

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 4 | Dezember 2016

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Weißdorn – neue Bewertung durch den Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel	03
Der wissenschaftliche Kenntnisstand zu Ginkgoablättern (<i>Ginkgo biloba</i> L., folium) und Zubereitungen	06
Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen nach Checkpoint-Inhibitoren aus Deutschland	11
Kein Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und dem Auftreten von multipler Sklerose	19

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Liefer- und Versorgungsengpässe bei Humanarzneimitteln	
Eine Übersicht über die Aktivitäten des BfArM	22
Lieferengpässe bei Impfstoffen – Meldungen, Gründe und Auswirkungen	30

FORSCHUNG

Sicherheit für First-in-Man-Studien – In-vitro- und In-vivo-Forschung zur immunologischen Wirkung von TGN1412 und anderen monoklonalen Superagonisten	37
---	----

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	41
-----------------------------	----

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	44
--	----

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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

// Liefer- und Versorgungsengpässe bei Humanarzneimitteln Eine Übersicht über die Aktivitäten des BfArM //

C. DAHL

M. HORN

(BfArM)

Über Lieferengpässe bei Arzneimitteln wird mittlerweile regelmäßig in der Fach- und Laienpresse berichtet. Stehen Arzneimittel nicht oder nicht in der erforderlichen Menge zur Verfügung, führt dies zu vielschichtigen Problemen bei allen Beteiligten im Gesundheitswesen, vor allem aber bei Patienten, die nicht oder nicht rechtzeitig mit der für sie optimalen medikamentösen Therapie beginnen können. Im Abschlussbericht zum Pharmadialog der Bundesregierung vom 12.04.2016 wurde daher vereinbart, einen sogenannten „Jour Fixe“, also ein regelmäßiges Treffen, unter Beteiligung des Paul-Ehrlich-Instituts, des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte und der Fachkreise, einzurichten. Dieser hat erstmalig am 08.09.2016 stattgefunden und hat das Ziel, die Versorgungslage zu beobachten und zu bewerten. Darüber hinaus hat sich die pharmazeutische Industrie im Pharmadialog dazu verpflichtet, durch weitere Optimierung ihrer Prozesse und des Qualitätsmanagements zu einer Verbesserung der Versorgungssituation beizutragen. Der zweite Jour Fixe hat am 05.12.2016 stattgefunden.¹ Im folgenden Beitrag werden die bisherigen und zukünftigen Aktivitäten und Maßnahmen des BfArM vorgestellt. In einem weiteren Beitrag in diesem Heft informiert das Paul-Ehrlich-Institut über Lieferengpässe bei Impfstoffen.

LIEFERENGPASSREGISTER

Die ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier mit wirksamen, sicheren und qualitativ hochwertigen Arzneimitteln ist der Zweck des Arzneimittelgesetzes (AMG). Obwohl in Deutschland über 100.000 Arzneimittel verkehrsfähig sind, mehren sich seit ein paar Jahren die Fälle, in denen eine ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung nicht mehr gewährleistet ist, weil zugelassene Arzneimittel nicht oder nicht in der erforderlichen Menge verfügbar sind.²

Aus diesem Grund wurde im Jahr 2013 vom BfArM in Absprache mit dem Bundesministerium für Gesundheit ein Lieferengpassregister³ eingerichtet. Die Zulassungsinhaber sind aufgefordert, auf freiwilliger Basis Lieferengpässe für Arzneimittel zu melden, bei denen ein besonderer Informationsbedarf der Fachöffentlichkeit vorausgesetzt wird. Derzeit gilt das für verschreibungspflichtige Arzneimittel, die überwiegend zur Behandlung lebensbedrohlicher oder schwerwiegender Erkrankungen bestimmt und für die keine Alternativpräparate verfügbar sind. Beispiele hierfür sind die Gruppe der Onkologika, Antibiotika, Notfallarzneimittel und Arzneimittel, die in Zusammenhang mit Operationen verwendet werden. Auf den Webseiten des BfArM steht hierfür ein Meldeformular für Zulassungsinhaber zur Verfügung.⁴ Über dieses Verfahren sollen alle relevanten Lieferengpässe mit Ausnahme der Impfstoffe gemeldet werden, die direkt an das PEI zu übermitteln sind (siehe Beitrag Seiten 30–36).

Unter einem Lieferengpass wird eine über voraussichtlich zwei Wochen hinausgehende Unterbrechung einer Auslieferung im üblichen Umfang oder eine deutlich vermehrte Nachfrage, der nicht angemessen nachgekommen werden kann, verstanden.⁵

Eingehende Meldungen von Zulassungsinhabern werden vom BfArM in der Arzneimitteldatenbank erfasst und in die öffentlich zugängliche Tabelle der Lieferengpässe eingepflegt.³

Parallel wird vom BfArM geprüft, ob es sich um ein versorgungskritisches Arzneimittel handelt. Hierbei ist insbesondere von Bedeutung, ob Alternativpräparate für die Therapie zur Verfügung stehen und sich diese Arzneimittel zurzeit auf dem Markt befinden.

Sofern es sich um ein versorgungskritisches Arzneimittel handelt, ist abzuklären, ob beim BfArM Verfahren anhängig sind, vor allem Änderungsanzeigen oder Neuzulassungsanträge, und ob durch eine beschleunigte Bearbeitung einem möglichen Versorgungsengpass entgegengewirkt werden könnte. Bei Bedarf werden weitere Schritte unternommen, wie z. B.

- Kontaktaufnahme zum meldenden Zulassungsinhaber, um weitere Informationen zu Ursache und Dauer zu bekommen und zu prüfen, ab wann und in welchem Umfang das Arzneimittel wieder zur Verfügung steht,
- Kontaktaufnahme mit weiteren Zulassungsinhabern, um deren Lieferfähigkeit zu erfragen.

Vergleichbar erfolgt auch die Überprüfung bei Anfragen der Landesbehörden, der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft oder vergleichbaren Organisationen sowie gegebenenfalls auch bei Bürgeranfragen.

KÜNFTIGES VERFAHREN DES BFARM

Auch Lieferengpässe von Arzneimitteln, die nicht die oben genannten Kriterien für aktuell meldepflichtige Lieferengpässe erfüllen, führen in der Praxis teilweise zu einem erheblichen Mehraufwand, indem zum Beispiel Apotheker und Ärzte Patienten über den Wechsel auf ein wirkstoffgleiches bioäquivalentes Präparat oder ein therapeutisch vergleichbares Präparat mit anderen Wirkstoffen aufklären müssen, um nicht die Compliance zu gefährden. Besonders in Krankenhäusern muss engmaschig kontrolliert werden, ob bei Lieferengpässen ein ausreichender Bestand oder Alternativarzneimittel vorrätig sind oder gegebenenfalls Behandlungsregime angepasst werden müssen.

Während aus Sicht der Apotheker- und Ärzteschaft eine flächendeckende Übersicht aller Lieferengpässe wünschenswert ist, steht für die Bundesoberbehörden die Differenzierung zwischen Lieferengpässen mit und ohne Versorgungsrelevanz im Vordergrund. Eine Versorgungsrelevanz liegt nach Auffassung des BfArM vor, wenn folgende Punkte kumulativ erfüllt sind:

- Die zu behandelnde Krankheit ist lebensbedrohlich oder irreversibel progredient oder bei fehlender Behandlung würde der Patient schwer geschädigt. Dies gilt sowohl für Akutsituationen (Notfall), chronische Situationen oder Situationen mit einem möglichen tödlichen Verlauf, in denen das Arzneimittel den Verlauf positiv beeinflusst (Kriterien der EMA).
- Das Arzneimittel ist für die Gesamtbevölkerung relevant.
- Es sind keine therapeutischen Alternativen verfügbar.
- Das Versorgungsrisiko ist relevant erhöht.

Von einem erhöhten Versorgungsrisiko ist insbesondere dann auszugehen, wenn nur ein Wirkstoff- oder Fertigprodukthersteller vorhanden ist oder nur ein pharmazeutischer Unternehmer das Arzneimittel in den Verkehr bringt.²

Eine Recherche der Arzneimitteldatenbank am 15.11.2016 zeigt, dass sich in Bezug auf verschreibungs- bzw. betäubungsmittelpflichtige Monopräparate in der Zuständigkeit des BfArM aktuell 993 verschiedene Wirkstoffe im Verkehr befinden. Zentrale Zulassungen, Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen oder des Parallelimports, wurden in der Abfrage nicht berücksichtigt. Tabelle 1 zeigt, dass es für die im Verkehr befindlichen Monopräparate unter den oben genannten Randbedingungen

- 594 Wirkstoffe gibt, die von drei und weniger Zulassungsinhabern in den Verkehr gebracht werden,
- 493 Wirkstoffe gibt, die von drei und weniger Herstellern endfreigegeben werden,
- 517 Wirkstoffe gibt, die von drei und weniger Wirkstoffherstellern produziert werden.

Tabelle 1: Anzahl verfügbarer Hersteller und Zulassungsinhaber für im Verkehr befindliche nationale Monopräparate

Anzahl MAH, Hersteller Endfreigabe bzw. Wirkstoff	1	2	3	Summe 1–3
Anzahl Wirkstoffe (Bezug MAH)	370	136	88	594
Anzahl Wirkstoffe (Bezug Hersteller Endfreigabe)	231	169	93	493
Anzahl Wirkstoffe (Bezug Wirkstoffhersteller)*	231	186	100	517

* Die Wirkstoffhersteller sind in der Arzneimitteldatenbank noch nicht lückenlos erfasst.

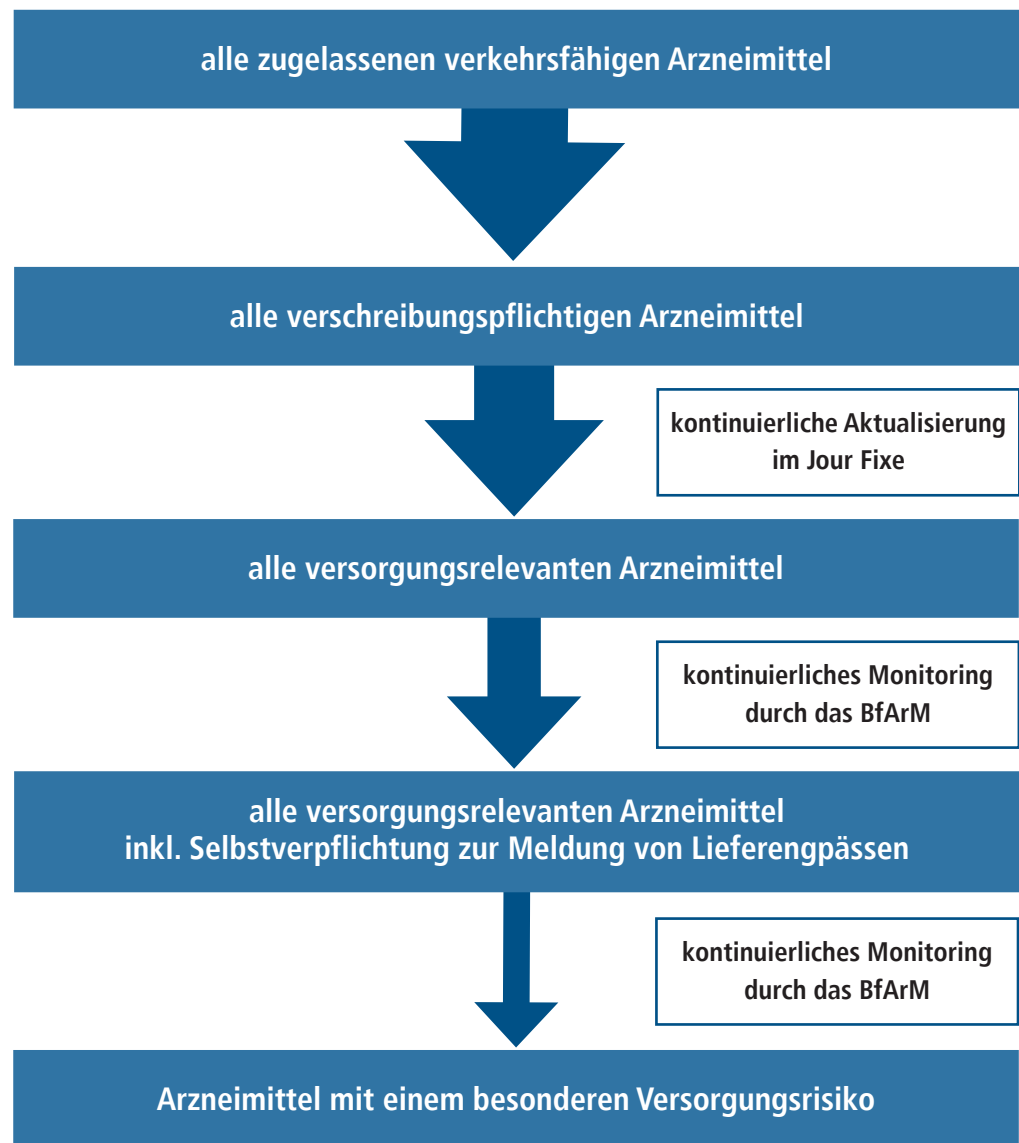
Für die Verbesserung der Versorgungssituation bei versorgungsrelevanten Wirkstoffen wurde im Jahr 2015 vereinbart, eine Liste akut versorgungsrelevanter, engpassgefährdeter Wirkstoffe zu erarbeiten, um gezielt die Versorgung mit diesen Arzneimitteln sicherzustellen.¹ Unter der Federführung des BfArM wird die Liste der versorgungsrelevanten Wirkstoffe, die vor allem auf Rückmeldungen der medizinischen Fachgesellschaften und der WHO-Liste der essenziellen Arzneimittel beruht, derzeit final im Jour Fixe „Liefer- und Versorgungsengpässe“ abgestimmt. Diese Liste, die regelmäßig aktualisiert werden wird, wird künftig die Grundmenge der Wirkstoffe darstellen, die vom BfArM und PEI im Hinblick auf die Versorgungslage einem Monitoring unterzogen werden. In der ersten Sitzung zu diesem Thema wurde diskutiert, ob die Selbstverpflichtung zur Meldung von Lieferengpässen künftig für alle versorgungsrelevanten Wirkstoffe oder nur für eine noch zu bestimmende Teilmenge gelten sollte.

Als Lösungsansatz wurde erwogen, dass der pharmazeutische Unternehmer dann meldet, wenn eine Mindestanzahl an verfügbaren Zulassungsinhabern, endfreigebenden Herstellern oder Wirkstoffherstellern unterschritten wird. Diese Mindestwerte sollen im Jour Fixe vereinbart werden.

Bereits in der ersten Sitzung wurde vereinbart, dass die Selbstverpflichtung zur Meldung von Lieferengpässen dauerhaft für alle Wirkstoffe gelten soll, bei denen es bereits in der Vergangenheit zu einem Versorgungsengpass gekommen war.

Versorgungsrelevante Arzneimittel mit einem besonderen Versorgungsrisiko (nur ein Wirkstoff- oder Fertigprodukthersteller vorhanden oder nur durch einen pharmazeutischen Unternehmer im Verkehr) werden künftig einer besonders engmaschigen behördlichen Überwachung unterliegen. Gleichzeitig müssen von den Zulassungsinhabern und ggf. weiteren Beteiligten Maßnahmen ergriffen werden, die die Verfügbarkeit dieser Arzneimittel auf Dauer sicherstellen.

Ein effektives Monitoring von Liefer- und Versorgungsengpässen orientiert sich entsprechend der oben genannten Kriterien an folgenden Abstufungen:

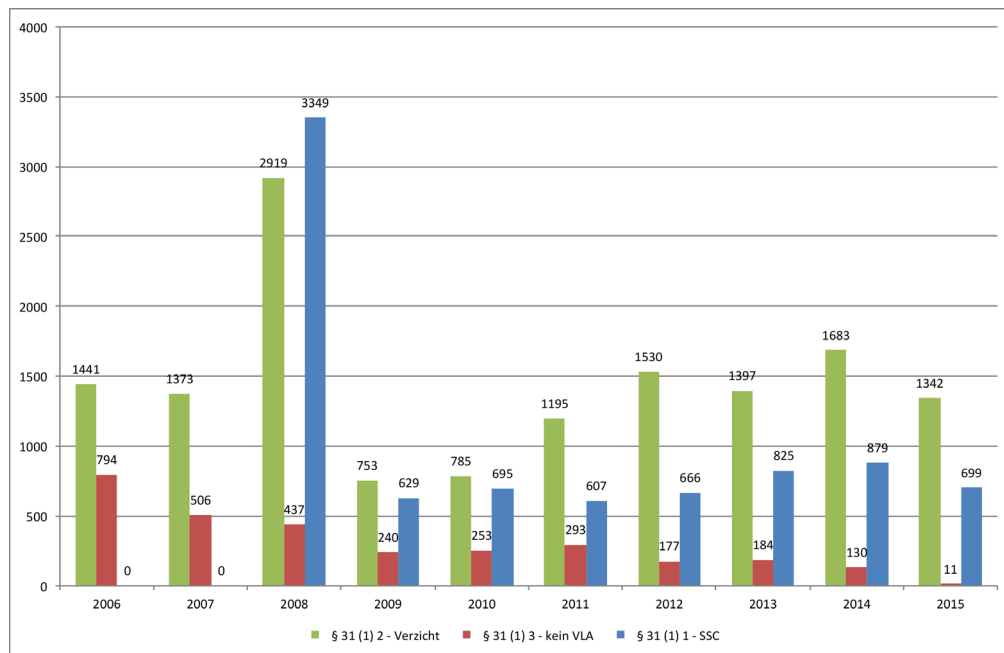


Jede einzelne Stufe ist hierbei dynamischen Änderungen und Schwankungen unterlegen, z. B. durch

- Neuzulassungen,
- Verzicht auf Zulassungen (siehe Abbildung 1, Seite 26),
- vorübergehendes oder endgültiges Einstellen des Inverkehrbringens,
- Wechsel von der Verschreibungspflicht in die Apothekenpflicht und umgekehrt (Over-the-Counter [OTC]-Switch),
- Konzentrationsprozesse, wie Fusionen von Unternehmen oder Wegfall von Wirkstoffherstellern.

In der Folge bedeutet dies, dass ein kontinuierliches Monitoring der betroffenen Arzneimittel und die Aktualisierung der Einstufung als potenziell versorgungsrelevant wesentlich ist, um frühzeitig mögliche Versorgungsengpässe identifizieren zu können.

Abbildung 1:
Löschungen von Arznei-
mittelzulassungen nach § 31
AMG in der Zuständigkeit des
BfArM von 2006 bis 2015



Aufgrund von Löschungen gehen jährlich mindestens 2.000 bis 2.500 Zulassungen in der Zuständigkeit des BfArM dauerhaft vom Markt (Abbildung 1). Dazu kommt, dass gemäß § 29 Abs. 1c AMG regelmäßig ca. 20 Prozent der in Bezug auf die sogenannte Sunset-Clause an das BfArM meldepflichtigen Arzneimittel gar nicht in den Verkehr gebracht werden und somit auch nicht für Therapien zur Verfügung stehen.

Aufgrund der Vielzahl der potenziell betroffenen Arzneimittel kann für das BfArM ein kontinuierliches Monitoring nur durch eine bessere Nutzung der im BfArM verfügbaren Arzneimittelfakten Daten erfolgen.

Um dies zu erreichen, wurden beziehungsweise werden nachfolgende Schritte vollzogen:

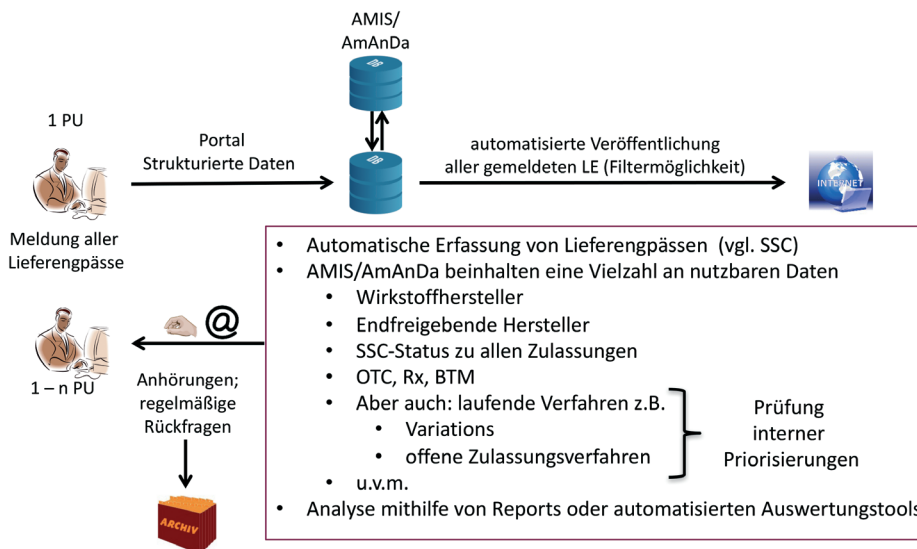
1. Alle bislang dem BfArM über das Formular gemeldeten Lieferengpässe werden in der Arzneimitteldatenbank hinterlegt.
2. Das Formular wurde in der Weise überarbeitet, dass künftig eine automatisierte Datenübernahme möglich ist.
3. Über das Formular werden künftig weitere Daten strukturiert gemeldet, auf Basis derer zum einen das Ausmaß des gemeldeten Lieferengpasses besser abgeschätzt werden kann und zum anderen gegebenenfalls weitere betroffene Zulassungen leichter identifiziert werden können.
4. Alle potenziell als versorgungsrelevant eingestuften Wirkstoffe und Arzneimittel werden in der Arzneimitteldatenbank klassifiziert, sodass gezielt recherchiert werden kann, ob es zu einer Verknappung kommt.
5. Die Informationen für die Öffentlichkeit sollen durch das Zusammenspiel von Lieferengpassmeldung und den beim BfArM hinterlegten Arzneimitteldaten sowohl inhaltlich verbessert als auch besser recherchierbar werden.

Der künftige Prozess ist in Abbildung 2 dargestellt.

Künftiger Prozess beim BfArM

Abbildung 2:
Arbeitsschritte für ein
kontinuierliches Monitoring
durch das BfArM

PU = pharmazeutischer
Unternehmer
SSC = Sunset-Clause
OTC = apothekenpflichtig
(over the counter)
Rx = verschreibungspflichtig
BTM = betäubungsmittelpflichtig
AMIS/AmAnDa = Arzneimittel-
datenbank des Bundes
LE = Lieferengpass
1-n = einer oder mehrere



Wirkstoffhersteller

Die Wirkstoffherstellung erfolgt mittlerweile nur noch in sehr begrenztem Umfang in Deutschland oder dem europäischen Wirtschaftsraum (EWR). Tabelle 2 zeigt exemplarisch die in der Arzneimitteldatenbank hinterlegten Länder der Wirkstoffherstellung ausgewählter Antiinfektiva (siehe Tabelle 2 Seite 28).

Da Probleme bei der Herstellung der Wirkstoffe mit einem Anteil von ca. 70 Prozent die größte Bedeutung bei Lieferengpässen zukommt,² ist es erforderlich, die Wirkstoffhersteller in der Arzneimitteldatenbank mindestens für versorgungs- und melderelevante Wirkstoffe vollständig zu erfassen. Da die Wirkstoffhersteller erst seit ca. 2005 systematisch vom BfArM erfasst werden und daher aktuell nicht vollständig sein können, wurde vom BfArM ein Verfahren entwickelt, dass dem Zulassungsinhaber ermöglicht, die eigenen Arzneimitteldatensätze der nationalen Zulassungen in Bezug auf die Wirkstoffhersteller zu prüfen und einmalig zu aktualisieren.

Es ist geplant, die Vervollständigung in einem risikoabgestuften Verfahren hinsichtlich des Versorgungsrisikos der Arzneimittel durchzuführen. Im ersten Schritt sollen

- Arzneimittel mit einem erhöhten Versorgungsrisiko,
- verschreibungspflichtige Arzneimittel ohne Wirkstoffhersteller in der Arzneimitteldatenbank,
- betroffene Arzneimittel bei GMP⁸-non-Compliance-Meldungen (s. u.)

und im zweiten Schritt Arzneimittel mit meldepflichtigen Stoffen in Bezug auf Lieferengpässe erfasst werden.

GMP-Non-Compliance-Meldungen

Sofern bei einer Überprüfung der Guten Herstellungspraxis (GMP-Inspektion)⁸ einer Herstellungsstätte Non-Compliance festgestellt wird, sind die nationalen Zulassungsbehörden aufgefordert zu prüfen, ob aus der fehlenden Verfügbarkeit der dort hergestellten Produkte ein Versorgungsrisiko für Arzneimittel

Tabelle 2: Auswertung der Arzneimittelfaktendatenbank (AMIS) bzgl. Wirkstoffherstellern für in Deutschland zugelassene und verkehrsfähige Arzneimittel zu den folgenden Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen*:

- Ampicillin/Sulbactam
- Piperacillin Natrium/Tazobactam Natrium
- Clindamycin

Wirkstoff (Kombination)	Herstellungsland	Anzahl Hersteller
Ampicillin + Sulbactam	China	2
	Indien	1
	Irland	1
	Italien	3
	Japan	1
	Mexiko	1
	Niederlande	1
	Österreich	1
	Spanien	2
	Türkei	3
	Vereinigte Staaten	1
Clindamycin	China	9
	Italien	2
	Puerto Rico	2
	Spanien	3
	Vereinigte Staaten	1
Piperacillin Natrium + Tazobactam Natrium	China	7
	Indien	2
	Italien	3
	Japan	2
	Korea, Republik	3
	Spanien	1

* Die Liste ist unvollständig, da die Erfassung der Wirkstoffhersteller erst seit ca. zehn Jahren systematisch erfolgt.
Quelle: AMIS, Stand: 27.04.2016

resultieren würde. BfArM und PEI prüfen in diesen Fällen medikamentöse Alternativen und geben ein entsprechendes Statement ab, auf dessen Basis die zuständigen Überwachungsbehörden entscheiden können, ob ein Produkt vom Markt zu nehmen ist. In Einzelfällen spricht das BfArM, nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung bei versorgungskritischen Arzneimitteln, auch Empfehlungen aus, Produkte trotz GMP-Mängel im deutschen Markt in den Verkehr zu bringen, wenn dadurch ein Versorgungsnotstand bei fehlenden therapeutischen Alternativen abgewendet werden kann.

Ein positives Statement des BfArM erhielt zum Beispiel das Zytostatikum Alkeran® mit dem Wirkstoff Melphalan nach Prüfung der Inspektionsergebnisse und des „Product Quality Impact Assessment“ des Wirkstoffherstellers. Damit konnte ein Versorgungsengpass abgewendet werden.

FAZIT

Lieferengpässe beeinträchtigen in vielfacher Weise die Versorgungsqualität auch in Deutschland. Durch den Jour Fixe „Liefer- und Versorgungsengpässe“ können jetzt die notwendigen konkreten Maßnahmen beschlossen werden, um Versorgungsengpässe frühzeitig zu erkennen und ggf. zu beheben. Ob diese Maßnahmen tatsächlich zu einer Verbesserung führen werden, wird entscheidend auch davon abhängen, wie ernsthaft und lösungsorientiert alle Beteiligten im Jour Fixe mitwirken. Das BfArM hat bereits maßgeblich dazu beigetragen und wird dieses auch in Zukunft so fortsetzen.

REFERENZEN

1. Bericht zu den Ergebnissen des Pharmadialogs; 12.04.2016; 23
2. BfArM-Jahresbericht 2014/15. 2016;62-65
3. Lieferengpassregister für Arzneimittel; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Lieferengpaesse/LieferengpassTabelle.pdf
4. Lieferengpassmeldung für Arzneimittel; www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/LieferengpassMeldeformular.pdf
5. Lieferengpässe von Humanarzneimitteln; www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/_node.html
6. www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_29.html
7. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/jourfixe/_node.html
8. Richtlinie für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel