

MEINUNG

Und weg ist es ...

Hintergründiges zur Entscheidung der EMA, Tetrazepam-haltige Arzneimittel vom Markt zu nehmen

Von Michael A. Überall, Ute Essner und Harald G. Schweim | Am 24. Juni 2013 war es so weit: Mit einem Rote-Hand-Brief informierte die Firma Sanofi-Aventis in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die deutsche Fachöffentlichkeit über das Ruhen der Zulassung von Tetrazepam-haltigen Arzneimitteln in der gesamten EU zum 1. August 2013 [1]. Das Benzodiazepin Tetrazepam war als Muskelrelaxans für die Behandlung schmerzhafter Muskelverspannungen zugelassen. Dem auf zwei Jahre befristeten Ruhen der Zulassung eines Arzneimittels folgt erfahrungsgemäß meistens der Rückruf seiner Zulassung.

Die von der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, CMDh) empfohlene Anordnung für das Ruhen der Zulassung beruhte auf den Ergebnissen einer Sicherheits- und Verträglichkeitsbewertung Tetrazepam-haltiger Arzneimittel durch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) und dem Nachweis eines statistisch erhöhten Risikos (sehr) seltener schwerwiegender Hautreaktionen unter Tetrazepam. Die europaweite Neubewertung des nur in 13 Ländern der Europäischen Union (Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Lettland, Litauen, Luxemburg, Österreich, Polen, Rumänien, Slowakei, Spanien und Tschechien) verfügbaren Arzneistoffes wurde durchgeführt aufgrund eines Antrags der nationalen französischen Arzneimittelbehörde ANSM an die EMA vom 20. Dezember 2012, das Nutzen-Risiko-Profil des 1967 in Frankreich erstmals national zugelassenen Arzneistoffes entsprechend Artikel 107i der EU-Direktive 2001/83/EC zu überprüfen.

Nutzen-Risiko-Bewertung

Als Ergebnis dieser Nutzen-Risiko-Bewertung – die auf der Grundlage von Daten der spontanen UAW-Melderegister Frankreichs und Spaniens sowie unter Berücksichtigung der Daten des Europäischen Registers für schwerwiegende arzneimittelbedingte Hautreaktionen (RegiSCAR database) und der Meldungen der Tetrazepam-vertreibenden Arzneimittelhersteller erfolgte – kam das PRAC zu dem Schluss, dass

- a) der Einsatz Tetrazepam-haltiger Arzneimittel mit einem erhöhten Risiko für (sehr) seltene, potenziell lebensbedrohliche Hautreaktionen einhergeht und
- b) der Wirksamkeitsnachweis für die bestehenden Anwendungsempfehlungen unter Berücksichtigung aktueller Zulassungsstandards unzureichend ist,

weshalb es Tetrazepam-haltigen Arzneimitteln ein grundsätzlich negatives Nutzen-Risiko-Profil bescheinigte und den EU-Mitgliedsländern empfahl, das Ruhen der Zulassung anzuordnen.

Medizinisch-wissenschaftlich wirft dieses Verfahren zahlreiche Fragen auf – weniger bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen als bezüglich des (aus Sicht der Kommission) unzureichenden Wirksamkeitsnachweises. Auf identischer Datengrundlage wurden die verfügbaren Placebo-kontrollierten randomisierten klinischen Studien in einem Cochrane Review 2008 noch als „high quality trials“ beschrieben und die Evidenz für eine Placebo-überlegene analgetische und Muskeltonus-verändernde Wirkung als „strong“ bewertet [2]. Zudem erhielt Tetrazepam noch 2010 in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Kreuzschmerz eine Empfehlung, verbunden mit dem Hinweis, dass „Muskelrelaxanzien bei akutem und chronischem nichtspezifischem Kreuzschmerz angewendet werden können, wenn nichtmedikamentöse Maßnahmen oder die alleinige Gabe von nichtopioiden Analgetika keine Besserung bewirken“ [3].

Keine echten Alternativen vorhanden

Kritisch zu hinterfragen ist auch die seitens der Kommission gegebene Empfehlung, Apotheker sollten Patienten, die eine Tetrazepam-Verordnung vorlegen, an ihre behandelnden Ärzte verweisen, und diese sollten ihre mit Tetrazepam behandelten Patienten auf ein anderes Muskelrelaxans umstellen. Als mögliche Alternativen werden – bei insgesamt schwacher Datenlage bzgl. Wirksamkeit und Verträglichkeit – u.a. Orphenadrin und Methocarbamol genannt (für das Letztere liegt trotz einer Empfehlung in der NVL Kreuzschmerz keine nachvollziehbare Evidenz vor) [4, 5]. Da die Indikation von Tolperison auf Beschluss des PRAC vom Februar 2013 auf die symptomatische Behandlung von Spastizität nach einem Schlaganfall bei Erwachsenen eingeschränkt wurde, muss konstatiert werden, dass den Patienten als Ersatz für das zentralnervös wirksame Tetrazepam derzeit keine wirklich sinnvolle Alternative angeboten werden kann.

Die Nicht-Betroffenen haben entschieden

Wirklich bemerkenswert an dieser Neubewertung Tetrazepam-haltiger Arzneimittel sind weder die nachgewiesenen (seltenen!) unerwünschten Arzneimittelwirkungen noch die oben genannten divergierenden Interpretationen der verfügbaren Wirksamkeitsbelege für Tetrazepam-haltige Fertigarzneimittel noch die fehlenden Behandlungsalternativen, sondern bemerkenswert sind die der Empfehlung der EU-Kommission zugrunde liegenden demokratischen Mechanismen. Der Entscheidungsfindungsprozess kann geradezu als Lehrstück dienen, um vorherzusagen, was sich für national zugelassene Arzneimittel (und damit für die Hersteller, aber auch für Apotheker, Ärzte und insbesondere Patienten) in naher Zukunft alles ändern könnte bzw. ändern wird, wenn die EU so weiter macht wie bisher.

Ein Blick in die Unterlagen von PRAC und EMA [6] offenbart, dass sich sowohl der EU-Vertreter der Gesundheitsberufe als auch zehn der 13 EU-Länder, in denen Tetrazepam-haltige Arzneimittel zugelassen waren, dafür ausgesprochen haben, die betroffenen Fertigarzneimittel auch weiterhin für die Patientenversorgung verfügbar zu halten – unter entsprechenden Sicherheitsauflagen und Warnhinweisen sowie in Kenntnis der unzureichenden Alternativen. Von den übrigen 15 in der EMA vertretenen EU-Ländern sprachen sich – mit Ausnahme von Malta und Griechenland – 13 für ein Ruhen der Zulassung aus. So kam die Mehrheit der Befürworter der Marktrücknahme von 16:12 zustande.

Entschieden haben in diesem Verfahren also die Länder, in denen Tetrazepam-haltige Arzneimittel gar nicht zugelassen waren, womit die Länder, in denen der Arzneistoff verfügbar war (und die sich mehrheitlich für eine Beibehaltung der Zulassung ausgesprochen hatten), nun gezwungen wurden, Tetrazepam-haltige Arzneimittel vom Markt zu nehmen.

Ob derartige Mehrheitsentscheidungen, die in der Politik durch die Demokratie legitimiert sind, auch für die Medizin als sinnvolles Instrument der Entscheidungsfindung angesehen werden können und ob damit die erhoffte Verbesserung der Patientenversorgung wirklich realisiert wird, bleibt abzuwarten. Uns zumindest graut vor medizinischen Entscheidungen, die mit 16:12 getroffen werden, insbesondere wenn es z.B. um lebensbedrohende oder mit langfristigen körperlichen und seelischen Beeinträchtigungen einhergehende chronische Erkrankungen geht.

Mögliche Hintergründe für die Entscheidung

Unabhängig davon, wie man zu solchen Entscheidungsfindungsprozessen steht – ob man sie für rational und sinnvoll hält oder auch nicht –, ist es lohnenswert, sich mit den Prozessen zu beschäftigen, die – bei identischer Ausgangssituation bzw. Datenlage – zu so unterschiedlichen Empfehlungen seitens der beteiligten EU-Länder geführt haben.

Im Fokus des Interesses steht dabei die negative Entscheidung der 13 EU-Vertreter in der EMA, in denen Tetrazepam-haltige Arzneimittel nicht zugelassen waren. Denkbar wäre, dass die Repräsentanten der nationalen Arzneimittelbehörden dieser EU-Staaten – im Gegensatz zu den Vertretern der anderen Länder – aufgrund ihres „unvoreingenommenen Blickes“ und der dadurch bedingten Distanz zur Problematik eine „neutrale“, sowohl dem Patientenwohl als auch der Arzneimittelsicherheit geschuldete Entscheidung getroffen haben.

Dem steht jedoch die Frage entgegen, welche Konsequenzen sich für diese Länder ergeben hätten, wenn sie auf EU-Ebene einem in ihrem eigenen Land nicht verfügbaren Arzneistoff ein positives Nutzen-Risiko-Profil bescheinigt hätten? Hätten sie sich dann dafür rechtfertigen müssen, dass die Einwohner ihrer Länder bislang nicht in den Genuss dieser therapeutischen Option gekommen sind? Wenn das Fehlen der Zulassung durch Versagung entstanden ist, könnten Juristen eventuell sogar einen Rechtsanspruch auf Zulassung formulieren und mithilfe des Europäischen Gerichtshofs durchsetzen.

Insofern darf darüber spekuliert werden, ob die negativen Voten der EU-Länder, in denen Tetrazepam-haltige Fertigarzneimittel nicht verfügbar waren, einzig und allein aufgrund arzneimittelsicherheitsrelevanter Überlegungen und im Sinne des Patientenwohls getroffen wurden oder auch in der Absicht, im Entscheidungsbild konsistent zu bleiben. Bedauerlicherweise müssen wir hier im Bereich der Spekulation bleiben, da die europäischen Transparenzrichtlinien es bisher nicht ermöglichen, für nationale Altfälle den Grund für eine fehlende Zulassung zu ermitteln.

Lehrstück für die Zukunft

Durch den vorbeschriebenen Abstimmungsprozess droht unter Umständen zahlreichen national zugelassenen Arzneimitteln in absehbarer Zeit das „Aus“, denn jedes EU-Mitgliedsland kann bei der EMA eine sicherheitsbezogene Nutzen-Risiko-Bewertung eines Arzneistoffs beantragen, der bei ihm national zugelassen ist. Im Fall einer negativen Bewertung sind nur die wenigsten Hersteller von national zugelassenen Arzneimitteln in der Lage, dem Ruhen der Zulassung erfolgreich zu widersprechen, indem sie Daten vorlegen können, die den aktuell an Zulassungsstudien gestellten Anforderungen gerecht werden. Wo aber – wie im vorliegenden Fall – der Wirksamkeitsnachweis eines Arzneistoffs nach heutigem Stand unzureichend ist, da können die Sicherheit und Verträglichkeit eines betreffenden Arzneimittels gar nicht gut genug sein, um zu einer letztlich positiven Nutzen-Risiko-Bewertung zu gelangen.

Was daraus resultieren wird, ist

eine Bereinigung des Arzneimittelmarktes bzgl. nationaler Altzulassungen und das Ende einiger davon abhängiger mittelständischer pharmazeutischer Unternehmen.

Fazit

Ob diese Bereinigung angesichts der ihr zugrunde liegenden Entscheidungsfindungsprozesse zu einer patientenrelevanten Verbesserung der Arzneimittelversorgung führen wird, mag der Leser selbst beurteilen. Wir stellen fest, dass der Formalismus der EU letztlich die international tätigen Großunternehmen auf Kosten der mittelständischen Unternehmen fördert, wobei es in diesem Fall bestimmte Generikahersteller trifft. Wie in so vielen anderen Bereichen – man denke nur an Lebensmittel wie Mais- oder Apfelsorten, Backwaren oder Bier – schwindet durch den Formalismus der EU auch im Arzneimittelmarkt die Vielfalt. Ob die Patienten davon profitieren, möchten wir mit diesem Beitrag kritisch hinterfragen. |

Quellen

[1] AMK. Tetrazepam-haltige Arzneimittel: Ruhen der Zulassung ab 1. August 2013. Dtsch Apoth Ztg 2013;153(26):106.

[2] van Tulder MW, et al. Muscle relaxants for non-specific low-back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD004252.

[3] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Kreuzschmerz – Langfassung. Version 1.2.2010; www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz.

[4] Bruhn C. Alternativen zu Tetrazepam. Dtsch Apoth Ztg 2013; 153(17):24.

[5] (wes). Tetrazepam nicht mehr verfügbar. Dtsch Apoth Ztg 2013; 153(31):21.

[6] European Medicines Agency. Assessment report for tetrazepam containing medicinal products; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tetrazepam_containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500143148.pdf.

Autoren

PD Dr. med. Michael A. Überall, Institut für Neurowissenschaften, Algesiologie und Pädiatrie (IFNAP), Nürnberg

Dr. rer. nat. Ute Essner, O.Meany Consultancy, Hamburg

Prof. Dr. rer. nat. Harald G. Schweim, Universität Bonn – Drug Regulatory Affairs

DAZ 2013, Nr. 40, S. 58, 03.10.2013
