

Pharmakovigilanz - update

Management der PV-Abläufe

Bonn

04.05.2011

Dr. Axel Thiele
thiele@bfarm.de

Die Vorschläge der Europäischen Kommission („Pharmapaket“)

Rolle der Europäischen Union

Einführung harmonisierter Anforderungen an Arzneimittel

Erreichen eines hohen Gesundheitsschutzniveaus

Rechtssicherheit

Verfügbarkeit sicherer Arzneimittel für alle Bürger der Europäischen Union

Schutz des freien Warenverkehrs in der Europäischen Union

Gründe für eine Neuregelung der Pharmakovigilanz-Vorschriften

Straffung

Stärkung

Harmonisierung

der Pharmakovigilanz

um Doppelarbeit der Behörden zu vermeiden

um Belastung der Industrie zu senken

um einheitliches Sicherheitsniveau zu schaffen

zur besseren Einbindung der Patienten

Pressemitteilung der Kommission

Brüssel, den 10. Dezember 2008

Sichere, innovative und erschwingliche Arzneimittel: Eine neue Vision für die Arzneimittelindustrie

Die EU verliert auf dem Gebiet der pharmazeutischen Innovation an Boden.

Den europäischen Patienten werden nach wie vor nicht überall die gleichen Informationen über Arzneimittel zugänglich gemacht,

Fälschungen sind auf dem Vormarsch. Zur Bewältigung dieser

Herausforderungen hat die Kommission ein Paket aus vier

Hauptkomponenten vorgestellt, nämlich aus einer Mitteilung, die einen

Reflexionsprozess über Möglichkeiten zur Verbesserung des

Marktzugangs in Gang bringen und die Initiativen im Bereich der

Arzneimittelforschung in der EU fördern soll,

einem Vorschlag zur Bekämpfung der immer häufiger auftretenden Arzneimittelfälschungen und illegalen Verbreitung von Arzneimitteln,

Vorschlägen über die Bereitstellung von hochwertigen, für die

Bevölkerung leicht zugänglichen Informationen über

verschreibungspflichtige Arzneimittel und

Vorschlägen für einen besseren Schutz der Patienten durch den Ausbau des EU-Systems zur Sicherheitsüberwachung für Arzneimittel

(„Pharmakovigilanz“).

Stand

Verabschiedung

15.12.2010

Veröffentlichung OJ

31.12.2010

Inkrafttreten

Verordnung 01.01.2011

Richtlinie 20.01.2011

Gültigkeit

Verordnung 02.07.2012

Richtlinie 21.07.2012 (nationale Umsetzung)

RICHTLINIEN

RICHTLINIE 2010/84/EU DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 15. Dezember 2010

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

(Text von Bedeutung für den EWR)

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union, insbesondere auf Artikel 114 und Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c,

auf Vorschlag der Europäischen Kommission,

nach Zuleitung des Entwurfs des Gesetzgebungsakts an die nationalen Parlamente,

nach Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses⁽¹⁾,

nach Stellungnahme des Ausschusses der Regionen⁽²⁾,

nach Stellungnahme des Europäischen Datenschutzbeauftragten

Systems der Union haben gezeigt, dass es notwendig ist, Maßnahmen zur Verbesserung der Durchführung des Unionsrechts für die Pharmakovigilanz von Arzneimitteln zu treffen.

- (4) Zum einen ist das Hauptziel von Vorschriften über Arzneimittel der Schutz der öffentlichen Gesundheit, zum anderen sollte dieses Ziel aber so erreicht werden, dass der freie Verkehr von sicheren Arzneimitteln in der Union nicht behindert wird. Aus der Beurteilung des Pharmakovigilanz-Systems der Union ist hervorgegangen, dass divergierende Maßnahmen der Mitgliedstaaten in Fragen der Sicherheit von Arzneimitteln zu Hemmnissen für den freien Verkehr von Arzneimitteln führen. Um diesen Hemmnissen vorzubeugen oder sie zu beseitigen, sollten die bestehenden Pharmakovigilanz-Vorschriften

I

(Gesetzgebungsakte)

VERORDNUNGEN

VERORDNUNG (EU) Nr. 1235/2010 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 15. Dezember 2010

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 und der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien

(Text von Bedeutung für den EWR)

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union, insbesondere auf Artikel 114 und Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c,

auf Vorschlag der Europäischen Kommission,

nach Zuleitung des Entwurfs des Gesetzgebungsakts an die nationalen Parlamente,

von in der Union in Verkehr gebrachten Humanarzneimitteln vermieden, entdeckt und beurteilt werden können, da das vollständige Unbedenklichkeitsprofil eines Humanarzneimittels erst nach seinem Inverkehrbringen erkannt werden kann.

- (3) Die Verunreinigung von Gewässern und Böden mit Arzneimittelrückständen wird in zunehmendem Maße zu einem Umweltproblem. Die Mitgliedstaaten sollten Maßnahmen zur Überwachung und Bewertung der möglichen Umweltrisiken der betreffenden Humanarzneimittel ein-

Neue Regelungen verteilt auf Verordnung
726/2004 und Richtlinie 2001/83

Teilweise bezugnehmende Querverweise,
hauptsächlich von VO auf RL
(Bereich Pharmakovigilanz)

Erheblich erweiterte Detailbestimmungen

Neue Struktur des Titel IX RL 2001/83 (Pharmakovigilanz)

Kapitel 1

Allgemeine Bestimmungen
Artikel 101 – 105

Kapitel 2

Transparenz und Mitteilungen
Artikel 106 – 106a

Kapitel 3

Erfassung, Meldung und Beurteilung von Pharmakovigilanz-Daten
Artikel 107 – 107l

Kapitel 4

Überwachung von Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung
Artikel 107m – 107q

Kapitel 5

Durchführung, Übertragung und Leitlinien
Artikel 108 – 108b

Kapitel 3

Abschnitt 1

Erfassung und Meldung vermuteter Nebenwirkungen

Artikel 107 – 107a

Abschnitt 2

Regelmäßige aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln

Artikel 107b – 107g

Abschnitt 3

Erkennung von Anzeichen

Artikel 107h

Abschnitt 4

Dringlichkeitsverfahren der Union

Artikel 107i – 107k

Abschnitt 5

Veröffentlichung von Beurteilungen

Artikel 107l

Allgemeines (1)

Ausführliche Auflistung der Pharmakovigilanz-Verpflichtungen der MS

- Pharmakovigilanz-System
- Erleichterung der UAW-Meldung
- Information an die Öffentlichkeit
- ...

Möglichkeit der Aufgabenübertragung an **einen** (!) anderen MS

Allgemeines (2)

Ausführliche Auflistung der Pharmakovigilanz-Verpflichtungen der MAH

- Pharmakovigilanzsystem
- QPPV
- Pharmakovigilanz Master File
- Risk Management System
- Auditierung
- ...

UAW-Meldung / Definitionen (1)

Neue erweiterte Definition „Nebenwirkung“:

Eine Reaktion auf das Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist.

Meldeverpflichtung auch für Medikationsfehler (keine Definition)

Meldeverpflichtung für alle schwerwiegenden Nebenwirkungen weltweit

UAW-Meldung / Definitionen (2)

Alle Meldungen elektronisch an die zentrale Eudravigilanz-Datenbank bei der EMA

Alle schwerwiegenden Nebenwirkungen binnen 15 Tagen

Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen aus der EU binnen 90 Tagen

Literaturfälle werden durch die EMA eingegeben (aus speziellen Quellen)

Höherer Stellenwert für Patientenberichte

PRAC (1)

Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

Zusammensetzung:

1 Mitglied und 1 Vertreter pro MS

6 Mitglieder mit besonderer Expertise (klinische Pharmakologie, Pharmakoepidemiologie)

1 Mitglied und 1 Vertreter als Repräsentant der ärztlichen Berufe

1 Mitglied und 1 Vertreter als Repräsentant der Patientenorganisationen

Der PRAC ersetzt die Pharmacovigilance Working Party

PRAC (2)

Zentrales Pharmakovigilanz-Gremium auf Europäischer Ebene

Umfangreiches Aufgabenspektrum

Referral-Verfahren

PSUR-Bewertung

Allgemeine Nutzen-Risiko Bewertung

Risiko-Management

PASS

Pharmakovigilanz-Audits

Erarbeitet Vorlagen für CHMP und CMDh

Koordinierungsgruppe

Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (human) – CMDh

Nachfolge der Mutual Recognition Facilitation Group (MRFG)

Erheblich erweiterte Aufgaben

Ähnliche Verpflichtungen wie CHMP auf dem Gebiet der nicht-zentral zugelassenen Arzneimittel

Referrals

Variations

PSURs

...

Detailed Description of the Pharmacovigilance System (DDPS)

Neu:

Pharmacovigilance Master File

Keine Einreichung mehr mit jedem Zulassungsantrag

Wir beim MAH vorgehalten, aktualisiert und auf Anfrage den CA zur Verfügung gestellt

Im Zulassungsantrag nur kurzer Hinweis auf Pharmakovigilanzsystem

Problem:

Überblick über interne Audits enthalten

Standort des Master Files

„Artikel 107- Verfahren“ (Urgent Union Procedure)

Neu: Artikel 107i – 107l

Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (2001/83/EC) Artikel 107 (derzeit)

(1) Erwägt ein Mitgliedstaat infolge der Prüfung von Pharmakovigilanzdaten **die Aussetzung, den Widerruf oder die Änderung einer Genehmigung** im Einklang mit dem in Artikel 106 Absatz 1 genannten Leitfadens, so unterrichtet er die Agentur, die anderen Mitgliedstaaten und den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unverzüglich davon.

Artikel 107

Neues Verfahren
Draft Reflection Paper

Verfahren bei Widerruf / Ruhen obligatorisch

Verfahren bei Änderungen optional (in Fällen raschen Handelns)

Referral (Artikel 107-Verfahren neu) (1)

Bislang nur sehr kurz beschrieben (Art. 107 der RL), jetzt außergewöhnlich detailliert beschrieben (Artikel 107i – 107l der RL)

In Zukunft Standardverfahren bei Pharmakovigilanz-Problemen, Abgrenzung zum Artikel 31-Verfahren noch unklar

Artikel 36 wird gestrichen

Durchführung federführend durch PRAC, Informationsaustausch weitgehend Web-basiert.

Öffentliche Anhörung möglich

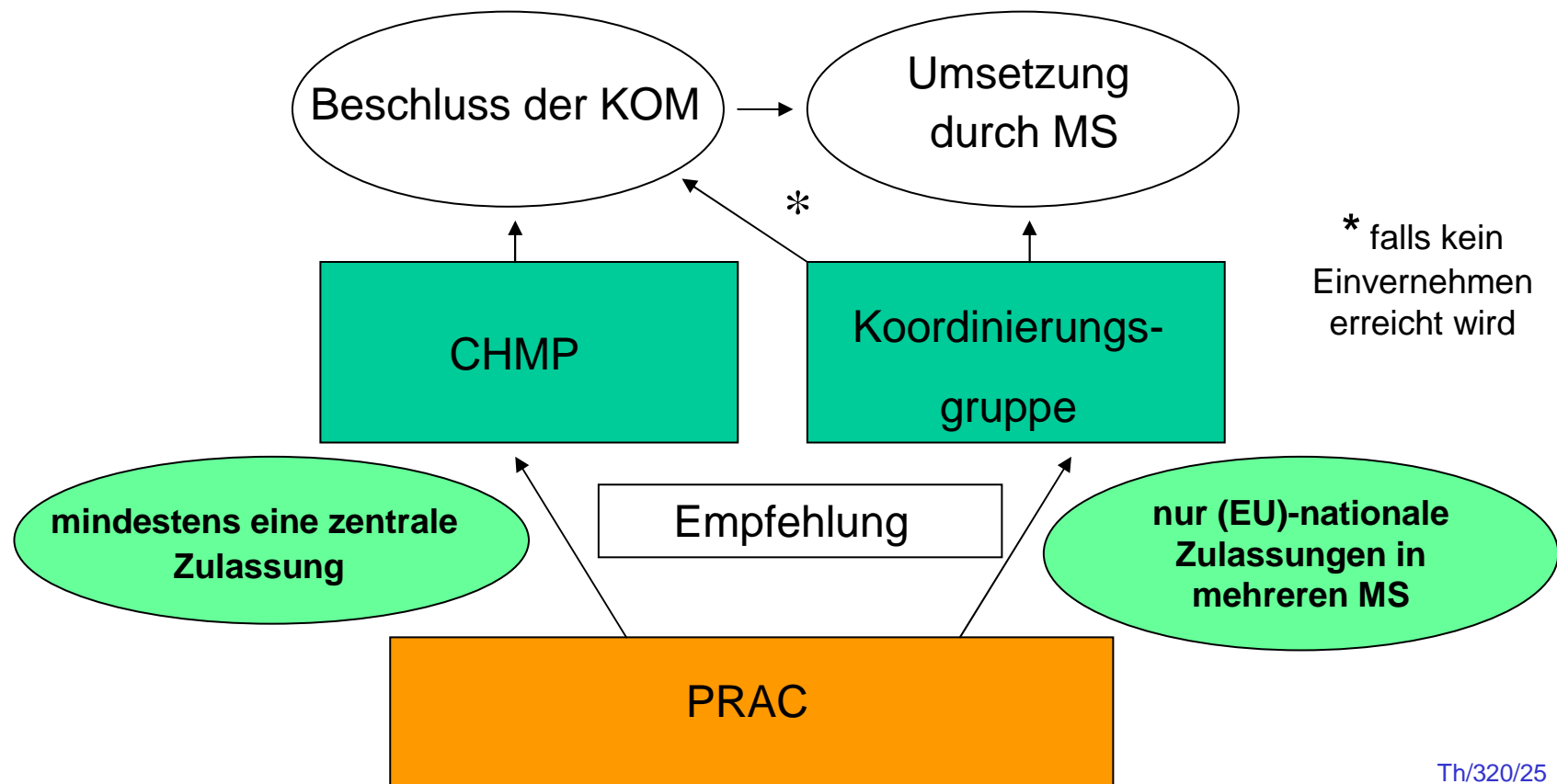
Referral (Artikel 107-Verfahren neu) (2)

Abschließende Entscheidung und Umsetzung der Maßnahmen komplex geregelt, abhängig von der Art der betroffenen Zulassungen (zentral, nicht-zentral)

Einbeziehung von CHMP oder CMDh

Anschließend nationale Umsetzung

Entscheidungsabläufe bei Pharmakovigilanzfragen



PSUR (1)

PSUR-Frequenz in Zulassung festgelegt

Keine PSURs mehr für Generika, Herbals und Homöopathika

Ausnahmen möglich

Harmonisierte Einreichungstermine obligatorisch

Einreichung der PSURs bei der EMA

Komplexe Übergangsregelungen

PSUR (2)

Bewertung federführend durch PRAC

Umsetzung möglicher Maßnahmen analog der Referral-Verfahren
entsprechend der Art der Zulassungen

Unklar:

Übernahme des derzeitigen „Work Sharing Programs“
(hauptsächlich Generika)

Black Box

Der Vorschlag, in die Packungsbeilage die wichtigsten Informationen schwarz umrandet darzustellen, ist nicht übernommen worden

Jedoch Hinweis auf intensives Monitoring, falls das Arzneimittel auf einer entsprechenden Liste aufgeführt ist, zusätzliches Symbol und Standardtext.

Datenbank / Kommunikation

Nationale Webportale sowie ein EMA-Webportal

Mitglieder der Gremien

Minutes der Meetings

Risk Management Systeme

Liste „Intensified Monitoring“

Verfahren nach Artikel 107

PSUR-Termine

Protokolle und Ergebnisse von PASS

Hinweise zu Meldeverpflichtungen

...

Auswirkungen

für europäische Institutionen:

Aufgabenzuwachs, Bedeutungszuwachs

für die Mitgliedstaaten:

erweiterte Auflagenbefugnis

Notwendigkeit der Harmonisierung

für die pharmazeutische Industrie:

Abbau von Bürokratie

Verlust an Einspruchsmöglichkeiten

Weitergehende Befugnisse in der Europäischen Union

Delegierter Rechtsakt (delegated act)

**Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen
Union (Lissabon)
Artikel 290**

Anordnung von Wirksamkeitsstudien (PAES)

Im Zusammenhang mit der Zulassung

RL 2001/83, Artikel 21a(f)

VO 726/2004, Artikel 9(4)

Nach der Zulassung

RL 2001/83, Artikel 22a(1)(b)

VO 726/2004, Artikel 10a(1)

Durchführungsmaßnahme (implementing measure)

**Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union
(Lissabon)
Artikel 291**

Artikel 108

Pharmakovigilanz-Stammdokumentation

Qualitätssystem

Terminologie, Formate, Standards

Signalgenerierung

Format UAW

Format PSUR

Format PASS

Derzeit 6 Arbeitsgruppen bei der EMA

Audit / Inspection

PSUR

ADR Reporting

RMP / PASS

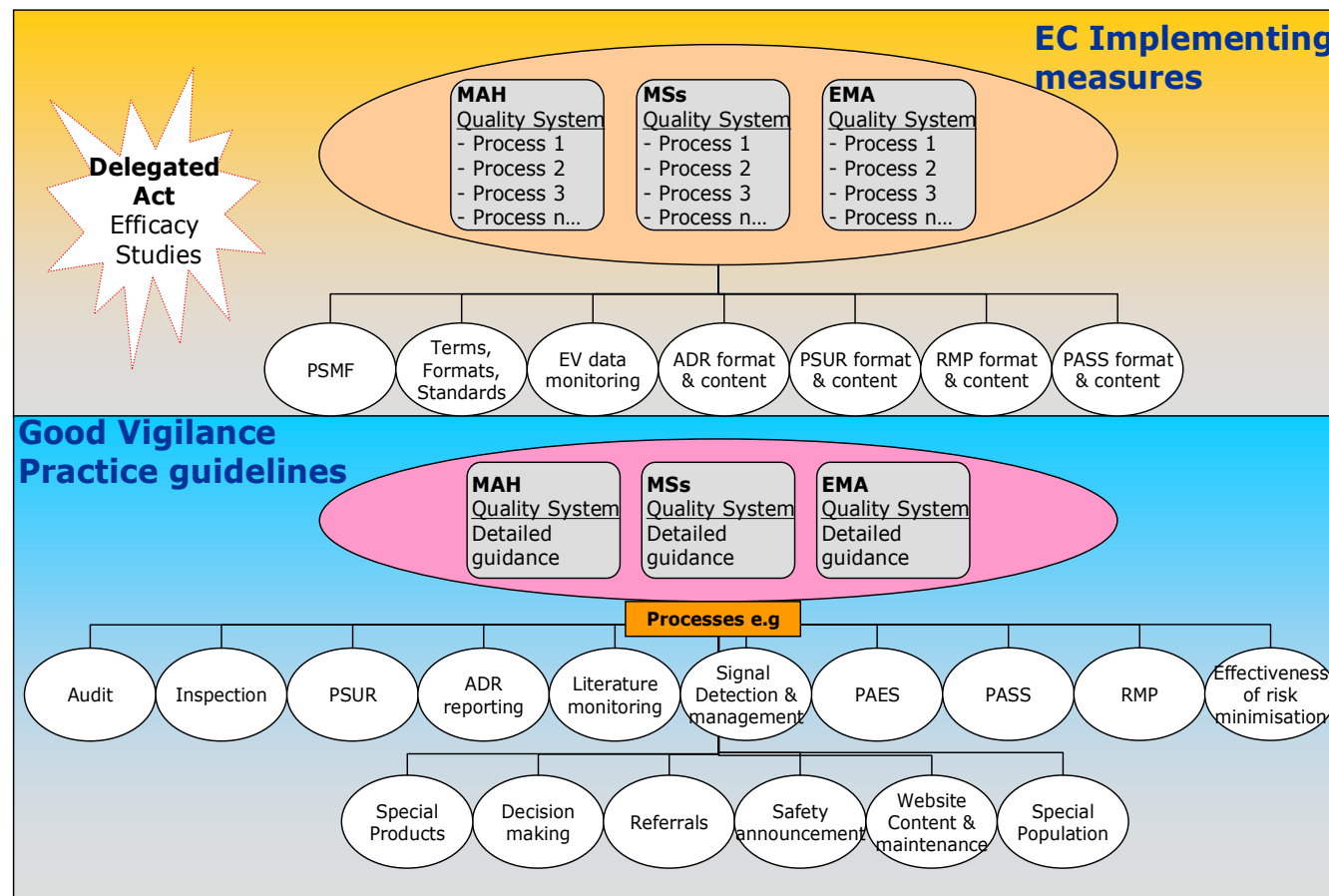
Committees / Referrals

Communications

Overall structure of implementing measures and Good Pharmacovigilance Practice (GVP)



Structure of implementing measures and Good Vigilance Practice: 'GVP'



Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit