

K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

EG-Pharmapaket

(Stand: März 2009)

Zusammenfassung: Dr. med. C. Kori-Lindner, KoLi-Med.-Wiss.-Service, München

Die EU-Kommission hat am 10. Dezember 2008 das EG-Pharmapaket (ca. 150 Seiten) mit weit reichenden Änderungen für das Arzneimittelrecht beschlossen. Die zahlreichen Richtlinien- und Verordnungsvorschläge und eine Kommissionsmitteilung stellen eine neue Strategie für den pharmazeutischen Sektor mit Blick auf sichere, innovative und „accessible“ Arzneimittel dar und werden auch das deutsche Arzneimittelgesetz wesentlich beeinflussen.

Das EG-Pharmapaket umfasst folgende Dokumente:

- Kommissionsmitteilung (15 Seiten)
- Counterfeit-Directive (27 Seiten)
- Pharmacovigilance-Regulation (39 Seiten)
- Pharmacovigilance-Directive (59 Seiten)
- Patients-Regulation (21 Seiten)
- Patients-Directive (29 Seiten)

Das EG-Pharmapaket wird frühestens 2010/2011 vom EU-Parlament und dem Ministerrat endgültig verabschiedet werden können. Anschließend ist eine 18monatige Frist für die nationale Umsetzung vorgesehen, so dass mit einer entsprechenden Umsetzung in den nationalen Arzneimittelgesetzen mit Mitte 2012 gerechnet werden könnte. Trotzdem muss man sich bereits heute damit auseinandersetzen, da bis dahin die Rechtsprechung davon beeinflusst sein wird.

Schwerpunkte des EG-Pharmapakets

- A. Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen
- B. nichtwerbliche Informationen für rezeptpflichtige Arzneimittel
- C. Pharmakovigilanz.

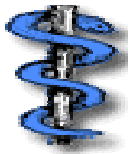
In der kurzen Übersicht beziehen sich die Artikelbezeichnungen auf die Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel in der aktuellen Fassung.

A. Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen

Definition von "trading" von Arzneimitteln (Art. 1) beinhaltet alles, was nicht unmittelbar eine Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ist und nicht unter die Großhandelsdefinition (Art. 1 Abs. 17) fällt, z.B. die Rechnungsstellung. Art. 2 weitet den Anwendungsbereich (Herstellung und Import) auch auf die als Ausgangsstoffe verwendeten Wirkstoffe aus.

Den **GMP-Nachweis** (Art. 46) soll der Inhaber der Herstellererlaubnis entweder selbst oder durch eine für diese Zwecke akkreditierte Behörde als GMP-gerechte Herstellung seiner eingesetzten Wirkstoffe nachweisen und verpflichtet ihn, die zuständige Behörde über gefälschte bzw. vermutlich gefälschte Arzneimittel zu informieren.

Bei der **Wirkstoffherstellung** müssen die Mitgliedstaaten (Art. 46b) sicherstellen, dass auf ihrem Hoheitsgebiet die Herstellung von Wirkstoffen - auch die für den Import bestimmten bzw. als Ausgangsstoffe verwendeten - GMP-gerecht ist. Die als



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Ausgangsstoffe verwendeten Wirkstoffe dürfen nur importiert werden, wenn diese mindestens auf dem GMP-Schutzlevel der EG hergestellt worden sind.

Für die Etikettierung ist eine **fälschungssichere Sicherheitsvorkehrung ("safety features")** vorgesehen (Art. 54) womit Echtheit und Verfolgbarkeit ("traceability") festgestellt werden kann. Die sachkundige Person (Art. 51) muss dafür Sorge tragen, dass die fälschungssichere Sicherheitsvorrichtung auf der Packung angebracht ist. Diese darf nicht ausgetauscht, beseitigt oder verdeckt werden

B. Nicht werbliche Informationen über rezeptpflichtige Arzneimittel

Die Überschrift „Titel VIIIa Information und Werbung“ sowie Art. 88a werden gestrichen. Stattdessen wird der Titel VIIIa im Anschluss an Art. 100 der Richtlinie 2001/83/EG eingefügt, der die Überschrift „Information der Öffentlichkeit über rezeptpflichtige Arzneimittel“ hat.

Zur Information der Öffentlichkeit über verschreibungspflichtige Arzneimittel ist eine Ergänzung der Art. 86 ff. der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehen.

Anwendungsbereich

Von dem Anwendungsbereich der Vorschriften der Richtlinie über die Werbung werden ausgenommen (Art. 86 Abs. 2):

Die Etikettierung und die Packungsbeilage eines Arzneimittels, Informationen und Referenzmaterial z.B. Verpackungsänderungen, Nebenwirkungswarnungen, Kataloge und Preislisten, soweit sie keine Werbeaussagen zu Produkten enthalten. Und Informationen betreffend die menschliche Gesundheit oder Krankheiten, die keinen Hinweis auf Arzneimittel enthalten sowie Informationen von Zulassungsinhabern verschreibungspflichtiger Arzneimittel.

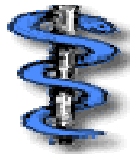
Das Werbeverbot für verschreibungspflichtige Arzneimittel soll sich nicht beziehen auf Impfkampagnen sowie andere Kampagnen im öffentlichen Interesse, die von der Industrie getragen werden und von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten anerkannt sind.

Information der Öffentlichkeit über rezeptpflichtige Arzneimittel

(Titel VIIIa im Anschluss an Art. 100 der Richtlinie 2001/83/EG)

Es soll erlaubt werden, Informationen, die in Einklang mit den nachfolgenden Vorschriften stehen, zu veröffentlichen, die nicht als Werbung angesehen werden sollen. Dies sind im Einzelnen Informationen, die zulässigerweise an die Öffentlichkeit verbreitet werden können, insbesondere:

- Fachinformation, Etikettierung sowie Packungsbeilage eines Arzneimittels, wobei gilt, dass diese Informationen immer mit den amtlich genehmigten Informationen übereinstimmen müssen.
- Die Informationen können auch in anderer Weise präsentiert werden als in der amtlich genehmigten Form.
- Informationen können über die Umweltverträglichkeit sowie Preisinformationen oder aber Nebenwirkungswarnungen zu verschreibungspflichtigen Arzneimitteln an die Öffentlichkeit verbreitet werden.
- Produktbezogene Informationen über nicht interventionelle Studien können der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden - aber nicht über Fernsehen oder Radio
- Informationen über verschreibungspflichtige Arzneimittel können zugänglich gemacht werden über gesundheitsbezogene Publikationen oder Internetwebseiten



KOLI

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

über Arzneimittel (Ausnahme von unaufgefordert versandtem Material) und die Beantwortung von schriftlichen Anfragen (Buchstabe c).

Die allgemeinen Anforderungen an die Qualität der Informationen, die an die Öffentlichkeit verbreitet werden sind insbesondere: objektiv, evidenzbasiert, patientenorientiert, aktuell, verlässlich, verständlich und müssen mit der Fachinformation, Etikettierung und Packungsbeilage übereinstimmen. Alle Informationen sollen den Hinweis enthalten, dass das betreffende Produkt nur auf Rezept erhältlich ist und dass die Einnahmehinweise der Packungsbeilage oder der Verpackung entnommen werden sollen. Ferner soll ein Hinweis erfolgen, dass die Information nur unterstützen, nicht jedoch das Gespräch zwischen Patient und Arzt oder Apotheker ersetzt werden und dass ein Arzt oder Apotheker konsultiert werden soll, wenn der Patient nähere Informationen benötigt. Es muss eindeutig klargestellt werden, dass die Information von dem Zulassungsinhaber erfolgt. Anzugeben ist eine Email-Adresse zwecks Kontaktaufnahme. Nicht zulässig sind Vergleiche zwischen verschiedenen Arzneimitteln sowie Werbematerial. Es soll sichergestellt werden, dass die amtlich genehmigten Informationen auf den Internetseiten in der jeweiligen offiziellen Landessprache wiedergegeben werden. Anfragen an den Zulassungsinhaber sollen in allen offiziellen Landessprachen der EU gestellt werden können, die Antwort auf eine konkrete Anfrage soll in der Sprache der Anfrage beantwortet werden.

Eine adäquate und effektive Überwachung der Informationen soll stattfinden, um Missbrauch zu verhindern. Diese Überwachung soll auf dem Grundsatz der Vorabkontrolle beruhen. Ausnahmen sollen sein wenn der Inhalt der Information bereits durch die zuständigen Behörden geprüft worden ist, oder durch ein anderes Kontrollsystem ein vergleichbarer Standard der adäquaten und effektiven Überwachung sichergestellt ist. Für die Kontrolle können sowohl Selbstregulierungsorgane vorgesehen werden als auch Koregulierungsstellen. Entsprechende Guidelines sollen erarbeitet werden.

Internetseiten, die Informationen über verschreibungspflichtige Arzneimittel enthalten, sollen zuvor registriert werden, dürfen keine Links zu anderen Internetseiten haben, die nicht entsprechend dem vorgeschriebenen Verfahren registriert sind und kein Web-TV haben.

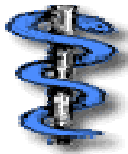
Es soll sichergestellt werden, dass die Zulassungsinhaber die notwendigen Informationen für eine Überwachung durch die zuständigen Behörden bereithalten.

Der entsprechende Verordnungsvorschlag zur Verordnung (EG) Nr. 726/2004 sieht eine Übernahme dieser Regelungen auf zentral zugelassene Arzneimittel vor. Produktbezogene Informationen über nicht-interventionelle Studien sollen vor ihrer Verbreitung der EMEA übermittelt werden. Die EMEA hat dann innerhalb von 60 Tagen zu entscheiden, ob die Informationen mit den einschlägigen Vorschriften in Einklang stehen.

C. Richtlinien- und Verordnungsvorschläge zur Pharmakovigilanz

Hier sind die weit reichenden Änderungen zu erwarten, die darauf abzielen die Pharmacovigilance auf europäischer Ebene anzusiedeln und die Landesbehörden teilweise auszuklammern.

Pharmacovigilance Risk Assessment Advisory Committee



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Bei der EMEA soll ein neues Pharmacovigilance Risk Assessment Advisory Committee (PRAAC) eingerichtet werden, das den CHMP sowie vor allem die Coordination Group on Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMD(h) in einer Vielzahl von Pharmakovigilanz-Fragestellungen beraten soll.

Das PRAAC soll mit Pharmakovigilanz-Experten besetzt werden und unabhängig von den Mitgliedstaaten arbeiten. Dabei wird das PRAAC künftig in alle Prozesse zur Bewertung von bedeutsamen Sicherheitssachverhalten auch rein national zugelassener Arzneimittel mit einbezogen werden. Im Zusammenhang mit den Regelungen zu den europäischen Zulassungsverfahren werden weiterhin die Kompetenzen der CMD(h) auch um die Beratung von Fragen im Bereich der Pharmakovigilanz erweitert.

Risikomanagement-Pläne / Studien vor und nach der Zulassung

Es soll eine neue Rechtsgrundlage zur Anordnung von Risikomanagement-Maßnahmen mit und auch nach Erteilung der Zulassung geschaffen werden. Danach kann ein Risikomanagement-System aus einer Vielzahl von Maßnahmen und auch Studien zum Nachweis der Unbedenklichkeit nach der Zulassung umfassen. Maßnahmen können in Form eines Risikomanagement-Plans (RMP) zusammengefasst und strukturiert werden. Wichtig ist, dass eine Einspruchsmöglichkeit des betroffenen Unternehmens gegenüber den möglicherweise ausgesprochen belastenden Auflagen ist nicht vorgesehen ist. Die Eingreifschwelle für die Behörden ist demgegenüber mit so genannten „safety concerns“ sehr weit gefasst.

Meldepflichten für Einzelfallberichte

Künftig sollen alle Verdachtsfälle schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen binnen 15 Tagen nach Bekanntwerden an die EMEA elektronisch gemeldet werden. Alle nicht-schwerwiegenden Fallberichte sollen ebenfalls elektronisch an die EMEA gemeldet werden, wofür allerdings eine Meldefrist von 90 Tagen nach Eingang der Informationen vorgesehen ist. Diese Meldepflicht wird eingeschränkt auf Fallberichte, die in einem EU-Mitgliedstaat aufgetreten sind. Damit werden die bisherigen Bestimmungen zur Meldepflicht erheblich vereinfacht, aber dafür deutlich erweitert und belasten insbesondere kleinerer Unternehmen deutlich.

Literaturrecherchen durch die EMEA

Die EMEA soll für die Durchsicht und Auswertung der medizinischen Fachliteratur nach Fallberichten von Nebenwirkungen innerhalb der EU verantwortlich werden und hierzu eine Liste der Wirkstoffe erstellen, die zentral recherchiert werden, sowie eine Liste von Publikationen, die diesbezüglich durchgesehen werden. Detailregelungen müssen noch ausgearbeitet werden. Hier sind noch viele Fragen offen.

Erstellung von PSURs

Die PSURs, deren Einreichung nur noch bei der EMEA und nicht mehr bei den national zuständigen Behörden erfolgen, sollen nur noch aus der inhaltlichen Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Produkts bestehen ohne Line Listings und Summary Tabulations).

Europäisches Risikoverfahren (Referrals)

Referral-Verfahren sollen nach einem neuen Regelwerk durchgeführt werden, das keine Einspruchsmöglichkeit für die betroffenen Unternehmen enthält. Die einzige direkte Beteiligung der Unternehmen (Anhörung vor dem PRAAC) - soll öffentlich stattfinden. Im Ergebnis wird das PRAAC eine Empfehlung verabschieden, die der CMD bzw. dem CHMP (bei zentral zugelassenen Arzneimitteln) zur Bestätigung vorgelegt wird.



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Summary of the essential information

Für die Fach- und Gebrauchsinformation ist vorgesehen, dass für alle Produkte, die in der EU zugelassen sind, eine „Summary of the essential information“ erstellt wird. Die betreffenden Informationen sind einem schwarz eingefassten Kasten darzustellen. Bei der erstmaligen Erstellung sowie bei jeder Überarbeitung sind die neuen Punkte für ein Jahr im Fettdruck, mit einem Symbol und dem Hinweis „Neue Information“ zu versehen.

EU-Webportal

Es soll ein EU-Webportal aufgebaut werden, das Informationen frei zugänglich enthalten soll, darunter Empfehlungen in Referral-Verfahren, Auswertungen von PSURs, Studien nach der Zulassung oder von Risikomanagement-Plänen sowie die damit verbundenen Empfehlungen für die Gestaltung von Produktinformationen.

Pharmakovigilance Systeme Master File

Die „Detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems (DDPV)“ soll nicht mehr jedem Zulassungsantrag beigelegt, sondern als so genanntes **Pharmacovigilance System Master File** beim Zulassungsinhaber bzw. Antragsteller vorgehalten werden. Lediglich einige Kernelemente des Pharmakovigilanz-Systems sollen im Zulassungsantrag dargestellt werden.

Das Dokument des EG-Pharmapaketes findet sich im Internet unter folgenden Links:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/pharmpack_12_2008/communication.pdf (Safe, innovative and accessible medicines: a renewed vision for the pharmaceutical sector)

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/pharmpack_12_2008/counterfeit-directive_en.pdf (Counterfeiting)

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-directive.pdf (Pharmacovigilance - Directive)

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-regulation.pdf (Pharmacovigilance - Regulation)

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/pharmpack_12_2008/patients-directive_de.pdf (Information to patients - Directive)

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/pharmpack_12_2008/patients_regulation.pdf (Inf