Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

PASS, PAES und RMP
Nationale Umsetzung

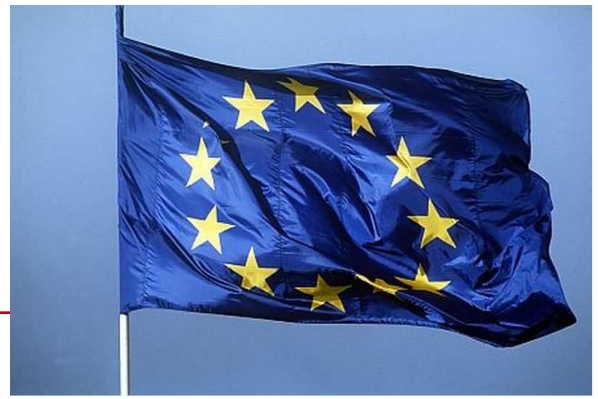
Brigitte Keller-Stanislawski

Jan Farzan

Paul-Ehrlich-Institut

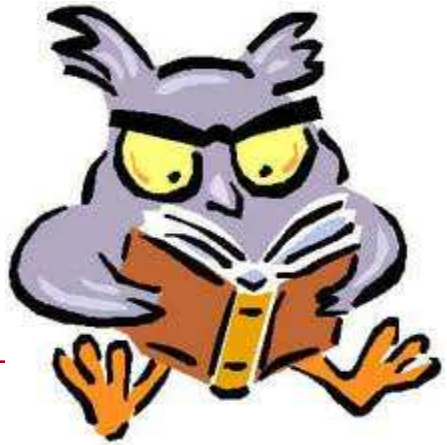
Vorgaben

- Verordnung 726/2004 EG
- Richtlinie 2001/83 EG
- AMG Novelle (Entwurf)
- ‚Good Pharmacovigilance Practise (GVP)‘
  - Modul VIII
  - Modul V



Neue Begriffsbestimmungen

- **Risikomanagement-System**: Maßnahmen, durch die AM-Risiken ermittelt, beschrieben, vermieden oder minimiert werden sollen.
  - für jeweiliges AM
  - RM-Plan: detaillierte Beschreibung des RM-Systems
- **Unbedenklichkeitsstudie:** jede Studie zu einem zugelassenen Arzneimittel, die durchgeführt wird, um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen oder die Effizienz von RM-Maßnahmen zu messen
  - Klinische Prüfung (Def. § 4 (23) AMG)
  - Nichtinterventionelle Studie (Def. § 4 (23) AMG)



Neue Auflagenbefugnis § 28 AMG bei Erteilung und nach der Zulassung

- RMS / Maßnahmen des RMS
- Unbedenklichkeitsstudie
- Wirksamkeitsstudie
- BOB **kann** (RL 2001/83 EG „muss“) Art, Umfang und Zeitrahmen der PASS, PAES und die Prüfungen und Tätigkeiten, Maßnahmen des RMS bestimmen
- Auflagen nach § 28 sind im RMS aufzunehmen
- BOB unterrichtet die EMA
- Gilt auch für § 4b und § 21a Arzneimittel

Neue Auflagenbefugnis nach der Zulassung

- **Art. 22 a RL 2001/83 EG**: „ Anhörungsverfahren“ bei Auflagen nach der Zulassung
  - auf Antrag des MAH (30 d)
  - Frist zur Stellungnahme wird festgelegt

Voraussetzungen für nicht-interventionelle PASS

- PASS sind **unzulässig**, wenn
  - AM-Anwendung gefördert werden soll,
  - Ärztevergütung zu hoch,
  - Anreiz für Verschreibung bestimmter AM entsteht
- Anzeige KBV + Spitzenverband der Krankenkassen
- Auf eigene Veranlassung durchgeführte nicht-interventionelle PASS
  - Anzeigepflicht
  - BOB kann Protokoll und Fortschrittsberichte anfordern
  - Übermittlung des Abschlussberichtes innerhalb 1Jahres nach Abschluss der Datenerfassung

Genehmigung angeordneter nicht-interventioneller PASS

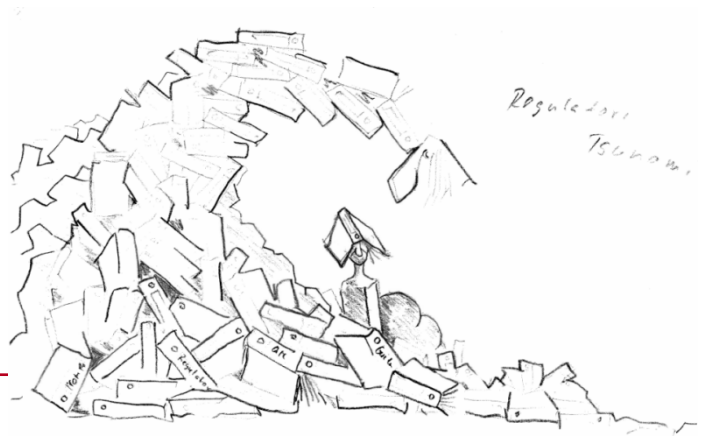
- MAH hat Prüfprotokoll
  - **BOB** vorzulegen, wenn Prüfung nur im **Inland**
  - (RL: Anordnung + Durchführung in 1 MS)
  - **PRAC** vorzulegen, wenn Prüfung in **mehreren MS**
- Prüfung muss in 60 Tagen von BOB/PRAC **genehmigt** werden.
- Genehmigung ist zu **versagen**, wenn
  - die **Anwendung** des AM **gefördert** werden soll,
  - **Ziele nicht erreicht** werden können oder
  - eine **klinische Prüfung** vorliegt
- § 63f und § 63g gelten für Prüfungen, die nach Inkrafttreten der Novelle begonnen wurden (§ 146 Abs. 8)

Vorgehensweise im PEI

- Zentrale Registrierung in S5 Datenbank (Referat Klinische Prüfung)
- PASS
  - Koordination durch S5
  - Bearbeitung (Auflage, Genehmigung) durch Arzneimittelsicherheit (S1, S2)
  - Information FG, CHMP Mietglied/ CMD(h) Vertreter
- PAES
  - FGs im PEI

Genehmigung angeordneter nicht-interventioneller Studien (II)

- Beginn der Studie nach Genehmigung
  - RL: Protokoll MSs vorlegen, in denen PASS durchgeführt wird
- Abschlussbericht + Kurzdarstellung innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Datenerfassung in elektronischer Form
    - BOB/PRAC kann auf Abschlussbericht verzichteten
- Genehmigung auch von wesentlichen Änderungen (Amentments)
  - Beispiele für wesentliche Änderungen GVP Module
  - Umsetzung erst nach Genehmigung
- Maßnahmen bei Risiko/ Nutzen Änderung



GVP Module VIII

- PASS gemäß ENCePP Code of Conduct, ISPE GPP, 2007
- Format und Inhalt des Protokolls in GVP VIII Guideline
- UAW Meldeverfahren
  - im Protokoll festzulegen
  - GVP Modul VI
- Zeitpunkt für Fortschrittsberichte mit BOB/ PRAC vereinbaren
- Vorab Mitteilung über Publikation

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Studienregister der EMA

- Nicht-interventionelle Studien sollen im entsprechenden Studienregister der EMA veröffentlicht werden
  - Vor Beginn der Studie: Titel, Abstract
  - Nach Beendigung der Studie: Zusammenfassung der Ergebnisse
- Veröffentlichung im Studienregister auch für Studien aus eigener Veranlassung

GVP Module VIII (2)

- Nicht-intervntionelle PASS versus interventionelle PASS
  - Verschreibung entsprechend des Labels
  - Die Zuordnung eines Pat. zu einem Arzneimittel nicht prospektiv geplant
  - Keine diagnostischen und Überwachungsmaßnahmen, die nicht der üblichen med. Praxis entsprechen

→ **Interviews, Fragebögen, Blutabnahme möglich**

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

RMP - Pflichten des MAH

§ 63b Abs. 2 Nr. 4-6, § 29 Abs. 1a und 1f

- **RM-System** für jedes AM zu betreiben,
  - gilt für Zulassungsanträge nach Inkrafttreten der Novelle (§ 146 Abs. 5)
  - oder für das eine Auflage erteilt worden ist,
  - Bisher: nur „gegebenfallls“
- Ergebnisse von **Risikominimierungsmaßnahm**

  überwachen
- RM-Systems **aktualisieren**
- **Mitteilung** bei Risiko/Nutzen Änderung

Maßnahmen der BOB

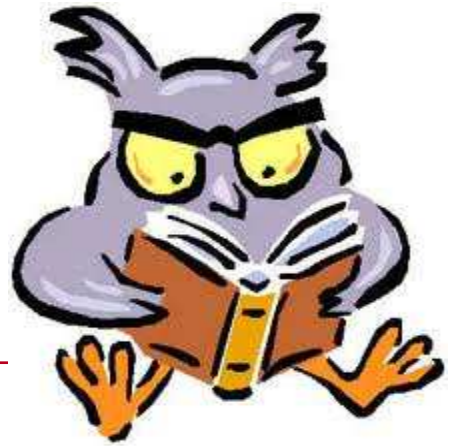
- BOB trifft zusammen mit EMA (PRAC) folgende Maßnahmen:
  - **überwacht** Ergebnisse von **Maßnahmen** zur **Risikominimierung**, die Teil von RM-Plänen sind,
  - **beurteilt Aktualisierungen** des RM-Systems

GVP Module V

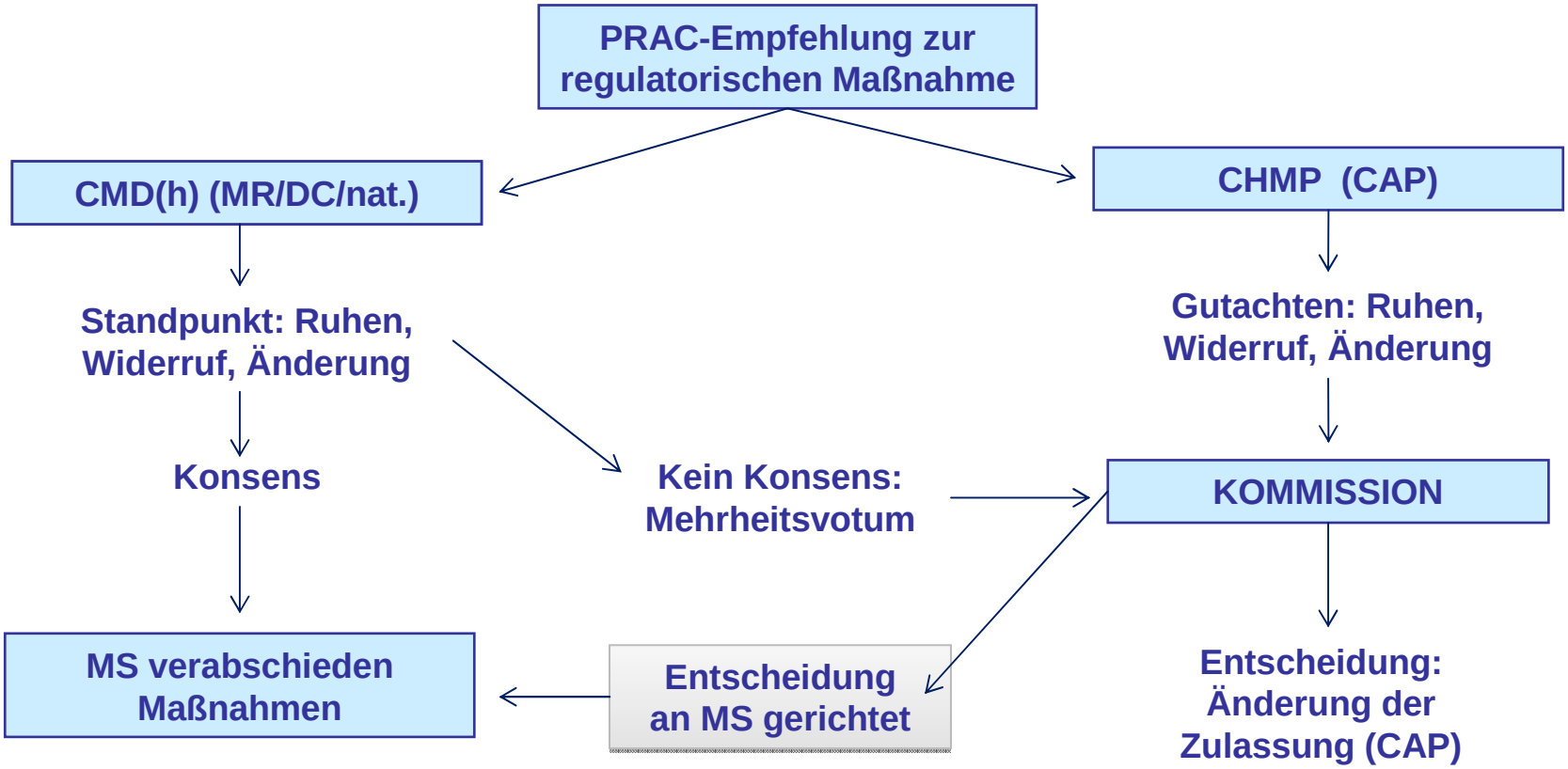
- Fokus: Risiko Nutzen
- Substanz spezifisch
- Abweichungen vom RMP Format möglich bei
  - Generika
  - Fixe Kombinationen
  - „Well established used“
  - Neue Indikationen für Arzneimittel, für die das Patent bereits abgelaufen ist
- Updates des RMP
  - Version mit markierten Änderungen
- Veröffentlichung von RMP Zusammenfassung der RMPs

Auflagenbefugnis von Wirksamkeitsstudien

- Auflage zur Zulassung: Bedenken zu einzelnen Aspekten der Wirksamkeit, die erst nach dem Inverkehrbringen beseitigt werden können
- Nach der Zulassung: neue Erkenntnisse darauf hinweisen, dass frühere Bewertungen der Wirksamkeit erheblich korrigiert werden müssen
- Wissenschaft. Leitlinien der EMA und der MSs nach Art. 108 a RL 2001/83 EG



Verfahrensübersicht



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!