfassenden Zugriff auf diese Daten besitzt und die Datenbanken zur Einhaltung der 15-Tage-Frist in engmaschigen Zeitabständen auf anzeigepflichtige Verdachtsfälle hin überprüft oder dass anderweitig sichergestellt wird, dass der Anzeigepflichtige alle anzeigepflichtigen Verdachtsfälle aus der zentralen Datenbank zur Einhaltung der 15-Tage-Frist rechtzeitig erhält.

5.2 Schwerwiegende Nebenwirkungen zentralisiert zugelassener Arzneimittel

Für Arzneimittel mit zentraler Zulassung durch die Europäische Kommission sind der zuständigen Bundesoberbehörde alle Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen, die dem Anzeigepflichtigen durch Angehörige eines Gesundheitsberufes bekannt geworden und in Deutschland aufgetreten sind, als 15-Tage-Berichte anzuzeigen.³¹

Ferner sind Verdachtsfälle schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen aus Ländern außerhalb der Europäischen Union, die dem Anzeigepflichtigen durch Angehörige eines Gesundheitsberufes bekannt geworden sind, sowohl der zuständigen Bundesoberbehörde als auch der Europäischen Arzneimittelagentur gegenüber als 15-Tage-Berichte anzuzeigen.

Alle anderen Verdachtsfälle von Nebenwirkungen werden nicht als 15-Tage-Berichte sondern entsprechend den Ausführungen in den Abschnitten 6 und 8 angezeigt.

³⁰ vgl. Rechtsverordnung nach §42 AMG sowie Richtlinie 2001/20/EG zur Definition eines Sponsors

³¹ Verordnung 2309/93/EG, Kapitel 3, Artikel 22

5.3 Schwerwiegende Nebenwirkungen von national oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassenen Arzneimitteln

Bei Arzneimitteln mit nationaler Zulassung oder mit Zulassung im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung sind der zuständigen Bundesoberbehörde alle Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen, die in Deutschland aufgetreten sind, als 15-Tage-Berichte anzuzeigen.

Ferner sind Verdachtsfälle schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen aus Ländern außerhalb der Europäischen Union, die dem Anzeigepflichtigen durch Angehörige eines Gesundheitsberufes bekannt geworden sind, sowohl der zuständigen Bundesoberbehörde als auch der Europäischen Arzneimittelagentur gegenüber als 15-Tage-Berichte anzuzeigen.

Bei Arzneimitteln, die Bestandteile aus Ausgangsmaterial von Mensch oder Tier enthalten, hat der Anzeigepflichtige jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer Infektion, die eine schwerwiegende Nebenwirkung ist und durch eine Kontamination dieser Arzneimittel mit Krankheitserregern verursacht sein kann und nicht in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union aufgetreten ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, der zuständigen Bundesoberbehörde sowie der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln anzuzeigen.

Ist ein Arzneimittel im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen worden, bei dem Deutschland nicht als Reference Member State auftritt, so sind der zuständigen Behörde des Landes, das die Funktion des Reference Member State ausübt, alle Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes aufgetreten sind, als 15-Tage-Berichte anzuzeigen. Diese Verpflichtung gilt auch gegenüber einem EU-Mitgliedsstaat, der im Rahmen eines Schiedsverfahrens nach Artikel 32 der Richtlinie 2001/83/EG Berichterstatter war.³²

Aufgrund der angestrebten harmonisierten Gesetzgebung ist davon auszugehen, dass auch in allen anderen EU-Ländern auf der Grundlage des Artikel 104 der Richtlinie 2001/83/EG Regelungen über Anzeigepflichten gegenüber den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten für den Fall getroffen wurden, dass diese die Funktion des Reference Member State ausüben. Die Bundesoberbehörden gehen deshalb davon aus, dass ihnen aus anderen EU-Ländern alle Verdachtsfälle über schwerwiegende Nebenwirkungen übermittelt werden, wenn Deutschland Reference Member State ist.

Alle anderen Verdachtsfälle von Nebenwirkungen werden nicht als 15-Tage-Berichte sondern entsprechend der Ausführungen in den Abschnitten 6 und 8 angezeigt.

6 Anzeige von Verdachtsfällen nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen

Die Anzeige nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen erfolgt i.d.R. nicht in Form von Einzelfällen.

6.1 Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen aus Studien

Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen aus Studien sollen nicht in Form von Einzelfällen angezeigt, sondern in summarischer Form im jeweiligen Abschlussbericht dargestellt werden. Dieser Bericht soll neben einer Bewertung auch Angaben der absoluten und rela-

³² vgl. §63b Abs. 3

tiven Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkung enthalten. Die Vorlage der sicherheitsrelevanten Teile soll im Rahmen der "Periodic Safety Update Reports" gemäß der für das Arzneimittel geltenden Fristen erfolgen.

6.2 Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen aus allen anderen Quellen

Nebenwirkungen aus allen anderen Quellen, die nicht in Form von 15-Tage-Berichten angezeigt werden, sollen in der Regel in tabellarischer Form als so genanntes Line-Listing (vgl. 8.2 Tabellen) im Rahmen des periodischen Berichtes dargestellt werden. Bei bekannten, nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen ist dort die summarische Darstellung ausreichend. Eine Ergänzung dieser Auflistung durch Kopien der Einzelfalldokumentationen ist nicht vorgesehen. Berichte, die nicht von Angehörigen der Gesundheitsberufe (engl. „consumer reports“) stammen, werden dem periodischen Bericht nach Aufforderung als Anhang beigefügt.

7 Anzeigepflichten in besonderen Situationen

7.1 Nebenwirkungen während der Schwangerschaft³³

Die Bundesoberbehörde erwartet, dass der Zulassungsinhaber alle Berichte über Schwangerschaften, die ihm von Angehörigen der Gesundheitsberufe zur Kenntnis gebracht werden und bei denen eines seiner Arzneimittel angewendet worden ist, nachverfolgt. Bei entsprechenden Berichten aus nicht-ärztlicher Quelle (z.B. Patienten) soll versucht werden, nähere Einzelheiten durch den/die behandelnden Arzt/Ärzte in Erfahrung zu bringen (siehe 2.8: Verdachtsfall).

Sollte sich aus den Recherchen der Verdacht ergeben, dass schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Mutter oder etwa aufgetretene fötale Schädigungen mit der Gabe eines Arzneimittels im kausalen Zusammenhang stehen, so ist die Art der Schädigung unter Angabe aller näheren Umstände als 15-Tage-Bericht anzeigepflichtig unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der regionalen Zuordnung des Berichts. Die Ausführungen unter den Nummern 5.1 bis 5.3 hierzu gelten sinnentsprechend.

7.2 Mangelnde Wirksamkeit

Berichte über mangelnde Wirksamkeit³⁴, die nicht als Folge einer Wechselwirkung angesehen werden, sind in der Regel nicht als Einzelfälle nach §63b Abs. 1 bis 4 AMG anzuzeigen. Eine Darstellung zu Fragen der (mangelnden) Wirksamkeit eines Arzneimittels soll im periodischen Bericht (siehe 8.) vorgenommen werden. Bei Impfstoffen, fraktionierten Plasmaprodukten, Blut und Blutbestandteilen oder gentechnisch hergestellten Gerinnungsfaktorenkonzentraten ist die Unwirksamkeit als Einzelfallmeldung innerhalb von 15 Tagen der zuständigen Behörde anzuzeigen. Eine klinische Bewertung unter Einbeziehung der Fach- und Gebrauchsinformation und Berücksichtigung der zu behandelnden Erkrankung sollen durchgeführt und der Behörde vorgelegt werden.

³³ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders, Punkt 1.3.2: Reporting of outcomes during pregnancy

³⁴ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders, Punkt 1.3.5: Lack of efficacy

Als Nebenwirkung ist jedoch ein Wirkungsverlust zu melden, der als Folge einer Wechselwirkung auftritt und zu Konsequenzen geführt hat, die der Definition von „schwerwiegend“ unter 2.2. entsprechen. Die Ausführungen unter den Nummern 5.1 bis 5.3 im Hinblick auf den Zulassungsstatus und die regionale Differenzierung gelten sinntsprechend.

Eine unverzügliche Anzeige nach §29 Abs. 1 Satz 1 AMG kann erforderlich werden, wenn die Information über mangelnde Wirksamkeit als Änderung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnis zu interpretieren ist und sich daher Änderungen in den Angaben und Unterlagen nach den §§22 bis 24 AMG ergeben. Zu berücksichtigen sind auch ungünstige absolute und relative Veränderungen der Häufigkeit von Non-Respondern bzw. Therapieversagern mit den sich daraus ergebenden Änderungen des Nutzens im Verhältnis zu schädlichen Wirkungen des Arzneimittels (siehe auch 4.6). Beispielhaft erwähnt seien hier die mangelnde Wirksamkeit von Antibiotika als Folge neu entwickelter Resistenzen, ungewollte Schwangerschaften bei Verwendung hormonaler Kontrazeptiva oder ein unerwarteter absoluter oder relativer Anstieg der Anzahl tödlicher Verläufe aufgrund einer Progression der Grunderkrankung.

Solche Sachverhalte sollen unverzüglich in schriftlicher Form und unabhängig von der Anzeige von Einzelfällen dargestellt werden.

7.3 Überdosierung

Berichte über schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen bei Überdosierung³⁵ von oder Intoxikationen mit Arzneimitteln (absichtlich oder unabsichtlich) entsprechen nicht notwendigerweise der Definitionen der Nebenwirkung beim bestimmungsgemäßen Gebrauch von Arzneimitteln. Solche Fälle sollen dennoch im Interesse der Arzneimittelsicherheit als 15-Tage-Berichte angezeigt werden. Die Ausführungen unter den Nummern 5.1 bis 5.3 im Hinblick auf Zulassungsstatus und regionale Differenzierung gelten sinntsprechend.

Die alleinige Angabe „Intoxikation mit Arzneimittel x“, „Überdosierung mit Arzneimittel x“ oder „akzidentelle Vergiftung mit Arzneimittel x“ reicht für eine Anzeige auch dann nicht aus, wenn ein Patient aufgrund einer Vergiftung z.B. stationär behandelt worden ist oder sich kurzzeitig zur Beobachtung im Krankenhaus befand. Darüber hinaus fallen Informationen wie „Intoxikation mit Arzneimittel x, es sind keine Reaktionen/Nebenwirkungen aufgetreten“ ebenfalls nicht unter die Anzeigepflicht nach §63b AMG.

Für die Bundesoberbehörde kommt es darauf an, ob aus den Berichten über Reaktionen bei nicht-bestimmungsgemäßer Anwendung Erkenntnisse über die Anwendungssicherheit und das Risikoprofil eines Arzneimittels abgeleitet werden können. Dies ist sicher dann möglich, wenn Effekte als Folge der Intoxikation auftreten und entsprechend berichtet werden. Solche Effekte können dann ggf. an geeigneter Stelle in die Fachinformation einfließen. Die bloße Information über eine stattgefundene Überdosierung als Einzelfallanzeige trägt zu diesem Informationsgewinn nicht bei.

Besondere Aufmerksamkeit ist bei absichtlicher Intoxikation in suizidaler Absicht erforderlich: Folgende Szenarien sind bei Berichten über Suizide oder Suizidversuche zu unterscheiden:

1. Berichte über Suizide oder Suizidversuche, bei denen das Arzneimittel erkennbar nur als Mittel zu diesem Zweck eingesetzt wurde. Solche Berichte sind dann

³⁵ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders, Punkt 1.3.6: Reporting of overdoses

anzeigepflichtig, wenn wenigstens die toxische Wirkung, die bei der hohen Dosierung aufgetreten ist und u.U. zum Tode geführt hat, oder die Dosierung die vor dem Tode eingesetzt wurde, angegeben werden. Die näheren Umstände sind ggf. zu recherchieren.

2. Berichte über Suizide oder Suizidversuche, bei denen der Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und der Entwicklung einer suizidalen Stimmungslage bzw. suizidaler Gedanken besteht. Diese Berichte sind als Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen anzeigepflichtig.

Auch wenn keine Verpflichtung zur Anzeige im Einzelfall gegeben ist, sollten solche Berichte beim Anzeigepflichtigen dokumentiert werden. Quantitative Aspekte der Anwendung von Arzneimitteln im Zusammenhang mit Suiziden oder Suizidversuchen sowie deren Bewertung sollen in den periodischen Bericht (siehe 8.) nach §63b Abs. 5 AMG einfließen. Eine Anzeige nach §29 Abs. 1 Satz 1 AMG ist ggf. zu prüfen.

7.4 Nebenwirkungen nach Ende des Inverkehrbringens

Die Anzeigepflicht nach §63b Abs. 1 bis 4 besteht für den Zulassungsinhaber unabhängig davon, ob sich das Arzneimittel noch im Verkehr befindet (vgl. §63b Abs. 7 AMG) .

Nach Ende des Inverkehrbringens eines Arzneimittels in Deutschland sind periodische Berichte so lange vorzulegen, wie eine Zulassung in Deutschland besteht und/oder Deutschland die Funktion als Reference Member State für im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassene Arzneimittel wahrnimmt. Die Vorlage erfolgt entweder nach Anforderung, entsprechend der im §63b AMG vorgegebenen oder durch Bescheid veränderten Fristen, zum Zeitpunkt der Zulassungsverlängerung oder im Zusammenhang mit einem erneuten Antrag auf Zulassung.

7.5 „Compassionate use“³⁶; Einzelverordnungen nach §73 Abs. 3 AMG

Der verantwortliche pharmazeutische Unternehmer soll den Gebrauch von Arzneimitteln, welche sich nach §73 Abs. 3 AMG im Verkehr befinden, streng überwachen. Als 15-Tage-Bericht anzeigepflichtig sind alle schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in Deutschland aufgetreten sind.

8 Regelmäßiger, aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (periodischer Bericht, „Periodic Safety Update Report“ [PSUR])

Der „regelmäßige, aktualisierte Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln“ (periodischer Bericht, „Periodic safety update report“ [PSUR])³⁷ ist dazu bestimmt, den Arzneimittelbehörden den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu den mit der Anwendung eines Arzneimittels verbundenen Risiken weltweit darzustellen. Die Vorlage periodischer Berichte ist für national bzw. im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

³⁶ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders, Punkt 1.3.4: Compassionate use/named patient supplies

³⁷ Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 104

zugelassene Arzneimittel ebenso erforderlich wie für zentral zugelassene Arzneimittel. Für zelluläre Blutkomponenten und gefrorenes Frischplasma ergeht hierüber eine besondere Bekanntmachung.

Der Bericht über die Arzneimittel-bedingten Risiken enthält definitionsgemäß die Aufzeichnungen über alle Nebenwirkungen gemäß Artikel 104 der Richtlinie 2001/83/EG. Dabei muss der Anzeigepflichtige, ggf. in getrennter Darstellung, auch Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen berücksichtigen, wenn er zwar Kenntnis vom angewendeten Wirkstoff hat, aber nicht sicher ist, ob dabei tatsächlich das entsprechende Arzneimittel unter seinem Warenzeichen angewendet worden ist (z.B. Berichte, die dem Anzeigepflichtigen von Behörden anderer Länder unter Angabe des Wirkstoffes zur Kenntnis gebracht worden sind). Vorgaben für Struktur und Inhalt eines solchen Berichtes sind im Volume 9^{38 39} zu finden, so dass auf eine detaillierte Darstellung an dieser Stelle verzichtet wird. Berichtet werden muss an alle Mitgliedsstaaten und die Agentur bei zentral zugelassenen Arzneimitteln⁴⁰ und bei individuell national bzw. im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassenen Arzneimitteln⁴¹ an die Behörden der Mitgliedsstaaten, in denen das Arzneimittel zugelassen ist. Periodische Berichte werden in deutscher und englischer Sprache akzeptiert.

8.1 Definitionen im Zusammenhang mit periodischen Berichten

8.1.1 Company Core Data Sheet (CCDS)

Das „Company Core Data Sheet (CCDS)“⁴² wird vom Zulassungsinhaber erstellt und enthält alle Angaben, die für den Gebrauch des Arzneimittel wichtig sind, z.B. zu den Indikationen des Arzneimittels, zur Dosierung, zur Pharmakologie, zu Nebenwirkungen sowie weitere relevante Informationen zum Produkt.

³⁸ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders, Punkt 1.4 (Periodic Safety Update Reports)

³⁹ ICH-Guideline E2C (einschl. Addendum): Clinical Safety Data Management - Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs

⁴⁰ Verordnung 2309/93, Artikel 22

⁴¹ Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 104

⁴² Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology

8.1.2 Company Core Safety Information (CCSI)

Die „Company Core Safety Information (CCSI)“⁴³ beinhaltet alle für die Arzneimittelsicherheit relevanten Informationen des Company CCDS. Dieses Dokument wird durch den Zulassungsinhaber erstellt und enthält die Informationen, die aus Sicht des Zulassungsinhabers in den Fachinformationen der Länder enthalten sein sollte, in denen das Arzneimittel in Verkehr gebracht wird. Es dient als Referenzdokument zur Unterscheidung von „listedness“ und „unlistedness“ im Zusammenhang mit der Erstellung „periodischer Berichte“.

Für ausschließlich national zugelassene Arzneimittel, kann die Fach- und Gebrauchsinformation als Referenzdokument verwendet werden.

8.1.3 Nebenwirkungen, die „unlisted“ (nicht in der CCSI aufgeführt) sind

Eine Nebenwirkung wird als „unlisted“⁴⁴ eingestuft, wenn sie nach ihrer Art, Intensität, Spezifität und Ausgang nicht in der „Company Core Safety Information“ beschrieben ist.

Nebenwirkungen, die für die betreffende Arzneimittelgruppe in der „Company Core Safety Information“ genannt sind, jedoch als nicht direkt im Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels auftretend beschrieben werden, fallen ebenfalls unter die Definition „unlisted“.

8.1.4 Data Lock Point

Der „Data Lock Point“⁴⁵ definiert den Zeitpunkt, bis zu dem alle relevanten Informationen in einem periodischen Bericht seit dem zuletzt vorgelegten berücksichtigt sind.

8.1.5 International Birth Date (IBD)

Unter „International Birth Date“⁴⁶ wird das Datum der ersten Zulassung eines Arzneimittels für einen pharmazeutischen Unternehmer in irgend einem Land der Welt verstanden.

8.1.6 European Birth Date (EBD)

Unter „European Birth Date“⁴⁷ wird das Datum der ersten Zulassung eines Arzneimittels für einen pharmazeutischen Unternehmer in einem Land der Europäischen Union verstanden.

Dabei gilt für zentral zugelassene Arzneimittel das Zulassungsdatum durch die Europäische Kommission und für im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassene Arzneimittel das Zulassungsdatum im Reference Member State. Für individuell national zugelassene

⁴³ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology

⁴⁴ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology

⁴⁵ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology

⁴⁶ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology

⁴⁷ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology

Arzneimittel kann der Zulassungsinhaber insbesondere zur Harmonisierung der Vorlage periodischer Berichte ein „European Birth Date“ vorschlagen.

Falls ein Zulassungsdatum nicht vorhanden bzw. ermittelbar ist, wird das Datum der ersten Erlaubnis für das Inverkehrbringen in einem Land der Europäischen Union verwendet.

8.2 Darstellung der Fallberichte im PSUR

Die Darstellung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im periodischen Bericht erfolgt in Form einer tabellarischen Aufstellung (Line-Listing)⁴⁸. Line-Listings sollen erstellt werden für:

- alle schwerwiegenden und alle nicht-schwerwiegenden unbekanntes („unlisted“) UAW aus Spontanmeldungen
- alle schwerwiegenden UAW aus Studien
- alle schwerwiegenden und alle nicht-schwerwiegenden unbekanntes („unlisted“) UAW aus Literaturberichten
- alle schwerwiegenden UAW aus Meldungen von Behörden

In Line-Listings wird jeder Bericht in kurzer Form anhand folgender Kerninformationen dargestellt:

- (1) Fallnummer des pharmazeutischen Unternehmers
- (2) Ursprungsland der Meldung
- (3) Datenquelle
- (4) Alter des Patienten
- (5) Geschlecht des Patienten
- (6) Dosierung (z.B. mg/Tag)
- (7) Datum des Auftretens der Nebenwirkung
- (8) Beginn und Ende der Medikation
- (9) beobachtete Nebenwirkung
- (10) Ausgang
- (11) Bemerkung

Diese tabellarische Darstellung ist patientenbezogen. Bei mehreren gleichzeitig aufgetretenen Nebenwirkungen soll der Bericht nur einmal aufgeführt werden, wobei die nach Einschätzung des Anzeigepflichtigen schwerwiegendste Nebenwirkung für die Zuordnung zu Organsystemen maßgebend ist. Wird derselbe Patient unter mehreren Fallnummern geführt, z.B. bei getrennt zu betrachtenden Geschehnissen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, so wird dieser Patient in den Line-Listings auch mehrfach berücksichtigt. Sofern für die tabellarische Darstellung nach Organsystemen die MedDRA-Klassifikation⁴⁹ verwendet wird, sollen die Fälle entsprechend der Zuordnung eines Symptoms zur sog. „primary system-organ-class“ aufgelistet werden. Die in den Tabellen dargestellten Fälle sollen zusätzlich summarisch mit Angabe der Anzahl der betroffenen Patienten dargestellt werden.

Für jedes Line-Listing sollte außerdem eine zusammenfassende Tabelle erstellt werden, in der alle aufgetretenen UAWs summarisch (nach „primary system-organ-class“-Zuordnung sortiert) in ihrer Häufigkeit des Auftretens in allen Verdachtsfällen erkennbar sind. Es ist dabei sinnvoll, in verschiedenen Spalten nach schwerwiegend/nicht-schwerwiegend,

⁴⁸ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders, Annex 2, table 2.3

⁴⁹ MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, Introductory Guide. Dieser wird durch die MSSO (Maintenance Support and Service Organisation) bereitgestellt.

bekannt/unbekannt zu unterscheiden. Diese Tabellen enthalten dann in der Regel zahlenmäßig mehr Einzel-UAW als der Patientenzahl entspricht.

Für nicht-schwerwiegende bekannte („listed“) Nebenwirkungen, für die kein Line-Listing erstellt wird, ist generell die summarische Darstellung ausreichend.

Wenn die Zahl der Fälle sehr klein ist, kann eine Beschreibung anstelle einer Tabelle angemessener sein.

Die UAW in den Tabellen entstammen wie die zugehörigen Fälle den Line-Listings der entsprechenden Zeitperiode, für die der PSUR erstellt wurde. Zusätzlich soll in jedem PSUR noch eine kumulative summarische Tabelle für alle schwerwiegenden und unbekanntes („unlisted“) UAW seit Zulassung des Arzneimittels aufgeführt werden.

8.3 Fristen zur Vorlage periodischer Berichte

Sofern im Zulassungsbescheid keine anderen Auflagen gemacht worden sind, ist im Regelfall das Datum der nationalen Zulassung für die Fälligkeit der periodischen Berichte ausschlaggebend.

Die Anzeige soll auf Aufforderung unverzüglich oder in den nachfolgend angegebenen Intervallen erfolgen, falls nicht im Zulassungsbescheid oder auf Antrag der Zulassungsinhabers andere Berichtszeiträume bestimmt worden sind⁵⁰:

- 6monatlich in den ersten 2 Jahren nach der Zulassung,
- jährlich in den zwei folgenden Jahren,
- im Zusammenhang mit dem ersten Antrag auf Verlängerung der Zulassung und danach
- in 5-Jahres-Abständen zusammen mit den folgenden Anträgen auf Verlängerung der Zulassung

Die Einreichung von mehreren PSURs zur Abdeckung einer Periode werden nur akzeptiert, wenn ein sog. „bridging report“ erstellt wird, der die relevanten Kapitel der Einzel-PSURs zusammenfassend darstellt. Er soll in jedem Fall enthalten:

- Gesamtzahl der exponierten Patienten aus dem Gesamtzeitraum
- eine kumulative tabellarische Aufstellung aller schwerwiegenden und unbekanntes UAW bis zum data lock point des letzten PSUR
- ein Überblick über alle relevanten Sicherheitsaspekte aus der gesamten Periode

Die Richtlinie 2001/83/EG sieht in Artikel 104 Abs. 7 und das AMG in §63b Abs. 6 vor, dass nach Erteilung einer Zulassung Änderungen der vorgenannten Fristen bzw. Vorlagezeitpunkte auf Antrag erfolgen können. Die zuständige Bundesoberbehörde kann auf Antrag die Berichtsintervalle bis zu einer Dauer von fünf Jahren verlängern. Für Arzneimittel, die im Rahmen der gegenseitigen Anerkennung zugelassen worden sind, wird angestrebt, das European Birth Date als Bezugszeitpunkt für die Berechnung der Vorlagefristen zu nehmen. Hinsichtlich der Verwendung des International Birth Date (IBD) zur Festlegung des Bezugszeitpunktes muss beachtet werden, dass ein IBD nur dann Verwendung finden kann, sofern der erste „Data Lock Point“ innerhalb eines halben Jahres nach der Zulassung des Arzneimittels in der Europäischen Union liegt⁵¹.

⁵⁰ Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 104 und §63b Abs. 5

⁵¹ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Empfehlung der Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders, , Punkt 1.4.2.5.3: Preparation of PSURs according to the International Birth Date

Generell gilt, dass die Vorlage eines periodischen Berichtes innerhalb einer Zeitspanne von 60 Kalendertagen nach dem „Data Lock Point“ für diesen Bericht erfolgen soll. Ausnahmsweise kann der Anzeigepflichtige spätestens 30 Tage vor Ablauf der 60 Tage-Frist deren Verlängerung um weitere 30 Kalendertage beantragen⁵². Gründe hierfür können insbesondere für erforderlich gehaltene weitergehende Analysen der vorhandenen Daten sein, die entweder von der Behörde angefordert oder eigenverantwortlich vom Anzeigepflichtigen veranlasst sein können. Die Genehmigung gilt als erteilt, wenn die zuständige Behörde den Antrag nicht spätestens 15 Tage vor Ablauf der 60-Tage-Frist ablehnt.

8.4 Fallgruppen für veränderte Fristsetzungen zur Vorlage periodischer Berichte und Verfahren zur Änderung der Fristen

In allen u.g. Konstellationen behalten sich das BfArM und das PEI im Einzelfall vor, die nach §63b Abs. 6 AMG auf Antrag mögliche internationale Harmonisierung der Berichtszeiträume gegenüber einer für erforderlich gehaltenen engmaschigen Überwachung als nachrangig einzustufen und an den Standard-Berichtszeiträumen laut AMG festzuhalten (z.B. bei neuen Indikationen, Darreichungsformen und –wegen, neuen Anwendergruppen)⁵³.

8.4.1 Vor Zulassung

Gemäß Volume 9 (siehe Fußnote 52) kann der Antragsteller für eine Zulassung einen begründeten Vorschlag für veränderte Vorlagefristen einreichen. Falls die Änderung der Vorlagefristen akzeptiert ist, wird sie Bestandteil des Zulassungsbescheides⁵⁴.

8.4.2 Arzneimittel mit Zulassung im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

Für Arzneimittel mit Zulassung im gegenseitigen Anerkennungsverfahren mit Deutschland als Reference Member State wird angestrebt, dass das nationale Zulassungsdatum als Bezugszeitpunkt für die Vorlage periodischer Berichte verwendet wird, da es dem European Birth Date (EBD)⁵⁵ entspricht. Für später erteilte Zulassungen, die Arzneimittel mit gleicher Zusammensetzung und desselben pharmazeutischen Unternehmers betreffen, wird im Regelfall ebenfalls das Datum der Erstzulassung als Bezugszeitpunkt für die Berechnung der Fristen zur Vorlage der periodischen Berichte dienen.

Für Arzneimittel mit Zulassung im gegenseitigen Anerkennungsverfahren mit Deutschland als Concerned Member State kann abweichend vom Datum der nationalen Zulassung das Zulassungsdatum des Arzneimittels im Reference Member State als Ausgangspunkt für die Fristen zur Vorlage periodischer Berichte definiert werden. Die zuständigen Bundesoberbehörden behalten sich vor, das nationale Zulassungsdatum als

⁵² Addendum to ICH E2C: Clinical Safety Data Management, Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs, Punkt 1.4.4.5 Time interval between the Data Lock Point and the submission

⁵³ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Empfehlung der Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders, Punkt 1.4.2.5.2: Circumstances where the PSUR submission cycle may be amended

⁵⁴ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Empfehlung der Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders, Punkt 1.4.2.5.2: Circumstances where the PSUR submission cycle may be amended

⁵⁵ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology

Bezugszeitpunkt beizubehalten, wenn zwischen dem Zulassungsdatum im Reference Member State und dem nationalen Zulassungsdatum mehr als ein Jahr liegt.

Nach der Zulassung folgt das Verfahren zur Änderung der Vorlagefristen für zentral oder für im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassene Arzneimittel dem in der Verordnung 1084/2003/EG festgelegten Vorgehen (Variation Typ II). Berichtszeiträume, die mehr als fünf Jahre umfassen, sind generell nicht zulässig.⁵⁶

8.4.3 Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen und rein nationaler Zulassung (außer Nachzulassung)

Sofern bei Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen mit rein nationaler Zulassung (außer Nachzulassung) von den gesetzlich vorgegebenen Fristen abgewichen werden soll, kann im Zulassungsbescheid bzw. nachträglich auf Antrag eine entsprechende Veränderung vorgenommen werden.

Eine Veränderung der gesetzlich vorgegebenen Fristen sollte vom pharmazeutischen Unternehmer nur dann beantragt werden, wenn das Arzneimittel nicht der automatischen Verschreibungspflicht nach §49 AMG unterstellt ist.

Die Vorlage periodischer Berichte ist nach §63b Abs. 5 AMG grundsätzlich auch für Arzneimittel vorgesehen, die nach §36 Abs. 1 von der Zulassung freigestellt sind (sog. Standardzulassungen). Die zuständige Bundesoberbehörde wird dazu erforderlichenfalls im Bundesanzeiger gesondert aufrufen.

8.4.4 Arzneimittel, die das Verlängerungsverfahren nach §105 ff AMG durchlaufen haben

Für Arzneimittel, die gemäß den Übergangsbestimmungen des AMG als zugelassen gelten (sogenannte fiktiv zugelassene Arzneimittel) gilt das Datum der Nachzulassung als Fristenbeginn für die fünfjährige Berichtspflicht.

9 Vertrauliche Behandlung von Berichten

Die Bestimmungen des Datenschutzes werden von den Bundesoberbehörden beachtet. Insbesondere im Hinblick auf Berichte, die der Bundesoberbehörde von Angehörigen der Gesundheitsberufe direkt zugehen, wird darauf hingewiesen, dass der Name des Berichtenden, auch an Verfahrensbeteiligte, nur mit schriftlichem Einverständnis des Berichtenden bekannt gegeben wird. Die Anonymität der Patientenidentität wird gewährleistet.

10 Löschung von Einzelfallberichten

Eine Löschung bzw. Nullifizierung von Einzelfallberichten (vgl. Standards zur elektronischen Übermittlung) erfolgt durch die Bundesoberbehörde nur dann, wenn ein zuvor verdächtiges Arzneimittel nachweislich nicht zur Anwendung gekommen ist oder eine vermutete Nebenwirkung in gleicher oder stärkerer Intensität bereits vor Anwendung des verdächtigten Arzneimittels bestand oder eine zunächst vermutete Nebenwirkung nachweislich nicht aufgetreten ist. Eine Änderung in der Beurteilung des Kausalzusammenhanges durch den

⁵⁶ Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I, Empfehlung der Guidance and Procedures for Marketing Authorisation Holders, Punkt 1.4.2.5.2: Circumstances where the PSUR submission cycle may be amended

Berichtenden oder Anzeigepflichtigen wird bei der Bundesoberbehörde dokumentiert und bei der Bewertung des Falles berücksichtigt, führt aber nicht zur Löschung des Berichtes (siehe auch 2.8).

Die Bundesoberbehörden sind bestrebt, die Vergabe mehrerer Fallnummern für in der Datenbank gespeicherte identische Fallberichte zu vermeiden. Durch eigene Recherche oder durch Hinweise von außen erkannte Mehrfachmeldungen werden bei den zuständigen Bundesoberbehörden jeweils unter einer Fallnummer zusammengefasst. Die anderen für diesen Bericht verwendeten Fallnummern werden für die Identifizierung dieser oder anderer Fälle nicht mehr verwendet.

Die dritte Bekanntmachung des Bundesgesundheitsamtes über die Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmisbrauch nach §29 Abs. 1 Satz 2 bis 8 AMG vom 25. Mai 1996 wird hiermit aufgehoben.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Prof Dr. R. Kurth

Paul-Ehrlich-Institut
(Bundesamt für Sera und Impfstoffe)
Prof. Dr. Löwer