



# Safety Measures in the New Pharmaceutical Vigilance System



**Paul-Ehrlich-Institut**  
Brigitte Keller-Stanislawski  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59  
63225 Langen  
GERMANY

 +49 6103 77-1010

 +49 6103 77-1263

[pharmacovigilance1@pei.de](mailto:pharmacovigilance1@pei.de)

<http://www.pei.de>



# Risiko Management und Pharmakovigilanz System: Bisherige Gesetzliche Grundlagen

- **EU:**

- **Artikel 8 Richtlinie 2001/83/EC:** ....*“a detailed description of the pharmacovigilance and, where appropriate, of the risk management system which the applicant will introduce.”*
- **Artikel 9 Verordnung EC 726/2004:** b) *“details of any conditions or restrictions which should be imposed on the supply or use of the medicinal product concerned, including conditions under which the medicinal product may be made available to the patients, in accordance with the criteria in Title VI of Directive 2001/83/EC”*  
c) *details of any recommended conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product”*

- **AMG:**

§ 22 Abs. 2 Nr. 5: „eine detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanz und, soweit zutreffend, des Risikomanagement-Systems, das der Antragsteller einführen wird,

# Volume 9a

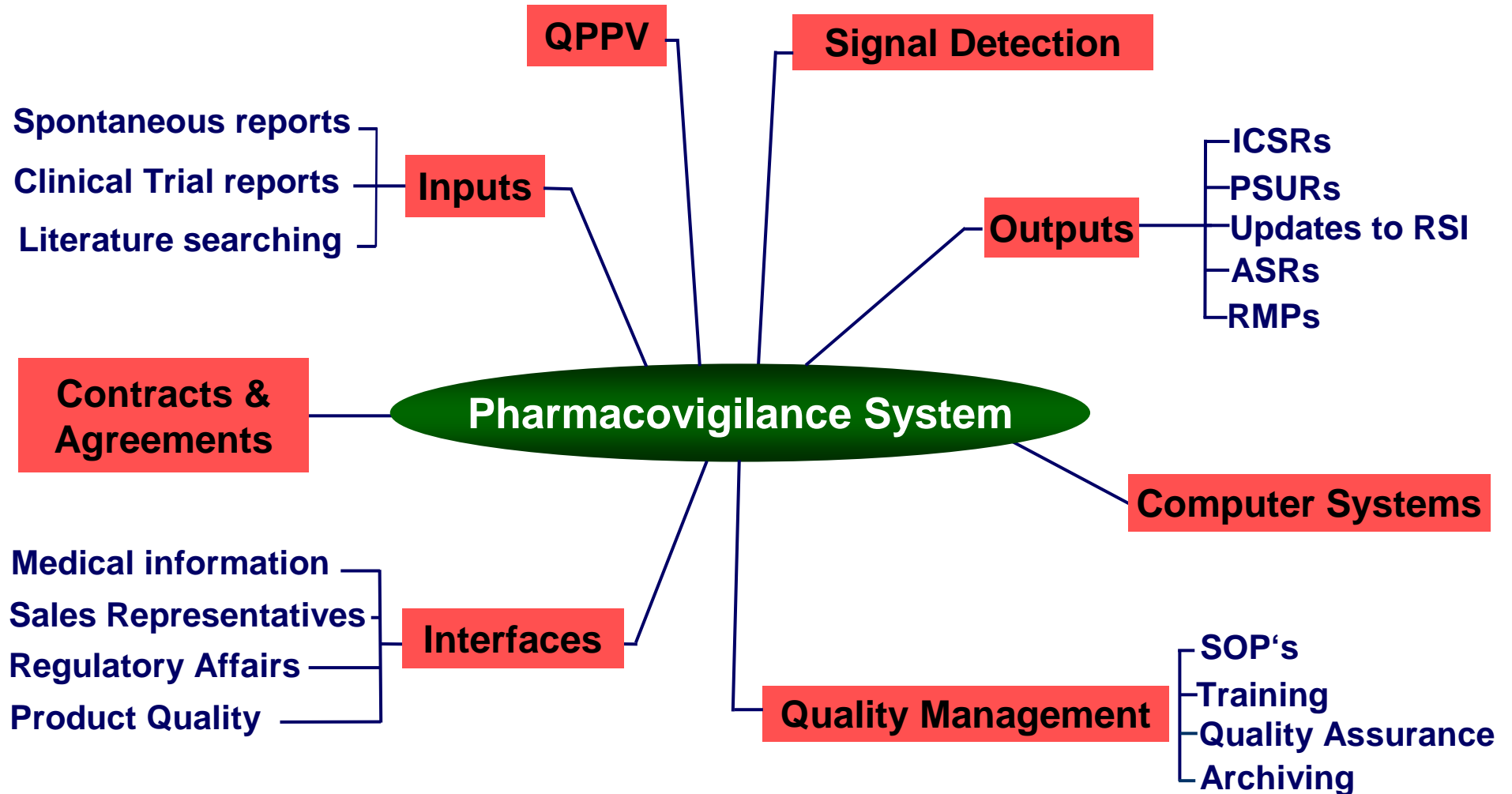
- **Introduction**
  - Legal Basis and Structure of Volume 9a
  - Legal Framework for Pharmacovigilance
  - The Roles and Responsibilities
- **Part I – Guideline for MAHs**
  - General Principles
  - **Requirements for PhV Systems, Monitoring Compliance and Pharmacovigilance Inspections**
  - **Requirements for Risk Management Systems**
  - Requirements for Expedited Reporting of Individual Case Safety Reports
  - Requirements for Reporting in Special Situations
  - Requirements for PSURs
  - Overall PhV Evaluation and Safety-Related Regulatory Action

## Vorschläge der Kommission zur Änderung der Richtlinie 2001/83 EG

- **Pharmacovigilance system: a system utilized by MAHs and by MS to fulfil the tasks and responsibilities listed in Title IX and designed to monitor the safety of authorised medicinal products and detect any change to their risk-benefit balance.**
- **Pharmacovigilance system master file: A detailed description of the pharmacovigilance system utilized by the MAH with respect to one or more authorised medicinal products.”**

# PhV System

Paul-Ehrlich-Institut  
Federal Agency for Sera and Vaccines



## Vorschlag der Kommission zur Änderung der Richtlinie 2001/83

- **Zulassungsinhaber hat ein Pharmakovigilanzsystem aufzubauen**
- **Beschreibung im Pharmakovigilance System Master File**
  - **Regelmäßige Audits**
  - **Wichtige Ergebnisse des Audits sollen im Master File notiert werden**
  - **Corrective Actions**
- **Master File ist zu jedem Zeitpunkt zur Begutachtung vorzulegen**
- **Eine Zusammenfassung des Master Files soll mit der Zulassung eingereicht werden**



**Änderung keine Typ II Variation  
Vorschlag des BfArM umgesetzt**

# Elemente des Pharmakovigilanz System Master

- **QPPV**
- **Sitzt des QPPV**
- **Erreichbarkeit**
- **Statement des QPPV**
- **Angabe des Ortes, wo der PhV System Master File einsehbar ist**
- **Referenz zum RMS**

# Risiko Management System

- **Definition des Risiko Management Systems wie Vol. 9a:**
  - A set of pharmacovigilance activities and interventions designed to identify, characterise, prevent or minimise risks relating to a medicinal product, including the assessment of the effectiveness of those interventions.
- **RMP ist Teil der Zulassung**
  - Genehmigungsverfahren PASS mit Festlegung des zeitlichen Ablaufs
- **Kann bei Risiken, die das Nutzen Risiko Verhältnis eines Arzneimittels beeinflussen können, von NCA angefordert werden**
  - Schriftliche begründete Forderung
  - Auf Antrag (30 Tage) erhält der MAH Gelegenheit zur Stellungnahme, Zeit ist festzulegen
  - Entscheidung der NCA, gegebenenfalls Änderung der Zulassung
- **The risk management system ....shall be proportionate to the identified risks and the potential risks of the medicinal product...**



# Warum Pharmakovigilanz Planung?

- **Klinische Studien Phase I-III sind zumeist in Hinblick auf Wirksamkeit, nicht aber in Hinblick auf Sicherheit gepowert.**
- **Fehlende Falldefinition hinsichtlich UAW**
- **Seltene Nebenwirkungen werden nicht zuverlässig in Phase I-III Studien detektiert.**
- **Das Studienkollektiv ist ausgesucht, Subgruppen mit Risikofaktoren für UAW werden zumeist ausgeschlossen.**
- **Interaktionsstudien sind höchstens eingeschränkt zum Zeitpunkt der Zulassung verfügbar.**
- **Die Dauer der Studien ist zumeist zu kurz, um verzögerte UAWs (Langzeiteffekte) zu erkennen.**
- **“Head-to-head” Vergleiche der Sicherheit von Arzneimitteln mit gleicher Indikation verschiedener Hersteller sind häufig nicht vorhanden, oder eingeschränkt vorhanden.**

## Wann ist ein RMP notwendig?

- **Neuzulassung (Neue Substanzen, Biosimilars, Generika falls zusätzliche Risiko-Minimierungsaktivitäten beim Originator)**
- **Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)**
- **Signifikante Änderungen der Zulassung**
  - **Neue Arzneiform**
  - **Neue Art der Anwendung**
  - **Signifikante Änderung in der Indikation, Patientenpopulation (z.B. neue Kinderindikation)**
- **Auf Anfrage der Zulassungsbehörde**
- **Auf Initiative des MAH**
- **Überarbeitung eines EU-RMP**

# Risiko Management Pläne

*früher*

**Sammeln und analysieren von Daten**

*heute*

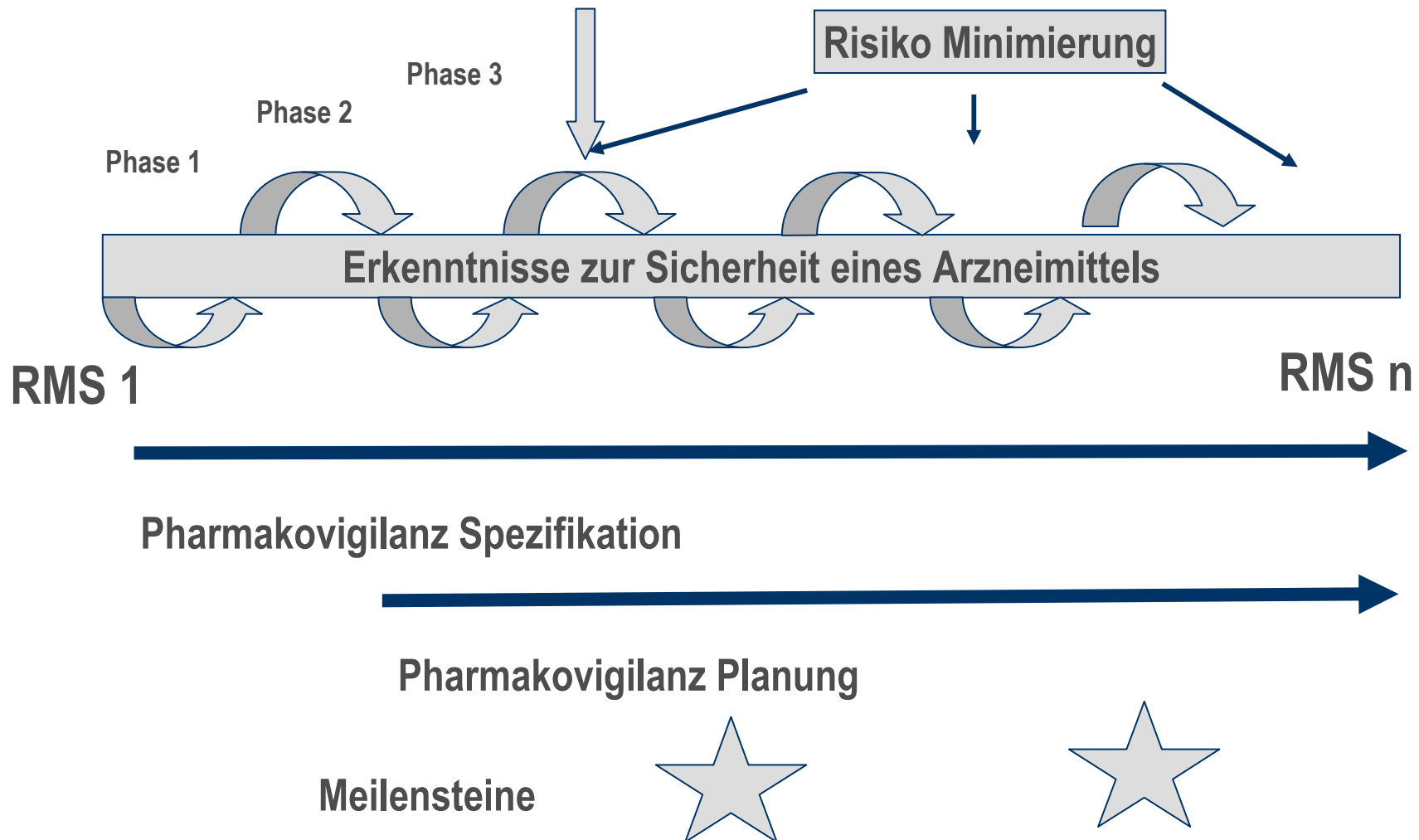
**Pro-aktiver Prozess  
Evidenzbasierte Daten**

# Der Lebenszyklus eines Arzneimittels

**Vor Zulassung**

**Zulassung**

**Nach Zulassung**





Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit

