

Entscheidung im Fall 1421/2017/JAS über die angeblich mangelhafte Behandlung von Bedenken über ein Arzneimittel durch die Europäischen Arzneimittel-Agentur

Entscheidung

Fall 1421/2017/JAS - Geöffnet am 14/12/2017 - Entscheidung vom 14/12/2017 -

Betroffene Institution Europäische Arzneimittel-Agentur (Kein Missstand festgestellt) |

Dieser Fall betrifft die Behandlung der vom Beschwerdeführer vorgetragenen Bedenken hinsichtlich eines bestimmten Arzneimittels durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA).

Die Bürgerbeauftragte kann untersuchen, ob eine wissenschaftliche Einrichtung sämtliche einschlägigen Verfahrensvorschriften befolgt. Dazu gehört auch das Erfordernis darzulegen, dass die Einrichtung alle vorgelegten sachdienlichen Informationen geprüft hat. Was die wissenschaftliche Bewertung dieser Informationen angeht, so ist es nicht die Aufgabe der Bürgerbeauftragte, die Ergebnisse der von wissenschaftlichen Fachgremien vorgenommenen wissenschaftlichen Beurteilungen infrage zu stellen.

Was die Beurteilung der Bedenken des Beschwerdeführers hinsichtlich eines bestimmten Arzneimittels angeht, so kommt die Bürgerbeauftragte zu dem Schluss, dass der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA die vom Beschwerdeführer vorgebrachten Bedenken im Rahmen des Jahresberichts zur Sicherheit des betreffenden Arzneimittels geprüft hat. Der Ausschuss hat die von dem Beschwerdeführer übermittelten Angaben sehr ernst genommen und die seines Erachtens gebotenen Maßnahmen ergriffen.

Die Bürgerbeauftragte kommt zu dem Schluss, dass die Behandlung der Bedenken des Beschwerdeführers keinen Missstand in der Verwaltungstätigkeit der Europäischen Arzneimittel-Agentur darstellt.

Der Hintergrund der Beschwerde

1. Der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ist bekannt, dass die Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) [1], eine für schwer immungeschwächte Patienten gewöhnlich tödlich verlaufende Virenerkrankung, als sehr seltene Nebenwirkung [2] der Einnahme von Rituximab auftritt, einem Arzneimittel, das zur Behandlung von Blutkrebs und entzündlichen



Erkrankungen wie schwerer rheumatoider Arthritis eingesetzt wird. [3]

2. Der Beschwerdeführer, Biologe und selbst Krebspatient, führt aus, dass die Inzidenz von PML bei Patienten, die mit Rituximab behandelt werden, höher ist als laut den amtlichen Schätzungen. Er trägt außerdem vor, dass ein Zusammenhang zwischen PML und niedrigen CD4-Werten (bestimmte weiße Blutkörperchen) bei Patienten unter der Behandlung mit Rituximab vorliegt. Er vertritt die Ansicht, dass der sogenannte "Stratify JCV"-Test auch für Patienten verwendet werden sollte, die Rituximab einnehmen. Der Beschwerdeführer ist mit der EMA diesbezüglich seit Anfang 2017 in Kontakt. Zur Stützung seiner Argumente hat er der EMA die Ergebnisse verschiedener wissenschaftlicher Studien vorgelegt.

3. Im März 2017 teilte die EMA dem Beschwerdeführer mit, dass der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) [4], der bei der EMA für die Überwachung der Sicherheit von am Markt befindlichen Humanarzneimitteln zuständige Ausschuss, gerade den jüngsten „regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht“ (PSUR) für Rituximab beurteilt. Ein „regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht“ ist ein Bericht, der der EMA in regelmäßigen Abständen von dem Unternehmen, das ein Arzneimittel vertreibt, zur Verfügung gestellt werden muss. Er enthält eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles des betreffenden Arzneimittels und die Ergebnisse aller Studien, die über das Arzneimittel bei dessen zugelassener und nicht zugelassener Verwendung durchgeführt wurden. Die EMA ermittelt anhand dieser Angaben, ob neue Risiken im Zusammenhang mit dem Arzneimittel identifiziert wurden oder ob sich das Nutzen-Risiko-Profil des Arzneimittels verändert hat. Anschließend entscheidet sie, ob weitere Untersuchungen erforderlich sind, oder sie ergreift Maßnahmen, um die Öffentlichkeit vor den festgestellten Risiken zu schützen, etwa indem die Informationen für Ärzte und Patienten aktualisiert werden. [5]

4. Die EMA gab an, der PRAC werde die Anliegen des Beschwerdeführers und die eingereichten Unterlagen prüfen.

5. Im April 2017 trafen leitende Mitarbeiter der EMA mit dem Beschwerdeführer zusammen, um zu erläutern, wie man sich mit seinen Anliegen befasste.

6. Im Juni 2017 legte der PRAC seine Bewertung des regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts über Rituximab [6] vor. Darin vertrat er die Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Rituximab unverändert sei. [7] Gleichwohl forderte der PRAC das Unternehmen, das das Medikament vertreibt (den sogenannten Zulassungsinhaber), auf, binnen drei Monaten weitere Informationen zu übermitteln. Er forderte den Zulassungsinhaber außerdem auf, eine eingehende Überprüfung aller Risikofaktoren für eine PML-Erkrankung von Patienten, die mit Rituximab behandelt werden, vorzunehmen.

7. Den Beschwerdeführer stellten die Ergebnisse der Bewertung nicht zufrieden, und so wandte er sich im August 2017 an die Bürgerbeauftragte.

Die Untersuchung



8. Die Bürgerbeauftragte leitete eine Untersuchung der Beschwerde ein. Der Beschwerdeführer vertritt den Standpunkt, dass sich die EMA mit seinen Bedenken hinsichtlich der möglichen Nebenwirkungen des Arzneimittels Rituximab nicht ordnungsgemäß befasst hat.

9. Im Laufe der Untersuchung hat die Bürgerbeauftragte die Angaben des Beschwerdeführers und die sonstigen öffentlich verfügbaren Informationen gebührend berücksichtigt.

Behandlung der Bedenken des Beschwerdeführers durch die EMA

Argumente, die der Bürgerbeauftragten vorgetragen wurden

10. Der Beschwerdeführer trug vor, der PRAC habe sich mit seinen Bedenken nicht ordnungsgemäß befasst. Er machte geltend, die EMA hätte seine Angaben fälschlicherweise nicht als sogenanntes „Signal“ behandelt. Ein „Signal“ ist eine hinreichend relevante Information, die einen neuen Kausalzusammenhang zwischen einer medizinischen Intervention und einem Ereignis nahelegt. Das „Ereignis“ kann dabei erwünscht oder unerwünscht sein. [8]

11. Der Beschwerdeführer trug zur Untermauerung seiner Beschwerde vor, dass einige Informationen, die er der EMA übermittelt hatte, vom PRAC ignoriert wurden. Eine Studie, auf die er verwiesen habe, werde in der Bewertung des regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts des PRAC nicht erwähnt. Außerdem habe der PRAC die Ergebnisse einer Studie ohne Begründung abgelehnt.

Die Beurteilung der Bürgerbeauftragten

12. Die Bürgerbeauftragte ist nicht der Ansicht, dass der PRAC die Angaben des Beschwerdeführers nicht ordnungsgemäß gewürdigt habe. Sie begründet dies damit, dass der PRAC in seiner Bewertung des regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts die Argumente und Bedenken des Beschwerdeführers ausdrücklich erwähnt und bewertet.

13. Bezüglich seines ersten Anliegens, der Inzidenz von PML, erklärte der Ausschuss, „gemäß der Intervention der Drittpartei [9] gebe die Inzidenz/Häufigkeit von PML die Datenlage nicht wahrheitsgetreu und angemessen wieder. **Folgende Literaturangaben wurden von der Drittpartei übermittelt worden:** [...]“ [10] (eigene Hervorhebung). Eine der Quellen, auf die der PRAC verweist, ist die Studie, die dem Beschwerdeführer zufolge nicht beachtet wurde.

14. Der PRAC erklärte des Weiteren, „die von der Drittpartei angeführten Quellen **wurden vom PRAC geprüft** und ermöglichen nicht, für sich allein, die tatsächliche Inzidenz von PML zu errechnen [...] ; auch die im [regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht] und der kumulativen Überprüfung enthaltenen Daten“ [11] ließen eine solche Berechnung nicht zu.



15. Der PRAC kam somit zum Schluss, dass „[der **Zulassungsinhaber**] die Inzidenz von PML bei mit Rituximab behandelten Patienten nach Indikation und klinischem Umfeld stratifiziert [...] unter Berücksichtigung aller vorliegenden Informationen **überprüfen** soll. Bei dieser Überprüfung sollten alle Literaturangaben **einschließlich der vorgenannten Quellen** [das heißt, die vom Beschwerdeführer übermittelten Unterlagen einschließlich der Studie, die er für wesentlich hält] **berücksichtigt werden**“ [12] (eigene Hervorhebung).

16. Hinsichtlich des zweiten Anliegens des Beschwerdeführers, der niedrigen CD4-Werte bei Patienten unter der Behandlung mit Rituximab, stellte das PRAC fest, dass „[der Zulassungsinhaber] während der Vorbereitung des [regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts] **aufgefordert wurde, ein früheres Signal „CD4-Lymphozytenwerte gesunken“, das im letzten [regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht] geschlossen wurde, erneut zu analysieren und sich dazu zu äußern. Insgesamt sei der PRAC nach der Bewertung aller vorliegenden Daten der Auffassung, dass das Signal „CD4-Lymphozyten gesunken“ wiedereröffnet und vom [Zulassungsinhaber] weiter erörtert werden soll. Somit wird der [Zulassungsinhaber] aufgefordert, eine kumulative Überprüfung der Abnahme der [CD4-Zellen] unter Berücksichtigung aller relevanten Daten (spontan, klinische Studien, Literatur), aufgeschlüsselt nach Indikation, vorzunehmen. [...] Die Auswirkungen dieser Überprüfung auf das Nutzen-Risiko-Profil der Produkte sollen ebenfalls diskutiert werden, und es sind die gebotenen Vorschläge für die Aktualisierung der Zusammenfassung der Produktmerkmale zu unterbreiten zu machen**“ [13] (eigene Hervorhebung).

17. Zu dem dritten Anliegen des Beschwerdeführers, der möglichen Anwendung des “Stratify JCV”-Tests, der derzeit für ein anderes Arzneimittel (Natalizumab) verwendet wird, führte der PRAC aus, „**die Drittpartei hat während des Verfahrens zur [einmaligen Beurteilung des regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts] auch angegeben, dass der Anti-JCV-Antikörpertest (STRATIFY JCV) als Maßnahme zur Risikominimierung bei mit [Rituximab] behandelten Patienten verwendet werden sollte. StratifyJCV ist noch nicht für Patientengruppen validiert worden, die mit Rituximab behandelt werden und die andere Probleme mit der Immunkompetenz aufweisen als mit Natalizumab behandelte Patienten, und es ist nicht bekannt, ob diese Schlussfolgerungen auf mit Rituximab behandelte Patienten extrapoliert werden können. [...] Weitere Daten sind erforderlich, um zu bewerten, ob Rituximabpatienten mithilfe von JCV-Diagnostetests nach dem Risiko, eine PML zu entwickeln, stratifiziert werden können. Somit wird der [Zulassungsinhaber] aufgefordert, alle Risikofaktoren für eine PML bei mit Rituximab behandelten Patienten zu überprüfen, den Bedarf an Stratifikationsstrategien für das PML-Risiko zu erörtern und einen Vorschlag für einen Algorithmus für die Risikostratifikation vorzulegen. Insbesondere soll der [Zulassungsinhaber] die Anwendbarkeit des JCV-Diagnostetests diskutieren [...]**“ [14] (eigene Hervorhebung).

18. Im Juni 2017 forderte der PRAC den Zulassungsinhaber auf, binnen drei Monaten seine Antworten vorzulegen. [15] In der Sitzung vom Juli 2017 beschloss der PRAC, im Rahmen des Verfahrens den Rat einer Ad-hoc-Sachverständigengruppe einzuholen. [16]

19. Der Beschwerdeführer trug außerdem vor, dass sich die EMA mit seinen Anliegen gemäß



der Durchführungsverordnung 520/2012 der Kommission [17] und den auf dieser Verordnung beruhenden internen Regeln der EMA für das Signalmanagement für zentral zugelassene Arzneimittel [18] hätte befassen müssen.

20. Die Bürgerbeauftragte stellt fest, dass der PRAC für die Analyse von Signalen und die Festlegung der diesbezüglichen Prioritäten zuständig ist. [19] Die Mitarbeiter der EMA arbeiten im Bereich Signalmanagement daran, potenzielle Signale zu *identifizieren*, die eine Analyse des PRAC rechtfertigen. [20] Da sich der PRAC **bereits** mit den Bedenken des Beschwerdeführers befasste, war es für die Mitarbeiter der EMA nicht notwendig, solche vorbereitenden Maßnahmen zu treffen. Die Bürgerbeauftragte weist außerdem darauf hin, dass der PRAC ausdrücklich festgestellt hat, dass das **Signal „CD4-Lymphozyten gesunken“ wiedereröffnet werden soll**.

21. Die Bürgerbeauftragte kommt somit zu dem Schluss, dass der PRAC die von dem Beschwerdeführer vorgelegten Informationen tatsächlich sehr ernst genommen hat und entsprechend tätig geworden ist. Darüber hinaus wird der PRAC die Anliegen des Beschwerdeführers auf der Grundlage der zusätzlichen Daten, die der Zulassungsinhaber beibringen muss, erneut berücksichtigen.

22. Der Beschwerdeführer stimmt nicht mit allen wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC überein. Die Bürgerbeauftragte kann jedoch wissenschaftlichen Bewertungen von spezialisierten wissenschaftlichen Fachausschüssen wie dem PRAC nicht infrage stellen. [21]

Schlussfolgerung

Auf der Grundlage der Untersuchung schließt die Bürgerbeauftragte den Fall mit der folgenden Schlussfolgerung ab: [22]

Die Behandlung der Bedenken des Beschwerdeführers hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen des Arzneimittels Rituximab stellt keinen Missstand in der Verwaltungstätigkeit der Europäischen Arzneimittel-Agentur dar.

Der Beschwerdeführer und die Europäische Arzneimittel-Agentur werden von dieser Entscheidung in Kenntnis gesetzt.

Emily O'Reilly Europäische Bürgerbeauftragte

Straßburg, den 14/12/2017



[1] Weitere Informationen sind abrufbar unter:

<https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Progressive-Multifocal-Leukoencephalopathy-Information-Page>
[Link].

[2]

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025
[Link].

[3]

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp
[Link].

[4]

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp
[Link].

[5] Weitere Informationen sind abrufbar unter:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp
[Link].

[6] PRAC Periodic safety update report EMA/PRAC/345796/2017.

[7] Protokoll der Ausschusssitzung vom 6.–9. Juni 2017, EMA/PRAC/478147/2017, S. 37–39, abrufbar auf Englisch unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/07/WC500232398.pdf
[Link].

[8] Siehe Artikel 19 der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012 der Kommission vom 19. Juni 2012 über die Durchführung der in der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates und der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vorgesehenen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, ABl. 2012, L 159, S. 5, abrufbar unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:DE:PDF> [Link]).

[9] Die Bürgerbeauftragte geht davon aus, dass sich dies auf den Beschwerdeführer bezieht.

[10] Englischer Originaltext: “ *The third party intervention suggested that the incidence/frequency of PML [...] does not provide a true and fair presentation of the data. The following references were provided by the third party: [...]*”.

[11] Englischer Originaltext: “ *The references provided by the third party were considered by the PRAC and do not allow on its own to calculate the true incidence of PML [...]; nor [does] the*



data provided in the individual [periodic safety update report] and the cumulative review”.

[12] Englischer Originaltext: “ [marketing authorisation holder] *should review the incidence of PML in rituximab treated patients and stratified by indication and clinical setting [...] using all available information. This review should include all available literature data, including the above references”.*

[13] Englischer Originaltext: “ *During [the periodic safety update report] preparation the [marketing authorisation holder] was requested to further analyse and comment on a previous signal “CD4 Lymphocyte percentage decreased” closed in the last [periodic safety update report] . [...] Overall, based on the assessment of all of the data provided, the PRAC considers that the signal “CD4 lymphocytes decreased” should be reopened and further discussed by the [marketing authorisation holder] . Hence, the [marketing authorisation holder] is requested to provide a cumulative review of [CD4] decrease overall [...] addressing all relevant data (spontaneous, clinical trials, literature) split by indication. [...] The impact of this review on the benefit-risk balance of the products should also be discussed and any relevant proposals to update the [summary of product characteristics] should be made”.*

[14] Englischer Originaltext: “ *During this [Periodic safety update report single assessment] procedure, the third party also indicated that anti-JCV antibody testing (STRATIFY JCV) should be used as a risk minimisation measure in [rituximab] treated patients. [...] StratifyJCV has not been validated for the patient populations treated with rituximab [...] who present different immunocompetence challenges than natalizumab-treated patients and whether these conclusions can be extrapolated to rituximab-treated patients is unknown. [...] Further data are needed to assess whether rituximab patients can be stratified for the risk of developing PML using JCV diagnostic tests [...] . Hence the [marketing authorisation holder] is requested to review all risk factors for PML in rituximab treated patients, discuss the need for PML risk stratification strategies, and make a proposal for a risk stratification algorithm. In particular, the [marketing authorisation holder] should discuss the usefulness of JCV diagnostic assays [...]”.*

[15] Im Rahmen des Verfahrens einer sogenannten rechtlich verbindlichen Maßnahme. Weitere Informationen sind hier abrufbar:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000037.jsp&mid=WC0b0
[Link].

[16] Protokoll der Ausschusssitzung vom 6.–9. Juni 2017, EMA/PRAC/478147/2017, S. 39, abrufbar auf Englisch unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/07/WC500232398.pdf
[Link].

[17] Insbesondere Artikel 21 der Durchführungsverordnung 520/2012 der Kommission, siehe Fußnote 8.

[18] EMA standard operating procedure on signal management for centrally authorised products, SOP/H/3065, abrufbar unter:



http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Standard_Operating_Procedure_-_SOP/2009/09/WC500
[Link].

[19] Artikel 21 Absatz 5 in Verbindung mit Artikel 28a Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, ABl. 2004, L 136, S. 1, konsolidierte Fassung abrufbar unter:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20120702:DE:PDF>
[Link]: „Der **Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz** führt eine erste Prüfung von Anzeichen für neue oder veränderte Risiken oder für Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch und legt die Prioritäten fest. Kommt er zu dem Schluss, dass Folgemaßnahmen erforderlich sein können, sind die Beurteilung dieser Anzeichen und die Festlegung etwaiger daraufhin zu ergreifende Schritte hinsichtlich der Genehmigungen in einem zeitlichen Rahmen vorzunehmen, der dem Ausmaß und der Schwere des Problems angemessen ist“ (eigene Hervorhebung).

[20] Vgl. beispielsweise Seite 9 der Standard operating procedure on signal management for centrally authorised products der EMA, Link siehe Fußnote 18.

[21] Decision in case 1475/2016/JAS on the European Medicines Agency’s handling of the referral procedure relating to human papillomavirus (HPV) vaccines, Absatz 21, auf Englisch abrufbar unter:

<https://www.ombudsman.europa.eu/en/cases/decision.faces/en/84736/html.bookmark> [Link].

[22] Informationen über das Überprüfungsverfahren können der Website der Bürgerbeauftragten entnommen werden:

<https://www.ombudsman.europa.eu/de/resources/otherdocument.faces/de/70669/html.bookmark>
[Link].