



15. AMG-Novelle 4. MPG-Novelle „EU-Pharmapaket“

Dr. med. C. Kori-Lindner
KoLi - Med.-Wiss.-Service
Mettenstr. 11; 80638 München
E-Mail: kori-lindner@t-online.de
Homepage: www.kori-lindner.de



15. AMG-Novelle – Neuerungen

„Omnibusgesetz“

in Kraft: 23. Juli 2009 - konsolidierte Fassung:
PEI > Service > Rechtliches > Arzneimittelrecht

dient insbesondere der **Umsetzung** der

- **RL 2001/83/EG** zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes
- **RL 2001/20/EG** über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen

15. AMG-Novelle - Schwerpunkte der Änderungen

- Arzneimittelbegriff und Definitionen
 - Arzneimittel-Herstellung / -Einfuhr
 - **Klinische Prüfung**
 - Herstellungserlaubnis von Prüfpräparaten
 - Neuer Versagungsgrund (BOB / EK)
 - Pharmakovigilanz
 - Einwilligung in Studienteilnahme
 - Meldeverpflichtungen
 - Qualifikationsnachweis
 - **Compassionate Use**
 - **Verschreibungspflicht**
 - **Inverkehrbringen bedenklicher Arzneimittel**
 - **Arzneimittelfälschungen**
 - **Pharmakovigilanz**
 - Risikomanagementsystem
 - Sachkenntnis des Stufenplanbeauftragten
- Abschnitt 7 „Abgabe von Arzneimitteln“**

Arzneimittelbegriff (Neufassung § 2, Abs. 1)

- (1) **Arzneimittel** sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen,
1. die zur **Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind** und die **als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt werden, oder**
 2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder
 - a) die **physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung** wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder
 - b) eine **medizinische Diagnose** zu erstellen.

Definitionen § 4 AMG

- **Sera** - § 4 Abs. 3 **neu**
- **Impfstoffe** - § 4 Abs. 4 **ergänzt**
- Testsera § 4 Abs. 6 **aufgehoben**
- Testantigene § 4 Abs. 7 **aufgehoben**
- **Arzneimittel für neuartige Therapien** - § 4 Abs. 9 **neu**
Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika oder
biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte
- Somatische Zelltherapeutika § 4 Abs. 20 **aufgehoben**
- **Xenogene Arzneimittel** § 4 Abs. 21 **neu**
- **Klinische Prüfung** § 4 Abs. 23, Satz 3 **ergänzt** (s. u.)
- **Gewebezubereitungen** § 4 Abs. 30 **neu** und **§ 10 Abs. 8b neu**
- **Rekonstitution** § 4 Abs. 31 **neu** (s. u.)
- **Verbringen und Einfuhr** § 4 Abs. 32 **neu**
Verbringen ist jede Beförderung in den, durch den oder
aus dem Geltungsbereich des Gesetzes (AMG).
Einfuhr ist das Verbringen aus Ländern, die nicht EU-Mitgliedstaaten oder
andere Vertragsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraums sind.
- **Anthroposophisches Arzneimittel** § 4 Abs. 33 **neu**

Definition - Nichtinterventionelle Prüfung

§ 4 AMG, Absatz 23 ergänzt

Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden;

dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis;

„soweit es sich um ein
zulassungspflichtiges oder genehmigungspflichtiges Arzneimittel
handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der
Zulassung oder der Genehmigung festgelegten
Angaben für seine Anwendung“

Definition - Rekonstitution

§ 4 AMG, Absatz 31 neu

„**Rekonstitution**

eines **Fertigarzneimittels** zur Anwendung beim Menschen ist die Überführung in seine anwendungsfähige Form **unmittelbar vor seiner Anwendung**

gemäß

- ▶ den **Angaben der Packungsbeilage** oder
- ▶ im Rahmen der klinischen Prüfung nach **Maßgabe des Prüfplans.**“

Rekonstitution von Prüfpräparaten

- **Für die Herstellung von Arzneimitteln braucht man grundsätzlich eine Herstellungserlaubnis**
- aber **keine Herstellungserlaubnis für die Rekonstitution bei Prüfpräparaten** (§13 Abs. 1a, Nr. 4).

Prüfpräparate dürfen rekonstituieren, abpacken und kennzeichnen:

- Inhaber einer Apotheke (§13 Abs. 2 Nr. 1)
- Träger eines Krankenhauses (§13 Abs. 2 Nr. 2)

Die **Person*** nach § 13 Abs. 2b Satz 1 darf bestimmte **Arzneimittel** ohne Erlaubnis zur direkten Anwendung herstellen, **nicht** aber Prüfpräparate, **es sei denn**, es handelt sich **nur** um eine Rekonstitution.

(* Person, die Arzt oder sonst zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugt ist)

Herstellungserlaubnis von Prüfpräparaten

Die erlaubnisfreie Herstellung von Prüfpräparaten wird auf **alle öffentlichen Apotheken** ausgeweitet (bisher nur Krankenhaus versorgende Apotheken).

Achtung!

Erlaubnisfrei ist neben der Rekonstitution gemäß RL 2005/28/EG auch das **Abpacken** (einschließlich der **Kennzeichnung**), beispielsweise beim **Verblinden**;
das **Umpacken** in andere Darreichungsform (Tabletten in Kapseln),

nicht jedoch das **Umarbeiten**,
beispielsweise das Zermörsern von Tabletten und Überführen in eine neue Darreichungsform z.B. Kapsel.

Anzeigepflicht bei Rekonstitution

§ 67 Allgemeine Anzeigepflicht



§67 Abs. 1

(1) Betriebe und Einrichtungen, die **Arzneimittel** entwickeln, **herstellen**, **klinisch prüfen** oder einer Rückstandsprüfung unterziehen, **prüfen, lagern, verpacken, in den Verkehr bringen** **haben dies anzuzeigen.**

Abs. 1 ergänzt:

„Satz 1 findet **keine Anwendung** auf die **Rekonstitution** von **Fertigarzneimitteln**, soweit diese von einer Person durchgeführt wird, die Arzt ist oder sonst zur Ausübung der Heilkunde befugt ist, und es sich **nicht** um Arzneimittel handelt, die in einer **klinischen Prüfung** getestet oder dort als Vergleichspräparate eingesetzt werden.“

Zum Verständnis:

- es besteht eine **generelle Anzeigepflicht**, auch bei klinischen Prüfungen.
- Nur die Rekonstitution mit „normalen“ **Arzneimitteln**
- **außerhalb** der klinischen Prüfung besteht keine Anzeigepflicht.

Sondervorschriften für Arzneimittel für neuartige Therapien

AMG § 4b neu

- (1) Für **Arzneimittel für neuartige Therapien**,
die im Geltungsbereich dieses Gesetzes
1. als **individuelle Zubereitung** für einen **einzelnen Patienten**
ärztlich verschrieben,
 2. nach **spezifischen Qualitätsnormen**
nicht routinemäßig hergestellt und
 3. in einer **spezialisierten Einrichtung** der Krankenversorgung
unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes
angewendet werden,

finden der **Vierte und Siebte Abschnitt** dieses Gesetzes
(Zulassung der Arzneimittel und Abgabe von Arzneimitteln)

keine Anwendung.

**Die Sondervorschriften und speziellen Vorgaben
für Arzneimittel für neuartige Therapien
sind in § 4b im Detail dargestellt und erläutert.**

Keine Zulassungs-Genehmigung von Gewebezubereitungen die zur klinischen Prüfung bestimmt sind

§ 21a, 1a) neu

„Einer **Genehmigung**

(Gewebezubereitungen, die nicht mit industriellen Verfahren be-
oder verarbeitet werden)

**bedarf es nicht für Gewebezubereitungen, die zur
klinischen Prüfung bei Menschen bestimmt sind.**

Sondervorschriften für Arzneimittel für neuartige Therapien

AMG § 4b neu

- (1) Für **Arzneimittel für neuartige Therapien**,
die im Geltungsbereich dieses Gesetzes
1. als **individuelle Zubereitung** für einen **einzelnen Patienten**
ärztlich verschrieben,
 2. nach **spezifischen Qualitätsnormen**
nicht routinemäßig hergestellt und
 3. in einer **spezialisierten Einrichtung** der Krankenversorgung
unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes
angewendet werden,

finden der **Vierte und Siebte Abschnitt** dieses Gesetzes
(Zulassung der Arzneimittel und Abgabe von Arzneimitteln)

keine Anwendung.

**Die Sondervorschriften und speziellen Vorgaben
für Arzneimittel für neuartige Therapien
sind in § 4b im Detail dargestellt und erläutert.**

Änderungen in §§ 10, 11, 11a

Kennzeichnung § 10

- Homöopathische Arzneimittel
- Arzneimittel, zur Anwendung bei Tieren
- Frischplasmazubereitungen, Zubereitungen aus Blutzellen
- Gewebezubereitungen

Packungsbeilage § 11

- Angaben zur gesundheitlichen Aufklärung

Fachinformation § 11a

- Weitere Angaben, die nicht durch eine Verordnung der Europäischen Gemeinschaft vorgeschrieben oder bereits nach dieser Verordnung zulässig sind, sind zulässig

Herstellungserlaubnis nur „die sachkundige Person“

§ 14 AMG

Entscheidung über die Herstellungserlaubnis Abs. 1 (2)

- **Streichung**

Leiter der Herstellung und
Leiter der Qualitätskontrolle

als Voraussetzungen für die Herstellungserlaubnis in § 14

▶ beide sind **aber weiterhin erforderlich nach der AMWHV!**

- **Einfügung**

Voraussetzung zur Herstellungserlaubnis (§ 14 Abs. 1, **3 neu**)

„**Sachkundige Person,**

mit der nach § 15 erforderlichen Sachkenntnis, die

die zur Ausübung ihrer Tätigkeit erforderliche Zuverlässigkeit besitzt“

„Sachkundige Person“ Sachkenntnis

§ 15 AMG (Sachkenntnis) Abs. 1 (2) **ergänzt**

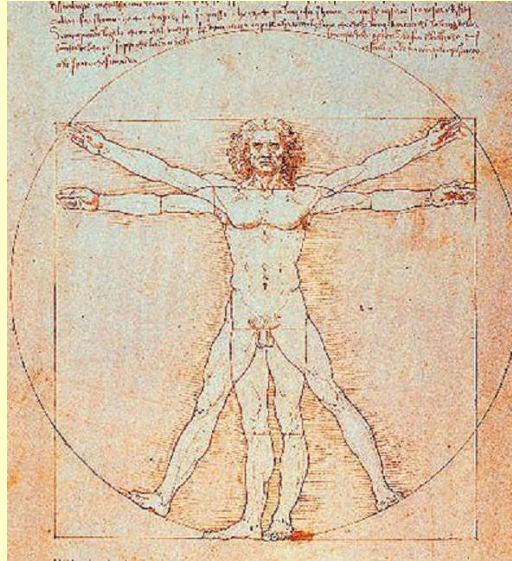
- (Apotheker, Hochschulstudium.....)
sowie zweijährige praktische Tätigkeit auf dem Gebiet der qualitativen Analyse von Arzneimitteln, der quantitativen Analyse ihrer Wirkstoffe sowie sonstiger Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel zu gewährleisten.

§ 15 Abs. 3a AMG neu gegliedert und Abs. 3a Nr. 3 neu

**besondere Anforderungen an die Sachkenntnis für
Arzneimitteln für neuartige Therapien, xenogene Arzneimitteln etc.**

AMG 6. Abschnitt

Schutz des Menschen in der Klinischen Prüfung



§ 40 Allgemeine Voraussetzungen der klinischen Prüfung (Abs. 1, Satz 3)

Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, **wenn und solange:**

Prüfungsleitung (bisher: LKP)

„qualifizierter Prüfer mit 2-jähriger Erfahrung“

§ 40 Abs. 1, Satz 3, Nr. 5 **Änderung** (bzw. Klarstellung)

wenn und solange:

▶ „Die Prüfung in einer **geeigneten Einrichtung** von einem angemessen **qualifizierten Prüfer** **verantwortlich durchgeführt** wird

und

▶ die Prüfung von einem **Prüfer geleitet** wird **mit mindestens zweijähriger Erfahrung** in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln“.

Gestrichen:

„die Leitung von einem Prüfer, Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung (LKP) wahrgenommen wird, der eine mindestens zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann“

Mündliche Einwilligung in Ausnahmefällen

§ 40 Abs. 1, **b) neu**

„Kann die betroffene Person **nicht schreiben**,
so kann in **Ausnahmefällen**
statt der geforderten schriftlichen Einwilligung eine
mündliche Einwilligung
in Anwesenheit von mindestens einem Zeugen erteilt werden“

**Der Zeuge darf keine bei der Prüfstelle beschäftigte Person
und kein Mitglied der Prüfgruppe sein.**

Anforderungen an Prüfeinrichtungen sollen in Rechtsverordnung (GCP-V) definiert werden

„In der **GCP-V** können **insbesondere Regelungen** getroffen werden über“:

§ 42 Abs. 3, Satz 3, in Nr. 4 neu:

„Anforderungen an die **Prüfeinrichtung**
und an das Führen und Aufbewahren von Nachweisen“,

In **GCP-V** soll aufgenommen werden:

„Es soll die aktuell zuständige Ethik-Kommission informiert werden über eine Versagung, Rücknahme oder Widerruf der zustimmenden Bewertung durch eine zuvor zuständige Ethik-Kommissionen“.

§ 42a Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Genehmigung **oder der zustimmenden Bewertung**

(1) Die **Genehmigung** (der BOB) ist zurückzunehmen, wenn bekannt wird, dass ein Versagungsgrund bei der Erteilung vorgelegen hat (nach § 42 Abs. 2 Satz 3

Nr. 1 (Unterlagen unvollständig),

Nr. 2 (Prüfplan/Prüferinformation ungeeignet),

Nr. 3 (Versicherung von Drittrisiken unzureichend),

Nr. 4 neu

„wenn der zuständigen BOB Erkenntnisse vorliegen, dass die **Prüfeinrichtung** für die **Durchführung** der klinischen Prüfung **nicht geeignet** ist oder die **Vorgaben** in den vorgelegten Unterlagen **nicht eingehalten** werden können.“

Federführende EK kann bei neuen Erkenntnissen die zustimmende Bewertung **nachträglich zurückziehen (I)**

§ 42a Abs. 4a neu

„Die **zustimmende Bewertung** durch die zuständige **Ethik-Kommission ist zurückzunehmen**, wenn die Ethik-Kommission **nachträglich** davon **Kenntnis erlangt**, dass ein **Versagungsgrund** nach § 42 Absatz 1 Satz 7 vorgelegen hat;

Die **zustimmende Bewertung** ist zu **widerrufen**, wenn die Ethik-Kommission davon **Kenntnis erlangt, dass nachträglich**

1. die **Anforderungen** an die **Eignung** des **Prüfers** oder der **Prüfstelle** nicht mehr gegeben sind,
2. **keine** ordnungsgemäße **Probandenversicherung** mehr besteht,

Federführende EK kann bei neuen Erkenntnissen die zustimmende Bewertung nachträglich zurückziehen (II)



§ 42a Abs. 4a neu (Fortsetzung):

3. die **Modalitäten** für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer nicht mehr dem **Stand der medizinischen Erkenntnisse** entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den **Nachweis** der **Unbedenklichkeit** oder der **Wirksamkeit** eines Arzneimittels einschließlich einer **unterschiedlichen Wirkungsweise** bei Frauen und Männern zu erbringen, oder
4. die **Voraussetzungen nicht mehr gegeben** für die **Einbeziehung von Personen** nach § 40 Abs. 4 oder § 41 sind.
(Unterbringung in Anstalt, Besondere Voraussetzungen der klinischen Prüfung)

Die **zuständige Ethik-Kommission unterrichtet** unter Angabe der Gründe unverzüglich die zuständige Bundesoberbehörde und die anderen für die Überwachung zuständigen Behörden.

Erweiterung von § 42a bedeutet,

BOB / EK können neue Kenntnisse aus der Prüfstelle in ihre Entscheidungen einbeziehen bzw. ihre Genehmigung / Zustimmung revidieren

wenn sich z.B. aus Inspektionen Kenntnisse ergeben über **Misstände bzgl. Eignung der Prüfstelle oder Einhaltung anderer Anforderungen** (z.B. Dokumentationspflichten),

Auslöser können sein:

- **GCP-Inspektionen** in anderen Verfahren / Studien:
im Prüfzentrum wurde **gegen die GCP verstoßen**
z.B.: Feststellung von Betrug, Fehlverhalten in einem Prüfzentrum.
- **„pre-approval-Inspektion“**:
im Prüfzentrum ist die **erforderliche Infrastruktur nicht vorhanden**.
- **Antragsunterlagen** vorgelegte
die **Sicherheit der Patienten ist nicht gewährleistet**,
die **Voraussetzungen** für eine ordnungsgemäße klinische Prüfungen **fehlen**
- **EK hat keine zusätzliche Ermittlungs- oder Überwachungspflichten**

Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen gemäß GCP-V

Dokumentations- und Meldepflichten § 63b AMG

§ 63b Abs. 9 neu

„Die Dokumentations- und Meldepflichten der Absätze 1 bis 7 finden **keine Anwendung** auf Arzneimittel, die im Rahmen einer klinischen Prüfung als **Prüfpräparate** angewendet werden“.

Für die klinische Prüfung bedeutet dies

- **zugelassene Arzneimittel** sind von der allgemeinen Dokumentations- und Meldepflicht nach § 63b **ausgenommen**.
- für **zugelassene Arzneimittel** gelten die **Regelungen der GCP-V**.
- bisherige **doppelte Meldepflichten** der Sponsoren **entfallen**, wenn sie gleichzeitig pharmazeutische Unternehmer waren.

Ärztenamen nicht mehr an Bundesoberbehörde

Allgemeine Anzeigepflicht § 67

§ 67 Abs.1, **Satz 5** neu gefasst:

„ist eine **klinische Prüfung bei Menschen anzuzeigen**,
so sind der **zuständigen Behörde** auch deren
Sponsor (bzw. Vertreter) sowie sämtliche Prüfer,
soweit erforderlich auch mit Angabe der Stellung
(Hauptprüfer / Leiter der klinischen Prüfung)
namentlich zu benennen.“

Für die **klinische Prüfung bedeutet dies:**

Namentliche Benennung der oben aufgeführten Personen

- ▶ **nur noch an zuständige Behörde** (z.B. Landesbehörde),
- ▶ **nicht mehr an zuständige Bundesoberbehörde.**

Bei AWBs zusätzlich Beobachtungsplan übermitteln keine Ärztenamen an Bundesoberbehörde

§ 67 Abs. 6, Satz 2 **neu gefasst:**

Dabei sind Ort, Zeit, Ziel und **Beobachtungsplan** der Anwendungsbeobachtung anzugeben sowie gegenüber der **Kassenärztlichen Bundesvereinigung** und dem **Spitzenverband Bund der Krankenkassen** die beteiligten Ärzte namentlich zu benennen.

Für AWBs bedeutet dies:

- ▶ ein **Beobachtungsplan** ist **zusätzlich** vorzulegen
- ▶ namentliche Nennung der **beteiligten Ärzte**
nicht mehr an Bundesoberbehörde.

(Nicht neu, aber nicht immer bekannt)

Vergütungspflicht der Krankenhausbehandlungen bei klinischen Studien mit Arzneimitteln

14. AMG Artikel 4 Änderung des Krankenhausentgeltgesetzes

14. AMG Artikel 5 Änderung der Bundespflegesatzverordnung

Krankenhausentgeltgesetz - KHEntgG § 8 Abs. 1, Satz 2

„Bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden,
sind die **Entgelte für allgemeine Krankenhausleistungen** zu
berechnen;

dies gilt auch bei klinischen Studien mit Arzneimitteln“.

Bundespflegesatzverordnung - BpflV § 10 (3)

„Bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden,
sind die **Entgelte für allgemeine Krankenhausleistungen** zu
berechnen;

dies gilt auch für klinische Studien mit Arzneimitteln“.

Arzneimittel für "Compassionate Use"

Änderung in AMG § 21 – Zulassungspflicht

Abs. 2 Einer Zulassung bedarf es **nicht** für Arzneimittel, die **Nr. 6** unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen **kostenlos** für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können (**Compassionate Use**); “

Hintergrund:

Die Bereitstellung eines nicht zugelassenen Arzneimittels wäre auch in Härtefällen nicht möglich, weil die **Vermarktung** eines Arzneimittels eine Zulassung bzw. Vermarktungsgenehmigung voraussetzt.

Neuer Vertriebsweg bei Compassionate Use (CU)

AMG § 47 (Vertriebsweg) Abs. 1 Nr. 2 i neu

(1) Pharmazeutische Unternehmer und Großhändler dürfen Arzneimittel, deren Abgabe den Apotheken vorbehalten ist, **außer an Apotheken nur abgeben an...**

2. **Krankenhäuser und Ärzte**, soweit es sich handelt um
Arzneimittel, die im Falle des § 21 Abs. 2 Nr. 6 zur Verfügung (kostenlos) gestellt werden (Compassionate Use),

Änderungen in § 21 und § 47 AMG bedeuten:

- Erweiterung des Compassionate Use (CU) auf AM, die noch einem Zulassungsverfahren unterliegen
- kostenlose Lieferung
- Klarstellung des Vertriebsweges für Compassionate Use - Präparate

15. AMG-Novelle (in Kraft: 27. Juli 2009) **Bereich Klinische Prüfung - wesentliche Neuerungen**



- **Keine Herstellungserlaubnis für Rekonstitution von Prüfpräparaten**
- **Keine Zulassung für Gewebezubereitungen in klinischen Prüfungen**
- **Mündliche Einwilligung mit Zeugen-Regelung in Ausnahmefällen möglich**
- **BOB kann Kenntnisse der EK aus Inspektionen einbeziehen**
 - ▶ **federführende EK kann Zustimmung nachträglich zurückziehen**
auch bzgl. Prüfarzt und Prüfstelle
- **neue Anforderungen an Prüfeinrichtungen per GCP-V (in Überarbeitung)**
- **Nebenwirkungsmeldungen aus klinischen Prüfungen für Sponsor**
nur noch gemäß GCP-V – AM nicht mehr gemäß § 63b
- **Anzeigepflicht der Prüfer nur noch gegenüber**
zuständiger Aufsichtsbehörde
- **AWB-Anzeigepflicht: Beobachtungsplan zusätzlich**
- **AWB-Anzeigepflicht: Ärzte nicht an BOB, nur zuständige Behörde**
- **Erleichterungen bei Compassionate Use**

NEU

ENTR/CT-1 Draft Revision 3, [.....] 2009

Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial

ENTR/CT-1 rev.2 im Internet unter:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/11_ca_14-2005.pdf

Draft ENTR/CT-1 rev.3 im Internet unter:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2009/2009_06/2009_06_11-publicconsultation.pdf

Verbringungsverbot für gefälschte Arzneimittel § 73AMG

Abs. 1b neu

"Es ist verboten,
gefälschte Arzneimittel oder gefälschte Wirkstoffe
in den Geltungsbereich dieses Gesetzes zu verbringen.

Die zuständige Behörde kann in begründeten Fällen
insbesondere zum Zwecke der Untersuchung oder Strafverfolgung
Ausnahmen zulassen."

Verschreibungspflicht § 48 AMG

Abs. 3 neu

Arzneimittel, die Stoffe mit in der medizinischen Wissenschaft nicht
allgemein bekannten Wirkungen oder Zubereitungen solcher Stoffe
enthalten („neue Arzneimittel“)

Abs. 2, S. 3 neu

Verschreibung von AM mit „besonderen Sicherheitsanforderungen“
auf Sonderrezept

Pharmakovigilanz

Auflagenbefugnis § 28

§ 28 (3a) Ergänzung

Die zuständige Bundesoberbehörde kann, wenn dies im Interesse der Arzneimittelsicherheit erforderlich ist, durch Auflagen anordnen, dass **nach** der Zulassung ein **Risikomanagementsystem** eingeführt wird, das Zusammenstellung von Tätigkeiten und Maßnahmen im Bereich der Pharmakovigilanz beschreibt, einschließlich der Bewertung der Effizienz derartiger Maßnahmen, und dass nach der Zulassung Erkenntnisse bei der Anwendung des Arzneimittels systematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden und ihr über die Ergebnisse dieser Untersuchung innerhalb einer bestimmten Frist berichtet wird.

Dies bedeutet

ein **Risikomanagementsystem** kann **nach der Zulassung** von der BOB mit **Vorgaben** angeordnet werden, ebenso **PASS/AWB/NISS**

Pharmakovigilanz

Auflagenbefugnis § 28

§ 28 (3b) Ergänzung

Bei Auflagen nach den Absätzen 3 und 3a kann die zuständige Bundesoberbehörde **Art und Umfang der Untersuchung oder Prüfungen sowie Tätigkeiten, Maßnahmen und Bewertungen im Rahmen des Risikomanagementsystems**

bestimmen.

Die Ergebnisse sind durch Unterlagen so zu belegen, dass aus diesen Art, Umfang und Zeitpunkt der Untersuchung oder Prüfungen hervorgehen.

Dies bedeutet

BOB kann detaillierte Vorgaben zu den PASS / AWB anordnen

Pharmakovigilanz - Stufenplanbeauftragter



§ 63a Abs. 1 **Ergänzung**

Stufenplanbeauftragter hat

„ein **Pharmakovigilanzsystem einzurichten und zu führen**“

§ 63a Abs. 2 **Neu:**

(2) Der Stufenplanbeauftragte kann **gleichzeitig sachkundige Person** nach § 14 oder verantwortliche Person nach § 20c sein.

Hinweis A

Sachkenntnis Stufenplanbeauftragter nur wie „sachkundige Person“

gestrichen spezifischer Nachweis der Sachkenntnis

„Hochschulstudium der Humanmedizin, Humanbiologie, Veterinärmedizin und Pharmazie“ ect.(entspr. RL 2001/83/EG)

Hinweis B

Sachkenntnis Informationsbeauftragter (§74a, (2):

unveränderter Nachweis der spezifischen Sachkenntnis

PAUSE

15 Minuten bis max. 20 Minuten

**Nutzen Sie die Gelegenheit
um sich kennen zu lernen
und zu kommunizieren!**

**beim nächsten
DGPharMed-Arbeitskreis
treffen Sie sich wieder!**



4. MPG-Novelle - Neuerungen

MPG-Änderungsgesetz tritt in seinen wesentlichen Teilen in Kraft
am 21. März 2010
veröffentlicht im BAnZ vom 22. Juli 2009

4. MPG-Novelle

- **Umsetzung der Richtlinie 2007/47/EG**
des Eu-Parlaments und des Rates vom September 2007
zur Angleichung der Rechtsvorschriften über
**aktive implantierbare medizinische Geräte,
Medizinprodukte,
Inverkehrbringen von Biozid-Produkten**
- **Angleichung an 15. AMG-Novelle**
- **Änderungen in Verordnungen**
 - Medizinprodukte-Verordnung (MPV)**
 - Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV)**
 - Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV)**
 - Medizinprodukte-Gebührenverordnung (MPGebührenV)**

Entwurf der 4. MPG-Novelle im Internet:

http://www.bmg.bund.de/cIn_110/SharedDocs/Downloads/DE/Presse/Presse-2009/Gesetzesentwurf__MPG,templated=raw,property=publicationFile.pdf/Gesetzesentwurf_MPG.pdf

4. MPG-Novelle: neue Inhaltsübersicht / neue Titel

§ 15 Benennung und Überwachung der Stellen,
Anerkennung und Beauftragung von Prüflaboratorien

§ 15a Benennung und Überwachung von Konformitätsbewertungsstellen für Drittstaaten

§ 16 Erlöschen, Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Benennung.

§ 22 Verfahren bei Ethik-Kommission

§ 22a Genehmigungsverfahren bei Bundesoberbehörde

**§ 22b Rücknahme, Widerruf und Ruhen der
Genehmigung oder zustimmender Bewertung**

§ 22c Änderungen nach Genehmigung von klinischen Prüfungen

§ 23 Durchführung klinischer Prüfung

§ 23a Meldungen über Beendigung oder Abbruch klinischer Prüfungen

§ 23b Ausnahmen zur klinischen Prüfung.

§ 32 Aufgaben und Zuständigkeiten der Bundesoberbehörden Medizinproduktebereich.

Neue Begriffsbestimmungen (§ 3 MPG)

§3 Nr. 1 **Neu**

Medizinprodukte sind

alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten

- **Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Software,**
- **Stoffe und Zubereitungen** aus Stoffen oder
- **andere Gegenstände**
einschließlich der vom Hersteller speziell zur Anwendung für diagnostische oder therapeutische Zwecke bestimmten und für ein einwandfreies Funktionieren des Medizinproduktes eingesetzten **Software**.

Keine Medizinprodukte sind

Arzneimittel, Kosmetika, persönliche Schutzausrüstung, Transplantate menschlichen oder tierischen Ursprungs

Was ist ein Medizinprodukt ?

- **Medizinprodukte** sind z.B.
Verbandstoffe, Infusionsgeräte, Katheter, Herzschrittmacher,
Sehhilfen, Röntgengeräte, ärztliche Instrumente,
Labordiagnostika etc..
- **Keine Medizinprodukte** sind
Arzneimittel, Kosmetika, persönliche Schutzausrüstung,
Transplantate menschlichen oder tierischen Ursprungs

Neue Begriffsbestimmungen (§ 3 MPG)

§3 neu Nr. 23. Sponsor

ist eine **natürliche oder juristische Person**, die die **Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung** einer **klinischen Prüfung** bei Menschen oder einer **Leistungsbewertungsprüfung** von In-vitro-Diagnostika **übernimmt**.

§3 neu Nr. 24. Prüfer

ist in der Regel ein für die **Durchführung der klinischen Prüfung** bei Menschen **in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt** oder in begründeten **Ausnahmefällen** eine **andere Person**, deren Beruf auf Grund seiner **wissenschaftlichen Anforderungen** und der seine Ausübung voraussetzenden **Erfahrungen in der Patientenbetreuung** für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert. Wird eine Prüfung **in einer Prüfstelle** von mehreren Prüfern vorgenommen, so ist der **verantwortliche Leiter der Gruppe der Hauptprüfer**. Wird eine Prüfung in **mehreren Prüfstellen** durchgeführt, wird vom Sponsor **ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung** benannt.

Neue Begriffsbestimmungen (§ 3 MPG)



§3 neu Nr. 25

Klinische Daten sind

Sicherheits- oder Leistungsangaben,
die aus der Verwendung eines Medizinprodukts hervorgehen.

klinische Daten stammen aus folgenden **Quellen**:

- a) einer **klinischen Prüfung** des betreffenden Medizinprodukts oder
- b) **klinischen Prüfungen** oder sonstigen in der **wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebene Studien** über ein ähnliches Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Medizinprodukt nachgewiesen werden kann, oder
- c) **veröffentlichten oder unveröffentlichten Berichten über sonstige klinische Erfahrungen** entweder mit dem betreffenden Medizinprodukt oder einem ähnlichen Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Medizinprodukt nachgewiesen werden kann.

Klinische Bewertung

§ 19 Absatz 1 **neu gefasst**

(1) Die Eignung von Medizinprodukten für den vorgesehenen Verwendungszweck ist zu belegen durch eine **klinische Bewertung** anhand von **klinischen Daten**, soweit nicht in begründeten Ausnahmefällen andere Daten ausreichend sind.

Die **klinische Bewertung** schließt ein die Beurteilung von **unerwünschten Wirkungen** sowie die gemäss den Anforderungen der RL 90/385/EWG und 93/42/EWG genannten **Nutzen-/Risiko-Verhältnisses**.

Die klinische Bewertung muss gemäß einem **definierten** und **methodisch einwandfreien Verfahren** erfolgen und ggf. einschlägige harmonisierte Normen berücksichtigen."

4. MPG-Novelle – klinische Prüfung

- § 22 **Verfahren bei der Ethik-Kommission
analog AMG**
- § 22a **Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde
analog AMG**
 - Bei geringem Sicherheitsrisiko kann die zuständige Bundesoberbehörde von einer Genehmigung absehen.
- § 22b **Rücknahme, Widerruf und Ruhen der
Genehmigung oder der zustimmenden Bewertung
analog AMG**
- § 22c **Änderungen nach Genehmigung von klinischen Prüfungen
analog AMG**
- § 23 **Durchführung der klinischen Prüfung
analog AMG und Richtlinie 90/385/EWG / Richtlinie 93/42/EWG.**
- § 23a **Meldungen über Beendigung oder Abbruch von
klinischen Prüfungen
analog AMG**
- § 23b **Ausnahmen zur klinischen Prüfung
analog AMG**

AMG – MPG

Regelungen bei klinischen Prüfungen



	15. AMG in Kraft: 2009	MPG aktuelle Fassung	4. MPG in Kraft: 2010
Definition	Arzneimittel Wirkung pharmakologisch	Medizinprodukt Wirkung physikalisch / chemisch	Medizinprodukt Wirkung physikalisch / chemisch
Regelungen Klinische Prüfung	§ 40 - 42	§ 20 - 21	§ 20 – 23b
EK Ethikkommission	Zustimmung EK gebildet nach Landesrecht	Information EK beim BfArM registriert	Zustimmung EK gebildet nach Landesrecht
BOB Bundesoberbehörde	Genehmigung der BOB	Anzeige bei Behörde (DIMDI)	Genehmigung der BOB
Anzeige (Studie / Prüfer)	§ 67	§ 25	§ 25
Meldung von UA / UE (Nebenwirkungen)	§ 63b Abs. 9 neu gemäß GCP-V	§ 29	§ 29
Studiendurchführung	gemäß GCP-V in Überarbeitung	∅	gemäß GCP-V neu in Vorbereitung

Klinische Prüfungen nach 4. MPG ab 21. März 2010 weitgehend analog 15. AMG

MPG § 29

Medizinprodukte-Beobachtungs- und -Meldesystem

BOB hatzur Verhütung einer Gefährdung der Gesundheit oder der Sicherheit von Patienten, Anwendern oder Dritten die bei der Anwendung oder Verwendung von Medizinprodukten auftretenden Risiken, insbesondere Nebenwirkungen, wechselseitige Beeinflussung mit anderen Stoffen oder Produkten, Gegenanzeigen, Verfälschungen, Funktionsfehler, Fehlfunktionen und technische Mängel **zentral zu erfassen, auszuwerten, zu bewerten und**

Eingefügt und geändert:

„die zu ergreifenden Maßnahmen zu **koordinieren**, insbesondere, soweit sie alle **schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während klinischer Prüfungen oder Leistungsbewertungsprüfungen** von In-vitro-Diagnostika oder folgende Vorkommnisse betreffen“:

4. MPG-Novelle

§ 37 Verordnungsermächtigungen

(2a) neu

Ermächtigung des BMG zu einer Rechtsverordnung zur ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung und der genehmigungspflichtigen Leistungsbewertungsprüfung sowie der dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand entsprechender Unterlagen. insbesondere Regelungen über:

1. **Aufgaben und Verantwortungsbereiche**
des Sponsors, der Prüfer oder anderer Personen,
2. **Aufgaben und Verfahren bei Ethik-Kommissionen**
3. **Aufgaben der zuständigen Behörden und Genehmigungsverfahren**
4. **Anforderungen an die Prüfeinrichtung**
5. **Übermittlung von Namen und Sitz des Sponsors und Prüfers**
6. **Art und Weise der Weiterleitung von Unterlagen**
7. **Sonderregelungen für Medizinprodukte mit geringem Sicherheitsrisiko**

4. MPG-Novelle § 37a neu

Allgemeine Verwaltungsvorschriften

Die Bundesregierung erlässt mit Zustimmung des Bundesrates die zur Durchführung dieses Gesetzes erforderlichen allgemeinen **Verwaltungsvorschriften** insbesondere zur

- **Durchführung und Qualitätssicherung der Überwachung,**
- **Sachkenntnis** der mit der Überwachung beauftragten Personen,
- **Ausstattung,**
- **Informationsaustausch** und **Zusammenarbeit der Behörden."**

Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung

§ 2 Nr. 5 **neue** Definition

„Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“.

§ 3c Nr. 5 **neu**

„Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“
in klinischer Prüfung → **Meldepflicht und Art der Meldung**

§ 9 Ziel und Inhalt der Risikobewertung **ergänzt**

..... gilt für eigenverantwortliche korrektive Maßnahmen des Sponsors oder des **Leiters der klinischen Prüfung** oder genehmigungspflichtigen Leistungsbewertungsprüfung entsprechend

§ 10 Verfahren der Risikobewertung **ergänzt**

Die **Risikobewertung im Falle von klinischen Prüfungen** oder Leistungsbewertungsprüfungen schließt die Zusammenarbeit mit dem Sponsor oder dem Leiter der klinischen Prüfung oder der Leistungsbewertungsprüfung ein.,,

§ 14a **neu**

Eigenverantwortliche korrektive Maßnahmen des Sponsors von klinischen Prüfungen oder Leistungsbewertungsprüfungen



„EU-Pharmapaket“

EU-Kommission vom 10. 12. 2008

EU-Verabschiedung voraussichtlich: 2010/2011
Umsetzung in deutsche Regularien: 2012/2013

EU-Pharmapaket

- **EU-Regularien (Directives, Regulations)**
Zahlreiche und wesentliche Änderungen
- **Zentralisierung der Pharmakovigilanz bei EMEA**
- **Mehr Transparenz**
- **für Zulassungsinhaber / Hersteller / Unternehmer**
häufigerer /schnellerer Handlungsbedarf
höhere Arbeitsbelastung

„EU-Pharmapaket“

- **Kommissionsmitteilung über neue Pharmastrategie**
- **Counterfeit-Directive**
RL-Vorschlag zur Bekämpfung von **Arzneimittelfälschungen**
- **Pharmacovigilance-Directive / Pharmacovigilance-Regulation**
RL- und VO-Vorschlag zur **Pharmakovigilanz**
- **Patients-Directive / Patients-Regulation**
RL- und VO-Vorschlag über **nichtwerbliche Information** für verschreibungspflichtige Arzneimittel

Zeitplan

2009	Verzögerungen wg. Neuwahl des EU-Parlaments
2010/2011	Verabschiedung von EU- Parlament und Ministerrat 18 monatige Frist für nationale Umsetzung
2012/2013	Umsetzung in nationale Arzneimittelgesetze

Schwerpunkte des EG-Pharmapakets

A. Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen

**B. Nichtwerbliche Informationen
für rezeptpflichtige Arzneimittel**

C. Pharmakovigilanz.

**Artikelbezeichnungen bezogen auf Richtlinie 2001/83/EG
Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel, in aktueller Fassung**

Herstellung und Import

- **Nachweis der GMP-gerechten Wirkstoff-Herstellung**
Hersteller ▶ selbst oder durch akkreditierte Stelle
- **Information über gefälschte / vermutlich gefälschte Arzneimittel**
Hersteller ▶ unverzüglich an zuständige Behörde
- **Sicherstellung der GMP-gerechten Wirkstoff-Herstellung**
EU-MS ▶ auch zum Export bestimmte
- **Import nur zertifizierte Wirkstoffe**
 - ▶ GMP-Schutzlevel der EG (einschließlich Inspektionen)
 - ▶ schriftliche Bestätigung des Exportlandes
 - ▶ Alternative: Länderliste?

Etikettierung mit "safety features" (I)

- serialisierte Nummer oder Siegel
- Datamatrix-Code (in Diskussion) ggf. mit
 - Artikel- bzw. Herstellernummer (Global Trade Item Number)
 - Pharma-Zentral-Nummer (PZN)
 - individuelle randomisierte Seriennummern
 - Verfalldatum
 - Chargennummer

Etikettierung mit "safety features,, (II)

"safety features,,

- ▶ Zur Identifizierung, Verfolgbarkeit und Prüfung der Echtheit von Rx-Arzneimitteln (außer Radiopharmazeutika)
- ▶ müssen Großhandel und Apotheke ermöglichen
 - Nachweis der Echtheit
(offene, geschlossene, kriminaltechnische Geräte)
 - Identifizierung individueller Packungen
 - Nachweis, dass äußere Umhüllung unverändert
- ▶ **Austausch**, vollständige oder teilweise Beseitigung der safety features nur, wenn
 - Hersteller Echtheit nachweist
 - Hersteller adäquate **eigene** "safety features" anbringt
 - unter Überwachung durch nationale Zulassungsbehörden

Arzneimittelfälschungen - Zusammenfassung

- Art. 1 **Definition "trading"**
alles, was keine Abgabe von Arzneimitteln an
Öffentlichkeit oder Großhandel ist
- Art. 2 **Erweiterung des Anwendungsbereichs**
(Herstellung und Import) auch auf Wirkstoffe.
- Art. 46 **GMP-Nachweis**
- Art. 46b **GMP-gerechte Herstellung** / GMP-Schutzlevel der EG
- Art. 54 **fälschungssichere Etikettierung** ("safety features")
für Echtheit und Verfolgbarkeit ("traceability")
- Art. 51 **Sachkundige Person** verantwortlich
für **fälschungssichere Sicherheitsvorrichtung**
auf Packung
(kein Austausch, keine Beseitigung oder Verdeckung)

Nichtwerbliche Information

Große Unterschiede bei Bereitstellung der Patienteninformation (EU- KOM-Bericht vom 20. Dezember 2007)

Ziele

- **Einheitlicher Rechtsrahmen** zur Gewährleistung
"hochwertiger, objektiver, zuverlässiger und
werbefreier Information über Arzneimittel,,
- Beibehaltung des **Verbots der Öffentlichkeitswerbung**
für verschreibungspflichtige Arzneimittel
- Klare **Differenzierung** zwischen
Werbung und werbefreier **Information**

Nichtwerbliche Information der Öffentlichkeit über rezeptpflichtige Arzneimittel

Ergänzung der Richtlinie 2001/83/EG

Streichung von:

Titel VIIIa „Information und Werbung“ sowie Art. 88a

Einfügung im Anschluss an Art. 100:

**Titel VIIIa mit neuer Überschrift :
„Information der Öffentlichkeit über rezeptpflichtige Arzneimittel“**

Nichtwerbliche Information der Öffentlichkeit über rezeptpflichtige Arzneimittel

- Informationstexte und öffentliche Beurteilungsberichte
- Andere gesundheitsbezogene Präsentationen („health related“) von Informationstexten und Beurteilungsberichten
- Preisangaben / andere Sachinformationen z.B. Packungsänderungen, Nebenwirkungswarnungen, Umweltverträglichkeit
- Medizinische, produktbezogene Information über **nichtinterventionelle Studien** → nach Freigabe durch EMA begleitende Maßnahmen zu Prävention und Behandlung

Hintergrund (BPI):

"Derzeit kann sich jeder Verbraucher beliebiges, ungeprüftes Halbwissen über pharmazeutische Produkte von dubiosen Webseiten herunterladen, geprüfte, zertifizierte Herstellerinformationen sind aber direkt nicht zugänglich."

Medien

Nur von EU-MS definierte "**health-related**" Publikationen

Nicht in TV oder Radio!

Erlaubt sind:

- Internetwebseiten (nur registrierte),
wenn in jeweiliger offiziellen Landessprache
aber:
 - keine Links zu anderen Internetseiten
 - kein Web-TV
- Printmedien
Informationen / Publikationen → health-related
- "nicht angefordertes" Material, das aktiv versandt wird

Anforderungen

- objektiv, nicht verzerrend
- Erwähnung von Nutzen **und** Risiken
- evidenzbasiert, patientenorientiert und aktuell
- verlässlich, tatsächlich korrekt, nicht irreführend, allgemeinverständlich
- Klarstellung, dass
 - Information von Zulassungsinhaber erstellt
 - E-Mail-Adresse zur Kontaktaufnahme
- Übereinstimmung mit Informationstexten
- keine Vergleiche zu anderen Arzneimitteln
- **Verbotskatalog für Öffentlichkeitswerbung** → wird erstellt
- **ergänzende Hinweise** → werden erstellt

keine Werbung

Etikettierung und Packungsbeilage

Informationen und Referenzmaterial

z.B. Verpackungsänderungen, Nebenwirkungswarnungen, Kataloge und Preislisten, soweit sie keine Werbeaussagen zu Produkten enthalten.

Informationen zur menschlichen Gesundheit oder Krankheiten, ohne Hinweis auf Arzneimittel

Impfkampagnen, andere Kampagnen im öffentlichen Interesse, anerkannt von Industrie und zuständiger Behörde

Beantwortung schriftlicher Fragen

Kontrolle

- **EU-MS**
müssen Mechanismen zur adäquaten und effektiven Kontrolle errichten
- **Vorkontrolle**, mit Ausnahmen z.B.:
 - Information bereits durch zuständige Behörde genehmigt
 - anderes Kontrollsystem garantiert vergleichbare Kontrolle
- Freiwillige, selbst-regulierende oder ko-regulierende Kontrolle möglich
- Internetwebseiten müssen genehmigt und registriert werden
- bei Verstößen: Sanktionen und Strafen

Pharmakovigilanz

- **Neues Pharmakovigilanz-System** mit dem **Ziel:**
Ansiedelung auf europäischer Ebene
Ausklammerung der Landesbehörden (teilweise)
- **Wesentliche, weit reichenden Änderungen** in
Pharmacovigilance-Directive und
Pharmacovigilance-Regulation
- **Weitreichende Konsequenzen für
nationale Gesetzgebung** (AMG, MPG, Bekanntmachungen etc.)

EU-Pharmakovigilanz-System

- Pharmakovigilanz-Komitee
- EU-Webportal
- Auflagen für
 - Risikomanagement-Pläne (RMPs)
 - Post-Authorisation Safety Studies (PASS)
 - Non-Interventional Safety Studies (NISS)
- Meldepflichten für Einzelfallberichte
- Literaturrecherchen durch EMEA
- Neuregelungen zu PSURs
- Änderungen im Referral-Verfahren
- Pharmacovigilance Master File
- Summary of essential information

Pharmakovigilanz-Komitee

Pharmacovigilance Risk Assessment Advisory Committee (PRAAC)

- ▶ **unabhängiges wissenschaftliches Beratungsgremium**
bei **EMA** - neu einzurichten

- ▶ **Zusammensetzung**
 - 10 Mitglieder (und 10 Stellvertreter)
ernannt vom Management Board der EMA
 - 5 Mitglieder (und 5 Vertreter)
ernannt von EU-Kommission
(nach Rücksprache mit EU-Parlament)

PRAAC - Aufgaben

- **Beratung der CMD*** bei:
 - Vorschläge für **PSUR-HBDs** (harmonisierte EU-Birth dates) / **Intervalle**
 - Bestellung eines Rapporteurs,
 - Koordination des **PSUR-Assessments**,
 - Bericht an CMD*
 - allg. Bewertung von **Nutzen-Risiko-Verhältnis**
 - Durchführung von **Referrals**
 - Prüfung von Unterlagen
 - Anhörungen
 - Erarbeitung von Empfehlungen für CMD*
 - Bewertung von Studienprotokollen,
Amendments, Abschlussberichte, Abstracts etc.
 - Erarbeitung von Empfehlungen, u.a. für SPC,
 - Veröffentlichung im Webportal
 - Beratung bei Kommunikation zu PV- Sachverhalten
über EMEA-Webportal
- * **CMD** - **C**oordination Group for **m**utual recognition and **d**ecentralised procedures

Neue Aufgaben der CMD - Pharmakovigilanz

Coordination Group for mutual recognition and decentralised procedures



- **Pharmakovigilanz - Sachverhalte**
Beratung zu allen AM, die in EU zugelassen
- **PSURs**
Setzung von EU-HBDs (Birthdates)
Festlegung der PSUR-Frequenz
Ausweitung der PSUR-Pflichten, u.a. bei Generika
Bewertung von PSURs
- **Beschlussfassung über Maßnahmen**
d.h. Änderung, Ruhen oder Widerruf der Zulassung
nach
 - PSUR-Auswertung durch PRAAC
 - Referrals nach Vorschlag PRAAC
 - RMPs, PASS/NIS nach Vorschlag PRAAC

Neue Kompetenzen - Pharmakovigilanz

- **PRAAC** beratendes Gremium
- **CMD** entscheidendes Gremium
- **CHMP** nur **zuständig für zentral zugelassene AM**
- **EU-Kommission** → Verzicht auf Beteiligung

Prospektives Risikomanagement

Risikobedenken bei zugelassenen Arzneimitteln

Rechtsgrundlagen (neue) zur Anordnung von

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**
- **Post Authorisation und Non-Interventional Safety Study (PASS bzw. NIS/AWB)**

durch zuständige EU-Mitgliedstaaten

- bei Neuzulassungen und
- **nach** der Zulassung

Risikomanagement-Pläne Studien vor und nach Zulassung

Risikomanagement-System (RMS) mit Vielzahl von Maßnahmen

- Unbedenklichkeits-Studien zum Nachweis nach der Zulassung
- Risikomanagement-Plan (RMP) mit Vorgaben
- Keine Einspruchsmöglichkeit des Unternehmens gegenüber ausgesprochen Auflagen
- Eingreifschwelle für Behörden geht sehr weit mit dem Begriff: „safety concerns“

EU-Web-Portal - Inhalte



- Mitglieder der EMEA-Gremien und CMD
- Information zur UAW-Erfassung und -Meldung
- Stellen in EU, wo PhV System Master Files lokalisiert ist
- Liste „intensively monitored Products“
- Ergebnisse von Sitzungen
- Entscheidungen und Empfehlungen zu Referrals
- verabschiedete RMPs → für zentrale Zulassungen

- PSURs
 - Referenzdaten zur Vorlage; Ergebnisse der Auswertung
 - Empfehlungen für Fach-/Gebrauchsinformation

- PASS
 - verabschiedete Studienprotokolle; Ergebnisse (Abstracts)
 - Empfehlungen für Gestaltung der SPC/GI

EMA - zentrale Literaturrecherchen

- **bestimmte Wirkstoffe**
- **bestimmte Publikationen**
- **Eingabe in EudraVigilanz (EV)-Datenbank**
 - Zugriff für nationale Behörden und Zulassungsinhaber
 - Leitfaden für Eingabe und Recherche
- **Zulassungsinhaber**
 - befreit von Recherche- und Meldepflicht
nur für genannte Wirkstoffe und Publikationen
 - muss „anderweitige“ Fachliteratur überwachen
 - muss ggf. Fälle melden
 - muss Nutzen-Risiko-Bewertung fortschreiben

Neuregelungen – PSUR

Zahlreiche Ausnahmen und Regeln



- **Einreichung nur elektronisch bei EMEA**
nicht mehr bei national zuständigen Behörden
- **nur inhaltliche Bewertung**
von Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels
- **Verkaufsdaten, Verschreibungsvolumen**
- **kein Line Listing und kein Summary Tabulation**
- **Bewertungsprocedere durch entsprechende Gremien**
▶ CMD / CHMP / PRAAC
- **Vorlagedaten**
 - Einheitliche Berichtseinreichung
 - kann von üblichen Intervallen abweichen
 - Vorlagedaten obligatorisch, nicht mehr freiwillig

Einzelfallberichte - Meldeverpflichtungen

- **Definition unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)**
 - Medikationsfehler, nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch,
 - Missbrauch, erwartet / unerwartet
- **Meldeverpflichtungen**
 - A. schwerwiegende UAWs in EU und Nicht EU: 15 Tage
 - B. nicht schwerwiegende UAWs in EU: 90 Tage
- **Meldungen ausschließlich elektronisch**
 - ausschließlich an EudraVigilanz- (EV-) Datenbank
 - nationale Behörden: aktiver Zugriff, Meldung an EV-Datenbank

Konsequenzen

- Vereinfachung / Vereinheitlichung
- erhöhtes Fallaufkommen / erhöhte Arbeitsbelastung

Pharmacovigilance Master File

- **Zulassungsantrag**
 - nur Kernelemente des Pharmakovigilanzsystems
 - Unternehmen müssen ausführliches Dossier bereit halten
- **Website des Zulassungs-Anträgers**
 - Pharmakovigilanz- Stammdokumentation für betreffendes AM

Summary of essential information

necessary to use the medicine safely and effectively

Zusammenfassung der für sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels erforderliche Informationen

- **Wiedergabe in schwarzem Kasten**
- **Fettdruck und Symbol**
für jede Neuerstellung und Änderung für 1 Jahr
- **Symbol → ?**
- **Hinweis → "Neue Information,,**

Summary of essential information

Offene Fragen



Entscheidungskriterien: „wer entscheidet“

- Begriffsdefinitionen
Informationen
„wichtig“ / „weniger wichtig“ / "wesentlich"
Fragen:
Einordnung von NW sehr häufig oder sehr schwerwiegend?
Information identisch für Verbraucher und Fachkreise?
- "Telegrammstil" oder selektive Wiedergabe
der originären Fach- bzw. Gebrauchsinformation?
- "Schwarzer Kasten" in Fach- und Gebrauchsinformation
inhaltsgleich oder unterschiedlich?



Ziel erreicht Vielen Dank

**Alle Dokumente in aktueller Fassung
Homepage – www.kori-lindner.de**

Dr. med. C. Kori-Lindner
KoLi - Med.-Wiss.-Service
Mettenstr. 11; 80638 München
E-Mail: kori-lindner@t-online.de