

Pharmakovigilanz – update Umsetzung in nationale Gesetzgebung

13. DGRA Jahreskongress

Jan Farzan

Brigitte Keller-Stanislawski

Überblick

- **UAW Definition und Meldungen**
- **Koordinierungsgruppe**
- **Risikomanagement System**
- **PSUR**
- **Unbedenklichkeitsstudien**
- **Wirksamkeitsstudien**
- **AM unter besonderer Überwachung**
- **Nachverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel (Name, Chargen Nr.)**



Nebenwirkung

- Neue Definition
 - Schädliche u. unbeabsichtigte Wirkungen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch

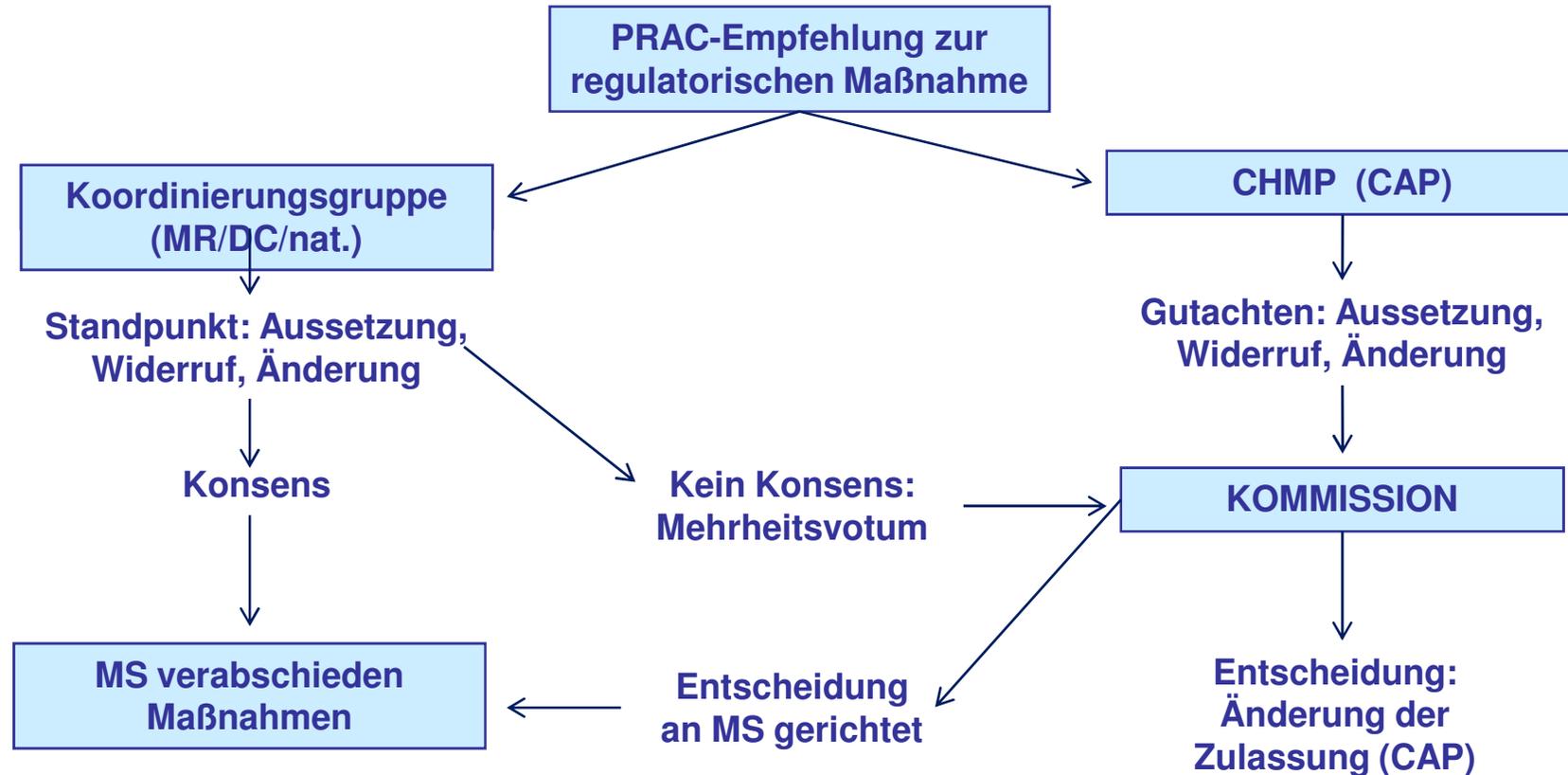
+

 - Medikationsfehler, einschl. Fehlgebrauch u. Missbrauch, die mit schädlichen Wirkungen einhergehen
- Meldungen durch Patienten
 - Hinweis in Packungsbeilage
- Geänderte Meldeverpflichtungen
 - Neu: MAH an EMA, nicht-schwerwiegende UAW innerhalb von 90 d

Aufwertung der Koordinierungsgruppe (CMD(h))

- CMD(h) erhält **klares Mandat** (Art. 27 RL):
Fragen der PhV zu MRP/DCP/**nationalen AM** in > 1 MS
- CMD(h) stützt sich auf wissenschaftliche Bewertungen und Empfehlungen des **PRAC**
- **Mehrheitsentscheidung**
 - bisher Einstimmigkeit, sonst Verweisung an CHMP
- Beschlussfassung über Änderung, Ruhen, Widerruf
 - nach PSUR-Auswertung durch PRAC (107g)
 - nach PASS/Wirksamkeitsstudien-Auswertung durch PRAC (107r)
 - bei Referrals auf Empfehlung des PRAC (107l)

PhV Entscheidungen



Risikomanagement-System (RMS)

- RMS gesetzlich implementiert (107h):
 - bisher vage in Art. 8 der RL erwähnt
 - Stichtag RL: 21.07.2012, VO 02.07.2012
- Anordnung auch für AM mit Zulassung vor d. Stichtag bei Bedenken d. Änderung d. Risiko/Nutzen Verhältnisses
 - Schriftliche Begründung und Zeitrahmen durch BOB/EMA
 - Stellungnahme des MAH nach Antrag (30 Tage Frist!)
 - Endgültige Festlegung nach Stellungnahme des MAH

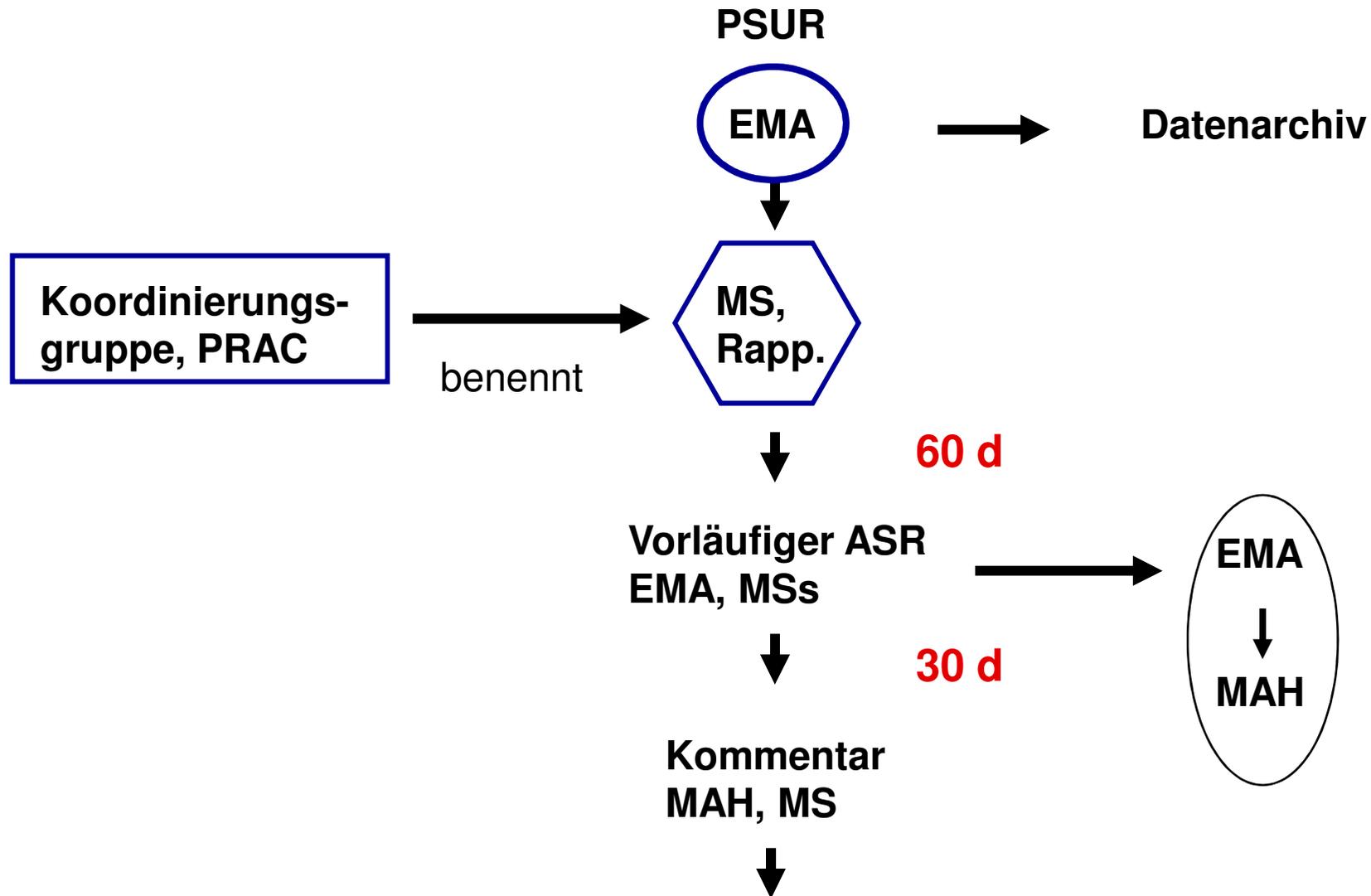
Risikomanagement-System (RMS) II

- Teil der Zulassung
- RMP = detaillierte Beschreibung des RMS
- **PRAC** obliegt **Erstprüfung** und **–bewertung** bzgl. neuer/veränderter Risiken, Risiko-Nutzen-Abwägung und notwendiger Maßnahmen zur Risikominimierung

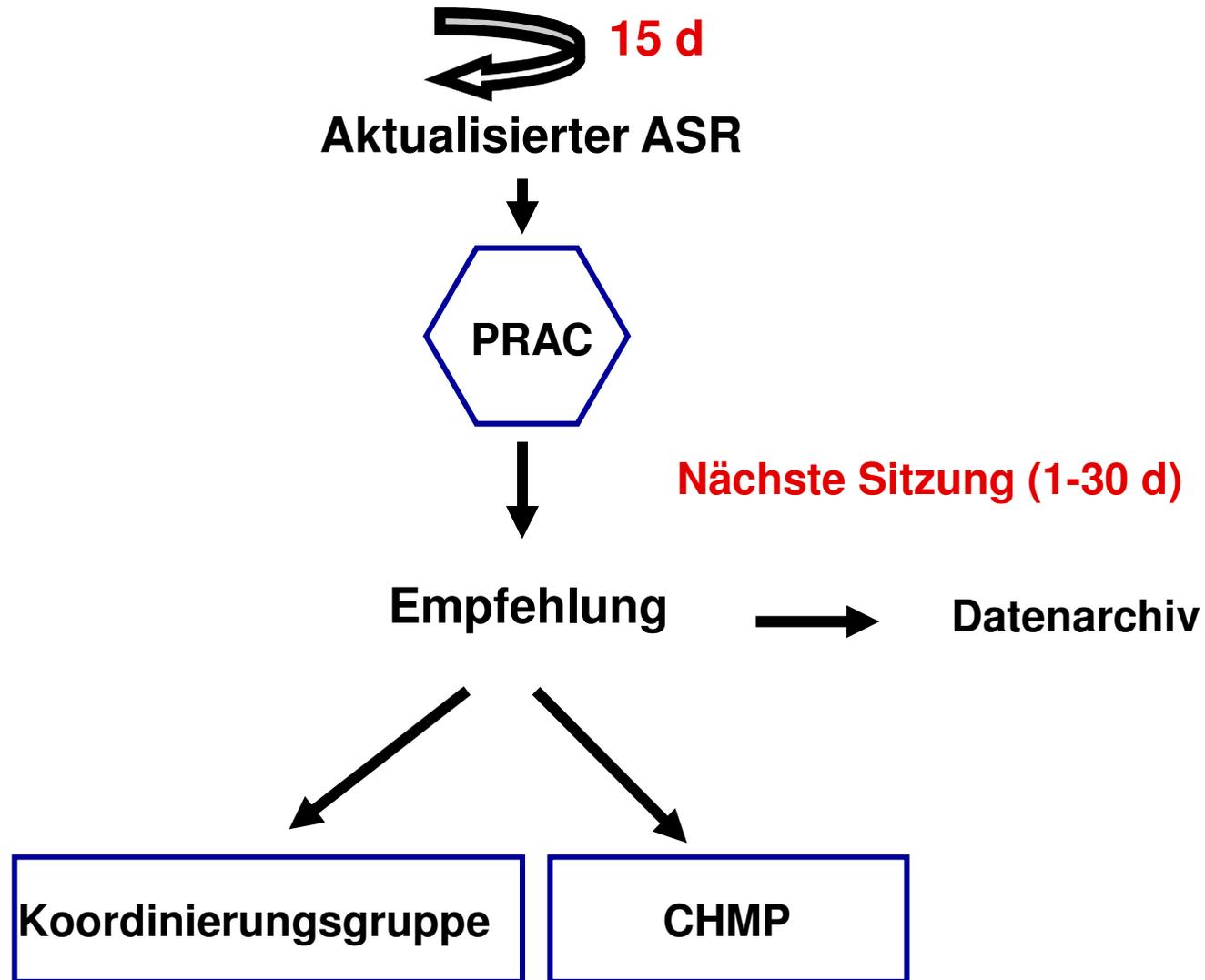
Regelmäßig aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit (PSUR)

- Änderung des E2C Formats
 - Risiko-Nutzen-Verhältnis, keine ausführliche ICSR Darstellung
- Flexiblere PSUR Vorlagefristen
 - Festlegung in der Zulassung
 - AM mit Zulassung vor dem 21.7.2012 bzw. 2.7.2012 wie bisher
- Harmonisierung der PSUR Fristen bei AM mit demselben Wirkstoff(en) durch CHMP und Koordinierungsgruppe nach Konsultation des PRAC
 - Auch auf schriftlichen, begründeten Antrag der MAHs
- Generika, “well established used” AM, registrierte AM PSUR nur in Ausnahmefällen
 - Auflage zur Zulassung, Sicherheitsbedenken

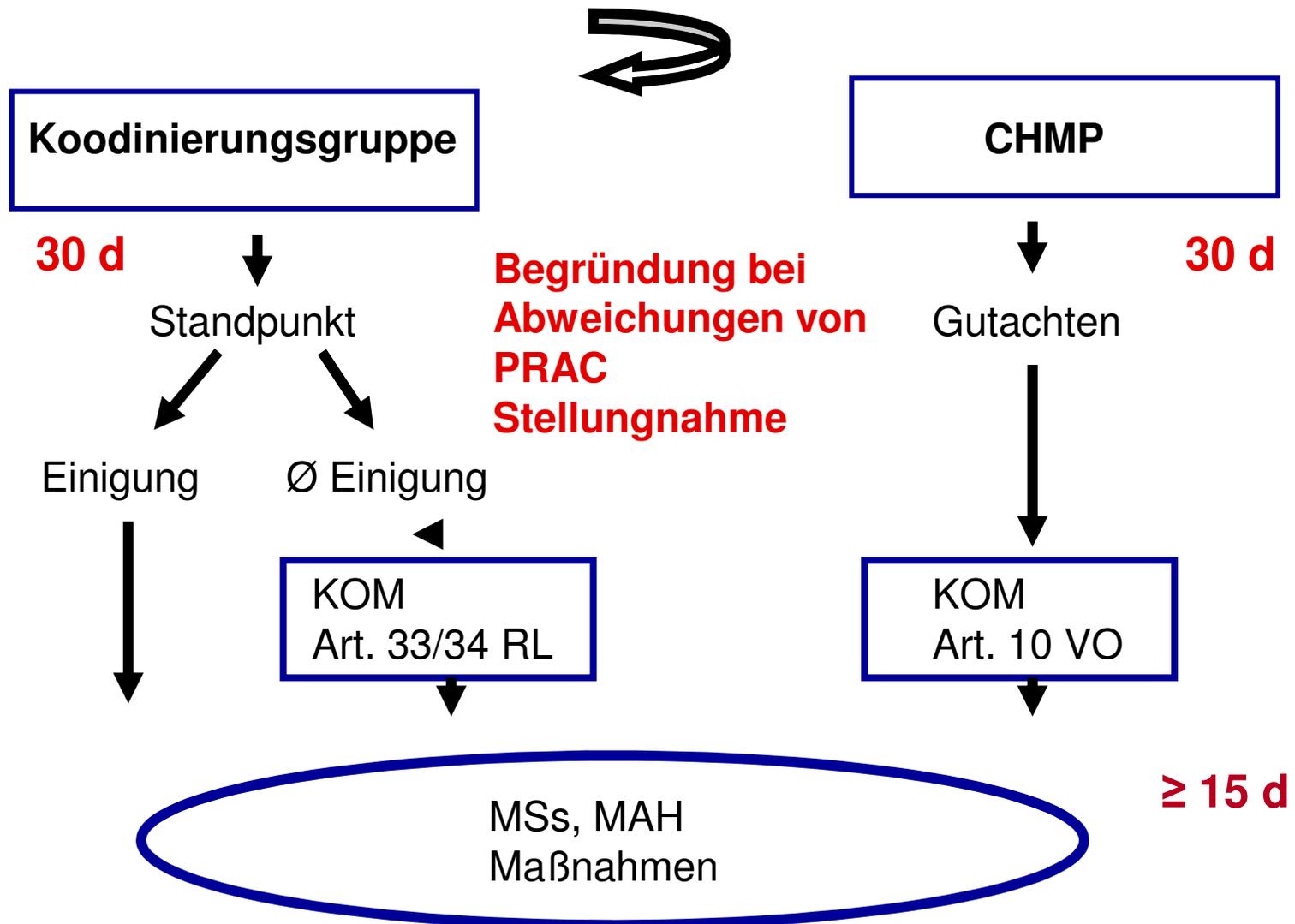
Einheitliche PSUR Bewertung in der EU



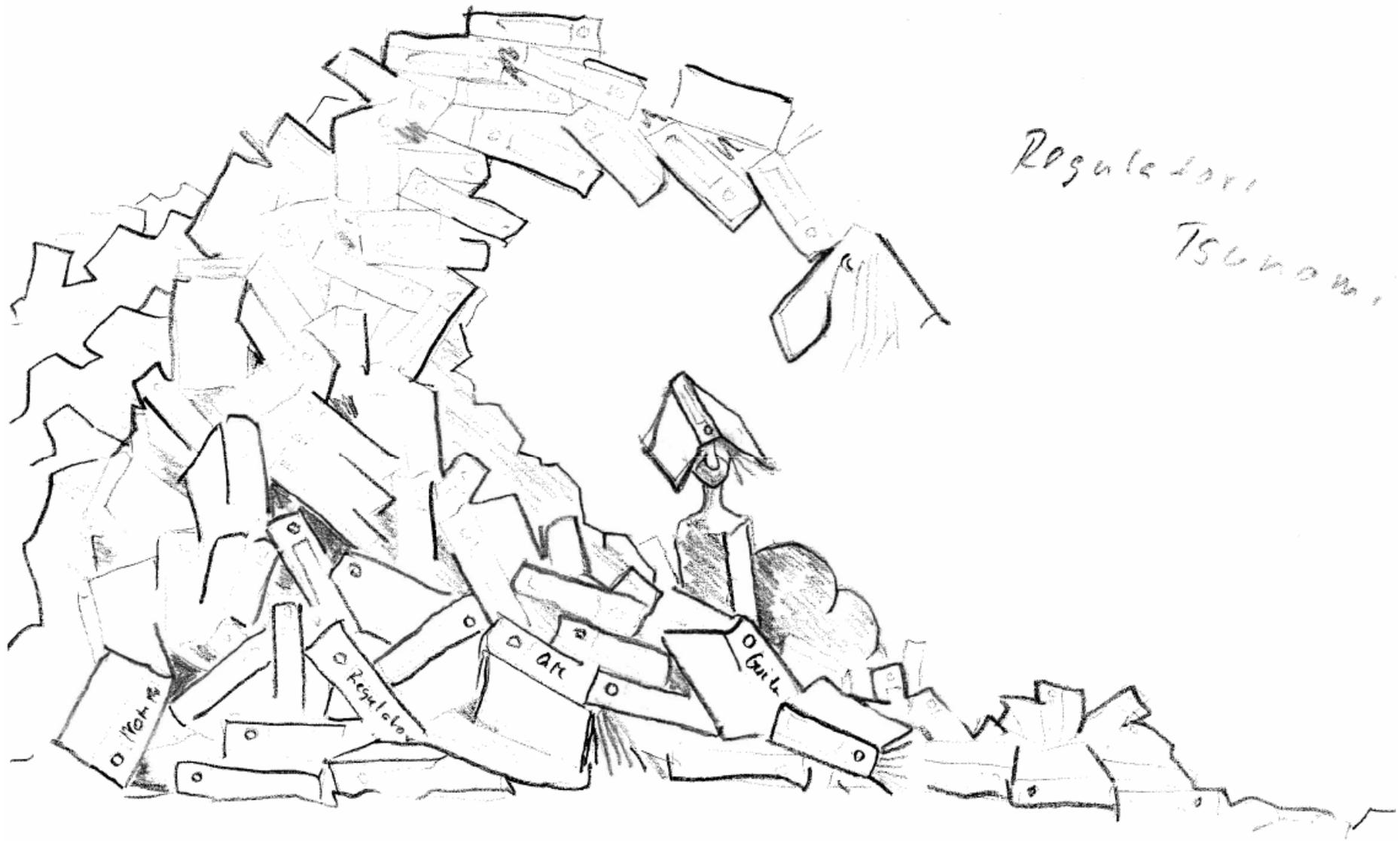
PSUR Bewertung in der EU (II)



PSUR Bewertung in der EU (III)



*



Regulatori

Tsunami

Regulatori

Regulatori

AK

Gru

Auflagenbefugnis: Studien nach der Zulassung

- Interventionelle + nicht-interventionelle Studien
- Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsstudien (PASS)
- NCA/ EMA (nach PRAC Konsultation)
- **Begründung** der Auflagen, Vorgabe von Ziel, Zeitrahmen
- MAH schriftl. **Stellungnahme** innerhalb einer gesetzten Frist nach Antrag (30 d Frist nach Zugang der Auflage)
- Aufnahme in RMS, Änderung der Zulassung

Nicht-interventionelle Undenklichkeitsstudien

- RL Artikel 107m- 107q
- MAH hat vor Durchführung Studienprotokoll einer freiwilligen o. angeordneten nicht- interventionelle PASS vorzulegen
 - bei Studien in 1 MS an **NCA**
 - bei Studien in mehr als 1 MS an **PRAC**
- **Genehmigungsverfahren** innerhalb von 60 d
 - Genehmigung
 - Ablehnung mit Begründung (Vermarktungsinteresse, Studienziele nicht erreichbar)
 - Feststellung, dass es sich um eine klin. Prüfung handelt
- MAH übermittelt vor Beginn der Studie das Studienprotokoll den NCAs der Länder, in denen die Studie durchgeführt werden soll
- Änderungen des Studienprotokolls sind durch PRAC/ MS zu prüfen

Nicht-interventionelle Undenklichkeitsstudien (II)

- Studienbericht 12 Monate nach Abschluss der Datenerhebung
- **PRAC bewertet Ergebnisse** und gibt ggf. Empfehlung für regulatorische Maßnahmen ab.
- **Entscheidung**
 - CMD(h) → wenn nicht einig, KOM
 - Gutachten CHMP → Entscheidung Kommission

Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung (PAES)

- Dem MAH kann **bei Zulassungserteilung** die **nachträgliche** Durchführung von **Wirksamkeitsstudien** auferlegt werden, soweit Fragen zur Wirksamkeit bestehen und diese erst nach Inverkehrbringen geklärt werden können (21a RL, 9 Abs. 4 VO).
- **Nach Zulassung** kann eine PAES gefordert werden, wenn wegen neuer Erkenntnisse zur Krankheit bzw. der klinischen Methodik eine Änderung der bisherigen Wirksamkeitsbewertung erkennbar ist (22a RL, 10a VO).
- EMA erarbeitet hierzu Leitlinien (108a).

Kennzeichnung von Arzneimitteln mit besonderer Überwachung

- Nach VO 726/2004 zugelassene AM
 - Mit neuem Wirkstoff (Stichtag Zulassung 1.1.2011)
 - Biologische AM (Stichtag 1.1.2011)
 - Auf KOM Veranlassung nach PRAC Konsultation
 - AM mit Maßnahmen zur sicheren Anwendung, Wirksamkeits- u/o Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung
- Nach RL 2001/83 zugelassene AM
 - Auf MS Veranlassung nach PRAC Konsultation
 - Bedingung siehe oben
- Schwarzes Symbol (Stichtag 2.1.2012)
- Dauer 5 Jahre, Verlängerung möglich
- Veröffentlichung durch EMA, Liste mit Link zu Produktinformation und RMP

Transparenz und Mitteilungspflicht

Internetportal, u.a.

- Namen der Experten des PRAC
- Tagesordnung und Protokolle der Sitzungen
- RMP Kurzdarstellung (CAP)
- Liste der Arzneimittel gemäß Art. 23 der VO
- Liste der Orte, an denen PhV-Stammdokumentation geführt wird, Kontaktdaten für PhV-Anfragen
- Musterformulare für die Meldung von Nebenwirkungen durch Patienten und Angehörige von Gesundheitsberufen
- Links zu nationalen Internetseiten
- Harmonisierte “Birthdates” und Vorlagerhythmus für PSUR
- Protokolle und Kurzdarstellung der Ergebnisse von nicht-interventionellen PASS
- Dringliche Sicherheitsverfahren

FAZIT

- Rollen des PRAC und der EMA werden gestärkt
 - Stellungnahmen von CMD(h) und CHMP beruhen auf Empfehlungen des PRAC (Art. 5 VO, 27 RL)
- Zentralisierung und Harmonisierung der Pharmakovigilanz in der EU
 - Zunahme der formalen Aspekte
- Auflagenbefugnis für Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung
 - Genehmigungsverfahren
- Verbesserung der Transparenz und Kommunikation