



BfArM

**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

Hinweise und Erläuterungen zur elektronischen Übermittlung von Berichten
zu UAW an das BfArM

Stand: 5.12.2007

Version 2.0



Die vorliegenden Hinweise und Erläuterungen beschränken sich auf wichtige formale und inhaltliche nicht aber technische Anforderungen zur Bereitstellung von Information in den Datenelementen, die bei der elektronischen Übermittlung von Einzelfällen in einer E2Bkonformen Datei zu berücksichtigen sind. Für inhaltliche Fragen zur Anzeigepflicht von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen bzw. SUSARs wird auf die Bestimmungen des §63b AMG und die 5. Bekanntmachung vom <Datum und Quelle wird eingesetzt> hierzu sowie auf die Vorgaben der Verordnung nach §42 AMG verwiesen.

1. Inhalte von Einzelfallberichten (ICSR/SUSAR)

Die Anforderungen an das Ausfüllen der Datenfelder sind in der Note for Guidance EMEA/H/20665/04/Final¹ detailliert beschrieben und finden auch im BfArM Anwendung. Sofern dort auf die Module EVHUMAN (EVTEST) bzw. EVCTMPROD (EVCTMTEST) verwiesen wird, ist sinntensprechend BFARM (BFARMTEST) zu verwenden. Es wird darauf hingewiesen, dass das BfArM keine getrennten Datenbanken für Berichte aus klinischen Prüfungen und für Spontanmeldungen bzw. Literaturberichte führt und die Klassifizierung eines Berichts als aus einer klinischen Prüfung stammend auf der Basis der Kodierung in den hierfür festgelegten Feldern erfolgt.

Die „business rules“ (Plausibilitätsprüfungen bzgl. der Datenfelder) der EMEA finden auch beim BfArM Anwendung. BfArM behält sich jedoch vor, weitere Plausibilitätsprüfungen zur Prüfung einer E2B-Datei vorzunehmen. Die sich daraus ergebenden Anforderungen an eine E2B-konforme Datei werden jedoch nicht von den international verabredeten Inhalten und Strukturen eines elektronischen Berichts abweichen oder im Gegensatz zu den von der EMEA aufgestellten „business rules“ stehen. Es handelt sich dabei lediglich um ergänzende Prüfungen zur Sicherstellung der Datenqualität. Im Folgenden werden für einzelne Datenfelder bzw. Abschnitte ergänzende Hinweise gegeben.

2. Informationen zum „Message Sender Identifier“ („messagesenderidentifizier“, Abschnitt M.1.5 der E2B-Spezifikation)

Der „Message Sender Identifier“ ist im Abschnitt 6.1.5 der Guideline EMEA/H/20665/04¹ beschrieben. Dieser sollte so gewählt werden, dass daraus der Einsender, z.B. der Zulassungsinhaber zu entnehmen ist. Willkürliche Zahlen- und/oder Buchstabenkombinationen (z. B. 1234 oder AB0104) ohne Aussage im vorgenannten Sinn werden nicht als hilfreich angesehen.

2.1 Informationen zum Absender eines Berichtes („Sender“, Abschnitt A.3.1 der E2BSpezifikation²)

Zur reibungslosen Abwicklung der zu einem Einzelfallbericht notwendigen Kommunikation mit dem Absender ist das vollständige Ausfüllen der Felder in diesem Abschnitt besonders wichtig. Die dort gemachten Angaben dienen dem Versand von weiterem Schriftwechsel (z.B. Mitteilung von Fallnummern). Als Absender sollte also die Stelle angegeben werden, die für die weitere Korrespondenz zu dem übermittelten ICSR oder SUSAR als Ansprechpartner dient.

2.2 Medizinische Terminologie

Zur Codierung der medizinischen Inhalte ist die MedDRA-Terminologie in ihrer jeweils aktuellen Version zu verwenden. Es wird empfohlen, dass bei einem MedDRA-Update die neue Version spätestens 30 Tage nach Freigabe eingesetzt wird. Generell werden nur die aktuelle und deren unmittelbare Vorgängerversion unterstützt. Die Übermittlung der codierten

¹ EMEA/H/20665/04/Final Note for Guidance: EUDRAVIGILANCE HUMAN VERSION 7.0; Processing of Safety Messages and individual Case Safety Reports (ICSRs) (<http://www.eudravigilance.org>)

² Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification (ICH ICSR DTD Version 2.1)

Begriffe erfolgt auf der Ebene der Lowest-Level-Terms (LLT), wobei Begriffe, die als sog. „non-current terms“ gekennzeichnet sind, vermieden werden sollen. Die Datenfelder, in denen eine Codierung der Information mit MedDRA vorzunehmen ist, sind dem „Appendix C: business rules“ der Guideline EMEA/H/20665/04 zu entnehmen. Der Erwerb einer entsprechenden Lizenz ist vom Anzeigepflichtigen eigenverantwortlich durchzuführen. Nähere Information dazu finden sich auf der homepage der MedDRAMaintenance Support and Service Organisation (MSSO, <http://www.meddramsso.com>).

2.3 Arzneimittel- und Substanzbezeichnungen, Darreichungsform

Ergänzend zu den Ausführungen der Guideline EMEA/H/20665/04 gilt für Arzneimittelbezeichnungen (Warenzeichen), dass diese so genau wie möglich, idealerweise entsprechend der zugelassenen Bezeichnung für ein Warenzeichen, angegeben werden sollen. Für jedes Warenzeichen (auch Komedikation) ist die Angabe aller arzneilich wirksamen Bestandteile im Feld „activesubstancename“ (B.4.k.2.2 der E2B-Spezifikation) anzugeben.

Dieses Feld kann für ein Warenzeichen beliebig oft wiederholt werden, so dass jeder arzneilich wirksame Bestandteil getrennt aufgeführt werden kann. Beispielsweise wird der entsprechende Abschnitt bei drei Wirkstoffen für ein Warenzeichen dreimal angelegt. Als Substanzbezeichnungen sollen die englischsprachigen INN-Bezeichnungen Verwendung finden, für Arzneimittel aus Deutschland kann alternativ die Stoffbezeichnung aus AMIS (über das DIMDI erreichbares Arzneimittelinformationssystem der Bundesoberbehörden) verwendet werden. Es wird empfohlen, die Schreibweise der englischsprachigen INN-Namen dem WHO-Drug Dictionary zu entnehmen. Das WHO-Drug Dictionary kann beim Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org>) bezogen werden.

Falls in einem Bericht anstelle von Warenzeichen lediglich Stoffbezeichnungen angegeben werden können, so sollen diese als Arzneimittelbezeichnung im Feld „medicinalproduct“ (B.4.k.2.1 der E2B-Spezifikation), bei Kombinationen hintereinander getrennt durch einen Schrägstrich („/“), angegeben werden. Die Stoffbezeichnungen sind im Feld „activesubstancename“ (B.4.k.2.2 der E2B-Spezifikation) wie im vorherigen Absatz dargestellt zu wiederholen.

Die Angabe der Darreichungsform („drugdosageform“, B.4.k.7 der E2B-Spezifikation) soll entsprechend der Vorgaben der „European Pharmacopoeia“ erfolgen.

2.4 Wissenschaftliche Bewertung

Der Anzeigepflichtige ist nach §63b Abs. 4 AMG verpflichtet, der Anzeige eine wissenschaftliche Bewertung des Falles beizufügen. Für die Kausalitätsbeurteilung sollen die Felder im Abschnitt „drugreactionrelatedness“ (B.4.k.18) verwendet werden. Weitere Inhalte der wissenschaftlichen Beurteilung sind im Feld „senderscomment“ (B.5.4) als Freitext vorzunehmen.

2.5 Behandlung von Freitextfeldern

Freie Texte sollen zur Erleichterung des internationalen Informationsaustausches in englischer Sprache in die entsprechenden Datenfelder eingefügt werden. Dies gilt insbesondere für das sog. „case narrative“, in dem die relevanten Inhalte einer Meldung in Form einer Epikrise beschrieben werden sollen (vgl. 5. Bekanntmachung zu §63b AMG vom <Datum und Quelle wird eingesetzt>).

2.6 Formale Angaben bei Meldungen aus klinischer Prüfung (SUSAR)

Für die oben dargestellte Unterscheidung von Berichten aus klinischen Prüfungen von anderen ist es notwendig, die korrekte Kodierung in den Feldern A.1.4 („reporttype“), A.2.3.3 („observstudytype“) sowie A.2 („primarysource“) gemäß den Spezifikationen der Guideline EMEA/H/20665/04, Appendix A2 und A3 vorzunehmen. Dazu gehört auch die EUDRACTnummer für die Zuordnung eines Berichts zu einer bestimmten klinischen Prüfung. Obwohl die Vorgaben des BfArM denen der EMEA entsprechen, wird wegen der besonderen Bedeutung im Hinblick auf die Zuordnung eines Berichts zum „Clinical Trial Module“ (EVCTMPROD) oder zum „Post-Marketing Module“ (EVHUMAN) auf vollständige und richtige Kodierung dieser Angaben besonders hingewiesen.

2.7 Prozessieren und Bestätigung von elektronisch zu übersendenden ICSRs/SUSARs

Für die Generierung einer den Spezifikationen der Guidelines entsprechenden Datei sind keine speziellen Programme vorgeschrieben. Somit ist der Export aus einer Datenbank ebenso zulässig wie beispielsweise der Einsatz des EVWEB-Traders, einer von der EMEA entwickelten Benutzeroberfläche zur Eingabe von Daten zu ICSRs und SUSARs, oder des VIGIBASE-Systems, eines vergleichbaren Werkzeugs, welches vom Uppsala Monitoring Centre entwickelt worden ist (<http://www.who-umc.org>), sowie jedes anderen Programms, welches die gestellten Anforderungen erfüllt.

Die Übermittlung von ICSRs sowie von SUSARs erfolgt über das zentrale EU-Gateway (ESTRI-Gateway), von dort aus werden die Informationen an das BfArM weitergeleitet. Die Kommunikation findet Anwendung wie in der Guideline EMEA/H/115735/04³ beschrieben. Der Sender ist verpflichtet, den kompletten elektronischen Versand seiner Meldung zu überwachen und im Fehlerfall entsprechend dieser Guideline in den dort vorgesehenen Fristen erneut zu melden. Die Verpflichtung zur Nachbesserung einer einmal übermittelten Meldung besteht solange, bis der Sender ein Acknowledgement mit Code 01 erhält.

Der im Abschnitt VII.3 der Note for Guidance³ für die EMEA beschriebene Übergang von der Papier-gestützten Übermittlung hin zur elektronischen Form bei der Übermittlung ans BfArM wird in vereinfachter Form vorgenommen.

Es gilt folgendes Verfahren:

1. Der Anzeigepflichtige registriert sich als ESTRI-Gateway-⁴ bzw. als EVWeb-Nutzer⁵.
2. Sobald der Anzeigepflichtige als Gateway-/EVWeb-Nutzer registriert ist, richtet er eine schriftliche Absichtserklärung entsprechend der Vorgehensweise bei der EMEA (Abschnitt VII.3, Procedural Specifications³) an das BfArM. Diese wird sich unverzüglich mit dem Anzeigepflichtigen bezüglich des weiteren Vorgehens in Verbindung setzen.
3. Während der gesamten Testphase sind die berichtspflichtigen Verdachtsfälle von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen weiterhin parallel in Papierform an das BfArM zu übermitteln.

³ EMEA/H/115735/04: Note for Guidance on the Electronic Data Interchange (EDI) of Individual Case Safety Reports (ICSRs) and Medicinal Product Reports (MPRs) in Pharmacovigilance during the Pre-and Postauthorisation Phase in the European Economic Area (EEA)

<http://www.eudravigilance.org/human/docs/Note%20for%20Guidance%20on%20EDI%20Process%20of%20ICSRs%20Final.pdf>

⁴ <http://www.eudravigilance.org/human/evGateway01.asp>

⁵ <http://www.eudravigilance.org/human/evWeb01.asp>

4. Nach Aufforderung sendet das Unternehmen wenigsten zehn Verdachtsfallmeldungen elektronisch und als Fax bzw. Brief an das BfArM, wobei die Berichtstypen wie im Annex 5 der Guideline³ beschrieben zu berücksichtigen sind.

Bei der Erstellung der XML-Datei sind folgende Werte im Feld 'Message Receiver Identifier' (M.1.6) einzutragen: Zu Testzwecken: BFARMTEST Wirkbetrieb: BFARM Als Empfängerangaben sollten für BfArM im Abschnitt 'receiver' (A.3.2) folgende Werte eingetragen werden:

A.3.2.1	receivertype	2
A.3.2.2a	receiverorganization	BFARM
A.3.2.2b	receiverdepartment	Pharmakovigilanz
A.3.2.2c	receivertitle	
A.3.2.2d	receivergivenname	
A.3.2.2e	receivermiddlename	
A.3.2.2f	receiverfamilyname	
A.3.2.3a	receiverstreetaddress	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
A.3.2.3b	receivercity	Bonn
A.3.2.3c	receiverstate	
A.3.2.3d	receiverpostcode	53175
A.3.2.3e	receivercountrycode	DE
A.3.2.3f	receivertel	(0)228 207
A.3.2.3g	receivertelextension	30
A.3.2.3h	receivertelcountrycode	49
A.3.2.3i	receiverfax	(0)228 207
A.3.2.3j	receiverfaxextension	5207
A.3.2.3k	receiverfaxcountrycode	49
A.3.2.3l	receiveremailaddress	uaw@bfarm.de

Bei erfolgreichem Verlauf der Tests teilt das BfArM in Absprache mit dem Anzeigepflichtigen diesem schriftlich den Zeitpunkt mit, ab dem die Übermittlung von Verdachtsfällen nur noch in elektronischer Form erfolgen darf.