

# 10 Jahre Pharmakovigilanzprojekt „Gemeinschaftliche Literatur- recherche und -auswertung“

Ein Erfahrungsbericht

Alexander Silber-Mankowsky<sup>1</sup>, Dr. Tankred Wegener<sup>1</sup>, Melanie Broicher<sup>2</sup>, Dr. Carolin Hand<sup>3</sup>, Dr. Ulrike Paulus<sup>4</sup>, Prof. Dr. Dr. Ines Golly<sup>5</sup>, Sabine Adolph<sup>6</sup>, Dr. Olaf Schicking<sup>7</sup>, Dr. Thomas Dobmeyer<sup>3</sup>, Simone Olk<sup>8</sup>, Dr. Alexander Philipp<sup>9</sup>, Dr. Miriam Schlott-Haubold<sup>10</sup>, Andrea Striebel<sup>10</sup>

Bremer Pharmacovigilance Service GmbH<sup>1</sup>, Bremen; Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)<sup>2</sup>, Bonn; YES Pharmaceutical Development Services GmbH<sup>3</sup>, Friedrichsdorf; betapharm, European Pharmacovigilance Centre<sup>4</sup>, Augsburg; LMU<sup>5</sup>, München; Berlin-Chemie AG<sup>6</sup>, Berlin; Merz Pharmaceuticals GmbH<sup>7</sup>, Frankfurt am Main; Homöopathisches Laboratorium A. Pflüger GmbH & Co. KG<sup>8</sup>, Rheda-Wiedenbrück; Recordati Pharma GmbH<sup>9</sup>, Ulm; Biologische Heilmittel Heel GmbH<sup>10</sup>, Baden-Baden

## Einleitung

Mit der Implementierung des EU-Pharmapakets ist jeder Zulassungsinhaber zu regelmäßigen Literatur-Recherchen bezüglich Informationen, die eine Auswirkung auf das Nutzen-Risiko-Profil der von ihm verwendeten arzneilichen Wirkstoffe haben könnten, verpflichtet. Gemäß den Vorgaben im Good-Pharmacovigilance-Practice-(GVP-)Modul VI [1] haben die Literatur-Recherchen nunmehr ohne Ausnahme wöchentlich in weltweiten Datenbanken zu erfolgen, wobei die Auswahl der Literaturdatenbanken die jeweiligen Besonderheiten der Wirkstoffe berücksichtigen sollte. Die Planung, Durchführung und Auswertung der Recherchen und alle damit verbundenen Aktivitäten unterliegen der GVP der Europäischen Union. Sie sind somit Bestandteil der qualitätssichernden Maßnahmen. Innerhalb der kontinuierlichen Gesamtbewertung eines Arzneimittels erbringt eine professionelle Literaturrecherche als Basis einen wichtigen Beitrag zur Risikobetrachtung, bei der u. a. Signale zunächst erkannt und dann bewertet werden.

## ■ Idee

Häufig sind die Wirkstoffe in den Produkten von Unternehmen generisch

genutzte chemisch-definierte Substanzen oder Stoffe der Besonderen Therapierichtungen (BTR; Phytotherapeutika, Homöopathika, Anthroposophika). Sie werden also von vielen Firmen gleichermaßen in ihren Produkten eingesetzt, sodass sich ein gemeinsames Vorgehen anbietet, bei dem identische Prozesse wie Recherche und Auswertung der weltweiten Literatur koordiniert durchgeführt werden. Mit dem Projekt „Gemeinschaftliche Literaturrecherche und -auswertung“ des Wissenschafts- und Wirtschaftsdiensts des Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH-WiDi) ist ein solches koordiniertes Vorgehen, an dem sich mittlerweile mehr als 80 Firmen beteiligen, vor bereits 10 Jahren ins Leben gerufen worden. Das Projekt erfüllt den Wunsch nach Standards bei der Bewertung von Literatur zu Aspekten der Arzneimittelsicherheit. In dem Projekt des BAH-WiDi wird die weltweite Literatur zu fast 700 Wirkstoffen aus dem Bereich der chemisch-definierten Substanzen und dem Bereich der Besonderen Therapierichtungen kontinuierlich wöchentlich in vorgegebenen Datenbanken recherchiert und alle erhaltenen Referenzen nach definierten Kriterien bewertet. Mit der Identifikation und Prozessierung von vielen tausend Treffern pro Jahr und

einer qualitätsgesicherten harmonisierten Bewertung durch die beauftragten Dienstleister werden personelle und finanzielle Ressourcen bei den beteiligten Unternehmen eingespart. Dies ist umso mehr von aktueller Bedeutung, als die Anforderungen an die Firmen im Bereich Pharmakovigilanz im Rahmen des EU-Pharmapakets eindeutig angestiegen sind.

## Legislative Entwicklung

Die gesetzlichen Vorgaben im Bereich der Arzneimittelsicherheit waren zu Beginn des Projekts noch sehr übersichtlich gehalten und wenig detailliert ausgeführt. In der 3. Bekanntmachung zum Arzneimittelgesetz (AMG) aus dem Jahre 1996 [2] wurde verlangt, dass eine „*Einzelfallkassuistik, die in der relevanten wissenschaftlichen Literatur*“ veröffentlicht wurde, entsprechend zu bearbeiten und gegebenenfalls anzuzeigen sei. Zwischenzeitlich hatte die EU mit der Richtlinie 2000/38/EG die Anforderungen präzisiert und forderte: „*The marketing authorisation holder shall be required to maintain detailed records of all suspected adverse reactions occurring either in the Community or in a third country*“. Der Deutsche Bundestag reagierte mit der 12. AMG-Novelle im

Jahre 2004 und setzte die EU-Richtlinie um. Die Regelungen zur Pharmakovigilanz wurden im § 63b AMG zusammengefasst. Dem war die „*Notice to Marketing Authorisation Holders – Pharmacovigilance Guidelines*“ von 1999 [3] vorangegangen. Hier wurde gefordert: „*The marketing authorisation holder is expected to screen the world-wide scientific literature...*“ Diese Notice to Applicants wurde als Volume 9 Pharmacovigilance in das europäische Pharmarecht eingeführt. Nach Kommentierung und Überarbeitung wurde das Volume 9A Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use verbindlich in das Europäische Regelwerk übernommen.

In Deutschland setzte die 4. Bekanntmachung [4] im Jahr 2005 das Volume 9A mit einigen Erleichterungen um. Diese betrafen generische Wirkstoffe, Standardzulassungen, Verlängerungsverfahren, traditionelle Arzneimittel sowie homöopathische und anthroposophische Zubereitungen, für die statt wöchentlicher eine vierteljährliche Recherche akzeptiert wurde. Für Zulassungen außerhalb Deutschlands blieb das Volume 9A im europäischen Raum maßgeblich.

Inzwischen wurde die Vorgabe zu den Recherchefrequenzen und geeigneten Datenbanken im Modul VI der GVP präzisiert: „*In the case of relevant world-wide scientific literature ... the marketing authorisation holder is expected to maintain awareness of possible publications by accessing widely used systematic literature review and reference database, such as Medline, Excerpta Medica or Embase, no less frequently than once a week.*“ Ebenso wurde explizit die Möglichkeit genannt, das Literature-Screening auszulagern: „*...or by making formal contractual arrangements with a second party to perform this task.*“

---

### Projektgründung

---

Unter diesen legislativen Voraussetzungen gründete sich bereits 2001 durch den BAH ein „Gesprächskreis

Arzneimittelsicherheit“. Das Interesse war äußerst hoch, mehr als 60 BAH-Mitgliedsunternehmen schlossen sich dem Kreis binnen kurzer Zeit an. Im Gesprächskreis dominierte zunächst die Ansicht, dass wöchentliches Monitoring der Literatur angesichts der bekannten Risikoprofile nicht sinnvoll sei. [5] Die Ausgangslage wurde durch die CIOMS-V-Arbeitsgruppe der WHO gestützt: „*...should search at least two international recognized literature databases... Searches should be conducted regularly with a frequency appropriate to the drug and any special situations, but in general not less frequently than once a month.*“ [6] Die Gruppe, mittlerweile in der Funktion eines vom Plenum gewählten Beirats, einigte sich bald darauf, bei Substanzen mit ausreichender Überlappung eine firmenübergreifende Zusammenarbeit zu starten.

Im Frühjahr 2002 erfolgte die Ausschreibung des Projektes „*Durchführung von regelmäßigen Literaturrecherchen*“ durch den BAH. Im Laufe desselben Jahres konnten die Planung und Vergabe abgeschlossen werden, sodass Ende des Jahres 2002 das Projekt bei den Mitgliedsfirmen des BAH beworben werden konnte. Nach entsprechenden Informationsveranstaltungen und Rundschreiben weitete sich die Resonanz auf ca. 100 teilnehmende Firmen aus.

---

### Projektstart

---

Der erste Zugriff auf bewertete Datensammlungen zur Pharmakovigilanz erfolgte im April 2003 und bezog sich auf den Vormonat März. Die Daten für die chemisch definierten Wirkstoffe werden von der Firma YES Pharmaceutical Development Services GmbH erarbeitet; für die Bearbeitung der Stoffe der Besonderen Therapierichtungen (BTR) wurde die heutige Bremer Pharmacovigilance Service (BPS) GmbH beauftragt. Die Ergebnisse beider Bearbeitungen werden mittels der Internetsoftware Vigilit<sup>®</sup> von YES präsentiert. Zu Beginn wurden 135 chemisch definierte Stoffe und 52 Stoffe

der BTR recherchiert, bei den chemisch definierten Stoffen in der Datenbank PubMed, bei den Stoffen der BTR neben PubMed auch noch in der Datenbank Embase (Excerpta Medica Database). Dieser Auswahl liegen vergleichende systematische Auswertungen von Recherchen in diversen relevanten Datenbanken zu Beginn des Projektes zugrunde. Für PubMed spricht die kostenfreie Nutzung bei einer hohen Relevanz, die nur unwesentlich durch Hinzunahme weiterer Datenbanken erhöht wird. Anders verhält es sich bei den Stoffen der BTR: Hier zeigt sich, dass durch Embase eine Steigerung der Trefferrate und insgesamt eine wesentliche Verbesserung der Rechercherelevanz erreicht wird (Adequate Databases).

---

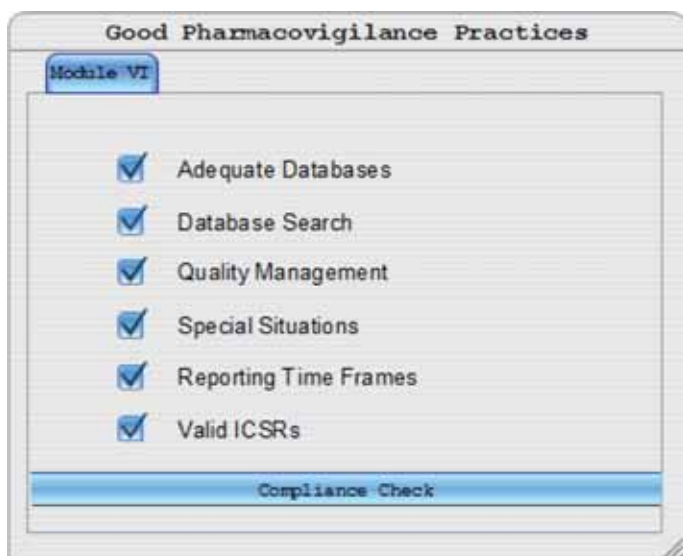
### Novellierung 2012

---

Mit den Änderungen der Richtlinie 2001/83/EG durch die Richtlinie 2012/26/EU vom 25. Oktober 2012, mit der Europäischen Verordnung 1235/2010/EC sowie der Durchführungsverordnung 520/2012/EC (in Kraft seit Juli 2012) wurden die Vorschriften zur Pharmakovigilanz in der Europäischen Union vereinheitlicht. In Deutschland erfolgte die Implementierung der EU-Regelungen in die nationale Gesetzgebung maßgeblich mit dem Zweiten AMG-Änderungsgesetz (16. AMG-Novelle) [7].

Fanden sich bis dahin die Vorgaben der europäischen Gesetzgebung in Volume 9A zur Pharmakovigilanz, ist mittlerweile das Vorgehen in den einzelnen Modulen der Guideline on Good Pharmacovigilance Practices der EU fixiert worden. Die Erfordernis einer regelmäßigen Sichtung der weltweiten Literatur auf mögliche Risiken (und mittlerweile auch den Nutzen) eines Wirkstoffes sowie die Berichterstattung von Fallberichten (unabhängig von den Quellen) ist im Modul VI (Management and Reporting of Adverse Reactions to Medicinal Products) sowie – in Verbindung mit dem Nutzen (Benefit) einer Anwen-

■ **Abbildung 1**



Realisierung der GVP-Kernelemente im Projekt (Quelle: BPS).

derung im Rahmen eines PSUR – im Modul VII (Periodic Safety Update Report) vorgegeben.

In GVP Modul VI (s. Abb. 1) werden Vorgaben für die Durchführung der Recherche gemacht (z.B. Verwendung von Schlagworten, Suchterms, logischen Operatoren, Eingrenzungen bzw. Beschränkungen), die Verfahren einer standardisierten Bewertung der erhaltenen Treffer (Hits) und der Duplikaterkennung, die Beachtung der Tag-Null-Regelung und das nachhaltige Archivieren aller durchgeführten Prozesse (Quality Management). Diese Aspekte werden alle im BAH-WiDi-Projekt berücksichtigt. Spätestens mit den genannten regulatorischen Änderungen sind daher die regelmäßigen Literaturrecherchen, deren Bewertungen und die sich daraus ergebenden Berichtsverpflichtungen ein wesentlicher Bestandteil der Arzneimittelsicherheit und damit der Anforderungen für die Zulassungsinhaber geworden.

**Struktur des Projekts**

■ **Der BAH**

Anmeldungen zum Projekt, An- und Abmeldungen zu bzw. von einzelnen Stoffen oder Flattrates, Buchungen von

XML-Dateien etc. richten die Firmen an den Verband, der das Projekt koordinierend betreut. Der BAH bietet den Firmen ausführliche Vertragswerke an. Neben der Organisation von Beirats- und Plenarsitzungen bereitet der

entsprechende Projektleiter des BAH die regelmäßig durchzuführenden Auditierungen bei den Dienstleistern vor, nimmt als leitender Auditor an den Audits teil und erstellt mit dem Audit-Team, bestehend aus einem Teil des Projekt-Beirats, einen Auditbericht.

■ **Das Plenum und der Beirat**

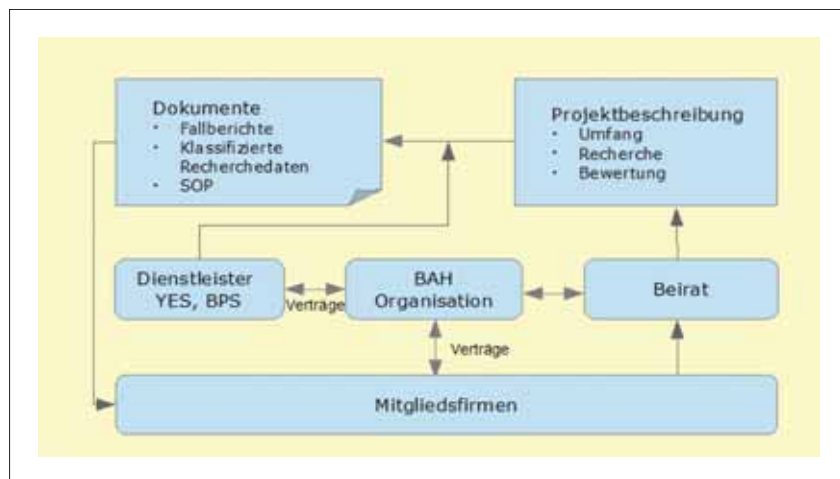
Das Projekt wird in Art und Umfang durch die vom Beirat definierten Aufgaben bestimmt. Der Beirat wird als Lenkungsgremium durch die am Projekt beteiligten Firmen per Wahl

installiert und übt neben der Aufgabe der Definitions- auch Kontroll- und Rechenschaftsfunktionen aus (s. Abb. 2).

Der Beirat setzt sich aus gewählten Firmenvertretern aus dem Kreis der Projektmitglieder zusammen. Ist es gute Praxis der Dienstleister und des organisierenden Verbandes an der Projektgestaltung und weiteren Entwicklung mitzuwirken, so verbleibt die Entscheidungsgewalt doch allein bei den Firmen. Konzepte für notwendige Anpassungen des Projekts bei Änderungen des regulatorischen Umfelds müssen nicht von den Firmen selbst erstellt werden, sondern werden von den Dienstleistern vorgestellt, diskutiert, angepasst und bei Verabschiedung umgesetzt.

Zur Steuerung des Projektes arbeiten die Dienstleister auf der Basis von Standard Operating Procedures (SOPs). Diese SOPs sind zusammen mit der vertraglichen Vereinbarung als externer Service (siehe hierzu auch das GVP Modul VI, VI. Appendix 2.9 „Contracting out Literature Search Services“) integraler Bestandteil des Pharmakovigilanzsystems der am Projekt beteiligten Firmen. Die dem Projekt zugrunde liegenden Arbeitsvorschriften (SOPs) beider Dienstleister werden von diesen erstellt und regelmäßig überarbeitet, sowie vom Beirat freigegeben.

■ **Abbildung 2**



Organisatorische Struktur des Projekts (Quelle: BPS).

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

Der Beirat und die Dienstleister berichten den beteiligten Firmen einmal jährlich auf einer Plenar-Sitzung über Entwicklungen im Projekt. Wichtige, für alle Beteiligten relevante Entscheidungen, z.B. Aspekte von wirtschaftlicher Tragweite, werden dort beschlossen – sofern diese nicht vom Beirat in dessen mehrfach jährlichen Sitzungen bereits beraten und entschieden werden konnten. Nutzende Firmen können in Form von Änderungsvorschlägen oder Anregungen (über den BAH) somit direkt auf die Projektgestaltung Einfluss nehmen.

### ■ Die Dienstleister

Das Projekt wird für die Substanzen des chemisch-definierten Bereichs und für die Stoffe der Besonderen Therapierichtungen durch zwei spezialisierte Dienstleister betreut (s. unter „Projektstart“).

## Durchführung – Recherche und Bewertung

### ■ Qualitätssicherung

Um den spezifischen Besonderheiten und Charakteristika der Stoffrichtungen Rechnung zu tragen, werden von den Dienstleistern SOPs für die jeweiligen Bereiche getrennt bereitgestellt, wobei die grundlegenden Prozesse und vor allem die Bewertungen einheitlich erfolgen.

Die SOPs beschreiben neben allgemeinen Qualitätsmerkmalen:

- die Erarbeitung der Recherchestrategien,
- die Durchführung der Recherchen,
- die Bewertung der erhaltenen Treffer,
- die Beschaffung der Literatur-Volltexte und
- die Erstellung der Fallberichts-bögen.

Die SOPs des Gemeinschaftsprojektes beider Dienstleister werden auf den projektinternen Seiten der BAH-Homepage zur Verfügung gestellt.

Zur Umsetzung der Anforderungen werden alle das Projekt betreffenden Prozesse in ein Qualitätssiche-

rungssystem eingebunden. So wird sichergestellt, dass die vom Beirat beschlossenen Vorgaben valide umgesetzt werden. Änderungen werden vor deren Umsetzung geprüft und durch ein Change-Control-Verfahren dokumentiert. Hierdurch werden die betroffenen Vorschriften identifiziert und ausgeführt. Wesentliche Änderungen sind mittels Beirat genehmigungspflichtig. Durch ein formalisiertes regelmäßig ausgeführtes Testverfahren (Rater-Test) wird sichergestellt, dass die Güte der Bewertung der Recherchetreffer unabhängig vom individuellen Bewerter auf einem einheitlich hohen Niveau ist und den in den SOPs festgeschriebenen Vorgaben entspricht. Regelmäßige Schulungen dieser SOPs werden durchgeführt und dokumentiert, um beispielsweise auch aktualisierte Anforderungen an die Recherche und Bewertung in den firmenspezifischen Ablauf der Dienstleister zeitnah zu integrieren.

Die wöchentlichen Datenbankrecherchen erfolgen durch automatisierte und zeitgesteuerte Prozesse auf speziell gesicherten Servern. Für die Datenerfassung werden unterschiedliche von den Datenbankprovidern bereitgestellte Schnittstellen genutzt. Die übertragenen Literaturdaten werden in das Vigilit<sup>®</sup>- bzw. Pharsalit-System geladen und zur Bewertung und Bearbeitung vorbereitet. In einer Substanzdatenbank werden für jede Substanz Deskriptoren, Qualifier und wei-

tere einschränkende oder erweiternde Ausdrücke entsprechend dem vorgegebenen Suchprofil definiert. Gemäß diesen Definitionen werden die Recherchen (Database Search) durchgeführt.

Nach der Recherche erfolgt die fristgerechte Bearbeitung durch die Bewerter an den hierfür entworfenen Bewertungsmasken. Die Klassifizierung und weitere wichtige Arbeitsschritte werden in der Datenbank im Hintergrund protokolliert (Audit-Trail).

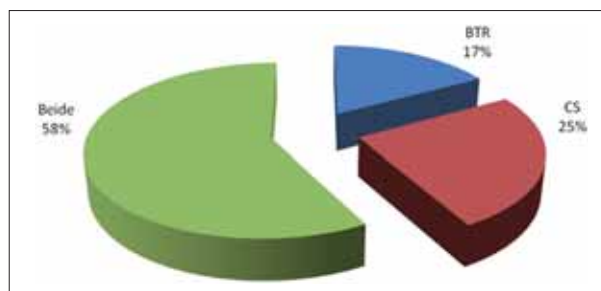
### ■ Differenzierung von Stoffbereichen

Weniger durch den beachtlichen Umfang des Projekts, als vielmehr bedingt durch die unterschiedlichen Anforderungen der beiden Arzneimittelbereiche wurde die Bearbeitung von Beginn an in die Hände zweier externer Dienstleister gelegt (s. Abb. 3).

#### *Chemisch definierte Wirkstoffe*

Für die chemisch definierten Wirkstoffe arbeitet die Firma YES auf der eigens für diesen Zweck entwickelten Online-Datenbank Vigilit<sup>®</sup>. Eine große Herausforderung für den chemisch definierten Bereich stellen die hohe Anzahl zu bewertender Rechercheergebnisse sowie der relativ hohe Anteil von Fallberichten unter den Rechercheergebnissen dar. Um diese großen Arbeitsaufwände zu bewältigen, greift YES auf umfangreiches, qualifiziertes

■ **Abbildung 3**



*Buchungen im Gemeinschaftsprojekt von Substanzen aus dem chemisch-definierten Bereich (CS), von Substanzen der Besonderen Therapierichtungen (BTR) und von Substanzen aus beiden Bereichen (Beide); Stand 5/2013 (Quelle: BAH).*

Personal, technische Unterstützung sowie zahlreiche schriftlich fixierte Abläufe zurück. Es werden pro Woche im Durchschnitt etwa 1000 Referenzen für die verschiedenen Wirkstoffe bewertet und in etwa 40 Meldedokumente erstellt (Erfahrungswerte der Jahre 2011 und 2012). Diese Zahlen unterliegen Schwankungen, die einerseits durch saisonal bedingte Publikationswellen und -trends bedingt sind und andererseits z.B. durch die An- und Abmeldung von Substanzen im Portfolio, durch die kontinuierliche Überarbeitung des Zeitschriftenkontingents, auf das PubMed zugreift, sowie durch kontinuierliche Anpassungen der Recherchestrategie erklärt werden können. Die Rechercheergebnisse sowie die erstellten Dokumente werden in der Vigilit®-Plattform verwaltet, dokumentiert sowie den Nutzern dort verfügbar gemacht.

#### Stoffe der Besonderen Therapierichtungen (BTR)

Für den Bereich der BTR hat BPS eine individuelle Datenbanklösung (Pharsalit) entwickelt, die den Erfordernissen der Besonderen Therapierichtungen gerecht wird. Hier sind durch unterschiedliche Bedeutungen von Arzneipflanzen bei Phytotherapie und Homöopathie/Anthroposophie (so kann ein Pflanzenname auf unterschiedliche Drogen referieren) spezielle unterstützende Verfahren bei der Recherche und Bewertung hilfreich.

Bei einem vergleichsweise geringen Risikopotenzial pflanzlicher und homöopathischer Arzneistoffe bzw. Arzneimittel liegen sowohl für die Recherche als auch für die Bewertung der Angaben aus der Literatur besondere Anforderungen vor. Prioritär sind diese durch die Angaben und Beschreibungen der pharmazeutischen Qualität vor allem pflanzlicher Drogen(-zubereitungen), gleichermaßen gültig für den Bereich der Phytotherapie und Homöopathie, im Vergleich zur exakten Definition chemisch-definierter Stoffe, begründet. Hieraus ergeben sich erweiterte Anforderungen für die Identifizierung der beschriebenen Droge und deren

Zubereitung und die Beschreibung von Nutzen und Risiko eines Arzneistoffs/-mittels. Bevor es daher um die medizinische Bearbeitung eines Fallberichts geht, steht im Vordergrund die Bewertung der Relevanz der Daten aus der Literatur für den in der Recherche betrachteten (pflanzlichen) Wirkstoff. Hierzu ist es erforderlich, neben den aus Recherchen stammenden Erstinformationen aus Abstracts und/oder vorliegenden Keywords auf die Originalliteratur (bei den Stoffen der BTR für die Kategorien 1 und 2, siehe weiter unten) zurückzugreifen und den Volltextartikel für ergänzende Beschreibungen und Angaben zu nutzen. Diese Vorgehensweise ist insbesondere für die Fallberichtserstellung evident – und wegen einer hohen Unschärfe bei Stoffen aus dem Bereich BTR auch für die weitere Nutzen-Risiko-Bewertung notwendig.

Das Verfassen von Meldeberichten erfolgt in einem phasengesteuerten Vier-Augen-Prinzip. Hierdurch gelingt es neben einer möglichen Fehlereliminierung und der gelegent-

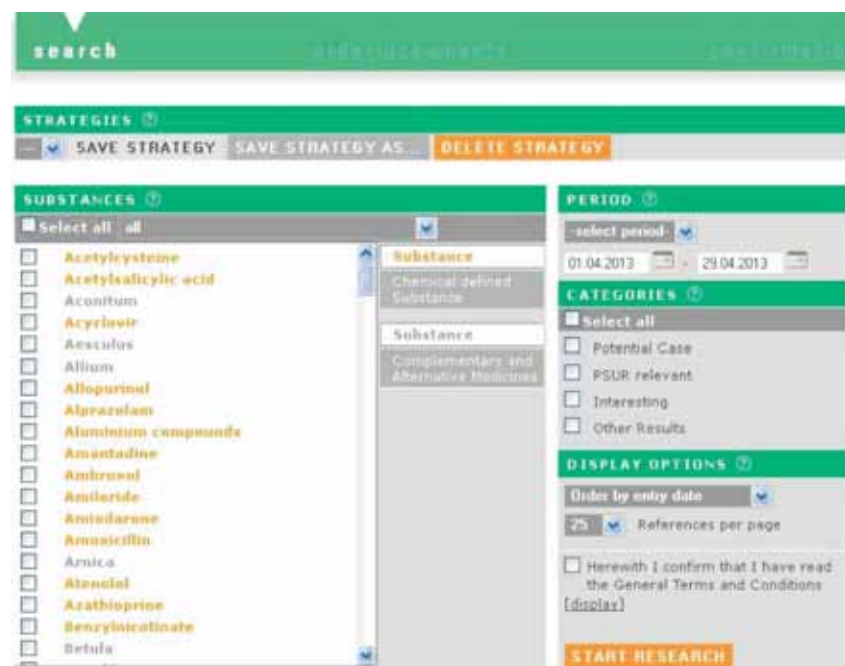
lichen Unklarheit des recherchierten Wirkstoffs ausreichend Informationen für die Weiterverarbeitung durch die beteiligten Firmen hinzuzufügen.

### Ergebnisse – Leistungen des Projektes

#### ■ Plattform Vigilit® zur Distribution der Ergebnisse

Um zu gewährleisten, dass die Zulassungsinhaber zeitgerecht über die Fallberichte informiert werden, verfügt Vigilit® über die sogenannte „Push-Mail“-Funktion. Für jede Nutzerfirma werden optional die für die Wirkstoffe der Firma relevanten Fallberichte in Form von CIOMS-Meldebögen (und auf Wunsch auch als E2B-kompatible XML-Dateien) automatisch per E-Mail verschickt. Dabei können pro Firma auch mehrere E-Mail-Adressen hinterlegt werden, sodass beispielsweise verschiedenen Mitarbeitern verschiedene Substanzen und deren Fallberichte zugewiesen werden können. So wird den Firmen ein flexibler Umgang mit den Recher-

#### ■ Abbildung 4



Screenshot der Vigilit-Suchmaske (Quelle: YES).



FGK Pharmacovigilance GmbH – your choice if you need to:

- ▶ keep an eye on the safety of your products
- ▶ collect and report safety data
- ▶ set up your own risk-management plan



**Because safety comes first.**

fgk-pv.com

For more info check our website [www.fgk-pv.com](http://www.fgk-pv.com)



ecv

### Klinische Arzneimittelprüfung

C. Hinze, P. Meng, Ch. Gleiter

### Monitoring und Management klinischer Studien

R. Eberhardt, C. Herrlinger

### GCP Auditing – Methods and Experiences

Edited by the German Society for Good Research Practice

#### Klinische Arzneimittelprüfung

ISBN 978-3-87193-331-8

- € 74,00
- 2. vollständig überarbeitete Auflage 2012
- 14,8 x 21 cm, 324 Seiten, Broschur

#### Monitoring und Management

klinischer Studien

ISBN 978-3-87193-389-9

- € 72,00
- 5. aktualisierte und erweiterte Auflage 2011
- 14,8 x 21 cm, 440 Seiten, Broschur

#### GCP Auditing –

Methods and Experiences

ISBN 978-3-87193-356-1

- € 69,00
- 2. Auflage 2007
- 14,8 x 21 cm, 288 Seiten, Broschur



#### Bestellung:

Tel. +49 (0)8191-97000 358, Fax +49 (0)8191-97000 293

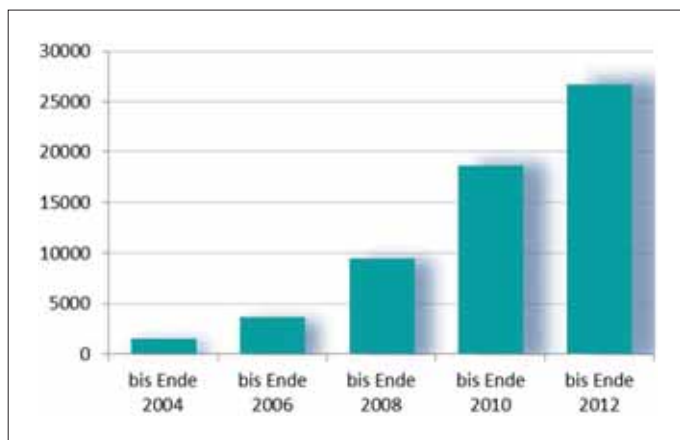
eMail: [vertrieb-ecv@de.rhenus.com](mailto:vertrieb-ecv@de.rhenus.com)

Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – [www.ecv.de](http://www.ecv.de)

#### Zielgruppen

- Pharmazeutische und biotechnologische Industrie
- Medizinproduktehersteller
- Zulieferindustrie
- Auftragsforschungsinstitute
- Prüfarzte, Monitore, Auditoren
- Behörden



■ **Abbildung 5**

*Kumulative Anzahl der Fallberichte im Gemeinschaftsprojekt (Quelle: YES).*

cheergebnissen ermöglicht. Zusätzlich oder alternativ können die Nutzerfirmen sich online im Vigilant®-System anmelden und tagesgenaue Recherchen nach vier Pharmakovigilanz-Kategorien (s.u.) durchführen. Abb. 4 zeigt die Suchmaske für die Nutzer und Abb. 5 veranschaulicht den stetig wachsenden Fundus an Fallberichten im Projekt. Zum Zweck der Signaldektion oder der PSUR-Erstellung können die Nutzerfirmen auf einen umfangreichen Pool an bewerteten Referenzen zugreifen.

### ■ Online-Präsentation der Intended-Drugs-Liste

Wegen z.T. unterschiedlich verwendeter Teile pflanzlicher Drogen in phytotherapeutischen und homöopathischen bzw. anthroposophischen Arzneimitteln ist eine Information notwendig, die Auskunft darüber gibt, welche Pflanzen und Drogen unter einen zu recherchierenden und zu bewertenden Stoffterm fallen. Diese Informationen werden für die Stoffe der BTR in einer „Intended Drugs List“ aufgeführt und stehen den beteiligten Firmen über die Website der BPS GmbH zur Verfügung.

### ■ Klassifikation der Literatur im Gemeinschaftsprojekt

Die Treffer jeder einzelnen Datenbankrecherche werden in den Soft-

ware-Systemen der beiden Dienstleister in Audit-Trails nachhaltig gesichert (Quality Management). Die Sicherung der Recherchen erlaubt die nachträgliche Überprüfung auf Plausibilität jeder einzelnen Recherche und gewährleistet, dass alle gefundenen Treffer (Hits) auch in das System eingelesen und gesichert wurden. Nach Eingang und Sicherung erfolgt eine Bewertung aller Treffer in eine von vier definierten Kategorien (s. a. Abb. 6).

#### • *Kategorie 1: Potential case*

Quellen mit sicherheitsrelevanten Daten, die die Bedingungen eines Fallberichtes gemäß der Pharmakovigilanz-Richtlinie der EU erfüllen.

#### • *Kategorie 2: PSUR relevant*

Quellen mit sicherheitsrelevanten Informationen, die nicht die Bedingungen eines Fallberichtes erfüllen, jedoch die Bedingungen für die Erwähnung und Aufnahme in einen Periodic Safety Update Report (PSUR) bzw. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) erfüllen.

#### • *Kategorie 3: Interesting*

Quellen ohne sicherheitsrelevante Informationen, jedoch mit Angaben zu nicht-sicherheitsrelevanten Daten zu Wirkungen, Wirkmechanismen etc., ohne Relevanz für die Erwähnung in einem PSUR bzw. PBRER.

#### • *Kategorie 4: Other*

Alle weiteren recherchierten Quellen, die jedoch keiner der o.g. drei Kategorien zugeordnet werden können.

Des Weiteren wird für Quellen der Kategorien 1 und 2 die Darreichungsform (oral, parenteral, intravenös etc.) auf Basis der Angaben im Abstract der Datenbank bzw. der Originalquelle angegeben.

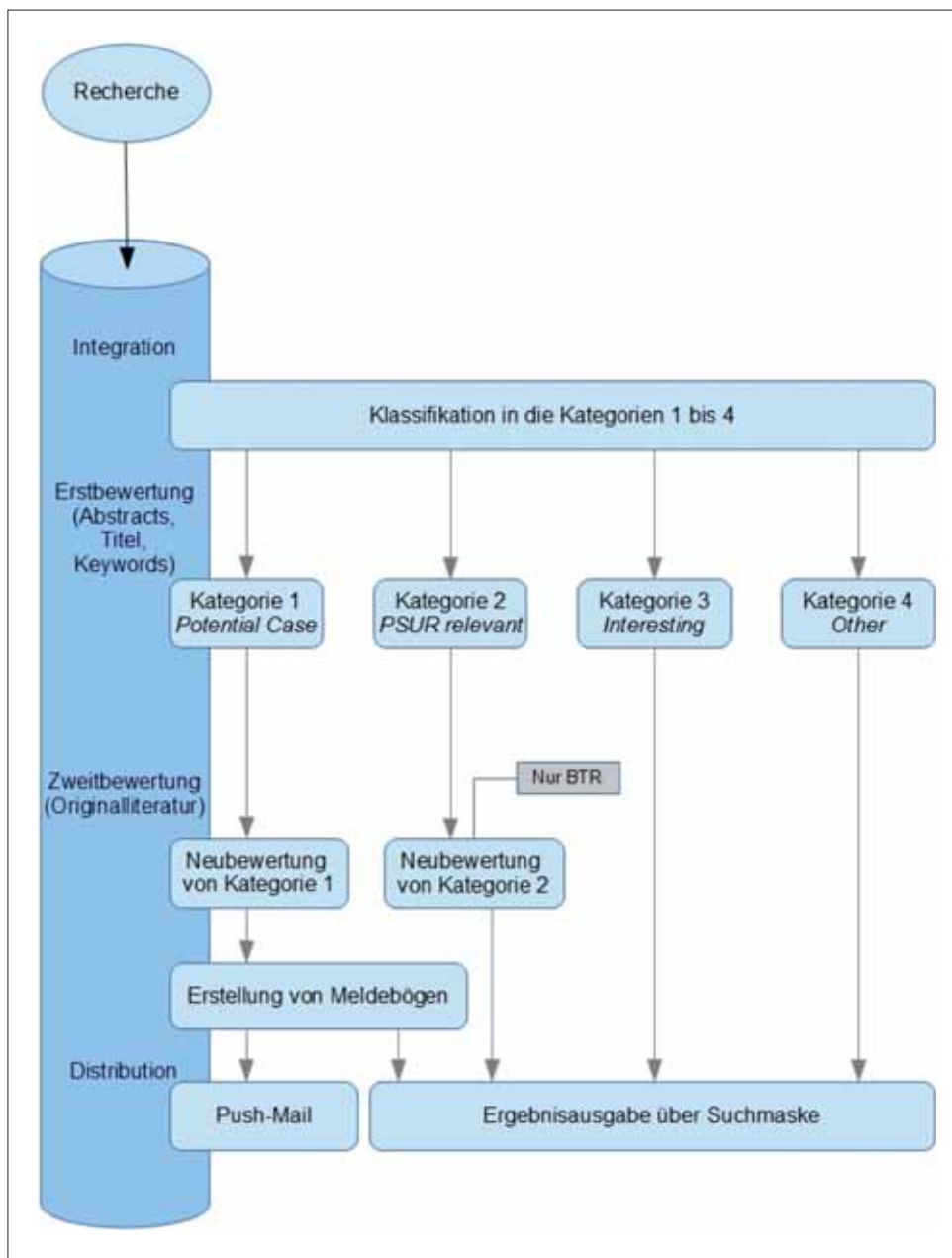
### ■ Erstellung von Fallberichten

Ein wesentliches Ziel des Projektes ist es, die erfassten Risiken aus Einzelfallberichten in einem bereits meldefähigen Report-Format vorzulegen.

Die ICH M2 Expert Working Group hat für die Meldung von Fallberichten das E2B-Format für die Dokumentation und Übertragung von Individual Case Safety Reports (ICSR) definiert. Es handelt sich bei diesem Dokumententyp um ein maschinenlesbares Format, das der datenbankgestützten Auswertung durch Firmen und Behörden zugänglich ist. Hierdurch ist es möglich, Zusammenhänge zu erfassen, die für generalisierende Aussagen über Risiken genutzt werden können. Duplikate können zudem mittels E2B gut identifiziert und als solche markiert werden. Im Gemeinschaftsprojekt werden sowohl E2B-kompatible XML-Dateien als auch Dokumente im CIOMS-Format erstellt. Das übersichtliche CIOMS-Format bietet dem qualifizierten Betrachter eine gute Möglichkeit, einen Fall schnell und sachgerecht zu bewerten. Für alle erstellten Meldebögen gilt, dass sie am Minimalkonsens eines Gruppenprojektes orientiert sind. Die individuelle Prüfung, ob ein ausreichender Zusammenhang mit den Produkten des eigenen Betriebs hergestellt werden kann, muss von den Projektmitgliedern selbst erfolgen.

Sobald die Minimalkriterien für eine Meldung an die zuständigen Behörden vorliegen, beginnt *Tag-Null*. Dieser kann bereits durch die Datenbankrecherche vorliegen, meist jedoch erst nach Eingang der auszuwertenden Literatur. Minimalkriterien werden verlangt, um valide Meldun-

■ **Abbildung 6**



Schematische Darstellung des Workflows im Projekt (Quelle: BPS).

gen zu gewährleisten (Valid ICSRs). Als Minimalkriterien werden genannt: betroffener Patient, verdächtiges Ereignis, charakterisierter Berichtersteller, verdächtigter Arzneistoff. Innerhalb des Projektes gilt die Vereinbarung, dass von den 15 Tagen des beschleunigten Meldeverfahrens die ersten acht Tage den Dienstleistern zur Erstellung des Meldebogens genügen, um den betroffenen Firmen die

restliche Frist zur Identifikation und Meldung des Falles zu gewähren (Reporting Time Frames).

Die Rechercheergebnisse werden den Firmen optional per E-Mail (Push Service) für die beauftragten Stoffe täglich zur Verfügung gestellt. Über die Internet-Datenbank Vigilit® können die Ergebnisse auch aktiv vom Zulassungsinhaber abgerufen werden.

### ■ Audits

Positive Bestätigung erhält das Projekt durch die englische Behörde MHRA, die dieses Gemeinschaftsprojekt im sogenannten Purple Guide [8] als eine sinnvolle und praktische Lösung einer koordinierten Vorgehensweise beschreibt. Darüber hinaus hat der Dienstleister für den Bereich chemisch definierter Substanzen eine Inspektion der britischen Behörde



MHRA souverän absolviert. Die beiden Dienstleister werden regelmäßig von Teams des Beirats und dem BAH-Projektleiter auditiert. Damit wird eine ordnungsgemäße Durchführung aller Arbeitsprozesse gewährleistet (Quality Management). Das entbindet die Firmen von der Verpflichtung, jeweils eigene Audits bei den Dienstleistern durchführen zu müssen. Der BAH erstellt nach erfolgreicher Auditierung ein entsprechendes Zertifikat, das für die nutzenden Unternehmen im internen Projekt-Mitgliederbereich der BAH-Homepage verfügbar ist.

### ■ Erfahrungsberichte

Das Projekt bietet für die teilnehmenden Firmen – unabhängig von der Stoffgruppe – ein effizientes und kostengünstiges Komplettpaket zur Erfüllung der gesetzlichen Anforderungen für die Literaturrecherche mit einer Reihe von Vorteilen. Die folgenden Abschnitte spiegeln die Gründe für die Projektteilnahme aus Firmensicht wider.

#### *Erfahrungen von Firmen mit chemisch definierten Wirkstoffen*

- Hohe Qualität der Recherche durch den Einsatz qualifizierter Dienstleister, die das System auch selber nutzen und somit an einer kontinuierlichen Verbesserung interessiert sind.
- Zuverlässige Erfüllung aller gesetzlichen Anforderungen. Bei Gesetzesänderungen, wie z. B. der Einführung von GVP, werden in dem Projekt die neuen Anforderungen schnell umgesetzt. Regelmäßige Auditierung der Dienstleister erfolgt innerhalb des Projekts. Das Zertifikat wird allen Teilnehmern zur Verfügung gestellt. Außerdem hat die MHRA das Projekt 2010 inspiziert und für gut befunden.
- Schnelle und strukturierte Bereitstellung der Suchergebnisse. Suchtreffer werden bearbeitet, gewichtet und tagesaktuell übermittelt (Push Service). Sie stehen als CIOMS I-Word-Datei und E2B-

XML-Datei zur Verfügung. Die Datenbank des Projekts eignet sich hervorragend zur retrograden Literaturrecherche, z. B. im Rahmen der PSUR-Erstellung. Ein breites Spektrum an Wirkstoffen wird durch das Projekt abgedeckt und eine Erweiterung des Portfolios ist leicht möglich, sobald drei teilnehmende Firmen ein entsprechendes Interesse bekunden.

- Transparenz und fortlaufende Qualitätssicherung erleichtern die Dokumentation. Der Audit-Trail dokumentiert automatisch alle relevanten Arbeitsschritte und das Projekt; die Dienstleister stellen SOPs und andere Projektdokumente bereit.

#### *Erfahrungen von Firmen mit Wirkstoffen aus dem BTR-Bereich*

- Für die am Projekt beteiligten Firmen wird die Einhaltung bestehender und die zeitnahe Umsetzung neuer gesetzlicher Anforderungen garantiert. Der Austausch innerhalb des Projektes standardisiert die Umsetzung dieser Anforderungen.
- Das Projekt agiert in einem qualitätsgesicherten Umfeld (SOPs, regelmäßige Audits, Audit-Zertifikat verfügbar).
- Das Projekt wurde beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) präsentiert und von der Behörde akzeptiert. Es hat eine Vorbildfunktion und somit einen Standard gesetzt.
- Rechercheergebnisse sind mit geringem Aufwand abrufbar und auswertbar, ressourcenschonend.
- Vergleichsweise niedrige Kosten. Angebot einer Flat-Rate, deren Nutzung ab einer großen Anzahl von Stoffen sinnvoll ist.
- Push-Service für Kategorie 1 Fälle (Potential Cases) nutzbar
- Nicht nur der Hauptsitz in Deutschland profitiert von dem Projekt, sondern auch alle Tochtergesellschaften im Ausland
- Kategorie-2-Fälle (PSUR relevant) können auf Signale hin untersucht werden

- Regelmäßige Diskussionen mit anderen Firmen sowie dem BAH im Rahmen des Projekts unterstützen die Literaturbearbeitung im eigenen Unternehmen und helfen diese weiterzuentwickeln
- Übersichtlichkeit und die einfache Handhabung des Tools überzeugen in der täglichen Routinearbeit

### Ausblick

#### ■ Literatur- und Spontanfälle im Vergleich

Eine kürzlich erschienene Publikation [9] befasst sich erstmalig mit dem Thema des inhaltlichen Vergleichs zwischen Literaturfällen und klassischen Spontanfällen und zeigt auf, dass sich das Spontanmeldesystem und die Literaturrecherche sinnvoll ergänzen. Verglichen wurden Spontanfälle aus der Datenbank des BfArM und Literaturfälle aus der Vigilant-Datenbank für 490 generische Wirkstoffe, jeweils aus den Jahren 2007 und 2008. Unter anderem stellte sich heraus, dass für viele Wirkstoffe in der Literatur unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) aus bestimmten Organklassen (MedDRA SOCs) häufiger berichtet werden als bei Spontanfällen, und umgekehrt. Die Untersuchung unterstreicht die eingangs dargestellte Notwendigkeit von Literaturrecherchen. Und dieses dient nicht nur der Erfüllung der gesetzlichen Pflichten, sondern auch der ganzheitlichen Erfassung des Risikopotenzials eines Arzneimittels.

#### ■ Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA

Die regelmäßige Literaturrecherche wird für die Firmen auch in Zukunft verpflichtend bleiben. Eine im Rahmen des EU-Pharmapakets vor Jahren angekündigte zentrale Literaturrecherche durch die EMA ist derzeit nicht verfügbar und wurde auch bisher nicht als prioritär angesehen. Diese Recherche soll dann auch nur für bestimmte, ausgewählte Substanzen erfolgen. Für nicht abgedeckte Stoffe bleibt es bei der Recherche-Ver-

pflichtung durch die Unternehmen. Zudem wird die EMA zwar nach Fallberichten für die ausgewählten Substanzen recherchieren, die umfassende Recherche zum Zweck der Signaldetektion und PSUR-Erstellung (z.B. auch nach Studien und Übersichtsarbeiten) wird jedoch weiterhin dem Zulassungsinhaber überlassen sein.

Das beschriebene Projekt bietet Pharmaunternehmen die Möglichkeit, bei weiter steigenden Anforderungen im Bereich der Pharmakovigilanz den Verpflichtungen in diesem Bereich ressourcenschonend nachzukommen.

#### ■ Danksagung

Ein herzlicher Dank geht an alle weiteren, auch früheren und hier namentlich nicht erwähnten Mitglieder des Beirats des Gemeinschaftsprojektes, die in vielen gemeinsamen Sitzungen und Diskussionen zur Entwicklung des Projektes zum heutigen Status beigetragen haben.

#### ■ LITERATUR

- [1] HMA/EMA: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products 22 June 2012 EMA/873138/2011.
- [2] 3. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmissbrauch nach § 29 Abs. 1 Satz 2 bis 8 AMG vom 15. Mai 1996.
- [3] CPMP/PhVWP/108/99 Abschnitt 2.2.2 „Case Reports from the world-wide literature“.
- [4] 4. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch nach § 63b Abs. 1 bis 8 AMG vom 29.04.2005.
- [5] Giesel B, Klein F, Dittberner H, Landsbeck E, Kroth E, Golly I. Zur Bewertung von Arzneimittelrisiken. Pharm Ind. 2002;64: 428–435.
- [6] CIOMS, Council for International Organizations of Medical Sciences. Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V. CIOMS, Geneva 2001.
- [7] Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 19. Oktober 2012 /BGBl. I, S. 2192.
- [8] Good Pharmacovigilance Practice Guide (Purple Guide). Published by the Pharmaceutical Press on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). First published 2009.
- [9] Klose J, Fröhling S, Kroth E, Dobmeyer T, Nolting A. Safety Information from Spontaneous Adverse Reaction Reports: A Comparison. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2013;47(2): 248–255.

#### Korrespondenz:

Dr. Tankred Wegener  
Bremer Pharmacovigilance Service GmbH  
Krefelder Straße 34,  
28327 Bremen (Germany)  
e-mail: t.wegener@bps-bremen.eu