Die neue Pharmakovigilanz-Gesetzgebung

Bonn

20.06.2013

Dr. Axel Thiele

dr.a.thiele@onlinehome.de

Neuregelungen in der Pharmakovigilanz

Wo finden wir etwas?

Verordnung (EG) Nr. 726/2004
Richtlinie 2001/83/EG
Implementing Regulation
GVP-Guide
AMG

I

(Legislative acts)

REGULATIONS

REGULATION (EU) No 1235/2010 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 15 December 2010

amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union, and in particular Article 114 and Article 168(4)(c) thereof,

adverse reactions to medicinal products for human use placed on the Union market, as the full safety profile of medicinal products for human use can be known only after they have been placed on the market.

DIRECTIVES

DIRECTIVE 2010/84/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 15 December 2010

amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union, and in particular Article 114 and Article 168(4)(c) thereof,

Having regard to the proposal from the European Commission,

After transmission of the draft legislative act to the national parliaments,

adverse reactions to medicinal products placed on the Union market, as the full safety profile of medicinal products can only be known after they have been placed on the market.

(3) In the light of the experience acquired and following an assessment by the Commission of the Union system of pharmacovigilance, it has become clear that it is necessary to take measures in order to improve the operation of Union law on the pharmacovigilance of medicinal products.

DIRECTIVE 2011/62/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 8 June 2011

amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union, and in particular Article 114, and point (c) of Article 168(4), thereof,

Having regard to the proposal from the European Commission,

Having regard to the opinion of the European Economic and Social Committee ([1]),

medicinal products from other illegal medicinal products, as well as from products infringing intellectual property rights. Furthermore, medicinal products with unintentional quality defects resulting from manufacturing or distribution errors should not be confused with falsified medicinal products. To ensure uniform application of this Directive, the terms 'active substance' and 'excipient' should also be defined.

(6) Persons procuring, holding, storing, supplying or exporting medicinal products are only entitled to

COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 520/2012

of 19 June 2012

on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN COMMISSION,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union,

Having regard to Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency [1], and in particular Article 87a thereof,

Having regard to Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [2], and in particular Article 108 thereof,

marketing authorisation holder, the pharmacovigilance system master file should contain key information and documents covering all aspects of pharmacovigilance activities, including information on tasks that have been subcontracted. It should contribute to the appropriate planning and conduct of audits by the marketing authorisation holder and the supervision of pharmacovigilance activities by the qualified person responsible for pharmacovigilance. At the same time it should enable national competent authorities to verify compliance concerning all aspects of the system.

(4) The information contained in the pharmacovigilance system master file should be maintained so as to reflect any modifications that have been made and ensure easy accessibility and availability by national competent authorities for the purpose of inspections.

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

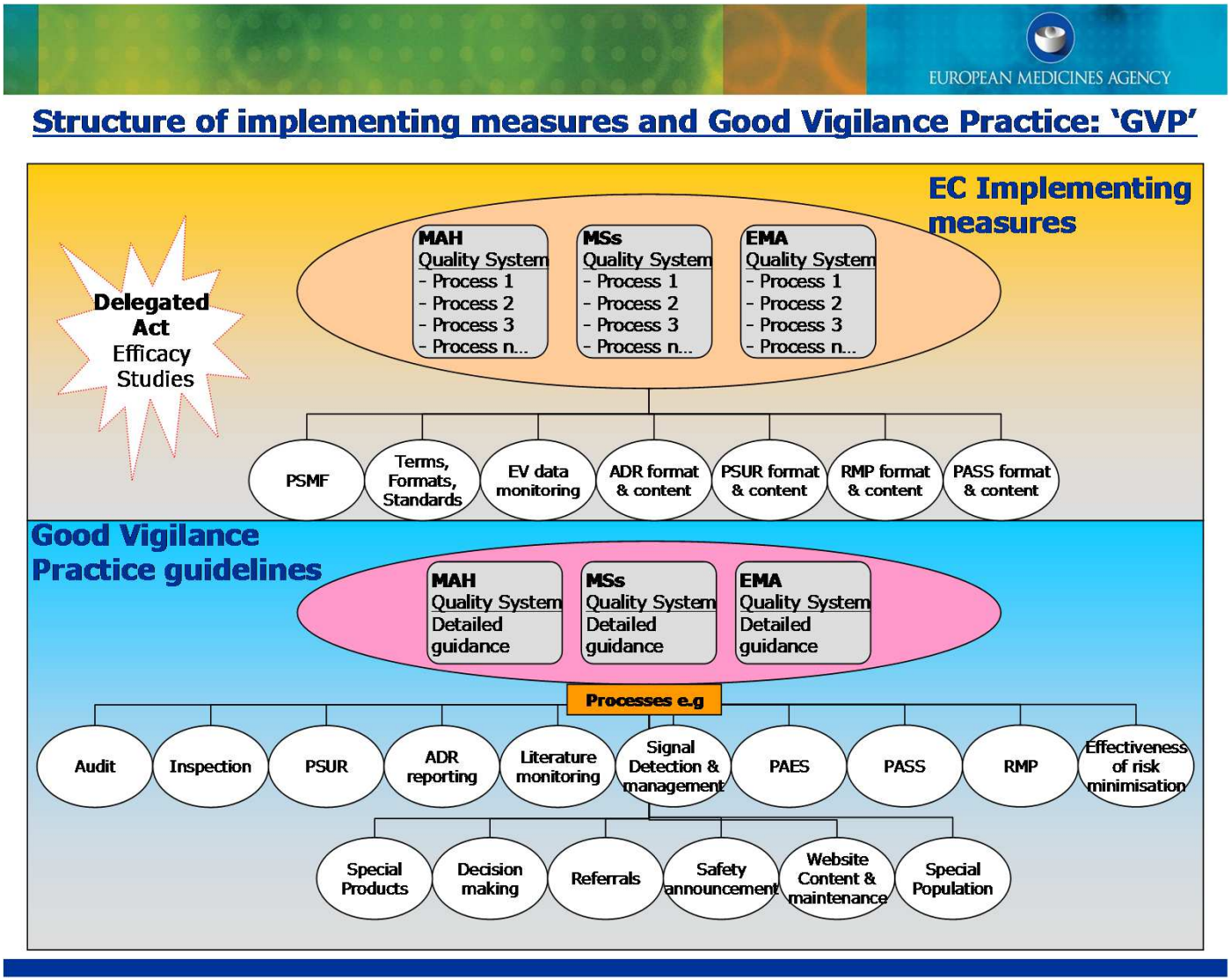
Abschnitt 2
Regelmäßige aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln
Artikel 107b – 107g

Abschnitt 3
Erkennung von Anzeichen
Artikel 107h

Abschnitt 4
Dringlichkeitsverfahren der Union
Artikel 107i – 107k

Abschnitt 5
Veröffentlichung von Beurteilungen
Artikel 107l

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



Introductory cover note
Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems
Module II – Pharmacovigilance system master file
Module III – Pharmacovigilance inspections
Module IV – Pharmacovigilance audits
Module V - Risk management systems
Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products
Module VII – Periodic safety update reports
Module VIII – Post-authorisation safety studies
Module IX – Signal management
Module X – Additional monitoring
Module XI – Public participation in pharmacovigilance
Module XII – Continuous pharmacovigilance, ongoing benefit-risk evaluation, regulatory action and planning of public consultation
(Module XIII – Incident management)
Module XIV – International cooperation
Module XV – Safety communication
Module XVI – Risk-minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators
Annex I – Definitions
Annex II – Templates
Annex III – List of other guidelines
Annex IV – List of ICH guidelines

Good pharmacovigilance practices

Good pharmacovigilance practices (GVP) are a set of measures drawn up to facilitate the performance of pharmacovigilance in the European Union (EU). GVP apply to marketing-authorisation holders, the European Medicines Agency and medicines regulatory authorities in EU Member States. They cover medicines authorised centrally via the Agency as well as medicines authorised at national level.

Guideline on GVP

The **guideline on GVP** is divided into chapters that fall into two categories:

- modules covering major pharmacovigilance processes;
- product- or population-specific considerations.

Each chapter is developed by a team consisting of experts from the European Medicines Agency and from EU Member States.

The guideline on GVP is a key deliverable of the 2010 pharmacovigilance legislation.

Modules covering major pharmacovigilance processes

In total, there are 16 **GVP modules** covering major pharmacovigilance processes.

Wichtige Änderungen

Pharmacovigilance System

Pharmacovigilance System Master File

ADR Definition

Reporting Requirements

Involvement of Patients

PSUR

RMP

PRAC - new committee

Public Information

Very complex transitional provisions

Nebenwirkungsmeldungen

(Modul VI)

Nebenwirkung

Neue Definition

Schädliche u. unbeabsichtigte Wirkungen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch

+

off-label use, Überdosierung, Fehlgebrauch, Missbrauch und Medikationsfehler, die mit schädlichen Wirkungen einhergehen

Neu: Patientenmeldungen

Meldeverpflichtungen in der Übergangsphase

- Until EMA can ensure the functionalities of Eudravigilance data base
- **Serious ADRs (within 15 days)**
- **MAH**: all serious suspected ADR that occur in the EU, to MS on whose territory the incident occurred
- **MAH**: all serious suspected ADR that occur on the territory of a third country to the Agency and, if requested, to MS where the medicinal product is authorised
- **Competent authorities**: all serious ADRs occurred in their territory - notification to Eudravigilance database
- **Non-serious ADRs (within 90 days)**
- competent authority of a MS may require MAH to report all non-serious suspected adverse reactions that occur on the territory of that Member State

Meldeverpflichtungen direkt in die EV-Datenbank

- All serious ADRs from EU / EEA and third countries within 15 days
- Non-serious ADRs from EU / EEA within 90 days
- Reports from patients
- All reports electronically to EudraVigilance database
- Reports, which have been sent by MAH to EudraVigilance will be immediately sent electronically to MS, where ADR occurred

Periodic Safety Update Report

(Modul VII)

- Summe aller Daten erforderlich für Nutzen-Risiko-Bewertung
- Größere Beachtung des Nutzens, alle Studien und klinischen Prüfungen sind beizufügen
- Keine Verpflichtung zur routinemässigen Einreichung eines PSURs für generische Zulassungen, well-established use Arzneimittel, homöopathische Arzneimittel und traditionelle Herbals
- Für diese Arzneimittel Einreichungt nur dann, wenn separat von nationaler Behörde angefordert oder wenn Bestandteil der Zulassung

➢ Wichtig: EU Reference Dates List

EU Reference Dates List

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 March 2013
EMA/630645/2012 Rev.6
Patient Health Protection

List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports

Related Information:

List of European Union Reference Dates - Introductory cover note for public consultation:	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133157.pdf
Requests for amendments of the EU reference dates list	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2012/10/WC500133160.xls

Active substances and combinations of active substances	European Union reference date (EURD) Not Available* = EURD not provided during the consultation phases	PSUR Submission Frequency	DLP	Are PSURs required for products referred to in Articles 10(1), 10a, 14, 16a of Directive 2001/83/EC as amended? Yes/No	Publication Date
(18f) fludeoxyglucose	14.11.1994	3 years	30.11.2014	No	01.10.2012
1,3-butanediol, cinchocaine hydrochloride, dexamethasone	23.09.1983	13 years	15.05.2025	No	01.10.2012
125i-human serum albumin	15/12/1989	13 years	15.12.2025	No	01.10.2012
131i-6-iodo-norcholesterol	21/06/1990	13 years	21.06.2025	No	01.10.2012
^{13}C-urea	14.08.1997	5 years	15.01.2018	No	01.10.2012
5 fluorouracil (i.v. application)	16.12.1977	3 years	16.12.2014	Yes	01.10.2012

Risk Management Plan

(Modul V)

Risk Management Plan (RMP)

Der RMP beschreibt

- was bekannt und was nicht bekannt ist über die Nebenwirkungen eines Arzneimittels und
- legt fest, wie diese Risiken beim Patienten möglichst vermieden oder vermindert werden können

Er enthält ebenfalls Pläne für Studien und andere Aktivitäten um das Wissen über die Sicherheit des Arzneimittels und die Erkennung weiterer Risikofaktoren unf Nebenwirkungen zu verbessern

RMPs sind ständig zu aktualisieren während der gesamten Lebensdauer des Arzneimittels, sobald neue Informationen verfügbar werden

Risk Mangement System – Risk Management Plan
- Product specififc – PV- Module V

Figure V.3. Requirements for new marketing applications

Type of new application	Part I	Part II-Module SI	Part II-Module SII	Part II-Module SIII	Part II-Module SIV	Part II-Module SV	Part II-Module SVI	Part II-Module SVII	Part II-Module SVIII	Part III	Part IV	Part V	Part VI	Part VII
New active substance	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Similar biological	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Informed consent[1]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	*	*	✓	*	✓
Generic medicine	✓								✓	*	*	✓	*	✓
Hybrid medicinal products	✓	✓	^	^	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fixed combination	✓	✓	^	^	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
"Well established use"	✓	✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
"Same active substance"	✓	✓	*	*	*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

[1] Application under Article 10(c) of Directive 2001/83/EC

^ May be omitted under certain circumstances

* Modified requirement

Pharmacovigilance System / Pharmacovigilance System Master File

(Modul I und II)

Definition

Pharmakovigilanz-System: System, das die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen und die Mitgliedstaaten anwenden, um den in Titel IX aufgeführten Aufgaben und Pflichten nachzukommen und das der Überwachung der Sicherheit zugelassener Arzneimittel und der Entdeckung sämtlicher Veränderungen des Nutzen-Risiko- Verhältnisses dient.

Pharmakovigilanz-Stammdokumentation: Detaillierte Beschreibung des Systems der Pharmakovigilanz, das der Genehmigungsinhaber auf eines oder mehrere zugelassene Arzneimittel anwendet.

Artikel 8, Absatz 3
Zulassungsdokumentation

Dem Zulassungsantrag ist beizufügen:

Eine Zusammenfassung des Pharmakovigilanz-Systems des Antragstellers, die Folgendes umfassen muss:

— Nachweis, dass der Antragsteller über eine qualifizierte Person verfügt, die für die Pharmakovigilanz verantwortlich ist,

— Angabe der Mitgliedstaaten, in denen diese Person ansässig und tätig ist,

— die Kontaktangaben zu dieser qualifizierten Person,

— vom Antragsteller unterzeichnete Erklärung, dass er über die notwendigen Mittel verfügt, um den in Titel IX aufgeführten Aufgaben und Pflichten nachzukommen,

— Angabe des Ortes, an dem die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation für das betreffende Arzneimittel geführt wird.

Aktuelle Festlegung

Für Pharmakovigilanz zuständige Behörde dort, wo Master File liegt

Artikel 18

VO 726/2004

Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, in dem die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation geführt wird, übernimmt die Überwachung der Pharmakovigilanz.

Artikel 104
Aufgaben MAH

(1) Um seinen Pharmakovigilanz-Aufgaben nachzukommen, betreibt der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Pharmakovigilanz-System, das dem in Artikel 101 Absatz 1 geregelten Pharmakovigilanz-System des betreffenden Mitgliedstaats entspricht.

(2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist verpflichtet, anhand des in Absatz 1 genannten Pharmakovigilanz-Systems sämtliche Informationen wissenschaftlich auszuwerten, Möglichkeiten der Risikominimierung und -vermeidung zu prüfen und erforderlichenfalls geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

(3) Im Rahmen seines Pharmakovigilanz-Systems muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen

a) ständig und kontinuierlich über eine für die Pharmakovigilanz verantwortliche, entsprechend qualifizierte Person verfügen;

b) eine Pharmakovigilanz-Stammdokumentation führen und diese auf Anfrage zur Verfügung stellen;

…

Artikel 23

Die zuständige nationale Behörde kann vom Inhaber der Genehmigung jederzeit die Vorlage einer Kopie der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation verlangen. Der Inhaber der Genehmigung muss diese Kopie spätestens sieben Tage nach Erhalt der Aufforderung vorlegen.

Umstellung von DDPS bzw. nationalem Master-File auf PSMF

Aktualisiert: 25.07.2012

Die neue Pharmakovigilanz-Gesetzgebung (Richtlinie 2010/84/EU zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 726/2004) tritt am 02. Juli 2012 für zentrale Zulassungen und am 21. Juli 2012 für nationale Zulassungen (inkl. Zulassungen aus MR- und DC-Verfahren) in Kraft.
Die Gesetzgebung sieht spätestens bis zum 21. Juli 2015 eine Umstellung von der Detailed Description of the Pharmacovigilance System (DDPS) auf das Pharmacovigilance System Master File (PSMF) vor.

Zulassungsanträge, die nach dem 21. Juli 2012 (zentrale Zulassungen bereits ab dem 02. Juli 2012) eingereicht werden, müssen im Modul 1.8.1 statt des DDPS nun eine Zusammenfassung des Pharmakovigilanz-Systems des Antragstellers nach Art. 8 Abs. 3ia der o.g. Richtlinie enthalten. Dieses setzt voraus, dass der Antragssteller ein gesetzeskonformes PSMF vorhält.
Zulassungsbehörden können nach Art. 23 der o.g. Richtlinie zu jedem Zeitpunkt das PSMF anfordern und der Antragssteller muss in der Lage sein, dieses innerhalb von 7 Tagen einzureichen.

Für bereits erteilte Zulassungen muss die Zusammenfassung des Pharmakovigilanz-Systems des Antragstellers nach Art. 8 der Richtlinie nachträglich eingereicht werden. Die Verordnung sieht für erteilte zentrale Zulassungen entweder eine Einreichung der Unterlagen zum nächsten Renewal oder eine Einreichung bis spätestens zum 02.07.2015 vor, je nachdem welcher Fall zuerst eintritt. Die Richtlinie sieht für nationale Zulassungen (inkl. Zulassungen aus MR- und DC-Verfahren) eine entsprechende Einreichung der Unterlagen zum nächsten Renewal oder bis spätestens zum 21.07.2015 vor, je nachdem welcher Fall zuerst eintritt. Unabhängig davon besteht für Zulassungsinhaber die Möglichkeit, auch vorher schon eine Variation einzureichen, um die Zulassung vom DDPS auf die o.g. Zusammenfassung und das PSMF umzustellen.

Bei Zulassungsanträgen, die vor dem 02.07.2012 (zentrale Zulassungen) bzw. 21.07.2012 (nationale Zulassungen inkl. Zulassungen aus MR- und DC-Verfahren) - also noch mit DDPS - eingereicht wurden, aber erst nach dem 02. bzw. 21.07.2012 beschieden werden, hat der Antragssteller die Möglichkeit, in Absprache mit der EMA bzw. mit dem RMS oder der zuständigen nationalen Behörde im laufenden Verfahren das vorher eingereichte DDPS gegen die Zusammenfassung des Pharmakovigilanz-Systems des Antragstellers nach Art. 8 auszutauschen unter der Vorraussetzung, dass er das PSMF gesetzeskonform erstellt hat und vorhält.

Das BfArM würde es begrüßen, wenn die Umstellung von DDPS auf die o.g. Zusammenfassung und das PSMF so bald wie möglich erfolgen würde und nicht erst am Ende der Frist. Dies würde sowohl auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmer wie auch auf Behördenseite den Änderungsaufwand minimieren. Sobald die pharmazeutischen Unternehmer für eine Zulassung eine Zusammenfassung und ein PSMF erstellt haben, wird empfohlen, diese mittels Variation auch auf alle anderen Zulassungen zu übertragen, um durch das Führen zweier paralleler Systeme unnötige Doppelbewertungen zu vermeiden. Es ist vorgesehen, dass die nachträgliche Einreichung der Zusammenfassung des Pharmakovigilanz-Systems des Antragstellers als Variation Typ IA_{IN} klassifiziert werden wird (s. June 2012: Public Consultation Paper on the review of the Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products, veröffentlicht auf den Seiten der Europäischen Kommission).

Für die inhaltlichen Bestimmungen zum PSMF und zur Zusammenfassung verweisen wir auf die Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance System Master File und auf Kapitel I der Durchführungsverordnung der Kommission (Implementing Regulation), die zusammen mit den anderen bereits veröffentlichten GVP-Modulen unter dem folgenden Link bei der EMA abrufbar sind:

Intensified Monitoring /
Neue Texte für die Produktinformation

(Modul X)

§ 11 AMG

Die Gebrauchsinformation enthält:

eine Beschreibung der Nebenwirkungen, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch des Arzneimittels eintreten können; bei Nebenwirkungen zu ergreifende Gegenmaßnahmen, soweit dies nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis erforderlich ist; bei allen Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, ist zusätzlich ein Standardtext aufzunehmen, durch den die Patienten ausdrücklich aufgefordert werden, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung ihren Ärzten, Apothekern, Angehörigen von Gesundheitsberufen oder unmittelbar der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden, wobei die Meldung in jeder Form, insbesondere auch elektronisch, erfolgen kann;

§ 11a AMG (1)

Fachinformation:

Bei allen Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, ist ein Standardtext aufzunehmen, durch den die Angehörigen von Gesundheitsberufen ausdrücklich aufgefordert werden, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an die zuständige Bundesoberbehörde zu melden, wobei die Meldung in jeder Form, insbesondere auch elektronisch, erfolgen kann

§ 11a AMG (2)

Für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind und sich auf der Liste gemäß Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 befinden, muss ferner folgende Erklärung aufgenommen werden: „Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.“ Dieser Erklärung muss ein schwarzes Symbol vorangehen und ein geeigneter standardisierter erläuternder Text nach Artikel 23 Absatz 5 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 folgen.

Der Inhaber der Zulassung ist verpflichtet, die Fachinformation auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu halten, zu dem auch die Schlussfolgerungen aus Bewertungen und die Empfehlungen gehören, die auf dem nach Artikel 26 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichteten europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlicht werden.

Die nach den Sätzen 3 und 5 erforderlichen Standardtexte werden von der zuständigen Bundesoberbehörde im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Article 23

Die Agentur erstellt, aktualisiert und veröffentlicht in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten eine Liste der Arzneimittel, die zusätzlich überwacht werden.

Diese Liste enthält die Namen und Wirkstoffe

a) der in der Union genehmigten Arzneimittel, die einen neuen Wirkstoff enthalten, welcher am 1. Januar 2011 in keinem in der Union genehmigten Arzneimittel enthalten war;

b) biologischer Arzneimittel, die nicht unter Buchstabe a fallen und nach dem 1. Januar 2011 genehmigt wurden.

COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 198/2013

of 7 March 2013

on the selection of a symbol for the purpose of identifying medicinal products for human use that are subject to additional monitoring

(Text with EEA relevance)

ANNEX

1. The black symbol referred to in Article 23(4) of Regulation (EC) No 726/2004 shall comply with the following model:

▼

„inverted equilateral triangle“

2. The black symbol shall be proportional to the font size of the subsequent standardised text and each side of the triangle shall have a minimum length of 5 mm.

Referrals

Welche Verfahren?

Artikel 31 (Standard-Verfahren)

Artikel 107 (i) (Dringlichkeits-Verfahren)

Artikel 20 (Verordnung)

Artikel 5(3) (Verordnung)

14 November 2012
EMA/720443/2012
Patient Health Protection

Questions & answers on practical implementation of Urgent Union Procedure (Article 107i of Directive 2001/83/EC)

This guidance document addresses a number of questions which stakeholders, in particular marketing authorisation holders (MAHs), may have on an Urgent Union Procedure. It provides an overview of the Agency's practical and operational aspects with regards to the handling of an Urgent Union Procedure.

This integrated version has been created for printing purposes only. Please refer to the individual question & answers as published in the referral procedures guidance for access to the hyperlinked information.

Questions and answers are being updated continuously, and will be marked by "NEW" or "Rev." with the relevant date upon publication.

Note:

It should be highlighted that this document has been produced for guidance only without prejudice to legal and regulatory interpretation which might be provided in future updates of the Notice to applicants.

This Question & Answer document should be read in conjunction with Directive 2001/83/EC, as amended by Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 without prejudice to changes that may result from the ongoing revision of the Pharmacovigilance legislation.

Xx December 2012
EMA/586533/2012
Patient Health Protection

European Medicines Agency

DRAFT

Version dated 29.11.2012

Questions & Answers on Practical Implementation of Article 31 Pharmacovigilance Referral

(Article 31 of Directive 2001/83/EC)

This guidance document addresses a number of questions which stakeholders, in particular marketing authorisation holders (MAHs), may have on an Article 31 referral resulting from the pharmacovigilance data. It provides an overview of the Agency's practical and operational aspects with regards to the handling of an Article 31 Pharmacovigilance Referral procedure.

This integrated version has been created for printing purposes only. Please refer to the individual question & answers as published in the referral procedures guidance for access to the hyperlinked information.

Questions and answers are being updated continuously, and will be marked by "NEW" or "Rev." with the relevant date upon publication.

Note:

It should be highlighted that this document has been produced for guidance only without prejudice to legal and regulatory interpretation which might be provided in future updates of the Notice to applicants.

This Question & Answer document should be read in conjunction with Directive 2001/83/EC, as amended by Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 without prejudice to the implementation of the changes resulting from Directive 2012/26/EU of the European Parliament and of the Council of 25 October 2012 amending Directive 2001/83/EC as regards pharmacovigilance.

14 November 2012
EMA/583202/2012
Patient Health Protection

Practical information on translations for referrals and community procedures (human)

Introduction

A linguistic review of product information in all EU languages is performed after adoption of CHMP opinions / CMDh position/agreement to ensure high quality and consistent product information.

Such product information linguistic review is part of the Commission Decision-Making Process (DMP) as outlined in Articles 9 and 10, and Articles 34 and 35 of Regulation (EC) No 726/2004, as well as in Articles 20 and 23 of Regulation (EC) No 1234/2008, as applicable.

Beteiligung der MAH

Aufforderung zur Einreichung von Unterlagen über Publikation im Webportal

Further to consideration and adoption of the documentation in relation to the above mentioned matters, upon closure of the first PRAC plenary meeting, the triggering of the procedure by means of the European medicines website/web-portal shall be publically announced by the Agency [DIR Art 107j (1)].

At time of the announcement on the European medicines website/web-portal, the Agency shall notify the MAHs of the initiation of the procedure. The notification to the MAHs is made under the format of a cover letter addressed by the Agency to the MAH, providing the pathway to access the website/web-portal where the relevant supportive documentation made available.

The MAHs shall continuously check the European medicines website/web-portal for any relevant updates.

Ggf. Oral Explanation

Need for an Oral Explanation

An oral explanation to the PRAC can be held at the request of the PRAC or the MAH at any time during the procedure. The oral explanation should take place within the PRAC forum during the assessment phase.

In some cases, an Oral Explanation to the CHMP/CMDh may be held.

Ggf. öffentliche Anhörung

Where the urgency of the matter permits, the PRAC may hold public hearings, where it considers that this is appropriate on justified grounds particularly with regard to the extent and seriousness of the safety concern. In the public hearing, due regard shall be given to the therapeutic effect of the medicinal product [DIR Art 107j(2)].

When the PRAC is of the opinion that a Public Hearing should be convened, the hearing shall be held in accordance with the modalities and rules specified by the Agency and shall be announced by means of the European medicines website/web-portal. The announcement shall also specify the modalities of the participation.

Im Artikel 107i-Verfahren kein Widerspruch vorgesehen, analog Artikel 20

Im Artikel 31-Verfahren weiterhin Widerspruch (re-examination) möglich

Serialisierung

(FMD)

In Artikel 54 wird folgender Buchstabe angefügt:

„o) im Fall der in Artikel 54a Absatz 1 genannten Arzneimittel — außer radioaktiven Arzneimitteln — **Sicherheitsmerkmale**, die es Großhändlern und Personen, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind, ermöglichen,

— die Echtheit des Arzneimittels zu überprüfen; und

— einzelne Packungen zu identifizieren;

sowie eine **Vorrichtung**, die es ermöglicht zu überprüfen, ob die äußere Umhüllung manipuliert worden ist.“

Serialisierung

Vergabe einer zufällig erzeugten eineindeutigen Nummer für **jede** Packung

Aufbringen dieser Nummer auf die Packung

Bei Abgabe (Großhandel, Apotheke) dieser Packung Prüfung in zentraler Datenbank auf Vorhandensein der Nummer (Scanner)

Löschung der Nummer in der Datenbank bzw. Vermerk

Konsultationspapier

EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL

Health systems and products
Pharmaceuticals

Brussels, 18/11/2011
Sanco.ddg1.d.3(2011)1342823

DELEGATED ACT ON THE DETAILED RULES FOR A UNIQUE IDENTIFIER FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, AND ITS VERIFICATION

CONCEPT PAPER SUBMITTED FOR PUBLIC CONSULTATION

DIN / CEN Projekt

Projekt zur europaweiten Normung der „Tamper proof features“ der Sekundärverpackung

DIN-Ausschuss gegründet

Abschluss auf CEN-Ebene innerhalb von drei Jahren

Kosten

The costs of this option for the pharmaceutical industry would be considerable:

Depending on the technique chosen, one-off costs are between 1.35bn EUR (tamper proof feature) and 11.55bn EUR (product serialisation). These costs relate in particular to necessary adaptations to packaging lines, and (in the case of serialisation) setting up an IT-structure.

To this add annual costs in the range between 370m EUR (costs for manufacturers to run serialisation) and 1 070m EUR (tamper-proof feature, in particular design and devising it) for EU manufacturers.

Einfuhr von APIs

(FMD)

Artikel 46b

Wirkstoffe dürfen nur eingeführt werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

a) Die Wirkstoffe wurden nach Standards der guten Herstellungspraxis hergestellt, die den von der Union festgelegten Standards zumindest gleichwertig sind; und

b) den Wirkstoffen liegt eine schriftliche Bestätigung der zuständigen Behörde des ausführenden Drittlandes bei, dass

i) die Standards der guten Herstellungspraxis, die für den Herstellungsbetriebe gelten, in dem der ausgeführte Wirkstoff hergestellt wird, den von der Union festgelegten Standards zumindest gleichwertig sind;

ii) dieser Herstellungsbetrieb regelmäßigen strengen und transparenten Kontrollen und Maßnahmen zur wirksamen Durchsetzung der guten Herstellungspraxis unterliegt, einschließlich wiederholter und unangekündigter Inspektionen, durch die gewährleistet wird, dass die öffentliche Gesundheit mindestens in gleichwertigem Maße wie in der Union geschützt wird; und

iii) falls Verstöße festgestellt werden, Informationen zu solchen Verstößen vom ausführenden Drittstaat unverzüglich an die Union weitergeleitet werden.

machen, unterrichten die Kommission davon.“

Die Anforderung gilt nicht, wenn das ausführende Land in dem Verzeichnis gemäß Artikel 111b aufgeführt ist.

Ausnahmsweise kann, wenn dies notwendig ist, um die Verfügbarkeit von Arzneimitteln sicherzustellen, die Anwendung der genannten Anforderung von einem Mitgliedstaat für einen Zeitraum ausgesetzt werden, der nicht über die Geltungsdauer des Zertifikats über die gute Herstellungspraxis hinausreicht, wenn ein Herstellungsbetrieb, der einen zur Ausfuhr bestimmten Wirkstoff herstellt, von einem Mitgliedstaat inspiziert und seine Einhaltung der gemäß Artikel 47 Absatz 3 festgelegten Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis festgestellt wurde. Die Mitgliedstaaten, die von der Möglichkeit einer solchen Aussetzung Gebrauch

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit