

---

# **EU-Pharmakovigilanz – Update**

## **Umsetzung in nationale Gesetzgebung**

### **Sicht der Industrie**

## **DGRA-Jahrestagung**

**Bonn, 04. Mai 2011**

**Dr. Harald Tietz**

*Director Global Patient Safety & Regulatory Affairs, Germany*

*Lilly Deutschland GmbH*

---

The Lilly logo is written in a red, cursive script font.

**Answers That Matter.**

---

# Ein langer Weg

---

**2006** Öffentliche Konsultation der EU Kommission

**Feb. 2007** Ankündigung durch EU Kommissions Vize-Präs. Verheugen

**Dez. 2008** Kommissionsvorschläge zur PhV (Teil des “PharmaPakets”)

**Mai 2010:** Abschlussberichte der Rapporteurin des EP, Linda McAvan

**Sep. 2010:** Lesung im EU-Parlament

**06.12.2010:** Zustimmung des Ministerrats

Übersetzung in alle Amtssprachen durch die Kommission

**31.12.2010:** Veröffentlichung im Europäischen Amtsblatt:

- **Regulation** 1235/2010 (ändert Reg. 726/2004), **gilt ab 02. Juli 2012**
- **Directive** 2010/84 (ändert Dir. 2001/83), **umzusetzen bis 21. Juli 2012**

**CAVE: für einzelne Punkte gelten andere und/oder zusätzliche Fristen**

---

# „Zusätzlich überwachte Produkte“

---



# Regulation Artikel 23

---

- Früher: Liste der „intensively monitored products“
- Jetzt: “Products subject to additional monitoring”
- Die EMA erstellt, aktualisiert und veröffentlicht eine Liste der Humanarzneimittel, die „zusätzlich“ überwacht werden.

# Produktliste “Zusätzliche Überwachung”

---

Die Liste enthält die Namen und Wirkstoffe der Arzneimittel:

- Zugelassen nach dem 1.1.2011 mit einem neuen Wirkstoff
- Biologisches Arzneimittel (nicht unbedingt neues Arzneimittel: z.B. Biosimilars !) nach dem 1.1.2011 zugelassen

Auf Antrag der Kommission / nat. Behörden & Konsultation des PRAC:

- Arzneimittel, mit Auflage PASS oder PAES
- Arzneimittel mit anderen Einschränkungen oder Bedingungen, insbes. Risikomanagement-Auflagen
- Liste mit elektron. Link zu Produktinformation & RMP (Kurzform)

# Procedere

---

- Streichung nach 5 Jahren,  
aber Verlängerung möglich, bis Bedingungen erfüllt sind.
- In SmPC und PIL:  
„Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung“

Vor dem Satz anzubringen:

Schwarzes Symbol, von der Kommission bis zum **02.01.2012**  
festzulegen.

Dahinter: „Geeigneter standardisierter erläuternder Satz“  
(Zitat aus Reg. Art. 11 und Dir . Art. 59 Abs. 1)

# Bewertung

---

- Produkte, die nicht auf dieser Liste stehen, könnten fälschlicherweise als vollkommen sicher beurteilt werden.
- Keine Kennzeichnung auf Karton, aber leider keine Beschränkung auf SmPC (analog alter §49 AMG Regelung).
- Erwähnung im PIL: Worin besteht der Nutzen für den Patienten zu wissen, dass das Produkt „zusätzlich überwacht“ wird ?
- Mangelnde Compliance bei Produkten auf der Liste ?
- Erwartung: Jedes neue Produkt ca. 10 Jahre auf Liste Plus alle älteren Wirkstoffe mit bestehendem RMP ?
- Sinn des Symbols unklar, zumal begleitet von (noch festzulegendem) „erläuternden Satz“ (Wortlaut ?).

# Symbol

---

Ursprünglich vorgesehenes Symbol ▼ vor dem Satz

„Dieses Arzneimittel wird intensiv überwacht.“

offenbar nicht konsensfähig.

„Black triangle“ Begründung des Rapporteurs war FALSCH;  
(nur in UK verwendet; nicht für zentral zugelassene Produkte)

Droht das Schicksal des Symbols für „Kinderarzneimittel“ ?



# Das Schicksal der „Black Box“

---

(Früher: „key safety information“ in SmPC & PIL)



# Neuer Abschnitt „key safety information“

---

Ursprüngl. Kommissionsvorschlag in Artikel 59 (1) der Directive

- Einfügung eines neuen Abschnitts „Wesentliche Informationen“ in einem schwarz umrandeten Kasten am Anfang der GI/FI.  
➔ Vorschlag wurde **GESTRICHEN**
- Geblieben: Hinweis „Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung“ (sofern zutreffend).
- Zusätzlich für alle Arzneimittel Standardtext „durch den Patienten aufgefordert werden, vermutete Nebenwirkungen ihren Ärzten, Angehörigen von Gesundheitsberufen oder unmittelbar dem in Artikel 107a Abs. 1 genannten nationalen System für Spontanmeldungen zu melden, wobei die zur Verfügung stehenden unterschiedlichen Arten der Meldung (Meldung auf elektronischen Weg, auf dem Postweg oder sonstigen Wegen) anzugeben sind.“

# Statt „Black Box“

---

## Rapporteur Statement 2009:

“A number of stakeholders are unhappy with the proposal to include the “black box” with essential information on the PIL. **Your rapporteur understands those concerns**, in particular that what is essential to one patient may not be essential to all patients. However, she also feels that the **current PIL is not satisfactory from a patient point of view** and that there needs to be a clearer indication of the main features of the drug for patients . It is possible that the best solution would be to remit this problem to a **general review of the PIL.**”

## **Reg. Art. 59 Abs. 4:**

- Bis **01.01.2013** muss EU-Kommission Bericht und Vorschläge zur Verbesserung von SmPC & PIL vorlegen.
- Ziele: Bessere Lesbarkeit, Aufmachung und Inhalt

# Überlegungen

---

- Aktuelle Änderungen von SmPC/PIL durch Regulation und Directive: Umstellungsfrist (nächstes Renewal, max. 3 Jahre ?)
- Zusätzliche künftige Änderungen für ALLE Produkte (nicht nur „zusätzlich überwachte“) nach dem 1.1.2013
- Industriebedenken zur Black Box wurden (initial) gehört.
- Aber: Aufmerksames Verfolgen der Kommissionsvorschläge nötig !

# Überlegungen (2)

---

- Patienten werden bereits heute in SPC zum UAW-Reporting aufgefordert.

*„Patients are key to “signal detection” of ADRs. Your rapporteur supports proposals to encourage the “informed patient” and strongly supports the new provisions to allow direct patient reporting of ADRs, though she believes this should be to competent authorities and not companies.“*

- Wozu Hinweis auf Meldung an Behörde ?  
(Warum die nationale Behörde auch für zentral zugelassene Produkte ?)

*„At present, only a few Member States accept direct reporting but where it exists, the system has not overburdened the competent authority.“*

- Hinweis: Frühere Überlegungen „UAW-Meldeformular als Teil der Packungsbeilage“: nicht mehr vorgesehen

# Webportale (*Reg. Art. 106*)

---

- Jeder Mitgliedstaat schafft nationales Internetportal
- Verlinkt mit EMA Portal
- Inhalt:
  - SmPC & PIL
  - EPARs
  - Zusammenfassung der RMPs
  - Internet-Formulare für UAW-Meldungen
- Wer betreibt das deutsche Portal ? (DIMDI ?)
- Wer erstellt deutsche Version von EPAR, RMP ?
- Wer stellt Dokumente ein ? (Firmen direkt ?)

# Neufassung Reg. Art. 63 Abs. 3

---

Wenn das Arzneimittel

- nicht direkt an Patienten abgegeben wird oder
  - gravierende Verfügbarkeitsprobleme bestehen
- können (nicht: müssen) zuständige Behörden gestatten:
- Bestimmte Angaben auf PIL & Karton entfallen
  - PIL & Karton nicht in Amtssprache des Landes abgefasst
  - ➔ EU-Kommission glaubt, alle HCPs sprechen andere Sprachen?
  - ➔ EU-Kommission erwartet, dass PIL in Amtssprache über Webportal verfügbar ist ?
  - ➔ Welche Möglichkeiten bieten sich ?

**Das Webportal und die Möglichkeiten durch Art. 59 Abs.  
4:**

**Der Beipackzettel der Zukunft - Eine Vision**





# Vision: Der Beipackzettel der Zukunft

---

- Liegt nicht mehr im Karton bei (Art. 63 Abs. 3 !)
- Aktueller PIL liegt im Webportal (Art. 106 !)
- Touchscreen Monitor in Apotheke: PIL verfügbar in allen 23 EU Sprachen (wie auf EMA Website).
- PIL-Drucker in Apotheke (Einlesen des Barcodes):  
Ausdruck bei Bedarf.
- Apotheker erhält Gebühr für Ausdruck.
- Änderung von Reg. 726/2004 Art. 58 und 59 nötig !

# Vorteile

---

- Aktuelle GI bei Änderungen sofort verfügbar.
- Keine Chargenrückrufe durch GI-Fehler.
- Keine Druck-/Verpackungskosten bei der Herstellung.
- Zeitersparnis bei Herstellung (Maschinenumstellung entfällt).
- Verkürzte & vereinfachte Produktionsplanung.
- Freier Warenverkehr in der EU erleichtert.
- Umweltschutz
- Methode kann alternativ zur beigelegten GI gestattet werden.
- Methode prinzipiell anwendbar in allen EU-Ländern.

**“Beam me up, Scottie !”**

# Ergebnisse firmeninterner Audits

---



# Firmeninterne Auditberichte zugänglich für Behörden

---

Directive Artikel 104 Abs. 2

- Der MAH unterzieht sein PhV-System regelmäßigen Audits.
- Er vermerkt die wichtigsten Ergebnisse im PhV Master File.
- Er stellt sicher, dass ein Aktionsplan zur Mängelbeseitigung ausgearbeitet und befolgt wird.
- Wenn Mängelbeseitigung erfolgt ist, kann der Vermerk gelöscht werden.

# Behörden Selbstinspektion (Dir. Art. 101)

---

- Unter Koordination der EMA regelmäßige Audits der nationalen PhV-Systeme.
- Bericht an Kommission bis 21.09.2013; danach alle 2 Jahre.

## Ursprüngl. Begründung

*„The rapporteur is concerned to hear that both companies and Member States have failed to meet the current requirement to report ADRs within 15 days. However, Member States are by far the worst “offenders”: 5% of company reports were late compared with 50% of Member State reports. The Rapporteur has therefore sought to include provisions to ensure better compliance mechanisms.“*

- „Jeder Mitgliedsstaat benennt für PhV-Aufgaben eine zuständige Behörde“  
(„eine“: Zahlwort oder unbestimmter Artikel? BfArM und / oder PEI ?)
- Kommission kann Staaten zur internationalen Harmonisierung technischer Maßnahmen auffordern. (Durchsetzen ? Erzwingen ?)

# Leitlinien

---

**zur Durchführung von Nicht-Interventionellen  
Unbedenklichkeitsstudien (PASS)**



# Auflagenmöglichkeiten

---

Reg. Art. 10a, Dir. Art. 21a, 22a:

## **Anordnung zur Durchführung**

- einer PAES (= Wirksamkeitsstudie) möglich, wenn Erkenntnisse über Erkrankung/klinische Praxis darauf hinweisen, dass diese neuen Studien erheblich andere Ergebnisse liefern könnten.
- einer PASS (= Unbedenklichkeitsstudie) möglich, falls Bedenken hinsichtlich der Risiken bestehen.

# Was ist eine PASS ?

---

## **RICHTLINIE 2010/84/EU vom 15.12.2010, Art. 1**

„15. Unbedenklichkeitsstudie nach der Genehmigung:  
Jede Studie zu einem genehmigten Arzneimittel, die durchgeführt wird, um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen oder die Effizienz von Risikomanagement-Maßnahmen zu messen.“

Ich möchte hinzufügen:

„Abhängig vom Ziel der Untersuchung kann diese eine interventionelle oder nicht-interventionelle Prüfung sein.“



# Bedingungen für NIS PASS als Auflagen

(Dir. Art. 107m – 107q)

---

KAPITEL 4 Überwachung von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung

- Entwurf des Studienprotokolls an nationale Behörde (bei nationalen NIS PASS) bzw. PRAC (bei multi-country NIS PASS).
- Nach max. 60 Tagen Genehmigung durch nat. Behörde oder PRAC.  
Ablehnungsgründe:
  - (i) Es handelt es sich um eine klinische Prüfung nach RL 2001/20/EG;
  - (ii) Behörde findet Studie dient der Verkaufsförderung;
  - (iii) Studienziele können mit dem Studiendesign nicht erreicht werden;
- Schriftliche Genehmigung in 60 d (KEINE implizite Genehmigung).  
Ablehnung nicht geregelt → erneute Einreichung
- Wesentliche Protokolländerungen genehmigungspflichtig
- Bezahlung des Arztes nur für Zeitaufwand und angefallene Kosten

# Bedingungen für NIS PASS als Auflagen (2)

---

- Während NIS: ständige Nutzen-Risiko-Bewertung durch den MAH.
- Studienbericht 12 Monate nach Abschluss der Datenerfassung
- PRAC-Empfehlungen zu Auswirkungen (Labelling bis Zul.-Widerruf)
- Kommission erlässt Leitlinien zu Protokoll, Kurz- und Abschlussbericht (Dir. Art. 108, Reg. Art 87a); Frist ?
- Bedingungen gelten für zentrale/DCP/MR Produkte
- Übergangsbestimmungen :  
Neues Verfahren gem. Art 107m-107q gilt nur für Studien gilt, die nach dem **02. Juli 2012** (CAP) bzw. **21. Juli 2012** (DP/MR) begonnen werden.

# Bewertung

---

- Verfahren sehr kompliziert
- Verfahren gilt nur für NIS PASS  
(Umsetzung Vorschlag der Ratsarbeitsgruppe)
  - Für NIS, die PAS (post authorisation studies) sind, gelten weiterhin die nationalen Richtlinien
- Wie viele nationale NIS PASS wird es geben (dürfen)?
- Unklare Bewertungskriterien wie z.B.
  - Keine Bewerbung des Produktes
  - Zahlungen strikt aufwandbezogen
- Terminologie für NIS sollte sich von CTs unterscheiden.
  - z. B. statt „study protocol“  $\leftrightarrow$  „observational plan“

# Problem: “Zwischenfristen”

---

Symbol für “zusätzliche Überwachung“	02. Jan 2012
Umsetzung Verfahren NIS PASS (Reg.=> CAP)	02. Juli 2012
Umsetzung Verfahren NIS PASS (Dir. => DCP/MR)	21. Juli 2012
Kommissionsvorschlag SmPC/PIL	01. Jan 2013
Bericht zu PhV-system Audits in MS	21. Sep 2013
Vorlage PhV Master File Altprodukte Juli 2014	Zul.-verl. bis 21.
Kommissionsbericht PhV Aufgaben in MS	21. Juli 2015
Bekanntgabe EudraVigilance Datenbank	??? + 6 Mon.
<del>Meldung non-serious NW aus laufenden NIS</del>	<del>???</del>

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

---



## Jetzt ist erst mal Erfrischungspause !