

# 12th DGRA Annual Congress

## Pharmacovigilance - PharmaPackage Introduction and general overview

**Professor  
Dr. Barbara Sickmüller**

**Bundesverband der  
Pharmazeutischen Industrie (BPI)  
15. / 16. Juni 2010  
Bonn**

# Pharmaceutical Package der Europäischen Kommission – Übersicht

- Aktualisiertes „Pharmapaket“ der EU-Kommission
  - Vorlage durch Günter Verheugen, ehemaliger Vizepräsident der EU-Kommission und Kommissar für Unternehmen
    - Anmerkung: Arzneimittel sind nun dem Generaldirektorat Gesundheit (DG Sanco) zugeordnet
- Änderungen in folgenden Bereichen
  - Pharmakovigilanz
  - Vorbeugung von Arzneimittelfälschungen durch Aufbringung von Sicherheitssiegel und definierten Codes
  - Möglichkeit für Pharmafirmen zukünftig Patienten über verschreibungspflichtige Arzneimittel informieren zu können



KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN

Brüssel, den 10.12.2008  
KOM(2008) 664 endgültig

2008/0257 (COD)

Vorschlag für eine

**VERORDNUNG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES**

**zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Festlegung von  
Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und  
Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur  
hinsichtlich der Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln**

{SEK(2008) 2670}

{SEK(2008) 2671}



KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN

Brüssel, den 10.12.2008  
KOM(2008) 665 endgültig

2008/0260 (COD)

Vorschlag für eine

**RICHTLINIE DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES**

**zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für  
Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz**

{SEK(2008) 2670}

{SEK(2008) 2671}

## Neues „Committee“ bei der EMA

- Neues „Committee“ bei European Medicines Agency (EMA), statt PV-WP
- Pharmacovigilance Risk Assessment (Advisory ) Committee
  - Pharmacovigilance Risk Assessment Advisory Committee (PRAAC)
  - **Neu:** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)
- Intensive Diskussionen über Zusammensetzung

## PRAC – Vorschläge der Ratsarbeitsgruppe

- That committee should be composed of **members appointed by Member States** with competence in the safety of medicines
  - including the detection, assessment, minimisation and communication of risk, and the design of post-authorisation safety studies and PV audit
- **and independent scientific experts and organisation representatives appointed by the Commission**
- PRAC should give EU-wide recommendations as part of any post-authorisation assessment based on pharmacovigilance data related to medicinal products
  - CP, MRP, DCP, purely national products

## Neue Aufgaben der Koordinierungsgruppe – CMD(h) (1)

- Koordinierungsgruppe für MRP / DCP: CMD(h)
  - in Zukunft auch zuständig für Prüfung aller Fragen im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz von Arzneimitteln, die von den Mitgliedstaaten zugelassen worden sind
  - bei der Ausführung ihrer Pharmakovigilanz-Aufgaben wird die Koordinierungsgruppe vom PRAC unterstützt

# Neue Aufgaben der Koordinierungsgruppe – CMD(h) (2)

- Bewertung von PSURs
  - sowie PSUR-Fristen / Termine
- Beschlussfassung über
  - Maßnahmen nach PSUR-Auswertung durch PRAC (107g)
  - Referrals nach Vorschlag des PRAC (107I)
  - RMP, Post-Authorisation-Safety Studies (PASS), Non-Interventional –Safety-Studies (NISS) nach Vorschlag PRAC (107r)
- Hinsichtlich Änderung, Ruhen, Widerruf der Zulassung
- bei Konsens in CMD(h) direkt an MSs zur Umsetzung
  - ansonsten Arbitration-Verfahren nach Art. 33 und 34
- **Problem: für MAH keine Anhörung zu den vorgesehenen Maßnahmen**
  - **Widerspruchsverfahren auf der Ebene der Mitgliedstaaten?**



## Geänderte Definition unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) - Richtlinie 2001/83/EG

- Neu: Nebenwirkung
  - **Eine Reaktion auf das Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist und**
- Neu: Vermutete Nebenwirkung:
  - **Eine Nebenwirkung, bei der ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden kann**
- Bisher: Nebenwirkung
  - „.... und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Wiederherstellung, Korrektur oder Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden.“
  - Somit sind auch Nebenwirkungen bei nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch einbezogen
    - Auch Meldungen über Medikationsfehler sowie Missbrauch
    - Parlament: „reporting on a no blame basis“

## Vorschläge der Ratsarbeitsgruppe

- Adverse reaction:
  - “A response to a medicinal product which is noxious and unintended.”
- point 14 is deleted
- ~~“(14) Suspected adverse reaction: An adverse reaction in respect of which a causal relationship between the event and the medicinal product cannot be excluded.”~~

# Definition von unerwünschten Arzneimittelwirkungen - Stellungnahme der Pharmazeutischen Industrie

- Beibehaltung der geltenden, international harmonisierten Definition eines Verdachtsfalls einer unerwünschten Arzneimittelwirkung, in der ein **Bezug zum bestimmungsgemäßen Gebrauch** hergestellt wird
- Kein Event-Reporting
- Meldung von Medikationsfehlern sowie Missbrauch können auch gefordert werden ohne die Definition von UAW zu ändern!

## Neue Anforderungen an die Meldung von Nebenwirkungen – Spontanmeldungen (ICSR)

- Ausweitung der Meldepflichten für
  - **alle** schwerwiegenden Fälle (EU und weltweit) und
  - **alle** nicht-schwerwiegenden aus EU (und weltweit: Ratsarbeitsgruppe)
- auch Nebenwirkungsmeldungen, die durch Patienten gemeldet werden, sind meldepflichtige Fälle
  - Parlament: Vereinfachung der Meldung durch Patienten wird gefordert

# Meldung von Nebenwirkungen – Spontanmeldungen (ICSR) Kritikpunkte der Industrie

- Aussortieren von Doppel- und Mehrfachmeldungen weiterhin großes Problem für Behörden und Industrie
- Ungeprüfte Meldungen von Patienten sind häufig nicht aussagekräftig
- Nicht – schwerwiegende Fälle erzeugen viele Daten
  - Dies führt zunehmend dazu, dass „die Nadel im Heuhaufen“, nämlich kritische Fälle nicht mehr gefunden werden

## Spontanmeldungen (ICSR): Fristen für Meldeverpflichtungen

- **Schwerwiegende Nebenwirkungen**
  - EU und Nicht EU: 15 Tage
- **nicht schwerwiegende Nebenwirkungen**
  - EU (und Nicht EU): 90 Tage
- **Vereinheitlichung und weitergehende Anforderungen**
  - Somit: erhöhtes Fallaufkommen und erhöhte Arbeitsbelastung bei Industrie und Behörde

# Literaturfälle

- Monitoring der Literaturfälle durch die EMA, einschließlich der Eingabe in die Datenbank
  - Ausgewählte Literatur bei definierten Wirkstoffen
  - Monitoring anderer Literatur durch MAH
  - Entwicklung einer detaillierten Guideline
- Kritikpunkte
  - Stellt zwar Teilentlastung dar
  - es muss aber weiterhin alle andere Literatur parallel überprüft werden

## Stärkung der Eudravigilance Database

- Zentrale Meldeverpflichtung an Eudravigilance Database
  - Zugriffs- und Recherchemöglichkeiten für alle MSs
  - Eingeschränkter Zugriff für MAH, Fachkreise und Öffentlichkeit ist vorgesehen
    - auch auf Meldungen, die nationalen Behörden direkt zugehen und an Eudravigilance gemeldet wurden



## Stärkung der Eudravigilance Database – Anmerkungen der Industrie

- Zentrale Meldung sinnvoll
  - da elektronische Meldung weiter harmonisiert und vereinfacht wird
  - Aber essentiell, dass nationale Behörden den nötigen Zugriff auf die Daten haben,
  - ist derzeit nicht hinreichend gegeben
  - Ratsarbeitsgruppe: parallele elektronische Meldung an nationale Behörden

## EU-Referrals – Neues Verfahren (1)

- Mitgliedstaat leitet vorgesehene Verfahren ein, indem er in jedem der folgenden Fälle die anderen Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission informiert
  - Vorgesehener Widerruf oder Aussetzung der Zulassung,
  - Vorgesehene Ablehnung einer Zulassungsverlängerung
  - Vorgesehene Änderung der Zulassung
    - Aufnahme neuer Gegenanzeigen, Verringerung der Dosierung, Einschränkung der Indikation
  - Mitteilung der VertriebsEinstellung durch pU aus Sicherheitsgründen
  - Befunde aus PhV-Inspektionen
  - Antragsrecht: Mitgliedstaat und nicht Zulassungsinhaber / EU-Kommission!
- Artikel 31: Streichung des Bezugs zur Pharmakovigilanz

## EU-Referrals – Neues Verfahren (2)

- **Koordination/Durchführung: PRAC**
- **öffentliche Anhörung**
  - in Ausnahmefällen nicht öffentlich
    - bei vertraulichen Daten
  - Vorbereitung der Entscheidung
- **Entscheidung durch CHMP / EU-Kommission (verbindlich)**
  - Wenn eine zentrale Zulassung in der Gruppe der betroffenen Produkte
- **CMD(h)**
  - bei einstimmigem Votum Umsetzung durch die Mitgliedstaaten
  - keine Einspruchsmöglichkeit (appeal) zu vorgesehenen Maßnahmen auf CMD(h) - Ebene

## Bewertung / Entscheidungen werden zunehmend auf EMA-Ebene angesiedelt

- Kritikpunkte

- Durch die Zentralisierung und Beschleunigung auf EU-Ebene haben insbesondere mittelständische Unternehmen Probleme adäquat angehört zu werden
- Erfahrungen aus laufenden EU-Verfahren machen deutlich, dass z. T. Eingaben von kleineren Firmen nicht hinreichend in Bewertungen einbezogen werden
- Regelung erforderlich, dass Bewertungen / Entscheidungen der EMA einer verwaltungsrechtlichen Überprüfung zugeführt werden können
  - Vereinfachung für Industrie und Behörde
- Derzeit nur nach der Entscheidung durch Europäischen Gerichtshof erster Instanz bzw. EuGH möglich

- Vorschlag

- Einrichtung einer Widerspruchskammer bei der EMA
  - Ist z. B. auch bei der Chemikalienagentur ECHA eingerichtet

## PV – Verantwortlichkeiten des Zulassungsinhabers

- Reduzierung der Anforderungen an die Darstellung des Pharmakovigilanzsystems im Zulassungsantrag
  - Darstellung der **Kernelemente** im Zulassungsantrag, mit Angabe der Qualified Person for Pharmacovigilance (einschließlich Adresse)
  - Ausführliche Darstellung in
    - „Pharmacovigilance System File“
    - muss bei der Firma vorhanden sein und ist auf Anfrage innerhalb von 7 Tagen zur Verfügung zu stellen (Art. 23 RL 2001/83/EG)
- **Kritikpunkte**
  - Vorschlag eines PV-Master Files ist sehr zu begrüßen: beruht auf Vorschlag, der von D eingebracht wurde
  - Angabe der persönlichen Daten der Qualified Person for PV sollte aber außerhalb des Zulassungsantrages erfolgen, da Änderungen der Person Änderungen in allen Zulassungen nach sich ziehen!!!
    - Erleichterungen durch die Änderung der Variations-VO



## Neue Anforderungen an PSUR

- Komplexes Geflecht aus zahlreichen Ausnahmen und Regeln
  - 7 Artikel und 6 Seiten Gesetzestext
  - Differenzierung zwischen Produktgruppen mit CAP / ohne CAP
  - Aussagen z. T. unklar
  - mit Übergangsregelungen

# PSUR-Regelungen: Forderungen der Industrie

- Forderung nach übersichtlichen und einheitlichen Regelungen
  - Forderung der Anknüpfung der Ausnahme von der PSUR-Pflicht an das Konzept der allgemeinen medizinischen Verwendung eines Arzneistoffs (WEU) und nicht an den Typ des Zulassungsantrags
  - Einbeziehung der nach Artikel 16 der Richtlinie 2001/83/EG **zugelassenen** Arzneimittel in die Ausnahme von der PSUR-Pflicht (zugelassene homöopathische Arzneimittel)

## Anordnung von Maßnahmen

- **Rechtsgrundlagen zur Anordnung und Genehmigung von**
  - Risikomanagement-Plänen (RMP)
  - Post Authorisation Safety Studies (PASS) und
  - Non-Interventional Safety Studies (NISS)
- **durch die zuständigen MS**
  - bei Neuzulassungen (Art. 21a) und
  - nach der Zulassung (Art. 22a, 22b)
- **Vorlage und Veröffentlichung der Ergebnisse**
- **Adäquate Beteiligung der Industrie erforderlich**
  - Widerspruchsrecht, Klage gegen Auflagen



## Risikomanagement-System

- **Definition Risikomanagement-System**
  - Eine Reihe von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten und Maßnahmen, durch die Risiken im Zusammenhang mit Arzneimitteln ermittelt, beschrieben, vermieden oder minimiert werden sollen;
  - dazu gehört auch die Bewertung der Wirksamkeit derartiger Maßnahmen.
- Zulassungsantrag enthält detaillierte Beschreibung des Risikomanagement-Systems, das der Antragsteller für das betreffende Arzneimittel einführen wird
- **„Risikomanagement-System muss in angemessenem Verhältnis zu den ermittelten und den potenziellen Risiken des Arzneimittels und dem Bedarf an Daten über die Unbedenklichkeit nach der Zulassung stehen“**

## Neue Definition – Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung – PASS

- „(15) Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung: Jede Studie zu einem zugelassenen Arzneimittel, die durchgeführt wird, um eine Gesundheitsgefahr zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen oder die Effizienz von Risikomanagement-Maßnahmen zu messen.“
- **Können interventionell oder nicht-interventionell durchgeführt werden**

# „Key Safety Information“

Einfügung in Art. 11 (SPC), Nr. 3a und Art. 59 Abs. 1 (GI)

## SPC und GI

- „Zusammenfassung der für eine sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels wesentlichen Informationen.“

## GI

- „Die Informationen ..... sind in einem schwarz umrandeten Kasten anzugeben.“

## Diskussionsstand

- Ablehnung durch Ratsarbeitsgruppe
- Parlament
  - Regelung soll ersetzt werden durch Auftrag an die EU-Kommission innerhalb von 12 Monaten nach Publikation im Amtsblatt
  - einen Bericht zu erstellen, für eine bessere Gestaltung von SmPC und Packungsbeilage

## Bewertung der Industrie

- Vorschläge zur Einführung einer Zusammenfassung wichtiger Inhalte in SmPC und Packungsbeilage an deren Anfang in einem abgesetzten Kasten werden abgelehnt
- Leser wird „verleitet“ nur die Zusammenfassung zu lesen und die übrigen Informationen der GI nicht zur Kenntnis zu nehmen
- Problem der Definition von „key safety information“
  - Unterschiedliche Bewertungen der Mitgliedstaaten in Zulassungsverfahren wahrscheinlich
  - Endlose Diskussionen sind zu erwarten
  - Verzögerung von Zulassungen zu erwarten

## Packungsbeilage

### Artikel 59 Absatz 1 RL 2001/83/EG

„Die Informationen gemäß Unterabsatz 1 Buchstabe aa) sind in einem schwarz umrandeten Kasten anzugeben. Neue oder geänderte Informationen müssen ein Jahr lang durch Fettdruck **\*\*** hervorgehoben werden, und ihnen müssen das Symbol \* und der Hinweis „Neue Information“ vorangehen.“

- Vorgesehene Kennzeichnung wird von der Industrie abgelehnt
- ist für die Patienten unübersichtlich und
- würde zu Vielzahl von kostenintensiven Änderungen und auch Druckproblemen führen
- Arzneimittel haben lange Laufzeiten (z. T. bis 5 Jahre) und Patienten können unterschiedlich alte Packungen erhalten, das führt eher zur Verwirrung
- Änderungsgeschichte kann besser in den durch MSs einzurichtenden Datenbanken erfolgen.
- Auch diese Regelung scheint nicht zu kommen!

## Humanarzneimittel mit „intensiver Überwachung“ – Packungsbeilage / SmPC / äußere Umhüllung

- Bei Arzneimitteln, die sich auf der Liste gemäß Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 befinden
  - hinsichtlich intensiver Überwachung
  - Angabe eines zusätzliche Hinweises auf die intensive Überwachung
- Hinweis auf die Meldung aller vermuteten Nebenwirkungen
  - Angabe von Name und Internetadresse der zuständigen nationalen Behörde
  - Änderungsvorschlag des Parlaments: Meldung auch an Arzt, Apotheker, andere Fachkreise
- Parlament: Aufbringung eines zusätzlichen Symbols
  - Auch auf der äußeren Umhüllung
  - Symbol muss noch definiert werden durch die EU-Kommission
    - nicht schwarzes Dreiecksymbol („black triangle“), da z. T. in MSs für giftige Substanzen verwendet

## Bewertung der Industrie

- Mit dieser Regelung ist zu erwarten, dass praktisch alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eine Kennzeichnung erhalten
- Wert für die Patientensicherheit ?
- Daten aus UK zu Erfahrungen mit dieser Regelung (schwarzes Dreieckssymbol) aus UK?

# Transparenz und Kommunikation

- Verbesserung der Kommunikation über Sicherheitsthemen durch Einrichtung des „European (Safety) Web-Portal“ Art. 26 der VO(EG) Nr. 726/2004
  - Listung aller Informationen zur PV
  - Mitteilung von Sicherheitsproblemen
  - Liste von Arzneimitteln unter „intensive Monitoring“
  - keine Liste der QPPV-Kontaktdaten (wie im Vorläuferentwurf)
- MSs führen nationales Webportal für Arzneimittelsicherheit Artikel 106 RL 2001/83
  - Risikomanagement-Systeme für Arzneimittel (Nat./DCP/MRP)
  - Liste der Arzneimittel mit intensiver Überwachung
    - nach Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004
  - Informationen zu PASS
  - Entscheidungen und Empfehlungen zu Referrals
  - Web-Formulare für die Meldung vermuteter Nebenwirkungen durch Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten
  - Verlinkung mit dem europäischen Webportal



## Neue Themen: Humanarzneimittel - Auswirkungen auf die Umwelt

- Europäisches Parlament:
  - Innerhalb von einem Jahr nach Publikation im Amtsblatt
  - Erstellung eines Reports der Auswirkungen von Humanarzneimitteln auf die Umwelt
  - Einbeziehung in die „Nutzen-Risiko-Bewertung“?
  - Ggfs. Vorschlag für eine Änderung der Bestimmungen

## Neue Themen: Nachträgliche Auflagen für ergänzende Wirksamkeitsstudien

- Auflagenbefugnis für Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung
  - Statt PASS
  - „Post – authorisation safety **and efficacy** study
- „Justification”
  - At the moment, most drugs are subject to some kind of PASS as an extra safety precaution. However, although safety monitoring happens throughout the life of a drug, efficacy is only checked once, at the time of authorisation. There should be the possibility to monitor drug efficacy post-authorisation as well - in real world populations and real-life conditions - in particular for drugs which were authorised a long time ago, before the reform of the clinical trials legislation.”
- Wie soll das funktionieren bei einer Vielzahl von Generikaanbietern? Kosten?
- Richtlinie zur klinischen Prüfung regelt Zulassungsstudien und eben keine Studien in “Real world populations”

## Erleichterungen für Arzneimittel zur direkten Anwendung der Fachkreise – Ergänzender Vorschlag der Ratsarbeitsgruppe

- **Competent authorities may,**
  - subject to measures they consider necessary to safeguard human health,
  - grant an exemption to the obligation that certain particulars should appear on the labelling and in the package leaflet
  - ~~and that the leaflet must be in the official language or languages of the Member State in which the product is placed on the market.~~
- **They may also grant for a full or partial exemption to the obligation that the labelling and the package leaflet must be in the official language or languages of the Member State in which the product is placed on the market.**

## Weiterer Ablauf des Gesetzgebungsverfahrens

- **Informelles Vermittlungsverfahren zwischen Kommission, Europäischem Parlament und Rat**
  - mit Einigung auf gemeinsame Inhalte im Vorfeld zur Plenarabstimmung des Europäischen Parlaments
  - 2. Lesung und Abstimmung im Europäischen Parlament wären nicht mehr erforderlich
  - Sollte eine 2. Lesung notwendig werden, würde sich die Verabschiedung um mindestens sechs Monate verzögern
- **Sommer 2010**
  - Verabschiedung und Veröffentlichung im Amtsblatt der EU
- **Weitere 18 Monate**
  - Mitgliedstaaten müssen Pharmapaket national umgesetzt haben
- **Ende 2011 / Anfang 2012**
  - entsprechende AMG-Novelle zur Umsetzung des EG-Pharmapakets
  - (ggfs. 6monatige Verschiebung)



Besten Dank für die Aufmerksamkeit!  
Fragen?

[bsickmueller@bpi.de](mailto:bsickmueller@bpi.de)