

Antwort

der Bundesregierung

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Kathrin Vogler, Sabine Zimmermann (Zwickau), Katja Kipping, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE.
– Drucksache 18/13316 –**

Mögliche Unzulänglichkeiten bei der Zulassung von Antidepressiva

Vorbemerkung der Fragesteller

Zum Schutz der Patientinnen und Patienten haben Arzneimittelhersteller vor der behördlichen Zulassung ihrer Präparate auch das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei deren Einnahme zu belegen. Nach der Marktzulassung sind unerwünschte Nebenwirkungen an die zuständige Behörde sowie an den Hersteller zu melden. Dieses System zur Risikominimierung funktioniert jedoch dann nicht in dem aus Patientensicht erwünschten Umfang, wenn zum Beispiel von der Pharmaindustrie bezahlte Gutachter dazu beitragen, mögliche Gefährdungen zu verschleiern, oder wenn die Aufsichtsbehörde nicht handelt.

Am Beispiel der SSRI-Antidepressiva (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) ist zu verfolgen, dass sie nach ihrer Zulassung in den späten 80er- und 90er-Jahren des 20. Jahrhunderts zur medikamentösen Standardtherapie bei der Behandlung von Depressionen in Deutschland wurden (Dr. Wolfgang Novak, Andreas Erfurth, psychopraxis. Neuropraxis, Heft 1/2017). Schätzungen dem Arzneiverordnungs-Report 2016 zufolge wurden in Deutschland im Jahr 2014 ca. 1,44 Milliarden Tagesdosen Antidepressiva verordnet. Die Verordnungszahlen haben sich in den 15 Jahren zuvor mehr als verdreifacht (ebenda). Diese Medikamentengruppe hat somit eine große Bedeutung in der täglichen Verschreibungspraxis und der Therapie von psychischen Erkrankungen in Deutschland. Schon daher sollte die Gewährleistung der Sicherheit und Wirksamkeit dieser Medikamente im herausragenden Interesse der Aufsichtsbehörden liegen.

In Fachkreisen sind die SSRI-Antidepressiva seit ihrer Zulassung umstritten: Schon 1990 wurde in einem Fachartikel über gesteigerte Suizidalität nach der Einnahme des SSRI-Wirkstoffs Fluoxetine (Medikament: Prozac®, Fluctin®) berichtet (s. Martin Teicher, 1990: Emergence of Intense Suicidal Preoccupation During Fluoxetine Treatment. Am. J. Psychiatry 1990,147, p. 207 bis 210). Ein Jahr später hatte die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) eine öffentliche Sitzung zum Suizidrisiko unter SSRI-Antidepressiva abgehalten (FDA, Psychopharmacological Drugs Advisory Committee Meeting, 20. September 1991), in der Hinterbliebene über tragische Suizide ihrer Angehörigen nach Einnahme dieser Medikamente berichteten.

In Deutschland hingegen wurde Fluctin® erst 1990 unter nach Presseberichten fragwürdigen Umständen zugelassen, wie die „Süddeutsche Zeitung“ berichtete (Süddeutsche Zeitung vom 16./17. Februar 2013, Wochenende, Reportage V2/3: „Die Pille zum Glück“). Mindestens zwei Mitglieder der Zulassungskommission hatten demnach Kontakt mit dem pharmazeutischen Unternehmen Eli Lilly, obwohl dies nach den Regularien streng verboten ist. Zuvor war dem Medikament bereits zweimal die Zulassung versagt worden, da es nicht ausreichend geprüft worden sei (vgl. Antrag auf Zulassung des Arzneimittels Fluctin, Bundesgesundheitsamt, Schreiben vom 26. April 1988).

Eines der beiden Mitglieder der Zulassungskommission für Fluctin® war 1995 Gutachter eines weiteren SSRI-Antidepressivums mit dem Produktnamen Zoloft® (Wirkstoff: Sertralin). Durch ein Klageverfahren in Deutschland gegen das US-Pharmaunternehmen Pfizer, den Lizenzinhaber von Zoloft®, wurden Ende 2013 Unterlagen aus der internen INDIE-Datenbank zutage gefördert (siehe: Serious Clinical Trial Cases, Drug: Sertralin, Pfizer International – INDIE-Database, 25. April 1994, Cut-Off-Date : 1. September 1993); mit sämtlichen schweren Nebenwirkungen (Serious Adverse Events, SAE) aus klinischen Studien, die bis zum 1. September 1993 von Pfizer gesponsert wurden. Diese geben Hinweise darauf, dass die Risiken von Zoloft® im Zulassungsverfahren möglicherweise gezielt verschleiert worden sein könnten. Denn ca. 90 Prozent der Fälle von schweren Nebenwirkungen von Zoloft® aus klinischen Studien wurden bei der Bewertung der Risiken weder im Zulassungsantrag noch im Gutachten berücksichtigt.

Während sich in den klinischen Studien unter Zoloft® mehr als 150 Fälle von Suizidversuchen, vollendeter Suizide und Suizidalität ereignet hatten (s. INDIE-Database, 25. April 1994), wurden im klinischen Gutachten zu Sertralin (vom 15. Dezember 1995, S. 51) und im Zulassungsantrag nur 15 Fälle genannt (International Registration Dossier, Overall Clinical Summary, Section 5 Safety of Sertralin, S. 565). Da die Prüferinnen und -ärzte, die die Studien geleitet hatten, in fast allen Fällen keinen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung angenommen hatten, wurden diese bei der Bewertung der Risiken ausselektiert, darunter auch sämtliche acht Fälle vollendeter Suizide (vgl. INDIE-Database, Serious Adverse Event: Suicide) unter Zoloft®. Als Suizidursache wurden „unbekannt“, die Krankheit oder andere Gründe angegeben und daher blieben diese Fälle bei der Bewertung ausgeschlossen. Es besteht daher aus Sicht der Fragesteller der dringende Verdacht, dass das Medikament Zoloft® somit im Zulassungsverfahren vom pharmazeutischen Unternehmen nicht ausreichend geprüft wurde, wie es § 25 des Arzneimittelgesetzes (AMG) vorschreibt.

Auf gleiche Weise verfahren wurde in den Periodic Safety Update Reports (PSUR) zu Zoloft®, die regelmäßig nach der Zulassung an die Aufsichtsbehörden eingereicht werden müssen. Auch hier wurden bis zum Jahr 2005 nur jene Fälle schwerer Nebenwirkungen aus klinischen Studien betrachtet, die nach Ansicht Pfizers oder der Prüfer im Zusammenhang mit der Behandlung gestanden hatten (vgl. Worldwide Safety, Pfizer Inc., Periodic Safety Update Reports, 1. September 1999 bis 31. August 2005). Da 2006 der Patentschutz für Zoloft® abgelaufen ist, ist nach Einschätzung der Fragesteller davon auszugehen, dass nach dem Jahr 2006 kaum weitere klinische Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit durchgeführt worden sind, sodass eine umfassende Prüfung der Risiken von Zoloft® unter Einbeziehung sämtlicher Nebenwirkungen auch nach der Zulassung nach Auffassung der Fragesteller sehr wahrscheinlich nicht stattgefunden hat.

Nach Ansicht der Fragesteller gibt es somit bezüglich des Zulassungsverfahrens erhebliche Zweifel. Da das AMG zwingend vorschreibt, dass die Zulassung entzogen oder das Ruhen angeordnet werden muss, wenn nachträglich bekannt wird, dass im Zulassungsverfahren unzureichend geprüft wurde (vgl. die §§ 30 und 25 AMG), stellt sich für die Fragesteller die Frage, warum bislang von der Zulassungs- und Aufsichtsbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und

Medizinprodukte (BfArM), kein Entzug der Zulassung erfolgt ist. Für die Fragesteller ist es nicht völlig nachvollziehbar, dass die Aufsicht hier bislang nichts unternommen hat, obwohl das BfArM schon im Frühjahr 2014 über die von einem Hinterbliebenen, dessen Ex-Frau sich unter der Therapie mit Zoloft® das Leben genommen hatte, vermutete Verschleierung der Risiken durch das pharmazeutische Unternehmen im Zulassungsantrag von Zoloft® in Kenntnis gesetzt wurde (das Schreiben vom 20. März 2014 liegt den Fragestellern vor).

Vorbemerkung der Bundesregierung

Depressionen sind psychische Störungen, die durch einen Zustand deutlich gedrückter Stimmung, Interessenlosigkeit und Antriebsminderung über einen längeren Zeitraum gekennzeichnet sind. Sie können in jedem Alter und in unterschiedlichen Lebensphasen und -situationen auftreten. Ein sehr häufiges Symptom bei einer Depression sind Suizidgedanken und -impulse. Sie machen Depressionen oft zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung, die für Betroffene mit einem großen Leidensdruck verbunden ist.

Depressionen sind in Deutschland die mit Abstand häufigste Ursache für Suizide oder Suizidversuche. Eine erfolgreiche Behandlung der Depression senkt das Risiko für suizidale Handlungen. Psychopharmaka können dabei ein wichtiger Baustein sein. Insbesondere bei einer schweren Erkrankung sind sie nicht selten unverzichtbar.

Alle Arzneimittel, einschließlich der SSRI, werden im Rahmen der Zulassung gemäß den einschlägigen Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (AMG) auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüft. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens erfolgt die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis umfasst nach § 4 Absatz 28 AMG eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zum Risiko. Unter Risiko ist gemäß § 4 Absatz 27 Buchstabe a AMG jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit des Patienten oder die öffentliche Gesundheit zu verstehen. In klinischen Studien erfasste schwerwiegende wie auch nicht schwerwiegende Nebenwirkungen fließen damit grundsätzlich in die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Rahmen der Zulassung ein.

Nach Abschluss des Zulassungsverfahrens ist der Inhaber der Zulassung zur Einrichtung eines Pharmakovigilanz-Systems verpflichtet. Dies dient dazu, die Risiken eines zugelassenen Arzneimittels bei seinem täglichen Einsatz in der Praxis zu erkennen und solche Risiken durch geeignete Maßnahmen zu vermeiden oder zu minimieren. Die Pharmakovigilanzpflichten des Zulassungsinhabers beinhalten auch Dokumentations- und Meldeverpflichtungen über alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bzw. schwerwiegenden Nebenwirkungen. Außerdem ist der Inhaber der Zulassung zur Übermittlung regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports – PSURs) verpflichtet. Ziel der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte ist es, eine Nutzen-Risiko-Bewertung über den gesamten bisherigen Produktlebenszyklus zu erstellen. So erfolgt fortlaufend eine Nutzen-Risiko-Bewertung für alle zugelassenen Arzneimittel auf nationaler Ebene und auf Ebene der Europäischen Union (EU). Bei entsprechenden Erkenntnissen oder Risikosignalen wird gegebenenfalls über notwendige Änderungen der Packungsbeilage und der Fachinformation oder über weitergehende Maßnahmen zur Minimierung des Anwendungsrisikos entschieden.

Das Suizidrisiko unter SSRI – einschließlich Sertralin – wurde in der Vergangenheit mehrfach auf europäischer Ebene bewertet, sowohl durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) wie auch durch den Ausschuss für Risikobewertung (PRAC) bzw. dessen Vorgänger, die Pharmacovigilance Working Party (PhVWP). Das BfArM ist in beiden Gremien durch Mitglieder bzw. Delegierte vertreten. Die Umsetzung der Schlussfolgerungen und Empfehlungen dieser Gremien erfolgte im Anschluss auf nationaler Ebene im Wege mehrerer Stufenplanverfahren. Die pharmazeutischen Unternehmer wurden in diesem Rahmen aufgefordert, die Produktinformationen anzupassen.

Quantitativ ergeben sich aktuell aus den Meldungen des Spontanmeldesystems zu Suiziden, Suizidversuchen, suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten weder aus Deutschland noch auf europäischer Ebene Hinweise auf einen Anstieg der Meldungszahlen.

Eine entsprechende, qualitative Analyse zu den in Europa gemeldeten Postmarketing-Fallberichten ergibt derzeit keine neuen, über die bereits in den aktuellen Produktinformationen enthaltenen Angaben hinausgehenden Informationen.

Für alle im Verkehr befindlichen Arzneimittel aus der Gruppe der SSRI ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis nach derzeitigem Kenntnisstand weiterhin positiv.

Bei Sertralin, in Deutschland u. a. unter dem Handelsnamen Zoloft® (Originator) zugelassen, handelt es sich um ein Antidepressivum aus der Gruppe der SSRI. Die Zulassung für dieses Arzneimittel wurde im Rahmen eines nationalen Zulassungsverfahrens am 7. Oktober 1996 erteilt.

Die Substanz wird – wie auch andere Vertreter aus der Gruppe der SSRI – gegen Depressionen, Angststörungen, bei posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) und Zwangsstörungen angewendet. Sertralinhaltige Arzneimittel sind inzwischen generisch unter verschiedenen Handelsnamen weltweit zugelassen. Seit seiner Markteinführung wird das Arzneimittel durch die jeweiligen Zulassungsbehörden im Rahmen ihrer Pharmakovigilanz-Aktivitäten beobachtet, u. a. in regelmäßigen Abständen auf europäischer Ebene im Zusammenhang mit den vom Zulassungsinhaber vorzulegenden PSURs.

In der EU wurden mehrere Risikobewertungsverfahren durchgeführt. Es wurden jeweils einzelne Risikoaspekte, z. B. suizidales Risiko bei Heranwachsenden, Risiko für Knochenerkrankungen und erniedrigte Blutzuckerwerte diskutiert. Den identifizierten Risiken, wie z. B. das Risiko der Suizidalität, wurde jeweils durch Ergänzungen der Packungsbeilage und Fachinformation begegnet. Anhaltspunkte für die zu treffenden Maßnahmen nach § 30 AMG, d. h. Rücknahme, Widerruf oder Ruhen der Zulassung, waren und sind derzeit nicht ersichtlich. Eine Rücknahme, ein Widerruf oder ein Ruhen der Zulassung wurde auch auf EU-Ebene nicht angeordnet.

Gestützt auf die Informationen und Erkenntnisse des BfArM werden die Fragen an die Bundesregierung wie folgt beantwortet:

1. Ist die Bundesregierung nach wie vor der Ansicht, dass die SSRI-Antidepressiva sicher und unbedenklich sind im Sinne des § 5 AMG?
2. Ist die Bundesregierung der Ansicht, dass die SSRI-Antidepressiva bei ihrer Zulassung ausreichend nach dem Stand der Wissenschaft von den pharmazeutischen Unternehmen geprüft wurden, und falls ja, erfolgte die Prüfung nach Kenntnis der Bundesregierung unter Einbeziehung sämtlicher verfügbarer Daten über schwerwiegende Nebenwirkungen aus klinischen Studien?

Falls nicht sämtliche Daten zu schwerwiegenden Nebenwirkungen unter dem zu prüfenden Medikament einbezogen wurden, wie hoch war nach Kenntnis der Bundesregierung der Anteil der schweren Nebenwirkungen in klinischen Studien, die bei der Bewertung der Risiken nicht berücksichtigt wurden, für die verschiedenen SSRI-Antidepressiva?

Die Fragen 1 und 2 werden aufgrund des Sachzusammenhangs zusammen beantwortet.

Es wird auf die Vorbemerkung der Bundesregierung verwiesen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wird unter Einbeziehung aller im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit bekannt gewordenen Risiken fortlaufend überprüft. Für alle im Verkehr befindlichen Arzneimittel aus der Gruppe der SSRI ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin positiv.

3. Ist die Bundesregierung – unter Berücksichtigung der aktuell bekannten Informationen zum Stand des Wissens, das zum Zeitpunkt der Zulassung von Zoloft® im Jahr 1996 vorlag, insbesondere unter Berücksichtigung der internen Daten zu sämtlichen Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Zoloft®, der Ansicht, dass Zoloft® vom pharmazeutischen Unternehmen Pfizer nach damaliger Gesetzeslage ausreichend im Sinne des § 25 AMG geprüft wurde?

Falls ja, ist das Ausselektieren von 90 Prozent der Fälle von Suizidversuchen, vollendeten Suiziden und Suizidalität unter Zoloft® aus klinischen Studien bei der Bewertung der Risiken von Zoloft® nach Ansicht der Bundesregierung allein kein hinreichender Tatbestand, um die Gültigkeit und Aussagekraft der Bewertung durch das pharmazeutische Unternehmen in Zweifel zu ziehen?

Zoloft® wurde im Rahmen eines nationalen Zulassungsverfahrens 1996 in Deutschland zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat zum damaligen Zeitpunkt im Rahmen der Einreichung des Zulassungsdossiers alle relevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus den durchgeführten klinischen Studien zu Zoloft® dargelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Zeitpunkt des Antrags auf Zulassung eine umfassende Dokumentation der Unbedenklichkeit von Zoloft® bereitgestellt. Die sog. INDIE-Datenbank enthält Meldungen über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus verschiedenen Quellen, ohne Berücksichtigung eines Kausalzusammenhangs mit der Einnahme von Sertralin.

Solche Ereignisse, die im Folgenden einer Kausalitätsprüfung nicht standhalten, fließen grundsätzlich nicht in die Bewertung des Risikoprofils eines Arzneimittels ein. Im vorliegenden Fall können bereits die Grunderkrankung oder auch Begleiterkrankungen Ursachen suizidaler Ereignisse sein.

Im Übrigen wird auf die Vorbemerkung der Bundesregierung verwiesen.

4. Wie bewertet die Bundesregierung die Wirksamkeit und den patientenorientierten Nutzen der verschiedenen SSRI-Antidepressiva?

Welche Rückschlüsse zieht sie aus der 2008 veröffentlichten Metaanalyse, die – gemessen mit der 52 Punkte umfassenden Hamilton-Skala – demnach für SSRI nur 1,8 Punkte über den unter Placebo erzielten Werten erbrachte, und wie bewertet die Bundesregierung, dass das Ergebnis zwar statistisch signifikant sei, aber deutlich unter dem Grenzwert für relevante klinische Wirksamkeit bleibe (www.arznei-telegramm.de/html/2008_03/0803028_01.html)?

In Hinsicht auf die Wirksamkeit und den patientenorientierten Nutzen der verschiedenen SSRI Antidepressiva verlangen die Zulassungsbehörden als Wirksamkeitsbeleg bei Major-Depression mindestens zwei voneinander unabhängige, positive Studien mit klinisch relevantem Ausmaß der Wirkung als Basis der Nutzen-Risiko-Bewertung. Metaanalysen werden nur bei einwandfreier Methodik der eingeschlossenen Studien als zusätzliche Evidenz akzeptiert.

5. Inwiefern unterscheiden sich die einzelnen SSRI hinsichtlich Wirksamkeit/Nutzen und bei schweren Nebenwirkungen (insbesondere Suizide und Suizidalität) nach Kenntnis der Bundesregierung voneinander (bitte konkrete Daten angeben)?

Hinsichtlich der Wirksamkeit bzw. des Nutzens der SSRI untereinander wird auf die Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression (EMA/CHMP/185423/2010 Rev. 2) verwiesen: Vergleichende Studien innerhalb einer Substanzklasse werden im Rahmen der Zulassung nicht verlangt. Die Fachinformationen der SSRI geben zusätzliche Hinweise.

Im Einzelfall muss der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung aller Symptome entscheiden, welches Antidepressivum für den Patienten am besten geeignet ist.

6. Inwiefern spielt bei der Entscheidung für das Ruhen oder den Widerruf einer Zulassung das Nutzen-Risiko-Verhältnis eine Rolle, und was bedeutet das nach Ansicht der Bundesregierung angesichts der zitierten, kaum als relevant eingeschätzten Wirksamkeit von SSRI im Verhältnis zu dem bekannten Nebenwirkungsprofil?

Es wird auf die Vorbemerkung der Bundesregierung hinsichtlich des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses für alle derzeit in Verkehr befindlichen SSRI verwiesen. Gemäß § 30 Absatz 1 Satz 1 zweiter Halbsatz i. V. m. § 25 Absatz 2 Satz 1 Nummer 5 AMG ist eine Zulassung zu widerrufen, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist. Nach § 30 Absatz 1 Satz 4 AMG kann in einem solchen Fall auch das Ruhen der Zulassung befristet angeordnet werden.

7. Inwiefern und seit wann sind nach Kenntnis der Bundesregierung Warnungen vor Suiziden und Suizidalität in den Gebrauchsinformationen von SSRI-Antidepressiva enthalten, und wie und wann wurde die Ärzteschaft hierüber unterrichtet?
8. Wie wurden nach Kenntnis der Bundesregierung die Öffentlichkeit und die Ärzteschaft zeitnah nach der Entscheidung der Europäischen Kommission (C(2005) 3256 vom 19. August 2005) zum Anbringen von Warnhinweisen bezüglich des Suizidrisikos für sämtliche SSRI Antidepressiva über die potentielle Gefährdung durch diese Arzneimittel informiert?
Welche Pressemitteilungen sowie Rote-Hand-Briefe sind der Bundesregierung diesbezüglich bekannt?

Die Fragen 7 und 8 werden aufgrund des Sachzusammenhangs zusammen beantwortet.

Es wird auf die Vorbemerkung der Bundesregierung verwiesen. Ergänzend wird angemerkt: In der Fachinformation der SSRI (Abschnitt 4.4. Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen) mit Stand vom Dezember 2004 findet sich folgender Hinweis zum Suizidrisiko: „Da bei depressiven Erkrankungen das Risiko eines Suizids mit zum Krankheitsbild gehört und bis zum Eintreten einer relevanten Symptomremission fortbestehen kann, sollten Patienten besonders in der Initialphase der Therapie und bis zum Einsetzen der depressionslösenden Wirkung sorgfältig überwacht werden.“ Das BfArM hat im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und eines sich anschließenden Stufenplanverfahrens im Jahre 2005 angeordnet, dass in den Produktinformationen von SSRI ein Hinweis auf ein generell erhöhtes Suizidrisiko bei Patienten mit Depressionen aufgenommen wird. Der Hinweis geht darauf ein, dass dieses Risiko insbesondere für Jugendliche unter 18 Jahren besteht. Nach Abschluss dieses Verfahrens wurden neuere Studienergebnisse vorgelegt, die auf der Basis einer Empfehlung der PhVWP eine Erweiterung der bisherigen Hinweise auf ein erhöhtes Suizidrisiko auch für Erwachsene erforderlich machten. In einem weiteren Verfahren, das Anfang 2008 eingeleitet wurde, ging es um die Aufnahme weiterer spezifischer Hinweise, die für alle Antidepressiva Bedeutung haben. Eine Empfehlung der PhVWP im Jahre 2009 sah einheitliche Warnhinweise zum erhöhten Risiko für suizidales Verhalten bei jungen Erwachsenen vor.

In diesem Zusammenhang hat das BfArM eine Pressemitteilung der EMA (damals EMEA) zur „Außerordentliche[n] Sitzung des CHMP zu Paroxetin und anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern“ vom Dezember 2004 in deutscher Übersetzung auf seiner Webseite publiziert (www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Service/aktuelles/pressrel-ssri-2004-12-09.pdf).

Über die Stufenplanbescheide wurden regelmäßig und zeitnah die Stufenplanbeteiligten und damit auch die Arzneimittelkommissionen der Heilberufe informiert.

9. Inwiefern sollte nach Ansicht der Bundesregierung ein Arzneimittel, das keine oder eine sehr geringe therapeutische Wirkung aufweist, überhaupt zugelassen sein, wenn im Gegenzug schwerwiegende und lebensbedrohliche Nebenwirkungen bekannt sind?

Es wird auf die Vorbemerkung der Bundesregierung und die Antwort zu Frage 6 verwiesen.

10. Wurden von der Aufsichtsbehörde, dem BfArM, auch die Daten aus der internen Datenbank INDIE zu sämtlichen schweren Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Zoloft® bei der Entscheidung über die Zulassung einbezogen?

Waren diese regulärer Teil des Zulassungsantrags des Herstellers?

Wo ist dies in welcher Form dokumentiert?

Informationen aus der INDIE-Datenbank sind im Zulassungsdossier der Firma Pfizer enthalten gewesen (Teil IV, Vol. 2, Teil 3 von 3 des IRD 2) und lagen demnach dem BfArM zum Zeitpunkt der Zulassung vor.

Im Übrigen wird auf die Antwort zu Frage 3 verwiesen.

11. Ist der Bundesregierung ein Sicherheitshinweis für Fluctin® bekannt?

Aus welchem Jahr datiert dieser?

Inwiefern unterscheidet er sich nach Kenntnis der Bundesregierung von einem entsprechenden Sicherheitshinweis für Zoloft®?

Die Zulassung des Arzneimittels Fluctin® im Jahr 1990 beinhaltete auch Hinweise auf die Notwendigkeit, bestimmte Patientengruppen zu Beginn der Behandlung wegen eines möglicherweise erhöhten Suizidrisikos ärztlich zu überwachen und, wenn nötig, eine begleitende Anwendung eines beruhigenden Arzneimittels einzuleiten.

Nach den im Arzneimittelinformationssystem elektronisch zur Verfügung stehenden Informationen ist ein dem Arzneimittel Zoloft® vergleichbarer Hinweis seit Dezember 2003 in der Fachinformation enthalten: „Suizid: Da es möglicherweise, wie bei allen Antidepressiva, während der ersten Wochen der Behandlung noch nicht zu einer Besserung kommt, sollten erwachsene und pädiatrische Patienten während dieser Zeit engmaschig überwacht werden. Bei depressiven Erkrankungen gehört das Risiko eines Suizidversuchs zum Krankheitsbild und kann so lange fortbestehen, bis eine deutliche Besserung eintritt. Es gehört zur allgemeinen klinischen Erfahrung bei allen Behandlungen von Depressionen, dass das Risiko eines Suizids während der frühen Phase der Besserung zunehmen kann.“

Bezüglich der Formulierung beim Arzneimittel Zoloft® wird auf die Antwort zu den Fragen 7 und 8 verwiesen.

12. Wie wurde vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) die Frage eines Antragstellers, der den Entzug oder die Anordnung des Ruhens der Zulassung von Zoloft® beantragte, zu den rechtlichen Voraussetzungen dafür beantwortet, und falls keine Antwort darauf erfolgt sein sollte, warum nicht?

An das Bundesministerium für Gesundheit gerichtete Anliegen werden in gebotenem Maße beantwortet. Eine Rechtsberatung im Einzelfall kann dabei nicht erfolgen. Da der Antrag von den Fragestellern nicht näher konkretisiert wird, kann zu Einzelheiten des Verfahrens keine Aussage getroffen werden.

13. Warum waren nach Ansicht der Bundesregierung die Voraussetzungen für das Anordnen des Ruhens der Zulassungen für zahlreiche Generika-Präparate durch die Zulassungsbehörde BfArM im Skandal um gefälschte Studien der indischen Firma GVK-Bioscience gegeben?

Rechtfertigt vor diesem Hintergrund nach Ansicht der Bundesregierung eine fehlende Berücksichtigung des größten Teils der schwerwiegenden Nebenwirkungen (Serious Adverse Events, SAE) unter Zoloft[®] aus von Pfizer gesponserten klinischen Studien im Zulassungsgutachten und im Zulassungsantrag von Pfizer nicht ebenfalls das Anordnen des Ruhens der Zulassung oder nicht sogar deren vollständigen Entzug?

Gibt es zwischen beiden Fällen einen ausschlaggebenden Unterschied in der rechtlichen Beurteilung des Sachverhalts?

Worin liegt zwischen den beiden Fällen der ausschlaggebende Unterschied?

Im Fall der indischen Firma GVK-Bioscience wurden gefälschte Studien zum Beleg der Bioäquivalenz im Rahmen der Zulassung vorgelegt. Somit sind die gesetzlichen Vorgaben nicht erfüllt.

Zur Frage der Berücksichtigung der schwerwiegenden Nebenwirkungen (SAE) unter Zoloft[®] aus den von Pfizer gesponserten klinischen Studien im Zulassungsgutachten und dem Zulassungsantrag wird auf die Antworten zu den Fragen 3 und 10 sowie auf die Vorbemerkung der Bundesregierung verwiesen.

14. Haben nach Kenntnis der Bundesregierung neben medizinischen und juristischen Überlegungen auch politische oder ökonomische Erwägungen bei der Entscheidung über den Antrag auf Anordnung des Ruhens der Zulassung von Zoloft[®] Berücksichtigung gefunden, und wenn ja, welche?
15. Inwiefern gab es Befürchtungen der Bundesregierung, dass der Entzug der Zulassung oder das Anordnen des Ruhens für das Medikament Zoloft[®] des amerikanischen Pharmaunternehmens Pfizer ungünstige wirtschaftliche Folgen für die deutsche Wirtschaft haben könnte oder auf politischer Ebene das Verhältnis zu den USA belasten könnte?

Die Fragen 14 und 15 werden aufgrund des Sachzusammenhangs zusammen beantwortet.

Die Entscheidung über die Rücknahme, den Widerruf oder das Ruhen von Zulassungen erfolgt nach den in § 30 AMG festgelegten Voraussetzungen.

16. Wurden neben dem Zulassungsgutachten und den Periodic Safety Update Reports weitere Berichte zur Unbedenklichkeit des Arzneimittels Zoloft[®] bei der Aufsichtsbehörde vorgelegt?

Wurden hierin ebenfalls nur die Nebenwirkungen aus klinischen Studien berücksichtigt, bei denen der pharmazeutische Unternehmer oder die Prüfarzte einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung vermuteten, während der Großteil der schweren Nebenwirkungen aus klinischen Studien jedoch aussortiert und unberücksichtigt gelassen wurden?

17. Existieren nach Erkenntnissen der Bundesregierung Bewertungen zur Unbedenklichkeit und zum positiven Risiko-Nutzen-Verhältnis für das Medikament Zoloft[®], basierend auf klinischen Studien, in denen sämtliche schwere Nebenwirkungen unabhängig von der Frage der Kausalität berücksichtigt wurden?

Die Fragen 16 und 17 werden aufgrund des Sachzusammenhangs zusammen beantwortet.

Die Vorgehensweise zur Darstellung von Daten aus klinischen Prüfungen ist in der derzeit gültigen „Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)“ (vgl. insoweit Modul VII unter Punkt B.5.6.2.) beschrieben und umfasst u. a. die Darstellung von Daten unabhängig von der Kausalitätseinschätzung, die Kausalitätsbeurteilung im Einzelfall sowie die Bewertung aggregierter Daten. Der in vorgegebenen Zeitabständen einzureichende PSUR enthält ebenso diese Daten aus Quellen nach der Zulassung (vgl. insoweit GVP Modul VII unter Punkt B.5.6.3).

Grundsätzlich werden neue Erkenntnisse hinsichtlich sicherheitsrelevanter Daten zu einem zugelassenen Arzneimittel im Rahmen von Verlängerungsanträgen geprüft. Des Weiteren unterrichtet der pharmazeutische Unternehmer die Behörde im Rahmen von Änderungsanzeigen über neue (sicherheitsrelevante) Daten. Diese Daten entstammen zum einen Studien, die nach Zulassung durchgeführt wurden, zum anderen Spontanmeldungen. Auch für das Arzneimittel Zoloft[®] wurden entsprechende Änderungsanzeigen eingereicht und bewertet. Diese führten u. a. zur Aufnahme von Daten zur Fertilität im Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Doc. Ref: CMDh/PhVWP/050/2012 March 2012, Rev0), Warnhinweisen im Abschnitt 4.4 (z. B. NL/xxxx/WS/127; NL/H/1732/ II024+II025; NL/H/1732/ II028; NL/H/1732/ II030) und Aufnahme von Wechselwirkungen im Abschnitt 4.5 (z. B. NL/H/1732/II016+II017).

Umfangreiche Daten wurden auch im Rahmen der in der Antwort zu den Fragen 7 und 8 sowie der Vorbemerkung der Bundesregierung angeführten Verfahren auf europäischer Ebene bewertet.

18. Liegen der Aufsichtsbehörde BfArM auch die Daten zu sämtlichen schweren Nebenwirkungen aus der internen INDIE-Datenbank zu sämtlichen klinischen Studien zu Zoloft[®] vor, die nach dem 1. September 1993 vom Unternehmen Pfizer gesponsert wurden?

Die dem BfArM nach dem 1. September 1993 nach dem damals geltenden Recht vorgelegten Informationen wurden im Rahmen der Verlängerungen der Zulassungen bewertet.

19. Wie hoch ist nach Kenntnis der Bundesregierung das relative Suizidrisiko von Zoloft[®] im Vergleich mit Scheinpräparaten (Placebo) auf Basis sämtlicher Daten der internen INDIE-Datenbank zu klinischen Studien?

Laut Fachinformation von Zoloft[®], Abschnitt 4.8 sind Suizidgedanken/suizidales Verhalten selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$) und wurden während der Therapie bzw. kurz nach Absetzen berichtet (mit Verweis auf Abschnitt 4.4). Die in der Fachinformation aufgeführten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) entstammen Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, PTBS und sozialer Angststörung, sowie Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden. Die Angabe suizidaler UAWs in dieser Form stellt sicher, dass die Zahlen auf einem Vergleich von Sertralin zu Placebo in

kontrollierten klinischen Studien beruhen. Wie in der Antwort zu Frage 3 ausgeführt, enthält die von Pfizer geführte INDIE-Datenbank nicht nur die Datensätze aus den klinischen Studien zu Zoloft, sondern zusätzlich alle zum damaligen Zeitpunkt der Zulassung vorhandenen Datensätze aus unterschiedlichen Quellen. Allerdings wird in der INDIE-Datenbank keine Kausalitätsbewertung zwischen dem Auftreten einer UAW und der Gabe von Sertralin durchgeführt. Somit kann ein relatives Suizidrisiko-Verhältnis anhand des Auftretens von UAWs in klinischen, Placebo-kontrollierten Studien zu dem Auftreten von UAWs in der INDIE-Datenbank nicht sinnvoll angegeben werden.

20. Wie hoch war nach Kenntnis der Bundesregierung der Anteil der sonstigen schweren Nebenwirkungen (Serious Adverse Events, SAE) unter Zoloft® in sämtlichen klinischen Studien nach den Daten der internen INDIE-Datenbank nach dem 1. September 1993 (bitte nach Art und Häufigkeit auflisten)?

Die Häufigkeiten aller Nebenwirkungen inklusive der schweren Nebenwirkungen können der Fach- und Gebrauchsinformation von Zoloft® in ihrer aktuellen Fassung entnommen werden.

21. Sind der Bundesregierung Zeitungsberichte über Äußerungen des seinerzeit für die Zulassung von Fluctin® zuständigen Vorsitzenden der Zulassungskommission im Bundesgesundheitsamt bekannt, der Jahrzehnte später erklärt haben soll, dass „nach den Daten, die wir heute kennen, die Zulassung (von Fluctin®) keine gute Entscheidung war“ (siehe Süddeutsche Zeitung vom 16./17. Februar 2013)?

Der Bundesregierung ist der angeführte Zeitungsbericht bekannt.

22. Welche Fachartikel hat der heutige Präsident des BfArM, Prof. Dr. Karl Broich, nach Kenntnis der Bundesregierung zu SSRI-Antidepressiva vor und nach deren Zulassung verfasst?
23. Welche gemeinsamen Veröffentlichungen des damaligen Gutachters im Zulassungsverfahren von Sertralin (Zoloft®) und des heutigen Präsidenten der Aufsichtsbehörde, Prof. Dr. Karl Broich, sind der Bundesregierung bekannt?

Die Fragen 22 und 23 werden aufgrund des Sachzusammenhangs zusammen beantwortet.

Die Veröffentlichungen sind über entsprechende Literaturrecherchen erhältlich.

24. Sind der Bundesregierung Verstöße gegen die Geschäftsordnung der damaligen Zulassungsbehörde, also des Bundesgesundheitsamtes, bekannt, bei denen Mitglieder der Zulassungskommission während der Prüfung der Zulassung von Prozac® unzulässigerweise Kontakte zum Herstellerunternehmen unterhielten?

Unzulässige Kontakte von Mitgliedern der Zulassungskommission zum Hersteller des Arzneimittels Prozac® zum Zeitpunkt der Zulassungsprüfung sind der Bundesregierung nicht bekannt.

25. Welche Äußerungen und Veröffentlichungen des heutigen Leiters der Aufsichtsbehörde, Prof. Dr. Karl Broich, in Bezug auf die kritische Publikation von Prof. Irving Kirsch (Kirsch, I., Deacon, B. J. et al., (2008) Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med. 5(2), e45) sind der Bundesregierung bekannt, die aus seiner Zeit beim BfArM stammen?
- Welche Rückschlüsse zieht die Bundesregierung aus dessen Äußerung, „the CHMP is of the opinion that, as no public health concerns have been identified, no regulatory action is necessary on the basis of Kirsch et al.'s findings“ in dem Artikel zu der Publikation von Kirsch aus dem Jahr 2009 (K. Broich (2009), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment on efficacy of antidepressants. Eur Neuropsychopharmacol. 2009 May; 19(5):305-8), und welche Auswirkungen könnte diese Einschätzung nach Ansicht der Bundesregierung auf eine unabhängige Prüfung des Antrags auf Ruhen der Zulassung für das Medikament Zoloft® durch das BfArM haben?
26. Welche argumentative Unterstützung erhielt der heutige Leiter der Aufsichtsbehörde BfArM, Prof. Dr. Karl Broich, nach Kenntnis der Bundesregierung in dieser wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit den Äußerungen von Prof. Kirsch vom damaligen Gutachter im Zulassungsverfahren von Sertralin (Zoloft®)?
27. Welche Aufgabe hat nach Kenntnis der Bundesregierung der Präsident der Arzneimittelbehörde BfArM, Prof. Broich, heute im Rahmen der Prüfung, ob das Zulassungsverfahren des SSRI-Antidepressivums Zoloft® zu beanstanden sei?
28. Welche Möglichkeiten sieht die Bundesregierung, eine zweifelsfrei unabhängige Überprüfung der Korrektheit des Zulassungsverfahrens zu garantieren?
29. Welche Möglichkeiten sieht die Bundesregierung, die Notwendigkeit eines Entzugs oder der Anordnung des Ruhens der Zulassung von Zoloft® unzweifelhaft unabhängig prüfen zu lassen?
30. Teilt die Bundesregierung die Auffassung der Fragesteller, dass sowohl Prof. Broich als auch ein damaliges Mitglied der Zulassungskommission in Bezug auf die SSRI-Antidepressiva ein starkes gemeinsames Interesse daran haben, dass das Zulassungsverfahren von Zoloft® nicht in Kritik gerät, da beide maßgeblichen Anteil an der aktuellen Position der Aufsichtsbehörde haben und ein Ruhen oder eine Einschränkung der Zulassung eines SSRI-Antidepressivums ihren Ruf beschädigen könnten?

Die Fragen 25 bis 30 werden aufgrund des Sachzusammenhangs zusammen beantwortet.

Über die Rücknahme, den Widerruf oder das befristete Ruhen einer Zulassung wird gemäß den gesetzlichen Vorgaben entschieden.

Hierbei handelt es sich um Amtsaufgaben der zuständigen Bundesoberbehörden. Gemäß § 77a Absatz 1 Satz 1 AMG stellen die zuständigen Bundesoberbehörden im Hinblick auf die Gewährleistung von Unabhängigkeit und Transparenz sicher, dass mit der Zulassung und Überwachung befasste Bedienstete der Zulassungsbehörden oder anderer zuständiger Behörden oder von ihnen beauftragte Sachverständige keine finanziellen oder sonstigen Interessen in der pharmazeutischen Industrie haben, die ihre Neutralität beeinflussen könnten.