

// Der Risikomanagementplan: Neufokussierung durch die zweite Revision des Moduls V des EU-Leitfadens zur Guten Pharmakovigilanzpraxis //

I. WITTENBERG

M. FRIZLER

T. LEUTENANTSMEYER

T. GRÜGER

H. PALISSA

(BfArM)

Der Risikomanagementplan (RMP) ist ein integraler Bestandteil jeder neuen Arzneimittelzulassung in der EU. Einzelheiten bezüglich Struktur und Inhalt eines RMP sind im Modul V des EU-Leitfadens zur Guten Pharmakovigilanzpraxis (GVP) festgelegt. Am 31. März 2017 ist die umfassende zweite Revision des GVP-Moduls V in Kraft getreten, die eine neue Fokussierung des RMP auf ein reines Planungsinstrument darstellt und damit wesentliche Neuerungen mit sich bringt. In diesem Artikel werden allgemeine Informationen zum Risikomanagement zusammengefasst und der neue Fokus des RMP vorgestellt.

EINLEITUNG

Ein Arzneimittel wird zugelassen, wenn sein Nutzen-Risiko-Verhältnis im beantragten Anwendungsgebiet für die spezifizierte Zielpopulation auf Basis der aktuellen Evidenzlage positiv bewertet worden ist. Allerdings ist es aufgrund der begrenzten Daten aus der klinischen Entwicklung nahezu unmöglich, alle Nebenwirkungen und andere Arzneimittelrisiken zum Zeitpunkt der Zulassung zu ermitteln bzw. zu beschreiben. Nach Markteinführung wird daher die Charakterisierung des Risikoprofils des zugelassenen Arzneimittels fortgesetzt, um bestehende Wissenslücken zu schließen und gegebenenfalls das Nutzen-Risiko-Verhältnis durch eine weitergehende Risikominimierung zu verbessern.

Zu diesem Zweck ist der Zulassungsinhaber nach dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) verpflichtet, für jedes seit dem 26. Oktober 2012 zugelassene Arzneimittel ein sogenanntes Risikomanagementsystem zu betreiben.¹ Diese Verpflichtung gilt auch für alle seit dem 2. Juli 2012 zentral in allen EU-Staaten zugelassenen Arzneimittel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.² Auch für bereits vor diesen Stichtagen zugelassene Arzneimittel können die zuständigen Arzneimittelbehörden unter bestimmten Voraussetzungen den Zulassungsinhabern nachträglich auferlegen, ein solches Risikomanagementsystem zu betreiben. Dieses Risikomanagementsystem umfasst Tätigkeiten und Maßnahmen, durch die Wissenslücken und Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels weiter aufgeklärt bzw. vermieden oder zumindest minimiert werden sollen. Hierzu gehört auch die Bewertung der Wirksamkeit derartiger Tätigkeiten und Maßnahmen zur Risikominimierung.^{3,4} Die detaillierte Beschreibung dieses Risikomanagementsystems ist der Risikomanagementplan (RMP).^{4,5} Der RMP ist somit ein integraler Bestandteil jeder neuen Arzneimittelzulassung in Deutschland und der EU.

Der RMP ist ein dynamisches Planungsinstrument, das während des gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels zu aktualisieren ist, um den aktuellen wissenschaftlichen Stand bezüglich der zum Zeitpunkt der Zulassung aufgedeckten bzw. neu hinzugekommenen Sicherheitsbedenken stetig zu reflektieren.⁶ Idealerweise werden in der Zeit nach der Zulassung bestehende Wissenslücken geschlossen und bedeutsame Risiken weitestmöglich charakterisiert und bestmöglich minimiert. Ziel ist dabei, ein optimales Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erreichen.

Einzelheiten zu Struktur und Inhalt eines RMP sind im Modul V des EU-Leitfadens zur Guten Pharmakovigilanzpraxis (GVP-Modul V) festgelegt.⁶ Mit der umfassenden zweiten Revision vom 31. März 2017 wurde die seit dem 28. April 2014 gültige erste Revision des GVP-Moduls V ersetzt.

DIE STRUKTUR EINES RMP

Ein RMP ist grundsätzlich in sechs Abschnitten strukturiert (Tabelle 1), wobei abhängig von der Art des Zulassungsantrags bestimmte Abschnitte des RMP nicht eingeschlossen werden müssen. Für weitere Einzelheiten diesbezüglich wird an dieser Stelle auf das GVP-Modul V verwiesen.⁶ Die detailliertere Struktur eines RMP ist durch den Leitfaden zum Format des RMP (RMP-Template) vorgegeben.⁷

Tabelle 1: Struktur eines RMP⁶

Abschnitt	Inhalt	Beschreibung
I	Produktübersicht	administrative Angaben zum RMP und kurze Übersicht zum Arzneimittel (z. B. Anwendungsgebiete, Darreichungsform, Dosierung)
II	Sicherheitsvorschriften	Charakterisierung des Risikoprofils und der Sicherheitsbedenken (bedeutsame identifizierte und bedeutsame potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen)
III	Pharmakovigilanzplan (einschließlich Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung [PASS, Post-Authorisation Safety Studies])	Übersicht über routinemäßige und zusätzliche Tätigkeiten im Bereich der Pharmakovigilanz zur weitergehenden Charakterisierung der im Abschnitt II beschriebenen Sicherheitsbedenken Festlegung, wie (a) bedeutsame potenzielle Risiken zwecks Bestätigung bzw. Widerlegung untersucht, (b) bedeutsame identifizierte Risiken weitergehend charakterisiert, (c) bestehende Wissenslücken geschlossen und (d) die Wirksamkeit der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung überprüft werden
IV	Wirksamkeitsprüfungen nach der Zulassung (PAES, Post-Authorisation Efficacy Studies)	Auflistung von Wirksamkeitsstudien, die entweder als Bedingung für die Zulassung oder als spezifische Verpflichtungen im Rahmen einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt wurden
V	Maßnahmen zur Risikominimierung (einschließlich der Bewertung ihrer Wirksamkeit)	Beschreibung der zusätzlichen und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung für die im Abschnitt II definierten Sicherheitsbedenken und des Plans zur Überprüfung der Wirksamkeit der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung
VI	Zusammenfassung des RMP	Zusammenfassung des RMP mit der Präsentation der Kernelemente; durch die Veröffentlichung stellt die Zusammenfassung ein wichtiges Transparenzinstrument für die Information der Öffentlichkeit dar
VII	Anhänge	acht Anhänge, die administrative und inhaltliche Informationen zusammenfassend darstellen

ALLGEMEINE DEFINITION EINES SICHERHEITSBEDENKENS

Bedeutsame identifizierte Risiken, bedeutsame potenzielle Risiken und fehlende Informationen werden als Sicherheitsbedenken verstanden.⁴

Unter einem bedeutsamen Risiko versteht man dabei ein Risiko, das eine Auswirkung auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels haben bzw. mit Folgen für die öffentliche Gesundheit verbunden sein könnte.⁴

Ein potenzielles Risiko ist dann bedeutsam, wenn ein begründeter Verdacht besteht, dass die Bestätigung dieses Risikos das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels beeinträchtigen könnte. Bedeutsame potenzielle Risiken bedürfen daher einer weitergehenden Charakterisierung. Oft reichen für diese Charakterisierung die routinemäßigen Tätigkeiten im Bereich der Pharmakovigilanz wie die Auswertung von Nebenwirkungsmeldungen nicht aus; es bedarf speziell geplanter Studien. Bestätigt sich ein bedeutsames potenzielles Risiko, muss dieses bestmöglich minimiert werden, damit das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv bleibt bzw. optimiert wird. Jedoch kann ein bedeutsames potenzielles Risiko in begründeten Fällen bereits während seiner Charakterisierung Maßnahmen zur Risikominimierung erfordern.

Ein identifiziertes Risiko ist dann bedeutsam, wenn evident bestätigt ist, dass es das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels maßgeblich beeinflusst und daher in der Regel besondere Maßnahmen zur Risikominimierung erfordert. Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen zur Risikominimierung muss weiter evaluiert werden. Gegebenenfalls müssen die Maßnahmen angepasst werden, damit die bestmögliche und dauerhafte Risikominimierung erzielt werden kann. Zudem kann es auch erforderlich sein, dass bestimmte noch unklare Aspekte eines solchen bedeutsamen identifizierten Risikos weitergehend charakterisiert werden müssen.

Wissenslücken bei der Anwendung eines Arzneimittels in bestimmten Populationen, die klinisch relevant sein können, werden als fehlende Informationen definiert.⁴ Wenn keine oder nur begrenzte Daten aus klinischen Studien zur Anwendung in bestimmten Populationen bzw. für spezielle Anwendungsformen (z. B. Langzeitanwendung) vorhanden sind und ein begründeter Verdacht besteht, dass diese Anwendung mit einem bedeutsamen Risiko in Verbindung stehen könnte, liegt im Sinne der Definition eine fehlende Information vor. Es wird grundsätzlich angestrebt, Wissenslücken, die als fehlende Informationen klassifiziert worden sind, während des Lebenszyklus des Arzneimittels weitestgehend zu schließen. Mit der zweiten Revision des GVP-Moduls V wurde ein Versuch unternommen, bestehende Unklarheiten bei der Anwendung der o. g. Definition eines Sicherheitsbedenkens dahingehend zu beseitigen, welche Risiken und Wissenslücken die Kriterien für ein Sicherheitsbedenken erfüllen und daher im RMP behandelt werden müssen. In den nachfolgenden Abschnitten wird darauf detailliert eingegangen.

TÄTIGKEITEN IM BEREICH DER PHARMAKOVIGILANZ UND MASSNAHMEN ZUR RISIKOMINIMIERUNG

Grundsätzlich wird zwischen routinemäßigen und zusätzlichen Tätigkeiten im Bereich der Pharmakovigilanz und Maßnahmen der Risikominimierung unterschieden. Eine grafische Übersicht ist in Abbildung 1 dargestellt.

Unter routinemäßigen Tätigkeiten im Bereich der Pharmakovigilanz versteht man die grundsätzlichen Tätigkeiten zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit, die durch die Richtlinie 2001/83/EG und die Verordnung (EG) 726/2004 vorgegeben sind.⁶ Dazu zählen unter anderem die Erfassung, Bewertung und Meldung von Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die Erstellung und Beurteilung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten von Arzneimitteln (PSUR,

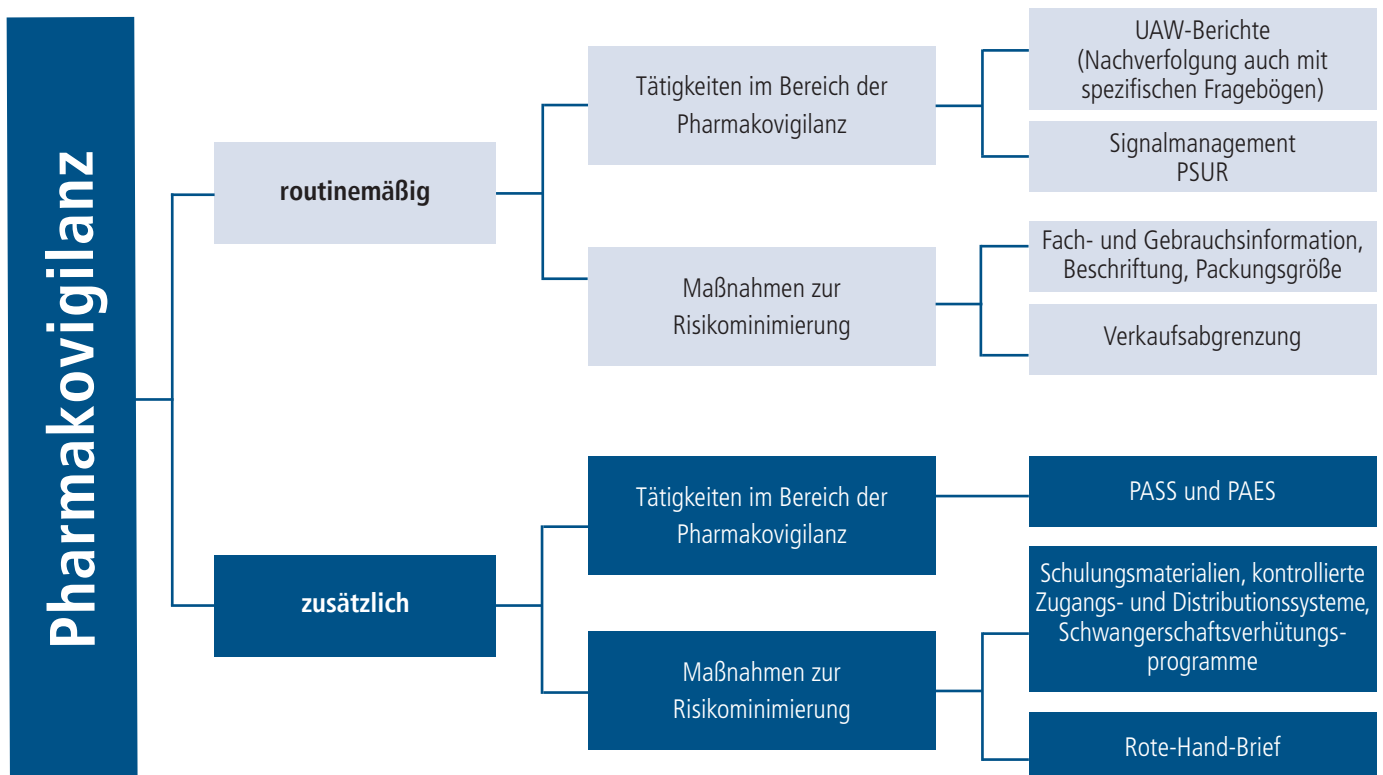
Periodic Safety Update Report) sowie das Signalmanagement. Zu den Instrumenten der routinemäßigen Pharmakovigilanz zählen auch spezifische Fragebögen zur UAW-Nachverfolgung.⁶

Tätigkeiten im Bereich der Pharmakovigilanz, die über die o.g. routinemäßigen Tätigkeiten hinausgehen, werden als zusätzlich verstanden. Dazu zählen verschiedene Studien, die interventionell, nicht interventionell oder auch nicht klinisch sein können. Dabei werden alle Studien nach der Zulassung, welche die Ermittlung, Beschreibung oder Quantifizierung eines Sicherheitsbedenkens zum Ziel haben bzw. der Bestätigung des Risikoprofils dienen oder zur Bewertung der Wirksamkeit von zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung durchgeführt werden, als Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (PASS) klassifiziert. Diese Studien können behördlich beauftragt (Studien der Kategorie 1 und 2 im RMP) bzw. für notwendig erachtet werden (Studien der Kategorie 3 im RMP).⁸

Unter routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung werden solche Maßnahmen verstanden, die für alle Arzneimittel implementiert werden müssen.⁶ Dazu zählen die Fach- und Gebrauchsinformation, die Arzneimittelbezeichnung, die Kennzeichnung (innere und äußere Verpackung), die Festlegung therapiegerechter Packungsgrößen und die Verkaufsabgrenzung.⁶ In Deutschland sind alle Arzneimittel in freiverkäufliche, apothekenpflichtige und verschreibungspflichtige Arzneimittel sowie Betäubungsmittel klassifiziert.⁹⁻¹¹ Einzelheiten bezüglich der Abgrenzung zwischen einer einfachen Risikokommunikation und spezifischen klinischen Empfehlungen in den Fach- und Gebrauchsinformationen werden in den nachfolgenden Abschnitten detaillierter diskutiert.

Maßnahmen zur Risikominimierung, die zusätzlich zu routinemäßigen Maßnahmen etabliert werden können, umfassen unter anderem Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten, kontrollierte Zugangs- und Distributionssysteme, Schwangerschaftsverhütungsprogramme und den Rote-Hand-Brief (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication).¹²

Abbildung 1:
Übersicht über Tätigkeiten im Bereich der Pharmakovigilanz und Maßnahmen zur Risikominimierung



**Abbildung 2:
Änderungen, die eine Aktualisierung des RMP zur Folge haben können**

Abkürzungen:

PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee): Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz;

PSUSA (PSUR Single Assessment): PSUR-Bewertung durch den PRAC;

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use): Ausschuss für Humanarzneimittel;

EC (European Commission): Europäische Kommission;

DCP (Decentralised Procedure): dezentralisiertes Verfahren;

MRP (Mutual Recognition Procedure): Verfahren der gegenseitigen Anerkennung;

RMS (Reference Member State): verfahrensführender Mitgliedstaat;

CMS (Concerned Member State): betroffener Mitgliedstaat

ERSTEINREICHUNG UND AKTUALISIERUNG EINES RMP

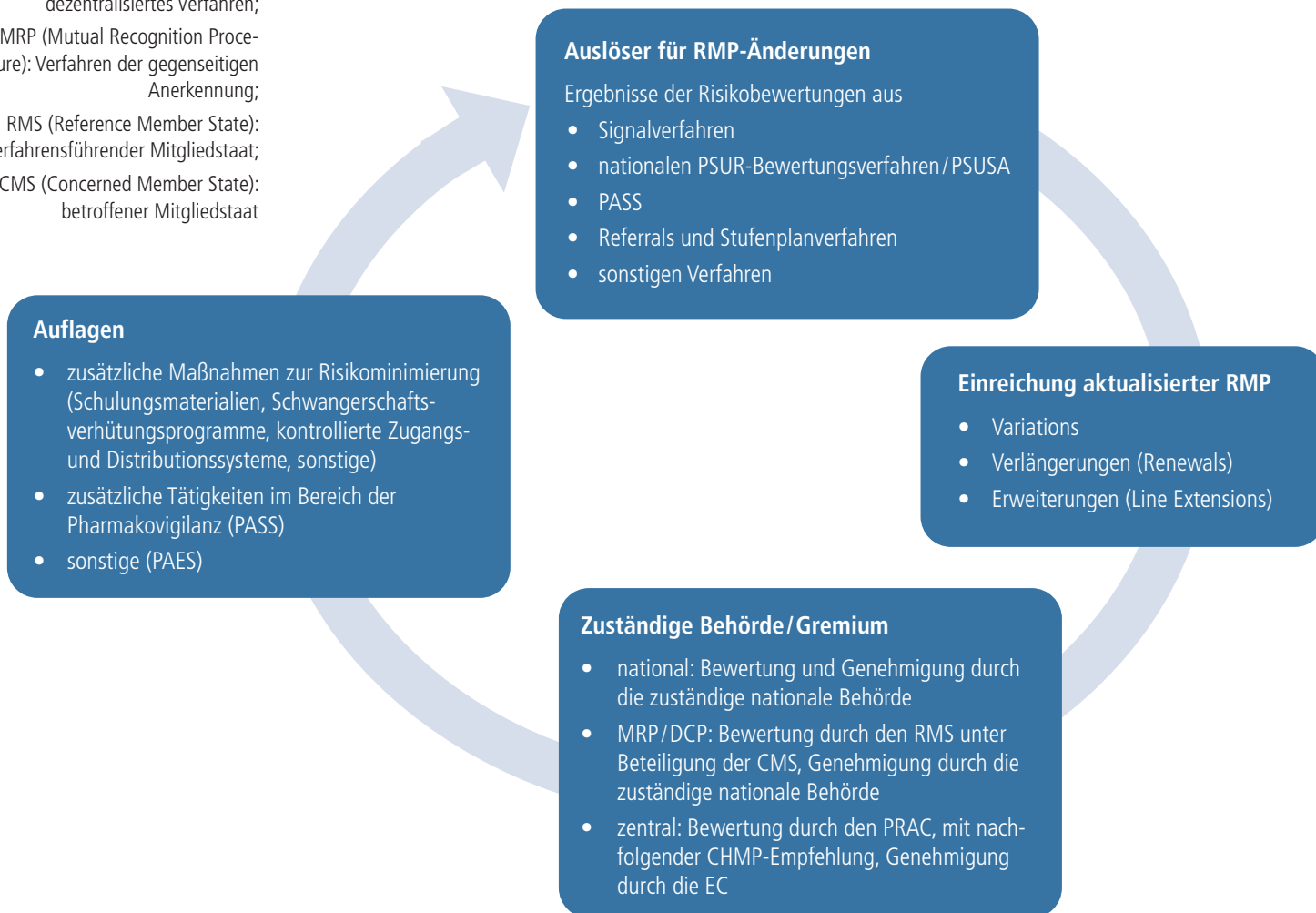
Wie oben erwähnt, ist ein RMP gemäß dem Arzneimittelgesetz¹³ und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004², die auf die Richtlinie 2001/83/EG diesbezüglich verweist,¹⁴ mit jedem Antrag auf Zulassung einzureichen. Der RMP wird zusammen mit der übrigen zulassungsrelevanten Dokumentation für die Eignung der Zulassung bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt, falls dieser für ausreichend befunden wird.

Dieselben Gesetze und Richtlinien schreiben an anderer Stelle^{15–17} ferner vor, dass das im RMP beschriebene Risikomanagementsystem durch den Zulassungsinhaber aktualisiert wird, wenn sich der aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisstand ändert, wobei jede Aktualisierung durch die zuständige Bundesoberbehörde¹⁸ bzw. durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA)¹⁹ bewertet wird.

Eine grafische Übersicht über Änderungen, die eine Aktualisierung des RMP zur Folge haben können, zeigt Abbildung 2.

NEUER FOKUS DES RMP GEMÄSS GVP-MODUL V (REVISION 2)

Auch wenn die Definition eines Sicherheitsbedenkens als eindeutig angesehen werden kann, bestanden in der Vergangenheit Unklarheiten darüber, auf welche Risiken und Wissenslücken der RMP für ein Arzneimittel fokussiert werden soll. Mit der überarbeiteten zweiten Revision des GVP-Moduls V, die am 31. März 2017 in Kraft getreten ist, hat der RMP eine Neuausrichtung in Bezug auf die darzulegenden Sicherheitsbedenken (Safety Concerns) erfahren.



Die Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten Revision des GVP-Moduls V bezüglich der Frage, welche bedeutsamen Risiken und Wissenslücken im RMP thematisiert werden sollen, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten Revision des GVP-Moduls V bezüglich der Präzisierung, welche Risiken und Wissenslücken im RMP zu thematisieren sind

Sicherheitsbedenken	GVP-Modul V (Rev. 1) ²⁰	GVP-Modul V (Rev.2) ⁶
bedeutsames Risiko (important risk)	identifiziertes oder potenzielles Risiko, das eine Auswirkung auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis haben bzw. mit Folgen für die öffentliche Gesundheit verbunden sein könnte (allgemeine Definition) +	identifiziertes oder potenzielles Risiko, das eine Auswirkung auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis haben bzw. mit Folgen für die öffentliche Gesundheit verbunden sein könnte (allgemeine Definition, Verweis auf GVP-Anhang I) ⁴ +
	mehrere Faktoren spielen eine Rolle (Auswirkung auf das Individuum und die öffentliche Gesundheit, wie schwerwiegend etc.)	potenzielle Risiken, die im Fall ihrer Bestätigung das Nutzen-Risiko-Verhältnis beeinflussen könnten und eine weitergehende Charakterisierung benötigen
	jedes Risiko, dessen Aufnahme unter Abschnitten zu Kontraindikationen und Warnhinweisen wahrscheinlich ist	identifizierte Risiken, die einer besonderen Risikominimierung durch zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung bzw. spezifische klinische Handlungsempfehlungen in der Fach- und Gebrauchsinformation bedürfen und/oder weitergehend charakterisiert werden
fehlende Information (missing information)	Wissenslücken in Bezug auf die Sicherheit bzw. die Anwendung in bestimmten Populationen, die klinisch relevant sein können (allgemeine Definition) +	Wissenslücken in Bezug auf die Sicherheit bzw. die Anwendung in bestimmten Populationen, die klinisch relevant sein können (allgemeine Definition, Verweis auf GVP-Anhang I) ⁴ +
	Wissenslücken umfassen Populationen, für die keine bzw. nur begrenzte klinische Daten vorliegen (z. B. Schwangere, Patienten mit schwerer renaler Insuffizienz etc.) oder bei denen eine Off-Label-Anwendung wahrscheinlich ist	Wissenslücken bezüglich der Sicherheit der Anwendung in bestimmten Populationen bzw. bei speziellen Anwendungsformen (z. B. Langzeitanwendung), die für das Risikomanagement relevant sind, wenn auf Basis der aktuellen Datenlage nicht beurteilt werden kann, ob das Risikoprofil in diesen Populationen bzw. bei diesen Anwendungsformen unterschiedlich sein könnte
		Das Fehlen der Daten z. B. aufgrund des Ausschlusses von bestimmten Populationen aus der klinischen Entwicklung sollte nicht automatisch als ein Sicherheitsbedenken aufgefasst werden. Das Risikomanagement sollte stattdessen auf die Situationen fokussiert sein, in denen ein begründeter Verdacht besteht, dass das Risikoprofil unterschiedlich sein könnte.

So wird in der zweiten Revision des GVP-Moduls V eindeutiger spezifiziert, dass bedeutsame Risiken eine weitergehende Charakterisierung benötigen, um z. B. weitere Informationen bezüglich der Häufigkeit, Schwere und Risikofaktoren zu sammeln, und/oder durch spezifische klinische Handlungsempfehlungen in der Fach- und Gebrauchsinformation und/oder durch zusätzliche Maßnahmen minimiert werden müssen.⁶

Eine weitergehende Beschreibung von bedeutsamen Risiken erfordert oft Tätigkeiten, die über die routinemäßige Pharmakovigilanz hinausgehen. Ein wichtiges und in vielen Fällen effizientes Instrument sind Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (PASS). Die alleinige weitergehende Charakterisierung eines bedeutsamen Risikos oder einer Wissenslücke mit den Mitteln der routinemäßigen Pharmakovigilanz, wie z. B. UAW-Nachverfolgungsfragebögen, die in einigen Fällen sinnvoll sein können, ist durch die zweite Revision des GVP-Moduls V aber auch nicht ausgeschlossen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung sind oft notwendig, um bedeutsame identifizierte Risiken zu minimieren. Dabei ist zu beachten, dass die Wirksamkeit der als notwendig angesehenen zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung stets einer kontinuierlichen Beobachtung und Bewertung bedarf. In einigen Fällen können bedeutsame identifizierte Risiken aber auch durch spezifische klinische Handlungsempfehlungen in der Fach- und Gebrauchsinformation, die über eine einfache Risikokommunikation hinausgehen oder allgemein bekannt sind, ausreichend minimiert werden. Solche spezifischen klinischen Handlungsempfehlungen umfassen unter anderem die Bestimmung und Überwachung von Laborparametern vor Einleitung bzw. während der Therapie, die Überwachung von spezifischen Anzeichen oder Symptomen sowie die Einhaltung effektiver Schwangerschaftsverhütung bei Wirkstoffen mit embryotoxischem Potenzial. Es wird dabei erwartet, dass die Befolgung der o. g. spezifischen klinischen Empfehlungen zumindest mit den Mitteln der routinemäßigen Pharmakovigilanz überwacht wird.

Aus den oben aufgeführten Präzisierungen und der Neufokussierung des RMP kann hergeleitet werden, dass der RMP primär ein Planungsinstrument darstellt, in dem notwendige Tätigkeiten und Maßnahmen festgelegt werden, mit denen die bestmögliche Charakterisierung des Risikoprofils eines Arzneimittels erreicht und bedeutsame Risiken im Zusammenhang mit seiner Anwendung bestmöglich minimiert werden können.

Der RMP muss risikoproportional, funktional und proaktiv sein. Daraus folgt, dass nur Risiken, welche die allgemeine Definition eines Sicherheitsbedenkens erfüllen und proaktiv weitergehend beschrieben werden müssen (PASS, UAW-Nachverfolgung) bzw. für die eine besondere Risikominimierung vorgesehen ist (zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung, spezifische klinische Handlungsempfehlungen in der Fach- und Gebrauchsinformation), im RMP thematisiert werden sollen.

Bezüglich der bestehenden Wissenslücken wird in der zweiten Revision des GVP-Moduls V (Rev. 2) spezifiziert, dass das Fehlen einer Information nicht automatisch als Sicherheitsbedenken aufzufassen ist.⁶ Eine Wissenslücke wird als ein Sicherheitsbedenken betrachtet (fehlende Information), wenn keine bzw. nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung in bestimmten Populationen bzw. für spezielle Anwendungsformen (z. B. Langzeitanwendung) vorliegen und wenn ein begründeter Verdacht besteht, dass das Risikoprofil in diesen Populationen bzw. bei diesen Anwendungsformen unterschiedlich sein könnte.⁶ Es wird grundsätzlich angestrebt, dass bestehende Wissenslücken über ein Arzneimittel in der Zeit nach Markteinführung weitestgehend geschlossen werden. Wissenslücken zu Populationen, die nicht Teil der Zulassung sind (z. B. pädiatrische Population für ein ausschließlich für Erwachsene zugelassenes Arzneimittel) stellen daher kein Sicherheitsbedenken im Sinne des RMP dar und bedürfen deshalb auch keiner weiteren Charakterisierung. Gleichwohl ist natürlich eine mögliche Off-Label-Anwendung im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz zu überwachen und im PSUR zu diskutieren.

Durch die neue Fokussierung reduzieren sich die im RMP zu thematisierenden Sicherheitsbedenken. RMP, die gemäß der zweiten Revision des GVP-Moduls V erstellt wurden, behandeln daher in der Regel weniger Sicherheitsbedenken im Vergleich zu älteren RMP. Mittelfristig werden aber auch diese älteren RMP gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Fassung des GVP-Moduls V angepasst werden. Ein entsprechendes Projekt zu Harmonisierung der RMP (HaRP) wurde auf EU-Ebene angestoßen.²¹

SICHERHEITSBEDENKEN IM RMP UND PSUR

Mit der Neufokussierung durch die zweite Revision des GVP-Moduls V hat sich das Konzept eines RMP substantiell verändert. Als ein reines Planungsinstrument soll der RMP jetzt nur noch solche Risiken und Wissenslücken detailliert behandeln, welche die allgemeine Definition eines Sicherheitsbedenkens erfüllen und aktiv weitergehend charakterisiert werden bzw. besondere Formen der Risikominimierung benötigen.

Diese Fokussierung findet allerdings keine Anwendung auf den PSUR. So werden im Rahmen von PSUR weiterhin alle Sicherheitsbedenken im Einklang mit der allgemeinen Definition eines Sicherheitsbedenkens behandelt, die einen Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis haben oder haben könnten, unabhängig davon, ob sie einer weiteren aktiven Charakterisierung oder einer zusätzlichen Maßnahme zur Risikominimierung bedürfen.

Dies wird dadurch begründet, dass der PSUR – anders als der RMP – kein Instrument zur Planung weiterer Tätigkeiten und Maßnahmen zur Beschreibung oder Minimierung von Sicherheitsbedenken ist, sondern der periodischen Bewertung eines möglicherweise veränderten Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Zulassung dient.

Sobald ein im RMP behandeltes Sicherheitsbedenken ausreichend charakterisiert und bestmöglich dauerhaft über routinemäßige Maßnahmen minimiert ist, kann dieses aus dem RMP entfernt werden (keine weitere Planung notwendig). Eine weitergehende Überwachung dieses Sicherheitsbedenkens wird aber in der Regel im Rahmen eines PSUR weiterhin benötigt.²²

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Das Ziel des Risikomanagementsystems, das im Risikomanagementplan (RMP) detailliert beschrieben wird, besteht im Wesentlichen darin, mit der Anwendung eines Arzneimittels tatsächlich oder möglicherweise in Verbindung stehende bedeutsame Risiken nach Markteinführung weitestgehend zu charakterisieren und bestmöglich zu minimieren, um ein optimales Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erreichen. Außerdem wird angestrebt, dass bestehende Wissenslücken, die als fehlende Informationen im Rahmen des RMP klassifiziert worden sind, in der Zeit nach Markteinführung weitestgehend geschlossen werden.

Mit der neuen Fokussierung durch die zweite Revision des GVP-Moduls V sollte der RMP als ein reines Planungsinstrument nur solche Risiken und Wissenslücken detailliert behandeln, welche die allgemeine Definition eines Sicherheitsbedenkens erfüllen und aktiv weitergehend charakterisiert werden bzw. besondere Formen der Risikominimierung benötigen.

Der RMP ist ein dynamisches Dokument im Bereich der Pharmakovigilanz, das im Laufe des Lebenszyklus eines Arzneimittels stets aktualisiert werden soll, wenn sich der Kenntnisstand über das/die Arzneimittel, auf das/die sich der Risikomanagementplan bezieht, entscheidend ändert.

Es wird grundsätzlich erwartet, dass der Kenntnisstand über ein Arzneimittel in der Zeit nach Markteinführung kontinuierlich wächst, sodass bedeutsame potenzielle Risiken bestätigt bzw. widerlegt, bedeutsame identifizierte Risiken bestmöglich minimiert und bestehende Wissenslücken, die als fehlende Informationen klassifiziert worden sind, weitestgehend geschlossen werden. Sobald alle im RMP thematisierten Sicherheitsbedenken hinreichend beschrieben sind und deren wirksame Minimierung über routinemäßige Maßnahmen erreicht worden ist, entfällt die Notwendigkeit für weitere Planungen und damit die Grundlage, diese im RMP zu behandeln. Das etwaige Fehlen von Sicherheitsbedenken im RMP entbindet den Zulassungsinhaber jedoch nicht von der Pflicht, die Sicherheit seiner Arzneimittel im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen routinemäßigen Pharmakovigilanz weiterhin zu überwachen und relevante Sicherheitsbedenken im Rahmen von PSUR zu diskutieren.

Wir danken Herrn Ian Wittenberg, vom 1. Mai bis 31. Oktober 2019 Pharmazeut im Praktikum im BfArM, für die Mitarbeit an diesem Beitrag.

REFERENZEN

1. § 63b Abs. 2 Nr. 4 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)
2. Art. 6 Abs. 1 Verordnung (EG) Nr. 726/2004
3. § 4 Abs. 36 AMG
4. GVP Annex I – Definitions (Rev. 4)
5. § 4 Abs. 37 AMG
6. GVP Module V – Risk management systems (Rev. 2)
7. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format (Rev. 2.0.1)
8. GVP Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev. 3)
9. Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV)
10. Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Arzneimittelverschreibungsverordnung – AMVV)
11. Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln (Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung – BtMVV)
12. GVP Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev. 2)
13. § 22 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5a AMG
14. Art. 8 Abs. 3 Buchstabe iaa) Richtlinie 2001/83/EG
15. § 63b Abs. 2 Nr. 6 AMG
16. Art. 21 Abs. 1 Verordnung (EG) 726/2004
17. Art. 104 Abs. 3 Buchstabe e) Richtlinie 2001/83/EG
18. § 62 Abs. 5 Nr. 2 AMG
19. Art. 28a Abs. 1 Buchstabe b) Verordnung (EG) 726/2004
20. GVP Module V – Risk management systems (Rev. 1)
21. CMDh: Cover Note to List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product; www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Pharmacovigilance_Legislation/RMPs/CMDh_329_2015_Rev.4_2019_06_clean_1HaRP_Cover_Note.pdf, abgerufen am 18.06.2020
22. EMA: Explanatory Note to GVP Module VII; www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-prac-tices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report-explanatory_en.pdf, abgerufen am 18.06.2020