

Facettenreiche Regularien für nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen

Unbedenklichkeitsprüfung als neues Instrument – eine Chimäre

Es sollen im Folgenden die verschiedenen Facetten der Unbedenklichkeitsprüfung beleuchtet werden, die sich aus den neuen Regelungen des ‚Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften‘ [1] ergeben – nicht zuletzt auch in Abgrenzung zu der im AMG schon lange geläufigen Anwendungsbeobachtung (AWB).

| Dr. Peter Klöpel, PPH plus GmbH & Co. KG, Frankfurt am Main



Das ‚Zweite Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften‘ [1] vom 19. Oktober 2012 dient im Wesentlichen der Umsetzung europäischer Richtlinien. Mit diesem Gesetz wurden u.a. die entsprechenden Änderungen zur Umsetzung der neuen europäischen Regelungen im Bereich der Pharmakovigilanz vorgenommen. Zu diesem Zweck wurde eine Reihe neuer Begriffe wie Risikomanagement-System, Risikomanagement-Plan, Pharmakovigilanz-System, Pharmakovigilanz-Stammdokumentation und Unbedenklichkeitsprüfung in das Arzneimittelgesetz (AMG) aufgenommen und in § 4 Abs. 34 bis 39 AMG definiert.

Begriff der Unbedenklichkeitsprüfung

Im Zusammenhang mit dem Begriff Unbedenklichkeitsprüfung ist fest-

zuhalten, dass das AMG bisher nur den Terminus klinische Prüfung kannte. Die entsprechenden Regelungen zur Durchführung von klinischen Prüfungen sind in den §§ 40 ff. AMG festgelegt. Streng davon zu trennen sind nach wie vor AWBs als ein Typus nicht-interventioneller Prüfung. Die entsprechenden regulatorischen Bestimmungen zu AWBs sind im § 67 Abs. 6 AMG festgehalten.

Eine Definition der klinischen Prüfung wie auch der Nichtintervention wird im § 4 Abs. 23 AMG gegeben, eine Legaldefinition der AWB im Arzneimittelgesetz existiert nach wie vor nicht. Die Definition der Unbedenklichkeitsprüfung im § 4 Abs. 34 AMG lautet wie folgt:

„Eine Unbedenklichkeitsprüfung bei einem Arzneimittel, das zur Anwendung bei Menschen bestimmt ist, ist jede Prüfung zu einem zugelassenen Arzneimittel, die durch-

geführt wird, um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen oder die Effizienz von Risikomanagement-Maßnahmen zu messen.“

Unter die Begriffsbestimmung für eine Unbedenklichkeitsprüfung fallen sowohl klinische Prüfungen als auch nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen. Für Letztere werden im neuen AMG detaillierte Regelungen aufgestellt, die weiter unten erläutert werden.

Als wesentliches Unterscheidungskriterium, ob eine Prüfung eine klinische Prüfung oder eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung ist, gilt also das Faktum der Intervention. Obgleich also der Begriff Intervention eine wesentliche Rolle spielt für die Entscheidung, ob im gegebenen Fall eine klinische

Abgrenzung Unbedenklichkeitsprüfung versus Anwendungsbeobachtung

	Unbedenklichkeitsprüfung		AWB
Legaldefinition	§ 4 Abs. 34 AMG		Keine
AMG-Bezug	Wenn nicht-interventionell: §§ 63f und 63g AMG Wenn interventionell: §§ 40 ff. AMG		§ 67 Abs. 6 AMG
Zweck	§ 4 Abs. 34 AMG: Prüfung mit zugelassenem AM, um – Sicherheitsrisiko zu ermitteln/beschreiben/quantifizieren – Sicherheitsprofil zu bestätigen – Effizienz von Risikomanagementmaßnahmen zu messen		§ 67 Abs. 6 AMG: Erkenntnissammlung bei der Anwendung zugelassener oder registrierter AM
	Nicht-interventionell, angeordnet § 63g AMG	Nicht-interventionell, auf eigene Veranlassung durchgeführt § 63f AMG	Nicht-interventionell im Rahmen der Zulassung
Protokoll	Genehmigungsverfahren durch BOB/Ausschuss Risikobewertung	BOB kann anfordern	Siehe unten
Protokoll Änderung	Genehmigungsverfahren durch BOB/Ausschuss Risikobewertung	Kein Genehmigungsverfahren	Kein Genehmigungsverfahren
Fortschrittsbericht	Nicht erforderlich	BOB kann anfordern	Nicht erforderlich
Abschlussbericht	Innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung elektronisch an BOB/Ausschuss Risikobewertung	Innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung an BOB	Keine Weitergabe an BOB erforderlich
Anzeigepflicht	bcd	abcd	abcd
Protokoll bzw. Beobachtungsplan	abcd	(a)bcd	abcd
Ort	bcd	bcd	abcd
Zeit	bcd	bcd	abcd
Ziel	bcd	bcd	abcd
Arztname	bcd	bcd	bc
Arztnummer	bcd	bcd	bc
Art und Höhe der Entschädigung	bcd	bcd	bcd
Vertragskopie	bcd	bcd	bcd

a = Bundesoberbehörde
AM = Arzneimittel

b = Kassenärztliche Bundesvereinigung
AMG = Arzneimittelgesetz

c = Spitzenverband Bund der Krankenkassen
AWB = Anwendungsbeobachtung

d = Verband der Privaten Krankenversicherung e.V.
BOB = Bundesoberbehörde

Prüfung oder eine nicht-interventionelle Prüfung vorliegt, soll hier nicht näher auf dieses Kriterium eingegangen werden. Nur so viel: Nach Ansicht des Autors ist das „Dem-Arzt-über-die-Schulter-Schauen“ nach wie vor ein sehr hilfreicher Prüfstein für die Entscheidungsfindung. Neben den Ausführungen im § 4 Abs. 23 AMG zum Thema Intervention sei an dieser Stelle auf entsprechende Publikationen verwiesen [2–6].

Interventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen

Ist eine Unbedenklichkeitsprüfung als klinische Prüfungen angelegt, so trifft § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG zu. Die Prüfung muss den Anforderungen der §§ 40 ff. genügen, d.h. es handelt sich um eine klinische Prüfung mit allen Konsequenzen. Es muss also u.a. auch die GCP-Verordnung in der zuletzt durch Artikel 8 des „Zwei-

ten Änderungsgesetzes“ [1] geänderten Version beachtet werden. Da es sich bei Unbedenklichkeitsprüfungen laut Definition (siehe oben) um Prüfungen zu einem zugelassenen Arzneimittel handeln muss, kann laut neuem § 40 Abs. 1b AMG in diesem Fall der Abschluss einer Probandenversicherung entfallen – wohlgemerkt: dies ist eine Kann-Bestimmung, keine Muss-Bestimmung. ▶

Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen

Ist eine Unbedenklichkeitsprüfung nicht-interventionell angelegt, so ist zwischen angeordneten und freiwillig durchgeführten Varianten zu unterscheiden. Die regulatorischen Voraussetzungen sind recht unterschiedlich und sollen hier näher betrachtet werden, auch in Abgrenzung zur AWB (siehe Tabelle auf der vorangehenden Seite).

Freiwillig durchgeführte Prüfungen

Im neuen § 63f AMG werden im Wesentlichen die Voraussetzungen zur Durchführung von auf eigene Veranlassung vorgenommenen nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen dargelegt. Die folgenden Regelungen sind zu beachten:

- Sie sind der zuständigen Bundesoberbehörde (BOB) anzuzeigen.
- Die BOB kann das Protokoll und die Fortschrittsberichte anfordern.
- Innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung hat der Inhaber der Zulassung der BOB den Abschlussbericht zu übermitteln.

Durch eine solche Unbedenklichkeitsprüfung darf im Übrigen die Anwendung bzw. Verschreibung des Arzneimittels nicht gefördert werden. Auch muss die Vergütung der Beteiligten angemessen sein und es darf kein Anreiz für die Verschreibung des Arzneimittels entstehen. Ansonsten gelten vergleichbare Anzeigepflichten wie bei AWBs (§ 63f Abs. 4 AMG).

Angeordnete Prüfungen

Die Bestimmungen zur Durchführung von angeordneten nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen werden im neuen § 63g AMG abgehandelt. Es gelten die folgenden Regelungen:

- Der Entwurf des Prüfungsprotokolls ist vom Inhaber der Zulassung vor Durchführung der zuständigen BOB bzw. bei multinationaler EU-Durchführung dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz vorzulegen.
- Die nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung darf nur begonnen werden, wenn der Protokollentwurf von der BOB bzw. dem

Ausschuss für Risikobewertung genehmigt wurde und der Protokollentwurf der BOB vorliegt.

- Wesentliche Änderungen des Protokolls müssen ebenfalls vor deren Umsetzung von der BOB bzw. dem Ausschuss für Risikobewertung genehmigt werden.
- Innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung hat der Inhaber der Zulassung einen Abschlussbericht elektronisch zu übermitteln.

Im Übrigen gelten auch hier vergleichbare Anzeigepflichten wie bei AWBs (§ 63f Abs. 4 AMG).

Neuerungen bei Anwendungsbeobachtungen

Prinzipiell können AWBs auch von anderen Personen als dem pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt werden. Deshalb wird in § 67 Abs. 6 Satz 1 AMG für die Anzeigepflicht jetzt nicht mehr nach der Person des Durchführenden differenziert. Es besteht also nunmehr auch für andere Personen als dem pharmazeutischen Unternehmer eine Anzeigepflicht für AWBs gegenüber den BOBs.

Anzeigen von AWBs sind jetzt – neben den bisherigen Adressaten – auch an den Verband der Privaten Krankenversicherung e.V. gemäß § 67 Abs. 6 AMG zu richten. Außerdem sind die beteiligten Ärzte jetzt mit Angabe der lebenslangen Arztnummer zu benennen, allerdings gilt dies nicht gegenüber dem Verband der Privaten Krankenversicherung e.V.

Fazit

Mit dem „Zweiten Änderungsgesetz“ [1] wird der Begriff Unbedenklichkeitsprüfung in das AMG aufgenommen. Das neue Instrument leitet sich letztlich von dem in verschiedenen EU-Dokumenten definierten Terminus ‚Post-Authorisation Safety Study‘ (PASS) ab und wird nun mit dem Begriff ‚Unbedenklichkeitsprüfung‘ in nationales Recht umgesetzt. Gibt es für die AWB im AMG nach wie vor keine Legaldefinition, so ist im Gegensatz dazu für die Unbedenklichkeitsprüfung im

neuen AMG eine Definition gegeben.

Die Unbedenklichkeitsprüfung kann dabei gewissermaßen als Chimäre, also im klassischen Sinne als ein Mischwesen bezeichnet werden. Je nach Design kann sie in unterschiedlichen Prüfungstypen auftreten: als klinische Prüfung, als genehmigungspflichtige Unbedenklichkeitsprüfung oder als genehmigungsfreie Untersuchung, die einer AWB sehr ähnlich ist. In der Durchführung sind dann jeweils sehr verschiedene Regeln zu befolgen.

Am einfachsten zu handhaben sind diejenigen Unbedenklichkeitsprüfungen, die vom Design her als klinische Prüfung zu behandeln sind. Hierbei gelten die wohlbekanntesten Regeln der §§ 40 ff. AMG.

Die regulatorischen Voraussetzungen für angeordnete und freiwillig durchgeführte nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen sind im neuen AMG detailliert geregelt. Sie erfordern deshalb zum einen Aufmerksamkeit, weil sie an gewissen Stellen eine Art Zwitterstellung zwischen klinischen Prüfungen und AWBs einnehmen (siehe Tabelle 1). Zum anderen sind die Anzeigepflicht, die Adressaten und die zu liefernden Informationen für nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen – seien sie angeordnet oder nicht – und für AWBs recht ähnlich.

Es sei schließlich noch auf eine Besonderheit der §§ 63f und 63g AMG hingewiesen: In beiden Paragraphen wird vom „Protokoll“ bzw. „Prüfungsprotokoll“ gesprochen, nicht vom „Prüfplan“ wie bei der klinischen Prüfung oder vom „Beobachtungsplan“ wie bei der AWB. Ob der Gesetzgeber diese Wortwahl bewusst gewählt hat, um die Besonderheiten der nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung zu betonen, sei dahingestellt.

Weiterhin ist im § 63g AMG auffallend, dass vor Durchführung der angeordneten nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung der Entwurf des Prüfungsprotokolls vorzulegen ist – nicht das Prüfungsprotokoll! Dies entbehrt, so könnte man argumentieren, nicht einer gewissen Logik: Das Protokoll könnte man erst dann als wirklich endgültig bezeichnen, wenn es von der zuständigen BOB bzw. dem Ausschuss für Risikobewertung genehmigt wurde.

ingt wurde. Im Widerspruch hierzu stehen dann allerdings die Ausführungen der GCP-Verordnung: laut dieser wird der Prüfplan eingereicht und nicht der Prüfplangentwurf. Ob und was sich der Gesetzgeber bei der genannten Wortwahl gedacht hat, bleibt somit unklar.

Durch das ‚Zweite Änderungsgesetz‘ [1] wird in § 28 AMG festgelegt, dass die zuständige BOB sowohl bei als auch nach der Erteilung der Zulassung durch Auflagen Unbedenklichkeitsprüfungen und Wirksamkeitsprüfungen anordnen kann. Detaillierte Bestimmungen zu Letzteren im Sinne nicht-interventioneller Wirksamkeitsprüfungen werden – vergleichbar mit den Ausführungen in den §§ 63f und 63g AMG zu nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen – allerdings nicht gemacht. Offensichtlich geht der Gesetzgeber davon aus, dass Wirksamkeitsprüfungen nach der Zulassung als klinische Prüfungen durchgeführt werden; sollte ein nicht-in-

terventionelles Design bei einer Wirksamkeitsprüfung vorliegen, so wären folglich die Regeln des § 67 Abs. 6 AMG anzuwenden. |

Quellen

[1] ‚Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften‘ vom 19.10.2012 (Zweites Änderungsgesetz). BGBl Teil I Nr. 50, 25. Oktober 2012, Seite 2192–2227. Im Internet unter www.bgbl.de verfügbar.

[2] Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 07.07.2010. Im Internet unter www.bfarm.de über das Menü „Arzneimittel > Vor der Zulassung > Klinische Prüfung/Arzneimittel > Nicht-interventionelle Prüfungen“ verfügbar.

[3] VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien vom 31.01.2007. Im Internet unter www.vfa.de/de/download-manager/_vfa-empfehlungen-zu-nis.pdf verfügbar.

Die vollständige Literaturliste kann in der Redaktion angefordert werden unter: boebue@boebue.de

AUTOR



Dr. Peter Klöpel arbeitet nach Klinikzeit und Tätigkeit in niedergelassener Praxis seit 1979 im Fach Pharmazeutische Medizin. Er war von 1996 bis 2000 Vorsitzender der DGPharMed und von 2006 bis 2011 erneut Mitglied im DGPharMed-Vorstand. Er ist Director Consulting Services bei PPH plus GmbH & Co. KG in Frankfurt am Main.

Kontakt

peter.kloepel@pph-plus.com