

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
und
Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

6. Bekanntmachung

zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch

nach § 63b Absatz 1 bis 9 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

vom 19.1.2010

INHALTSVERZEICHNIS

<u>1 ANWENDBARKEIT.....</u>	<u>5</u>
1.1 SACHLICHER UND ZEITLICHER ANWENDUNGSBEREICH.....	5
1.2 ANZEIGEPFLICHTIGE PERSONEN	6
<u>2 BEGRIFFSBESTIMMUNGEN</u>	<u>6</u>
2.1 NEBENWIRKUNG	6
2.2 SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNG	8
2.3 UNERWARTETE NEBENWIRKUNG.....	9
2.4 UNERWÜNSCHTES EREIGNIS.....	10
2.5 WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN MITTELN.....	10
2.6 MISSBRAUCH.....	10
2.7 ANGEHÖRIGER EINES GESUNDHEITSBERUFES	11
2.8 VERDACHTSFALL.....	11
2.9 15-TAGE-BERICHT	12
<u>3 INFORMATIONSMITTELN FÜR ANZEIGEPFLICHTIGE VERDACHTSFÄLLE VON NEBENWIRKUNGEN.....</u>	<u>13</u>
3.1 EINZELFÄLLE AUS QUELLEN OHNE SYSTEMATISIERTE DATENERHEBUNG	13
3.1.1 SPONTANBERICHTE	13
3.1.2 EINZELFÄLLE AUS DER WISSENSCHAFTLICHEN LITERATUR.....	13
3.1.3 INTERNET	14
3.1.4 EINZELFALLBERICHTE VON ÜBERWACHUNGSBEHÖRDEN ANDERER LÄNDER	15
3.1.5 ZUSAMMENARBEIT DES ANZEIGEPFLICHTIGEN MIT ANDEREN UNTERNEHMEN	15
3.2 BERICHTE AUS SYSTEMATISIERTEN DATENERHEBUNGEN („SOLICITED REPORTS“)	15
3.2.1 STUDIEN NACH DER ZULASSUNG („POST-AUTHORISATION STUDY“ UND „POST-AUTHORISATION SAFETY STUDY“).	16
<u>4 ALLGEMEINE REGELN DER ANZEIGE VON NEBENWIRKUNGEN.....</u>	<u>16</u>
4.1 MINIMALKRITERIEN	17
4.2 VORZULEGENDE UNTERLAGEN.....	17
4.3 EINZELFALLBEWERTUNG	19
4.4 ANZEIGEPFLICHTEN BEI ÄNDERUNG DES STANDES DER WISSENSCHAFTLICHEN ERKENNTNIS.....	20
<u>5 ANZEIGEPFLICHTEN ZU EINZELFÄLLEN SCHWERWIEGENDER UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN</u>	<u>20</u>
5.1 FRISTENBEGINN	21
5.2 SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN ZENTRALISIERT ZUGELASSENER ARZNEIMITTEL	21
5.3 SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN VON NATIONAL, IM VERFAHREN DER GEGENSEITIGEN ANERKENNUNG ODER IM DEZENTRALISIERTEN VERFAHREN ZUGELASSENER ARZNEIMITTELN	22

<u>6 ANZEIGE VON VERDACHTSFÄLLEN NICHT-SCHWERWIEGENDER NEBENWIRKUNGEN.....</u>	<u>23</u>
6.1 NICHT SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN AUS STUDIEN.....	23
6.2 NICHT SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN AUS ALLEN ANDEREN QUELLEN	23
<u>7 ANZEIGEPFLICHTEN IN BESONDEREN SITUATIONEN.....</u>	<u>23</u>
7.1 NEBENWIRKUNGEN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT	23
7.2 NEBENWIRKUNGEN WÄHREND DER STILLZEIT	24
7.3 MANGELNDE WIRKSAMKEIT	24
7.4 ÜBERDOSIERUNG UND MISSBRAUCH.....	25
7.5 NEBENWIRKUNGEN NACH ENDE DES INVERKEHRBRINGENS IN DEUTSCHLAND.....	25
7.6 COMPASSIONATE USE; EINZELVERORDNUNGEN NACH § 73 ABSATZ 3 AMG	26
<u>8 REGELMÄßIGER, AKTUALISierter BERICHT ÜBER DIE UNBEDENKLICHKEIT VON ARZNEIMITTELN (PERIODISCHER BERICHT, „PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT“ [PSUR])</u>	<u>26</u>
8.1 DEFINITIONEN IM ZUSAMMENHANG MIT PERIODISCHEN BERICHTEN.....	27
8.1.1 COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)	27
8.1.2 COMPANY CORE SAFETY INFORMATION (CCSI)	27
8.1.3 NEBENWIRKUNGEN, DIE „UNLISTED“ (NICHT IN DER CCSI AUFGEFÜHRT) SIND	28
8.1.4 DATA LOCK POINT	28
8.1.5 INTERNATIONAL BIRTH DATE (IBD).....	28
8.1.6 EUROPEAN BIRTH DATE (EBD)	28
8.2 DARSTELLUNG DER FALLBERICHTE IM PSUR.....	29
8.3 VERWENDUNG VON STANDARDIZED MEDDRA QUERIES (SMQS) IN PERIODISCHEN BERICHTEN.....	30
8.4 FRISTEN ZUR VORLAGE PERIODISCHER BERICHTE	30
8.5 BEHANDLUNG HOMÖOPATHISCHER VIELSTOFFKOMBINATIONEN IM PERIODISCHEN BERICHT	32
<u>9 VERTRAULICHE BEHANDLUNG VON BERICHTEN.....</u>	<u>32</u>
<u>10 LÖSCHUNG BZW. NULLIFIZIERUNG VON EINZELFALLBERICHTEN.....</u>	<u>32</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. CIOMS Form "Suspected Adverse Reaction Report"
5. Hinweise und Erläuterungen zur elektronischen Übermittlung von Berichten zu UAW an das BfArM

1 Anwendbarkeit

1.1 Sachlicher und zeitlicher Anwendungsbereich

Die vorliegende Bekanntmachung betrifft die Anzeigepflicht nach § 63b Absatz 1 bis 9 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 durch die Richtlinie 2004/27/EG¹ fortgeschriebenen Richtlinie 2001/83/EG² und zur Anpassung an Leitlinien der Europäischen Union (Volume 9a of „The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use“, im Folgenden kurz als Volume 9a bezeichnet)

Die Anforderungen der Verordnungen (EG) Nr. 726/2004³ bzw. Nr. 540/95 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.

Gemäß § 63b Absatz 9 AMG sind Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu Arzneimitteln, die im Rahmen einer klinischen Prüfung als Prüfpräparate angewendet werden, nicht nach Maßgabe des § 63b Absatz 1 bis 7 AMG zu dokumentieren und zu melden, da diese unter den Regelungsbereich der „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V)“⁴ in Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG⁵ fallen.

Die Anzeige von Einzelfällen bei schwerwiegenden, unerwarteten Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen ist abschließend in der GCP-Verordnung geregelt (vgl. dazu dort §§ 12-14). Nähere Erläuterungen dazu finden sich in der „Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, Revision 2“ vom April 2006 (ENTR/CT3), auf die an dieser Stelle lediglich hingewiesen wird.

§ 63b AMG und diese Bekanntmachung beziehen sich daher ausschließlich auf Berichte außerhalb klinischer Prüfungen.

Die Verpflichtungen nach § 63b Absatz 1 bis 4 AMG gelten gemäß § 63b Absatz 7 Satz 3 AMG unabhängig davon, ob sich das Arzneimittel noch im Verkehr befindet oder die Zulassung oder Registrierung noch besteht (siehe dazu auch unten unter 7.5).

¹ Amtsblatt der Europäischen Union L – 136 vom 30.4.2004., Seiten 34 – 57

² Amtsblatt der Europäischen Union L 311 vom 28.11.2001, Seiten 67 - 128

³ Amtsblatt der Europäischen Union L 136 vom 30.4.2004 Seiten 1 - 33

⁴ Bundesgesetzblatt Jahrgang 2004 Teil I Nr. 42 vom 12. August 2004, Seiten 2081 - 2091

⁵ Amtsblatt der Europäischen Union L 121 vom 1.5.2001 Seiten 34 - 44

1.2 Anzeigepflichtige Personen

Die Anzeigepflicht nach § 63b Absatz 1 bis 7 AMG bezieht sich auf national, im dezentralisierten Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MR-Verfahren) zugelassene Arzneimittel. Sie ist vom Inhaber der Zulassung zu erfüllen. Die Anzeigepflichten nach § 63b Absatz 8 AMG beziehen sich auf Bestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und sind vom Inhaber der zentralen Zulassung zu erfüllen.

Die Verpflichtungen nach § 63b Absatz 1 bis 5b AMG gelten gemäß § 63b Absatz 7 Satz 1 AMG entsprechend für

1. den Inhaber der Registrierung nach § 39a AMG,
2. für einen pharmazeutischen Unternehmer, der nicht Inhaber der Zulassung oder Inhaber der Registrierung nach § 39a AMG ist und der ein zulassungspflichtiges oder ein von der Pflicht zur Zulassung freigestelltes oder ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel in den Verkehr bringt.

Die Verpflichtungen nach den nach § 63b Absatz 1 bis 4 AMG gelten gemäß § 63b Absatz 7 Satz 2 AMG entsprechend

1. für den Inhaber der Registrierung nach § 38 AMG ,
2. für einen pharmazeutischen Unternehmer, der nicht Inhaber der Registrierung nach § 38 AMG ist und ein registrierungspflichtiges oder ein von der Pflicht zur Registrierung freigestelltes homöopathisches Arzneimittel in den Verkehr bringt
3. für den Antragsteller vor Erteilung der Zulassung.

Auf die persönliche Verantwortung des Stufenplanbeauftragten nach § 63a Absatz 1 Satz 3 AMG wird hingewiesen.

Die Erfüllung der Verpflichtungen nach § 63b Absatz 1 bis 5 AMG kann durch schriftliche Vereinbarung zwischen dem Inhaber der Zulassung und dem pharmazeutischen Unternehmer, der nicht Inhaber der Zulassung ist, ganz oder teilweise auf den Inhaber der Zulassung übertragen werden (vgl. § 63b Absatz 7 Satz 4 AMG).

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 Absatz 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/EG⁶ :

"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.⁷ Es ist zu beachten, dass ein Zusammenhang auch mit Hilfsstoffen des Arzneimittels gesehen werden kann. Die gesetzlichen Anzeigepflichten und die Ausführungen dieser Bekanntmachung gelten sinntensprechend.

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 nahe liegendem Fehlgebrauch sollten im Interesse der Arzneimittelsicherheit ebenfalls als Einzelfall angezeigt werden. Davon abzugrenzen ist die missbräuchliche Anwendung (vgl. dazu die Abschnitte 2.6 sowie 7.4)

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 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

⁶ Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 1, Nr. 11

⁷ Guideline CPMP/ICH/377/95 Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (ICH E2A) sowie Guideline CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting (ICH E2D)

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 Absatz 13 AMG ist eine Nebenwirkung für Arzneimittel, die zur Anwendung am Menschen bestimmt sind, als "schwerwiegend"⁸, 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 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

⁸ Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 1 und §4 Abs . 13 AMG

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“⁹ empfiehlt in Anlehnung an die entsprechende CPMP/ICH-Guideline^{10,11} 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 Absatz 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 Zusammenhang mit der Anwendung des betroffenen Arzneimittels aufgetreten (englisch: „class-labelling“), fallen ebenfalls unter die Definition „unerwartete Nebenwirkung“.

⁹ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Glossary

¹⁰ CPMP/ICH/377/95, Note for Guidance "Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting"

¹¹ CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

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 genannt¹².

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“¹³ ist jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels widerfährt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dieser Behandlung vermutet worden ist oder ob ein bestimmungsgemäßer Gebrauch vorliegt.

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 pharmakokinetischen 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 Absatz 13 AMG).

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

2.6 Missbrauch

„Missbrauch“¹⁴ eines Arzneimittels ist die absichtliche, dauerhafte oder sporadische, übermäßige Verwendung von Arzneimitteln mit körperlichen oder psychologischen Schäden als Folge.

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 7.4 verwiesen.

¹² CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

¹³ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Glossary sowie Guideline CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

¹⁴ 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,
- Hebammen
- in den angelsächsischen Ländern auch amtliche Leichenbeschauer (englisch: coroner)
- sowie in Deutschland zusätzlich Heilpraktiker und nichtärztliche Psychotherapeuten¹⁵.

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 sie daher als Nebenwirkung des Arzneimittels einstuft .

Wird diese Vermutung dem pharmazeutischen Unternehmer gegenüber spontan (vgl. 3.1.1 Spontanbericht) zum Ausdruck gebracht, ist von einem Verdachtsfall einer Nebenwirkung auszugehen, auch dann, wenn der Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang nicht explizit geäußert wird.¹⁶

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. Die

¹⁵ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Glossary

¹⁶ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 4

Frist zur Anzeige beginnt aber auch in diesen Fällen mit dem Datum der Kenntnis (entspricht Tag 0) einer vermuteten schwerwiegenden UAW (vgl. Abschnitt 5.1), auch wenn eine ärztliche Bestätigung zu diesem Zeitpunkt noch nicht vorliegt.

Ist eine weitere Abklärung nicht möglich, kann sich aus solchen Mitteilungen bei hinreichend aussagekräftigen Angaben oder aufgrund der fachlichen Beurteilung des Berichtes durch 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 des 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 vor¹⁷. 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 ändert und beispielsweise keinen Kausalzusammenhang mehr zwischen dem unerwünschten Ereignis und dem/den angewendeten Arzneimitteln vermutet. Diese Berichte sind weiterhin als Verdachtsfälle von Nebenwirkungen anzusehen und nach den in den Abschnitten 5 und 6 genannten Kriterien anzeigepflichtig. (vgl. Volume 9a of “The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part III Tabelle III.6.A Beispiel 10). 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

¹⁷ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 4

Erhalt (vgl. Abschnitte 2.8 und 5.1 bezügl. des Beginns der Frist zur Anzeige) vorzulegen. Solche Berichte werden als 15-Tage-Berichte bezeichnet¹⁸ (engl. „expedited reports“).

3 Informationsquellen für anzeigepflichtige Verdachtsfälle von Nebenwirkungen

3.1 Einzelfälle aus Quellen ohne systematisierte Datenerhebung

3.1.1 Spontanberichte

Unter „Spontanbericht“¹⁹ 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.²⁰

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.

Sofern ein oder mehrere Warenzeichen angegeben worden sind, sollte dieser Bericht nur durch den/die für diese/s Warenzeichen zuständige/n pharmazeutischen Unternehmer angezeigt werden. Falls kein Warenzeichen benannt ist, ist im Hinblick auf die Anzeigepflicht lediglich maßgebend, ob der Anzeigepflichtige ein Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff in Verkehr bringt. Allerdings muss ein pharmazeutischer Unternehmer nur dann davon ausgehen, dass sein Warenzeichen betroffen ist, wenn die Zuständigkeit nicht durch die Angabe des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffkombination, der Darreichungsform oder der Art der Anwendung ausgeschlossen werden kann. Ferner kann die Zuständigkeit dann ausgeschlossen werden, wenn er im Land des Auftretens der UAW kein entsprechendes Arzneimittel in Verkehr bringt

Die 15-Tage-Frist beginnt für solche Fallberichte mit dem Tag, an dem der Inhaber der Zulassung Kenntnis von einer diesbezüglichen Publikation oder Arbeit erlangt. Die

¹⁸ Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Kapitel 3, Artikel 24, sowie Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 104 und § 63 b Absatz 1 und 2 AMG

¹⁹ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Glossary,

²⁰ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Glossary und sowie Guideline CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

Bundesoberbehörde erwartet entsprechend der Empfehlung im Volume 9a, 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,
- für nach § 39a AMG registrierte traditionelle pflanzliche Arzneimittel
- 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 oder eines Warenzeichens in einem publizierten Artikel reicht als Grund für die Anzeige nicht aus.

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 Inhaber der Zulassung wird hingewiesen (vgl. § 63b Absatz 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 Inhaber der Zulassung 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. Berichte von Überwachungsbehörden innerhalb der EU sind dann anzeigepflichtig, wenn Deutschland die Funktion als RMS ausübt und die diese Berichte dem Anzeigepflichtigen unter Angabe seines Warenzeichens zur Kenntnis gebracht werden.²¹

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.²² 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. Der zeitnahe Informationsaustausch sollte vertraglich und durch geeignete schriftliche Verfahrensanweisungen für die in den beteiligten Unternehmen Handelnden festgelegt werden.

Bei einem Wechsel des Antragstellers oder des Inhabers der Zulassung 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“)²³

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.

²¹ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I.4.3.1

²² Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I.4

²³ vgl. Guideline CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

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

Als „Post-Authorisation Study“²⁴ 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 Study²⁵)“ 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.

Im Volume 9a (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. Berichte über Nebenwirkungen aus einer „Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung“ fallen dann unter die Regelungen des § 63b AMG, wenn diese Studie nicht die Kriterien einer klinischen Prüfung erfüllt.

Ebenso unter die Anzeigepflicht nach § 63b AMG fallen Berichte aus einer „nicht-interventionellen 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 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.

Eine ausführliche Übersicht über die verschiedenen epidemiologischen Methoden im Zusammenhang mit „Post-Authorisation Safety Studies“ ist in Part I Nr. 7 des Volume 9a zu finden.

4 Allgemeine Regeln der Anzeige von Nebenwirkungen

²⁴ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 7

²⁵ Richtlinie 2001/38/EG, Artikel 1, Nr. 15, sowie Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 - Pharmacovigilance, Part I/3. Terminology

4.1 Minimalkriterien

Die folgenden Informationen gelten als Minimalkriterien einer Einzelfalldokumentation:

- (1) ein identifizierbarer Patient
 - (2) eine identifizierbare Meldequelle
 - (3) ein verdächtiges 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 ist²⁶:

- Initialen, Geburtsdatum, Alter, Altersgruppe, Geschlecht, Patientenummer.
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:

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

²⁶ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 4.1

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

Die Übersendung von Einzelfällen erfolgt durch die Anzeigepflichtigen i.d.R. elektronisch entsprechend der Vorgaben der Verordnung über die elektronische Anzeige von Nebenwirkungen bei Arzneimitteln (AMG-Anzeigeverordnung – AMG-AV)²⁷. Im Volume 9a, ergänzt um die EMEA Guidelines EMEA/115735/2004²⁸ und EMEA/H/20665/04²⁹ sind ausführliche Beschreibungen sowohl zum Inhalt wie auch zum Format der elektronischen Übermittlung enthalten, auf die an dieser Stelle verwiesen wird. Ergänzende Hinweise zur Übermittlung von Einzelfällen an das BfArM sind der Anlage zu dieser Bekanntmachung (Hinweise und Erläuterungen zur elektronischen Übermittlung von Berichten zu UAW an das BfArM) zu entnehmen.

Die o.g. Guidelines zur elektronischen Übermittlung berücksichtigen eine Reihe sog. strukturierter Datenfelder gemäß der international verabredeten Spezifikationen³⁰. Die Bundesoberbehörden erwarten zur Erfüllung der Anzeigepflichten, dass diese auf der Basis der vorhandenen Informationen zum Einzelfall so vollständig wie möglich ausgefüllt sind. Dies bedeutet, dass i.d.R. mehr als nur die Felder bezügl. der Minimalkriterien oder der für elektronische Übermittlung zwingend vorgeschriebenen Felder (sog. „mandatory fields“) in codierter Form bereitgestellt werden müssen.

Die Vorlage der Unterlagen soll unabhängig davon, ob die Anzeige elektronisch oder in Papierform erfolgt, durch eine textuelle Fallbeschreibung ergänzt werden („case narrative“³¹), wobei die medizinisch 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. Derartige Interpretationen und die bewertende Stellungnahme sollen bei elektronischer Übermittlung im ICH E2B-Feld B.5.4. „sender's comment“ und – soweit geeignet - im ICH E2B-Feld B.4.k.18 „Relatedness of drug to reaction(s)/event(s)“ eingetragen werden.

Falls zur Erfüllung der Anzeigepflichten erforderlich, auch 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.

²⁷ Bundesgesetzblatt Jahrgang 2005 Teil I Nr. 58 vom 19.9.2005, Seite 2775

²⁸ Note for Guidance on the electronic data exchange (EDI) of individual case safety reports (ICSRs) and medicinal product reports (MPRS) in Pharmacovigilance during the pre-and post-authorisation phase in the European Economic Area (EEA)

²⁹ Note for Guidance – Eudravigilance human version 7 – Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)

³⁰ Guideline ICH E2B(M) – Maintenance of the ICH-Guideline on Clinical Safety Data Management – Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports

³¹ CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

Bei der Anzeige publizierter Einzelfälle aus der wissenschaftlichen Literatur ist die Vorlage einer Kopie der Publikation oder deren Übersetzung nicht regelmäßig erforderlich. Die Bundesoberbehörden behalten sich aber vor, Kopien oder Übersetzungen im Einzelfall anzufordern,

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 für die Verdachtsfälle aus Deutschland 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.

Sofern die Meldung nicht elektronisch erfolgt, sollen für die Übersendung von Einzelfallberichten über schwerwiegende Nebenwirkungen (15-Tage-Berichte) an die zuständige Bundesoberbehörde in Papierform 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 Absatz 4 AMG auch alle weiteren zur Beurteilung des Verdachtsfalles vorliegenden Unterlagen vorzulegen, d.h. die Dokumentation zu 15-Tage-Berichten soll auch hier so vollständig wie möglich sein.

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.³²

Im Zusammenhang mit Angaben zur Dosierung sollen bei pflanzlichen Arzneimitteln auch Informationen dazu gegeben werden, auf welche Bestandteile sich diese Angaben beziehen (Droge/Extrakt/Inhaltsstoff). Bei pflanzlichen Zubereitungen (z.B. Extrakten) sollen so weit möglich auch Angaben zum Ausgangsmaterial (Pflanze bzw. zum Pflanzenteil), zum Mengenverhältnis zwischen Droge und Extrakt, zum Auszugsmittel, zur Konzentration sowie zur Art des Extrakts (z.B. Trockenextrakt, Fluidextrakt, Dickextrakt, Tinktur, ätherisches Öl) gemacht werden. Diese Angaben sollen ggf. im „case narrative“ dargestellt werden.

4.3 Einzelfallbewertung

Die Anzeigepflicht nach § 63b Absatz 1 bis 7 AMG ist nur dann vollständig erfüllt, wenn der zuständigen Bundesoberbehörde neben der Vorlage der Unterlagen nach Abschnitt 4.2 auch eine wissenschaftliche Bewertung zum frühestmöglichen Zeitpunkt vorgelegt wird. Bei der elektronischen Meldung erfolgt die Bewertung des Anzeigepflichtigen in den

³² CPMP/ICH/3945/03, Post-Approval Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting

Datenfeldern „sendercomment“ (ICH E2B Abschnitt B.5.4), ggf. ergänzt um die Angaben im Abschnitt „drugreactionrelatedness“ (ICH E2B Abschnitt B.4.k.18)

Die Bewertung umfasst mindestens:

- 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 Uppsala Monitoring Centre (UMC) der WHO³³ zu verwenden.

In Volume 9a wird der Notwendigkeit der fortlaufenden Nutzen-Risiko-Bewertung für das betroffene Arzneimittel durch den Inhaber der Zulassung in verschiedenen Zusammenhängen 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 (EG) Nr. 726/2004 nicht explizit gefordert wird.

4.4 Anzeigepflichten bei Änderung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnis

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

Der Inhaber der Zulassung 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 beeinflussen³⁴.

Die Verpflichtung des Antragstellers bzw. Inhabers der Zulassung 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 unberührt³⁵.

5 Anzeigepflichten zu Einzelfällen schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen

³³ NN, Reporting Adverse Drug Reactions, BMJ, 1992, (304), 465

³⁴ 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

³⁵ 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 Inhaber der Zulassung, den pharmazeutischen Unternehmer und den Registrierungsinhaber (siehe 1.2) und gelten sowohl für Berichte aus Quellen mit systematisierter wie auch nicht systematisierter Datenerhebung (siehe Abschnitt 3). In diesem Zusammenhang wird auf die Bestimmungen der GCP-Verordnung hingewiesen, deren Regelungen nicht Gegenstand dieser Bekanntmachung sind. Etwaige Verpflichtungen aus dieser Verordnung bleiben unberührt.

Für die Erfüllung der Anzeigepflichten sind auch Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bei der Anwendung von Arzneimitteln zu beachten, für die eine Zulassung erst beantragt ist.

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 (EG) Nr. 726/2004 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.

Es wird empfohlen, die 15-Tage-Frist zur Vorlage gegenüber den Bundesoberbehörden auch bei Bekanntwerden medizinisch relevanter und für die Beurteilung des Einzelfalles bedeutsamer, ergänzender Information einzuhalten³⁶.

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.³⁷

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

³⁶ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use,, Part I Nr. 4.2

³⁷ Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Artikel 24

als auch der Europäischen Arzneimittelagentur gegenüber als 15-Tage-Berichte anzuzeigen.

In Analogie zum Vorgehen bei Arzneimitteln mit Zulassung im dezentralisierten oder MRP-Verfahren wird empfohlen, auch die Berichte schwerwiegender Nebenwirkungen aus anderen EU/EWR-Ländern anzuzeigen, für die Deutschland Rapporteur oder Co-Rapporteur ist.

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

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

Bei Arzneimitteln mit nationaler Zulassung, mit Zulassung im dezentralisierten oder MRP-Verfahren 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.

Nach Volume 9a werden Verdachtsfälle von Übertragungen von infektiösen Erregern durch Arzneimittel grundsätzlich als schwerwiegende Verdachtsfälle von Nebenwirkungen angesehen. Zusätzlich zur Meldeverpflichtung bei schwerwiegenden Verdachtsfällen von Nebenwirkungen, die in Deutschland aufgetreten sind, hat der Inhaber der Zulassung hat ferner bei Arzneimitteln, die Bestandteile aus Ausgangsmaterial von Mensch oder Tier enthalten, jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer Infektion, die eine schwerwiegende Nebenwirkung ist und durch eine Kontamination dieser Arzneimittel mit Krankheitserregern verursacht wurde und nicht in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union aufgetreten ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, der zuständigen Bundesoberbehörde sowie der Europäische Arzneimittel-Agentur mitzuteilen.

Die Anzeigepflicht nach § 63b Absatz 2 Satz 1 Nr. 2 Buchstabe a und b AMG besteht gegenüber der Europäischen Arzneimittel-Agentur nicht bei Arzneimitteln aus Blut und Geweben im Sinn der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG (ABl. EU Nr. L 33 S. 30) und der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. EU Nr. L 102 S. 48).

Ist ein Arzneimittel im dezentralisierten Verfahren oder im MR-Verfahren zugelassen worden, bei dem Deutschland nicht als Reference Member State auftritt, so stellt der Anzeigepflichtige sicher, dass der zuständigen Behörde des Landes, das die Funktion des Reference Member State ausübt, alle Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes aufgetreten sind, zugänglich sind. Diese

Verpflichtung gilt auch gegenüber einem EU-Mitgliedsstaat, der im Rahmen eines Schiedsverfahrens nach Artikel 32 Richtlinie 2001/83/EG Berichterster war.³⁸

Aufgrund der angestrebten harmonisierten Gesetzgebung ist davon auszugehen, dass auch in allen anderen EU-Ländern auf der Grundlage des Artikel 104 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. Für den Fall, dass Deutschland die Funktion als Reference Member State ausübt, gilt die Sicherstellung der Zugänglichkeit als erfüllt, wenn den zuständigen Bundesoberbehörden alle Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen aus der EU als 15-Tage Berichte angezeigt werden.

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 relativen 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. Eine Ergänzung dieser Auflistung durch Kopien der Einzelfalldokumentationen ist nicht vorgesehen.

7 Anzeigepflichten in besonderen Situationen

7.1 Nebenwirkungen während der Schwangerschaft³⁹

³⁸ vgl. § 63b Absatz 3 AMG

³⁹ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 5.4:Reporting of outcomes during pregnancy

Die Bundesoberbehörde erwartet, dass der Inhaber der Zulassung 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 sinntensprechend.

7.2 Nebenwirkungen während der Stillzeit

Nebenwirkungen bei Mutter und/oder Kind während der Stillzeit sollten nach den gleichen Kriterien wie sie für andere Nebenwirkungen gelten, angezeigt werden.⁴⁰

7.3 Mangelnde Wirksamkeit

Berichte über mangelnde Wirksamkeit⁴¹, die nicht als Folge einer Wechselwirkung angesehen werden, sind in der Regel nicht als Einzelfälle nach § 63b Absatz 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.

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 sinntensprechend.

Eine unverzügliche Anzeige nach § 29 Absatz 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 4.5). 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.

⁴⁰ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 5.5

⁴¹ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 5.8: Lack of efficacy

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

7.4 Überdosierung und Missbrauch

Berichte über schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen bei Überdosierung⁴² 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 sinntensprechend.

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 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 Absatz 5 AMG einfließen. Eine Anzeige nach § 29 Absatz 1 Satz 1 AMG ist ggf. zu prüfen.

7.5 Nebenwirkungen nach Ende des Inverkehrbringens in Deutschland

⁴² Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 5.10: Reporting of overdoses, Abuse and Misuse

Nach § 63b Absatz 7 Satz 3 AMG bestehen die Anzeigepflichten nach § 63b Absatz 1 bis 4 AMG unabhängig davon, ob sich das Arzneimittel noch im Verkehr befindet oder die Zulassung oder die Registrierung noch besteht.

Angezeigt werden sollen gegenüber den Bundesoberbehörden Einzelfälle schwerwiegender Nebenwirkungen, sofern sie in Deutschland aufgetreten sind und dem letzten Zulassungsinhaber für das betroffenen Warenzeichen zur Kenntnis gebracht worden sind.

Darüber hinaus sollen auch alle Einzelfälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen aus dem Ausland zu Arzneimitteln, die Bestandteile aus Ausgangsmaterial von Mensch oder Tier enthalten, nach den im Abschnitt 5 dargestellten Kriterien weiterhin angezeigt werden,

Für alle anderen Arzneimittel besteht eine Anzeigepflicht für schwerwiegende Nebenwirkungen aus dem Ausland gemäß der im Abschnitt 5 dargestellten Kriterien nur solange, wie Deutschland die Funktion als Reference Member State für im dezentralisierten oder im MR-Verfahren zugelassene Arzneimittel wahrnimmt.

Die Verpflichtung zur Suche von Literaturberichten in Datenbanken endet mit dem Ablauf der Verkehrsfähigkeit der letzten Charge in Deutschland.

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

7.6 Compassionate use⁴³; Einzelverordnungen nach § 73 Absatz 3 AMG

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

§ 80 AMG ermächtigt das Bundesministerium für Gesundheit auf der Basis des Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 Regelungen im Zusammenhang mit „Compassionate Use“-Programmen durch Rechtsverordnung festzulegen, in die auch Anzeigepflichten bei aufgetretenen Nebenwirkungen aufgenommen werden können. Bis zum Inkrafttreten dieser Rechtsverordnung wird empfohlen, Nebenwirkungen aus solchen Programmen entsprechend der Kriterien nach § 63b AMG für zugelassene Arzneimittel anzuzeigen. Solche Berichte sollten bei elektronischer Übermittlung im ICH E2B-Feld A.1.4 als „Report from study“ und im ICH E2B-Feld A.2.3.3 als „Individual Patient Use“ gekennzeichnet sein.

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])⁴⁴ ist dazu bestimmt, den

⁴³ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 5.7: Compassionate use/named patient supplies

⁴⁴ Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 104

Arzneimittelbehörden den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu den mit der Anwendung eines Arzneimittels verbundenen Risiken weltweit darzustellen. Die Vorlage periodischer Berichte ist für national, im dezentralisierten Verfahren bzw. im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassene Arzneimittel ebenso erforderlich wie für zentral zugelassene Arzneimittel. Für zelluläre Blutkomponenten und gefrorenes Frischplasma ergeht hierüber eine besondere Bekanntmachung. Die Verpflichtung zur Vorlage periodischer Berichte gilt nach § 63b Absatz 5 Satz 8 nicht für einen Parallelimporteure

Der Bericht über die Arzneimittel-bedingten Risiken enthält definitionsgemäß die Aufzeichnungen über alle Nebenwirkungen gemäß Artikel 104 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 9a⁴⁵ basierend auf der ICH-Guideline E2C⁴⁶ zu finden, so dass auf eine detaillierte Darstellung an dieser Stelle verzichtet wird. Berichtet werden muss an alle Mitgliedsstaaten und die Europäische Arzneimittel-Agentur bei zentral zugelassenen Arzneimitteln⁴⁷ und bei individuell national, im dezentralisierten oder MRP-Verfahren zugelassenen Arzneimitteln⁴⁸ 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)“⁴⁹ wird vom Inhaber der Zulassung 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.

8.1.2 Company Core Safety Information (CCSI)

Die „Company Core Safety Information (CCSI)“⁵⁰ beinhaltet alle für die Arzneimittelsicherheit relevanten Informationen des Company CCDS. Dieses Dokument wird durch den Inhaber der Zulassung erstellt und enthält die Informationen, die aus Sicht des Inhabers der Zulassung in den Fachinformationen der Länder enthalten sein sollte, in denen

⁴⁵ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 6: Requirements for Periodic Safety Update Reports

⁴⁶ ICH-Guideline E2C (einschl. Addendum): Clinical Safety Data Management - Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs

⁴⁷ Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Artikel 24

⁴⁸ Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 104

⁴⁹ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Glossary

⁵⁰ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Glossary

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“⁵¹ eingestuft, wenn sie nach ihrer Art, Intensität, Spezifität und Ausgung 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“⁵² definiert den Zeitpunkt, bis zu dem alle relevanten Informationen in einem periodischen Bericht seit dem im zuletzt vorgelegten Bericht festgelegten Berichtszeitraum berücksichtigt sind.

8.1.5 International Birth Date (IBD)

Unter „International Birth Date“⁵³ wird das Datum der ersten Zulassung eines Arzneimittels für einen pharmazeutischen Unternehmer in irgendeinem Land der Welt verstanden.

8.1.6 European Birth Date (EBD)

Unter „European Birth Date“⁵⁴ 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 dezentralisierten oder MRP-Verfahren zugelassene Arzneimittel das Zulassungsdatum im Reference Member State. Für individuell national zugelassene Arzneimittel kann der Inhaber der Zulassung 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.

⁵¹ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Glossary

⁵² Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Glossary

⁵³ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Glossary

⁵⁴ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Glossary

8.2 Darstellung der Fallberichte im PSUR

Die Darstellung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im periodischen Bericht erfolgt in Form einer tabellarischen Aufstellung (Line-Listing)⁵⁵. Line-Listings sollen erstellt werden für:

- alle schwerwiegenden und alle nicht-schwerwiegenden unbekanntem („unlisted“) UAW aus Spontanmeldungen
- alle schwerwiegenden UAW aus Studien
- alle schwerwiegenden und alle nicht-schwerwiegenden unbekanntem („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 und Geschlecht des Patienten
- (5) Dosierung (z.B. mg/Tag)
- (6) Datum des Auftretens der Nebenwirkung
- (7) Beginn und Ende der Medikation
- (8) beobachtete Nebenwirkung
- (9) Ausgang
- (10) Bemerkung

Diese tabellarische Darstellung ist patientenbezogen. Bei mehreren gleichzeitig aufgetretenen Nebenwirkungen soll der Bericht nur einmal aufgeführt werden, wobei die nach Einschätzung des Anzeigepflichtigen schwerst wiegende 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-Klassifikation⁵⁶ 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, bekannt/unbekannt zu unterscheiden. Diese Tabellen enthalten dann in der Regel zahlenmäßig mehr Einzel-UAW als der Patientenzahl entspricht.

Nicht-schwerwiegende bekannte („listed“) Nebenwirkungen sollen gemäß Volume 9a ebenfalls in einem Line-Listing aufgeführt werden und als Anlage dem PSUR beigelegt werden. Diese Tabellen umfassen Berichte von Angehörigen der Heilberufe wie auch solche, die nicht von Angehörigen der Gesundheitsberufe berichtet worden sind.

⁵⁵ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 6.3.7a

⁵⁶ MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, Introductory Guide. Dieser wird durch die MSSO (Maintenance Support and Service Organisation) bereitgestellt.

Ergebnisse aus klinischen Prüfungen, die für die Sicherheit des Arzneimittels relevant sind, sollen im periodischen Bericht dargestellt werden. Ggf. kann der jeweils letzte „Annual Safety Report“ für die betroffene klinische Prüfung, oder relevante Teile daraus dem periodischen Bericht beigelegt werden. Der alleinige Verweis darauf ist allerdings nicht ausreichend.

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 Verwendung von Standardized MedDRA Queries (SMQs)⁵⁷ in periodischen Berichten

Für bestimmte Fragestellungen wird die Auswertung insbesondere von größeren MedDRA®-codierten Datenbanken durch die Nutzung sog. Standardized MedDRA Queries (SMQs) unterstützt und im Volume 9a empfohlen.⁵⁸ Die bisher existierenden SMQs wurden durch eine internationale Arbeitsgruppe unter Federführung des CIOMS (Council of International Organizations of Medical Sciences) in Zusammenarbeit mit der MedDRA-MSSO (MedDRA Maintenance, Support and Service Organization) erarbeitet. Weitere SMQs befinden sich derzeit noch in der Entwicklung. SMQs werden mit jeder neuen MedDRA-Version bereitgestellt und bereits vorhandene entsprechend der Fortschreibung der MedDRA-Terminologie aktualisiert. Es wird empfohlen, geeignete SMQs für die Datenauswertung in Vorbereitung der periodischen Berichte zu verwenden. Sollten sich daraus im Hinblick auf die Sicherheit des Arzneimittels relevante Informationen ergeben so sollten die SMQs auch zur Präsentation der Daten in Ergänzung zur Darstellung der Berichte nach SOCs (System-Organ-Classes) verwendet werden.

8.4 Fristen zur Vorlage periodischer Berichte

Sofern im Zulassungsbescheid keine anderen Auflagen gemacht worden sind, ist im Regelfall das Datum der nationalen Zulassung bzw. das Datum des Inverkehrbringens in Deutschland 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 des Inhabers der Zulassung andere Berichtszeiträume bestimmt worden sind⁵⁹

- 6monatlich im Zeitraum nach der Zulassung bis zum Inverkehrbringen
- 6monatlich in den ersten 2 Jahren nach dem ersten Inverkehrbringen,
- jährlich in den zwei folgenden Jahren,
- danach in 3-Jahres-Abständen

Für Arzneimittel, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der 14. AMG Novelle der Periodizität nach dem § 63b Absatz 5 Satz 2 AMG (5jährige Berichtspflicht) in seiner bis dahin gültigen Fassung unterlagen, gelten nach § 141 Absatz 13 AMG Übergangsbestimmungen.

⁵⁷ Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Development and rational use of Standardised MedDRA Queries (SMQs). Geneva: CIOMS; 2004. Available on CIOMS website <http://www.cioms.ch/>

⁵⁸ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 6.3.10

⁵⁹ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 6.2.4.a

Die Einreichung von mehreren PSURs zur Abdeckung einer Periode wird 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 Absatz 7 und das AMG in § 63b Absatz 5 vor, dass nach Erteilung einer Zulassung Änderungen der vorgenannten Fristen bzw. Vorlagezeitpunkte auf Antrag erfolgen können. Die zuständige Bundesoberbehörde kann auf Antrag die Berichtsintervalle verlängern, wobei nach den Vorgaben der Europäischen Union (Volume 9a) längstens drei Jahre möglich sind.⁶⁰ Im Hinblick auf die nach § 63b Absatz 5 AMG mögliche Änderung von Vorlagefristen wird auf die Bekanntmachung über die Vorlage von regelmäßigen aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit eines Arzneimittels nach § 63b, Absatz 5 AMG vom 14.9.2005 auf der Homepage des BfArM verwiesen.

Für Arzneimittel, die im dezentralisierten Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen worden sind, wird angestrebt, das European Birth Date bzw. das Datum des erstmaligen Inverkehrbringens in der EU als Bezugszeitpunkt für die Berechnung der Vorlagefristen zu verwenden. 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 liegt⁶¹

Generell gilt, dass die Vorlage eines periodischen Berichtes innerhalb einer Zeitspanne von 60 Kalendertagen nach dem „Data Lock Point“ für diesen Bericht erfolgen soll. Das bedeutet für den ersten periodischen Bericht dass die darin berücksichtigten Daten ggf. weniger als einen Zeitraum von sechs Monaten umfassen⁶². Ausnahmsweise kann der Anzeigepflichtige spätestens 30 Tage vor Ablauf der 60 Tage-Frist deren Verlängerung um weitere 30 Kalendertage beantragen.⁶³

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.

Weitere Fragen, die sich im Laufe der Zeit im Umgang mit periodischen Berichten ergeben haben oder sich zukünftig ergeben können, werden in der Rubrik Pharmakovigilanz → FAQs → Einreichung von PSURs auf der Homepage des BfArM behandelt.

⁶⁰ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 6.2.4.c

⁶¹ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 6.2.4.d

⁶² Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 6.2.4.a

⁶³ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I Nr. 6.2.4.a

8.5 Behandlung homöopathischer Vielstoffkombinationen im periodischen Bericht

Im periodischen Bericht sind bei Kombinationsarzneimitteln stoffbezogene Recherchen und Bewertungen für alle Kombinationspartner durchzuführen. Bei zugelassenen homöopathischen Vielstoffkombinationen kann die Recherche auf die Anteile beschränkt werden, die mit einer höheren Konzentration als D6 im Arzneimittel enthalten sind. Dies bedeutet, dass für Stoffe, die in einer Konzentration ab D6 oder niedriger vorliegen, nicht recherchiert werden muss.

Die Bundesoberbehörden ist bekannt, dass die einzelnen stoffbezogenen Recherchen für diese Arzneimittel zu unterschiedlichen Datenstichtagen durchgeführt werden und somit ggf. nicht deckungsgleich mit den Datenstichtagen für die Vorlage des periodischen Berichts für das Arzneimittel sind. Die stoffbezogenen Darstellungen können bei diesen Arzneimitteln modular erfolgen, d.h. dass die stoffbezogenen Darstellungen den Kenntnisstand zum jeweils gewählten Datenstichtag für die Einzelsubstanz innerhalb eines zurückliegenden Dreijahreszeitraumes widerspiegeln.

Dem periodischen Bericht ist eine Gesamtbewertung des Nutzen und des Risikos eines Präparats beizufügen. Diese muss u.U. auch Kombinationspartner berücksichtigen, die in einer Konzentration von D6 oder niedriger vorliegen.

Entsprechende Regelungen gelten sinntensprechend auch für zugelassene anthroposophische Arzneimittel.

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 bzw. Nullifizierung von Einzelfallberichten

Unter einer Löschung verstehen die Bundesoberbehörden das physikalische Entfernen eines Datensatzes aus den jeweiligen UAW-Datenbanken. Bei einer Nullifizierung ist der Datensatz in der UAW-Datenbank noch vorhanden, aber mit der Information gekennzeichnet, dass dieser bei Auswertungen zu Fragen der Pharmakovigilanz nicht mehr verwendet wird. Entsprechend der international verabredeten Vorgehensweise werden nicht mehr gültige Fälle lediglich nullifiziert,

Eine Nullifizierung von Einzelfallberichten⁶⁴ erfolgt durch die Bundesoberbehörde nur dann, wenn

- der Patient, bei dem die Nebenwirkung beobachtet worden sein soll, nicht existiert oder keines der Minimalkriterien zur Identifizierbarkeit des Patienten vorhanden sind,

⁶⁴ Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part III Nr. 6

- ein zuvor verdächtiges Arzneimittel nachweislich nicht zur Anwendung gekommen ist,
- eine vermutete Nebenwirkung in gleicher oder stärkerer Intensität bereits vor Anwendung des verdächtigten Arzneimittels bestand oder
- eine zunächst vermutete Nebenwirkung nachweislich nicht aufgetreten ist.
- ein pharmazeutischer Unternehmer identische Fälle zunächst unter unterschiedlichen Fallnummern berichtet hat, wodurch Duplikate erzeugt worden sind, und die Behörden darüber durch Nullifizierung dieser Duplikate informiert.

Nicht zu einer Nullifizierung führt

- eine Änderung in der Beurteilung des Kausalzusammenhanges durch den Berichtenden oder Anzeigepflichtigen. Diese Information wird bei der Bundesoberbehörde dokumentiert und bei der Bewertung des Falles berücksichtigt, (siehe auch 2.8).
- die Information, dass eine initial als schwerwiegend eingestufte Nebenwirkung sich im weiteren Verlauf als nicht schwerwiegend herausgestellt hat. Der Fall wird entsprechend der neuen Informationen ergänzt.
- die Information eines pharmazeutischen Unternehmers, dass nicht das eigene, sondern das Warenzeichen eines anderen Unternehmers betroffen war oder nur noch als sicher gelten kann, dass ein nicht bekanntes Warenzeichen mit einem bestimmten Wirkstoff zur Anwendung gelangt ist. Der Fall wird auch hier entsprechend der neuen Informationen ergänzt.
- die Information, dass die beschriebene Nebenwirkung nicht ärztlich bestätigt worden ist.

Die Bundesoberbehörden sind bestrebt, die Vergabe mehrerer Fallnummern für in der Datenbank gespeicherte identische Fallberichte zu vermeiden. Durch eigene Recherchen oder durch Hinweise von außen erkannte Mehrfachmeldungen werden bei den zuständigen Bundesoberbehörden jeweils unter einer Fallnummer zusammengefasst. Der so aktualisierte Fall bleibt erhalten. Die Fallnummer des Duplikats wird dort im Abschnitt „reportduplicates“ (vgl. ICH E2B A.11.1 und A.1.11.2) aufgeführt. Der als Duplikat erkannte Bericht hingegen wird nullifiziert. Bei Fällen aus Deutschland wird die EMEA entsprechend informiert.

Im Volume 9a ist im Part III Nr. 6 beschrieben, in welcher Form die ergänzende Information übermittelt werden soll. Auf eine Darstellung an dieser Stelle wird daher verzichtet.

Die 5. Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts über die Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmisbrauch nach § 63b Absatz 1 bis 8 AMG vom 05.12.2007 wird hiermit aufgehoben.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Prof. Dr. Löwer

Paul-Ehrlich-Institut
(Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel)
Prof. Dr. Cichutek