

Was bringt das „EU-Pharmapaket“?

Das EU-Pharmapaket bringt eine Reihe von Neuregelungen mit sich. Wir informieren Sie im zweiten Teil unserer Serie über die neuen rechtlichen Rahmenbedingungen die sich ändern werden.

2008 wurde das „EU-Pharmapaket“ vorgelegt. Mit der Neuwahl des EU-Parlaments in 2009 werden Verzögerungen auftreten und die Verabschiedung von EU-Parlament und Ministerrat sind frühestens erst Ende 2010/Anfang 2011 zu erwarten. Dann beginnt die 18-monatige Frist für die nationale Umsetzung, die 2012/2013 in nationale Regularien erfolgen sollte.

Das EU-Pharmapaket umfasst die Kommissionsmitteilung über eine neue Pharmastrategie, die Counterfeit-Directive (RL-Vorschlag zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen), die Pharmacovigilance-Directive/Pharmacovigilance-Regulation (RL- und VO-Vorschlag zur Pharmakovigilanz) und die Patients-Directive/Patients-Regulation (RL- und VO-Vorschlag über nichtwerbliche Information für verschreibungspflichtige Arzneimittel).

Die Schwerpunkte des EG-Pharmapakets sind:

- Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen,
- Nichtwerbliche Informationen für rezeptpflichtige Arzneimittel und die
- Pharmakovigilanz.

Die Artikelbezeichnungen sind bezogen auf Richtlinie 2001/83/EG Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel, in aktueller Fassung.

ARZNEIMITTELFÄLSCHUNGEN

Auch bei lebenswichtigen Arzneimitteln treten immer mehr Arzneifälschungen auf. Diese sind eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit, weshalb ein gesetzgeberischer Handlungsbedarf für folgende Bereiche besteht: Herstellung, Inverkehrbringen, Import, Export sowohl für Arzneimittel als auch für Wirkstoffe.

Herstellung und Import

Der Nachweis einer GMP-gerechten Wirkstoff-Herstellung soll vom Hersteller selbst oder durch eine akkreditierte Stelle erbracht werden. Die Information über gefälschte/vermutlich gefälschte Arzneimittel soll der Hersteller unverzüglich an die zuständige Behörde weiterleiten. Die GMP-gerechte Wirkstoff-Herstellung auch zum Export bestimmter Wirkstoffe und Arzneimittel muss sichergestellt werden. Beim Import sollen nur zertifizierte Wirkstoffe zugelassen werden, versehen mit einem GMP-Schutzlevel der EG (einschließlich Inspektionen) und einer schriftlichen Bestätigung des Exportlandes, wobei eine Länderliste diskutiert wird.

„Safety features“

Um Arzneimittelfälschungen zu verhindern d. h. um die Echtheit und Verfolgbarkeit („traceability“) zu garantieren, ist eine Etikettierung mit „safety features“ vorgesehen (serialisierte Nummer oder Siegel oder Datamatrix-Code (in Diskussion) ggf. mit Artikel- bzw. Herstellernummer (Global Trade Item Number) oder Pharma-Zentral-Nummer (PZN) o. ä..

Die „safety features“ dienen zur Identifizierung, Verfolgbarkeit und Prüfung der Echtheit von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln und müssen dem Großhandel und der Apotheke ermöglichen, den Nachweis der Echtheit zu überprüfen und individuelle Packungen zu identifizieren. Voraussetzung hierzu ist, dass die äußere Umhüllung unverändert ist.

Die sachkundige Person soll für eine fälschungssichere Sicherheitsvorrichtung auf der Packung verantwortlich werden, so dass kein Austausch, keine Beseitigung oder Verdeckung möglich sind.

NICHTWERBLICHE INFORMATION DER ÖFFENTLICHKEIT ÜBER REZEPTPFLICHTIGE ARZNEIMITTEL

In der Richtlinie 2001/83/EG sollen der Titel VIIIa „Information und Werbung“ sowie Art. 88a gestrichen werden, stattdessen soll im Anschluss an Art. 100 der Titel VIIIa mit neuer Überschrift „Information der Öffentlichkeit über rezeptpflichtige Arzneimittel“ eingefügt werden.

Hintergrund ist, dass sich derzeit jeder Verbraucher beliebiges, ungeprüftes Halbwissen über pharmazeutische Produkte von dubiosen Webseiten herunterladen kann. Geprüfte, zertifizierte Herstellerinformationen sind dem Verbraucher aber direkt nicht zugänglich.

Nichtwerbliche Informationen

Diese sind allgemeine Informationstexte und öffentliche Beurteilungsberichte, andere „health related“ Präsentationen der Informationstexte und Beurteilungsberichte, Preisangaben/andere Sachinformationen z. B. Packungsänderungen, Nebenwirkungswarnungen, Umweltverträglichkeit, sowie medizinische, produktbezogene Information über nichtinterventionelle Studien – allerdings nur nach Freigabe durch die EMEA – und begleitende Maßnahmen zu Prävention und Behandlung.

Medien

Es sollen nur als „health-related“ definierte Texte publiziert werden dürfen, allerdings nicht in TV oder Radio. Erlaubt sollen sein nur registrierte Internetwebseiten, wenn sie in der jeweiligen offiziellen Landessprache erfolgen. Diese dürfen keine Links zu anderen Internetseiten und kein Web-TV enthalten. Als Printmedien sind erlaubt „health-related“ Informationen/Publicationen und „nicht angefordertes“ Material, das aktiv versandt wird.

Anforderungen

Die Informationen sollen sein: objektiv, nicht verzerrend, evidenzbasiert, patientenorientiert und aktuell, verlässlich, tatsächlich korrekt, nicht irreführend, allgemeinverständlich und es müssen Nutzen und Risiken erwähnt werden. Darüber hinaus ist eine Klarstellung erforderlich, dass die Information vom Zulassungsinhaber erstellt wurde. Außerdem muss die Information eine E-Mail-Adresse zur Kontaktaufnahme enthalten. Weiterhin soll eine Übereinstimmung mit den genehmigten Informationstexten bestehen und es dürfen keine Vergleiche zu anderen Arzneimitteln getroffen werden. Ein Verbotskatalog für Öffentlichkeitswerbung und ergänzende Hinweise wird erstellt.

Keine Werbung

Keine Werbung sind Etikettierung und Packungsbeilagen, sowie Informationen und Referenzmaterial z. B. zu Verpackungsänderungen, Nebenwirkungswarnungen, Kataloge und Preislisten, soweit sie keine Werbeaussagen zu Produkten enthalten.

Ferner sind keine Werbung: Informationen zur menschlichen Gesundheit oder Krankheiten ohne Hinweis auf Arzneimittel, Impfkampagnen oder andere Kampagnen im öffentlichen Interesse, die von Industrie und zuständiger Behörde anerkannt sind.

Die Beantwortung schriftlicher Fragen ist ebenfalls keine Werbung.

Werbekontrolle

Die EU-Mitgliedstaaten sollen Mechanismen zur adäquaten und effektiven Kontrolle errichten. Es erfolgt eine Vorkontrolle, mit Ausnahmen z. B. von Informationen, die bereits durch zuständige Behörden genehmigt wurden oder wenn ein anderes Kontrollsystem eine vergleichbare Kontrolle garantiert. Freiwillige, selbstregulierende oder koregulierende Kontrollen sind möglich. Die Internetwebseiten müssen genehmigt und registriert werden. Bei Verstößen erfolgen Sanktionen und Strafen.

PHARMAKOVIGILANZ (PHV)

Das neue PhV-System hat zum Ziel, dass die PhV auf europäischer Ebene, unter weitgehender Ausklammerung der Landesbehörden, angesiedelt wird. Es sind wesentliche und einschneidende Änderungen in der PhV-Directive und PhV-Regulation vorgesehen. Dies hat später weit

reichende Konsequenzen für die nationale Gesetzgebung (AMG, MPG, Bekanntmachungen etc.) zur Folge.

Das EU-PhV-System soll beinhalten und umfassen: ein Pharmakovigilanz-Komitee, das EU-Webportal, neue Auflagen für Risikomanagement-Pläne (RMPs), Post-Authorisation Safety Studies (PASS) und Non-Interventional Safety Studies (NISS). Die Meldepflichten für Einzelfallberichte sollen vereinheitlicht werden und Literaturrecherchen sollen durch die EMEA erfolgen. Es sind Neuregelungen zu PSURs, Änderungen im Referral-Verfahren vorgesehen ebenso wie ein Pharmacovigilance Master File und die Summary of Essential Information.

Das neue Pharmakovigilanz-Komitee (Pharmacovigilance Risk Assessment Advisory Committee – PRAAC) ist ein unabhängiges wissenschaftliches Beratungsgremium, das bei der EMEA einzurichten ist. 10 Mitglieder (und 10 Stellvertreter) sollen vom Management Board der EMEA und 5 Mitglieder (und 5 Vertreter) nach Rücksprache mit dem EU-Parlament von der EU-Kommission ernannt werden. Die umfangreichen PRAAC – Aufgaben sind: Beratung der CMD (Coordination Group for mutual recognition and decentralised procedures), Vorschläge für PSUR-HBDs (harmonisierte EU-Birth dates) und Vorschläge zu Intervallen, Bestellung von Rapporteurs, Koordination der PSUR-Assessments, Erstellung von Berichten an die CMD und eine allgemeine Bewertung von Nutzen-Risiko-Verhältnissen. Dem PRAAC sollen obliegen: Die Durchführung von Referrals, Prüfung von Unterlagen, Anhörungen, die Erarbeitung von Empfehlungen für die CMD, Bewertung von Studienprotokollen, Amendments, Abschlussberichten, Abstracts etc. Weiterhin sollen zu den Aufgaben des PRAAC gehören: Die Erarbeitung von Empfehlungen, u. a. für SPC, die Veröffentlichung im Webportal, Beratung bei Kommunikation zu PV-Sachverhalten über das EMEA-Webportal.

Neue Aufgaben der CMD im PhV-Bereich

Die Coordination Group for mutual recognition and decentralised procedures ist zuständig für PhV-Sachverhalte, d. h. für die Beratung zu allen Arzneimitteln, die in der EU zugelassen sind. Bei den PSURs legt das CMD die EU-HBDs (Birthdates), die PSUR-Frequenz, Ausweitung der PSUR-Pflichten, u.a. bei Generika und die Bewertung von PSURs fest. Die CMD fasst Beschlüsse über Maßnahmen d. h. Änderung, Ruhen oder Widerruf der Zulassung auf Grund der PSUR-Auswertungen durch das PRAAC, und auf Vorschlag des PRAAC den Referrals, der RMPs und PASS/NISS.

Neue PhV-Kompetenzen

Das PRAAC ist ein beratendes und die CMD ein entscheidendes Gremium. Die CHMP ist nur zuständig für zentral zugelassene AM. Die EU-Kommission verzichtet auf eine PhV-Beteiligung.

Prospektives Risikomanagement

Für Risikobedenken bei zugelassenen Arzneimitteln werden neue Rechtsgrundlagen zur Anordnung von

Risikomanagement-Plänen (RMP), Post Authorisation und non-interventional Safety Studies (PASS bzw. NISS/AWB) durch zuständige EU-Mitgliedstaaten geschaffen, die bei Neuzulassungen und nach der Zulassung möglich sind. Das Risikomanagement-System (RMS) beinhaltet eine Vielzahl von Maßnahmen wie z. B. Unbedenklichkeits-Studien zum Nachweis nach Zulassung und den Vorgaben zum Risikomanagement-Plan (RMP). Es soll keine Einspruchsmöglichkeit des Unternehmens gegenüber ausgesprochenen Auflagen geben und die Eingriffsschwelle für Behörden liegt mit dem nicht definierten Begriff „safety concerns“ sehr niedrig.

EU-Web-Portal

Beteiligt sind die Mitglieder der EMEA-Gremien und die CMD. Das EU-Web-Portal soll enthalten: Information zur UAW-Erfassung und –Meldung, Stellen in der EU, wo die PhV System Master Files lokalisiert sind, die Liste der „intensively monitored products“, Ergebnisse von Sitzungen, Entscheidungen und Empfehlungen zu Referrals, verabschiedete RMPs (für zentrale Zulassungen) und bzgl. der PSURs die Referenzdaten zur Vorlage sowie die Ergebnisse der Auswertung und Empfehlungen für Fach-/Gebrauchsinformationen. Zu den PASS sollen verabschiedete Studienprotokolle und Ergebnisse (Abstracts) auf dem EU-Web-Portal zu finden sein und auch Empfehlungen für die Gestaltung der SPC/GI.

EMA – zentrale Literaturrecherchen

Diese ist nur für bestimmte Wirkstoffe und bestimmte Publikationen vorgesehen.

Es erfolgt eine Eingabe in die EudraVigilanz (EV)-Datenbank, auf die nationale Behörden und Zulassungsinhaber Zugriff haben sollen. Ein Leitfaden für Eingabe und Recherche wird erstellt. Der Zulassungsinhaber ist von der Recherche- und Meldepflicht nur für genannte Wirkstoffe und Publikationen befreit. Er muss weiterhin „anderweitige“ Fachliteratur überwachen, ggf. Fälle melden und die Nutzen-Risiko-Bewertung fortschreiben.

PSUR – Neuregelungen

Zur nur noch elektronischen Einreichung bei der EMA – nicht mehr bei national zuständigen Behörden – soll es zahlreiche Ausnahmen und Regeln geben. Gefordert werden nur eine inhaltliche Bewertung von Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, die Verkaufsdaten und das Verschreibungsvolumen. Ein Line Listing und die Summary Tabulation sollen nicht mehr erforderlich sein. Das Bewertungsverfahren erfolgt durch entsprechende Gremien (CMD/CHMP/PRAAC).

Eine einheitliche Berichtseinreichung, die von üblichen Intervallen abweichen kann, ist vorgesehen. Die Vorlagendaten sollen obligatorisch werden, nicht mehr freiwillig.

Einzelfallberichte – Meldeverpflichtungen

Die Definition unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) soll beinhalten: Medikationsfehler, nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und bei Missbrauch:

erwartet/unerwartet.

Die Meldeverpflichtungen betragen bei schwerwiegenden UAWs in EU und Nicht-EU: 15 Tage, bei nicht schwerwiegenden UAWs in EU: 90 Tage.

Die Meldungen sollen ausschließlich elektronisch erfolgen und gehen an die EudraVigilanz-(EV-)Datenbank, auf die nationale Behörden aktiven Zugriff bei Meldungen an die EV-Datenbank haben sollen. Damit soll das Melde-Verfahren vereinfacht und vereinheitlicht werden, wobei ein erhöhtes Fallaufkommen und eine erhöhte Arbeitsbelastung zu erwarten ist.

Pharmacovigilance Master File

Im Zulassungsantrag sollen nur Kernelemente des Pharmakovigilanzsystems enthalten sein, aber die Unternehmen müssen ein ausführliches Dossier bereit halten. Auf der Website des [Zulassungs-Anträgers](#) soll die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation für das betreffende AM einsehbar sein.

Summary of essential Information

Die SEI soll eine Zusammenfassung der für sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels erforderlichen Informationen darstellen. Die Wiedergabe soll in einem schwarzem Kasten in Fettdruck, ggf. mit einem Symbol und dem Hinweis: „Neue Information“ erfolgen. Jede Neuerstellung und Änderung steht für 1 Jahr. Zurzeit ist völlig offen „wer entscheidet“ was „wichtig“, „weniger wichtig“ oder „wesentlich“ ist. Weiterhin ist ungeklärt, ob z. B. die Informationen „wesentlich“ für Verbraucher und Fachkreise identisch sind, ob ein „Telegrammstil“ oder die selektive Wiedergabe der originären Fach- bzw. Gebrauchsinformation gemeint ist und ob z. B. der „Schwarze Kasten“ in der Fach- und Gebrauchsinformation inhaltsgleich oder unterschiedlich sein soll.

Fazit: Mit dem EU-Pharmapaket erfahren die EU-Regulativen (Directives, Regulations) zahlreiche und wesentliche Änderungen. Eine Zentralisierung der Pharmakovigilanz bei der EMA ist zu erwarten, mehr Transparenz ist angestrebt und für Zulassungsinhaber/Hersteller bzw. Unternehmer entsteht ein häufigerer und schnellerer Handlungsbedarf mit höherer Arbeitsbelastung.



DR. MED. CLAUS KORI-LINDNER

KoLi – Med.-Wiss.-Service
Mettenstr. 11
D-80638 München
Tel.: +49 89-5380194
E-Mail: kori-lindner@t-online.de



DR. MED. REINHILD EBERHARDT

Clinical Research
Mettenstr. 11
D-80638 München
Tel.: +49 89 1781811
E-Mail: reb@eberhardt-clinical-research.de