

Pharmakovigilanz UP TO DATE

Die neuesten Entwicklungen bei den Pharmakovigilanz-Regularien sind in dieser UP TO DATE-Ausgabe kurz dargestellt.



ICH

ICH E19 Guidance "Selective approach to safety data collection in specific late-stage pre-approval or post-approval clinical trials" in Kraft getreten



Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency – EMA) hat die finale Fassung der ICH E19 Guideline (ICH – International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) veröffentlicht [1], nach der es möglich ist, in bestimmten klinischen Prüfungen selektiv, d.h. mit einem risikobasierten Ansatz, die Sammlung von Sicherheitsdaten zu reduzieren. Dies kann gerechtfertigt sein, wenn das Sicherheitsprofil eines neuen Medikaments in bestimmten klinischen Studien der Phase 3 oder nach der Zulassung bereits gut untersucht und dokumentiert ist.

Selbstverständlich ist eine solche Reduktion nur mit Zustimmung der Behörden möglich.

Die ICH E19 Guidance wurde am 16. September 2022 vom Committee for Medicinal Products for Hu-

man Use (CHMP) verabschiedet, nun auf der EMA Website veröffentlicht und wird ab dem 23. März 2023 anwendbar sein.

[1] ICH – International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; EMA – European Medicines Agency: ICH guideline E19 on a selective approach to safety data collection in specific late-stage pre-approval or post-approval clinical trials – Step5. 27 September 2022; EMA/782210/2022. URL: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e19-selective-approach-safety-data-collection-specific-late-stage-pre-approval-post_en.pdf (letzter Aufruf: 17.10.2022).

und bewerten zu können [2]. Die Ergebnisse sollen seit Mai 2022 in monatlichen Berichten veröffentlicht werden.

[2] European Commission, EMA – European Medicines Agency, HMA – Heads of Medicines Agencies: Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment – Metrics on the Clinical Trials Regulation and Clinical Trials Directive – 1 – 31 July 2022, edition 4. 23 August 2022; EMA/671663/202. URL: www.ema.europa.eu/en/documents/other/key-performance-indicators-kpis-monitor-european-clinical-trials-environment-1-31-july-2022-edition_en.pdf (letzter Aufruf: 17.10.2022).

Europa

CTIS System

Seit Wirksamwerden der Clinical Trials Regulation (CTR) am 31. Januar 2022 ist das Clinical Trials Information System (CTIS) der EMA online verfügbar. Ab dem 31. Januar 2023 können neue klinische Prüfungen nur noch nach der CTR und somit via CTIS beantragt und genehmigt werden; für vorher bereits genehmigte klinische Prüfungen gibt es eine Übergangsfrist von drei Jahren.

Die EMA hat für die Nutzung des Portals sogenannte Key Performance Indicators (KPIs) definiert, um dessen Performance bemessen

Online-Plattform IRIS der EMA, i-SPOC Meldung und Inspektionsplattform

Das Online-Portal IRIS dient der effizienten Abwicklung von Zulassungsprozessen bei der EMA. Um die Nutzung benutzerfreundlich zu gestalten, hat die EMA einen Leitfaden für die Registrierung bei dem Portal erstellt und aktualisiert [3].

Alle Zulassungsinhaber (von Humanarzneimitteln) in der EU mussten bis spätestens 2. September 2022 einen "Industry Single Point of Contact" (i-SPOC) über IRIS registrieren. Die registrierten Personen sollen einen Überblick über Lieferketten, Herstellungskapazitäten und etwaige Lieferengpässe haben. Die entsprechende Infor-



mation wurde den Firmen über ihre Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV) mitgeteilt. Genauere Informationen zum Ablauf der Meldungen finden sich im IRIS Guide for Applicants [4].

Ferner sollen die Funktionalitäten des Portals im 3. Quartal 2022 (geplant) auch auf Good Pharmacovigilance Practices (GVP)-Inspektionen erweitert werden. Für Good Manufacturing Practice (GMP)- und Good Clinical Practice (GCP)-Inspektionen kann es bereits genutzt werden. Die EMA hat die entsprechende Guidance for applicants / MAHs involved in GMP, GCP and GVP inspections coordinated by EMA sowie den diesbezüglich aktualisierten IRIS guide for applicants veröffentlicht [5]. Die Dokumente sind auch über die IRIS-Website der EMA auffindbar [6].

[3] EMA – European Medicines Agency: IRIS guide to registration and RPIs – Preliminary requirements for all IRIS submissions, including substance and Research Product Identifier registration – Version 2.9. 5. September 2022. URL: www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/iris-guide-registration-rpis_en.pdf (letzter Aufruf: 17.10.2022).

[4] EMA – European Medicines Agency: IRIS guide for applicants (How to create and submit scientific applications, for industry and individual applicants) – Version 2.13. 10 October 2022; EMA/444925/2018. URL: www.ema.europa.eu/en/documents/other/iris-guide-applicants-how-create-submit-scientific-applications-industry-individual-applicants_en.pdf (letzter Aufruf: 17.10.2022).

[5] EMA – European Medicines Agency: Guidance for applicants/MAHs involved in GMP, GCP and GVP inspections coordinated by EMA. Version: 3.0; EMA/274221/2021. URL: www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-applicants/

mahs-involved-gmp-gcp-gvp-inspections-coordinated-ema_en.pdf (letzter Aufruf: 17.10.2022).

[6] EMA – European Medicines Agency – IRIS: A secure online platform for handling product-related scientific and regulatory procedures with EMA. URL: <https://iris.ema.europa.eu> (letzter Aufruf: 17.10.2022).

Aktualisierung des QRD-Templates

Die EMA hat eine überarbeitete Version des "Appendix II der Quality Review of Documents (QRD)-Templates" veröffentlicht [7]. Die Übersicht der im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation zu verwendenden MedDRA-Terminologie wurde für mehrere Sprachen aktualisiert.

[7] EMA – European Medicines Agency: Appendix II to the QRD templates for human medicinal products – MedDRA terminology to be used in Section 4.8 "Undesirable effects" of SmPC. 7 September 2022; EMA/295934/2018 v.5#. URL: www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-ii-medical-dictionary-regulatory-activities-terminology-be-used-section-48-undesirable_en-0.docx (letzter Aufruf: 17.10.2022).

Harmonisation of RMP-Project (HaRP)

Im Rahmen des "Harmonisation of Risk Management Plan Projects" (HaRP) wurden von dessen Peer-Review-Gruppe 14 neue Bewertungsberichte fertiggestellt und anschließend von der "Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human" (CMDh) angenommen. Sie enthalten jeweils eine harmonisierte Liste von Sicherheitsbedenken pro Wirkstoff. Die "list of safety concerns per approved RMP of active substances per product" wird entsprechend aktualisiert und auf der CMDh-Website veröffentlicht [8].

[8] CMDh – Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human: HaRP Assessment Reports. URL: www.hma.eu über das Menü „Human Medicines > CMDh > Pharmacovigilance > RMP > HaRP Assessment Reports" (letzter Aufruf: 17.10.2022).

Neue Version des PSUR Repository Industry UI

Das Periodic Safety Update Report (PSUR) Repository Industry UI (xml delivery file user interface) wurde aktualisiert. Dadurch hat sich die Benutzerschnittstelle für "delivery files" leicht verändert und Einreichungen sind jetzt nur noch im eCTD-Format möglich [9].

[9] EMA – European Medicines Agency: EU-Single assessment. <https://psur-repo.ema.europa.eu/psur-ui/prepare/ui/eu-assessment> (letzter Aufruf: 17.10.2022).

EMA erhöht Pharmakovigilanzgebühren

Die Gebühren sind in der Verordnung (EU) Nr. 658/2014 festgelegt und wurden letztmals im Jahr 2020 auf Basis der Inflationsraten von 2018 und 2019 erhöht. Die jetzige Anpassung erfolgt auf Basis der Inflationsraten von 2020 und 2021 und gilt seit dem 3. Oktober 2022 sowohl für die Verfahrensgebühren (Procedure-based fees) als auch für die Jahresgebühr (Annual fee) [10].

[10] Commission Delegated Regulation (EU) 2022/1520 of 17 June 2022 amending Regulation (EU) No 658/2014 of the European Parliament and of the Council as regards the adjustment to the inflation rate of the amounts of the fees payable to the European Medicines Agency for the conduct of pharmacovigilance activities in respect of medicinal products for human use. Official Journal of the European Union; L 236/16; 13.9.2022. URL: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_del/2022/1520/oj (letzter Aufruf: 17.10.2022).

Medizinprodukte: Entwurf der "Guidance on post-market surveillance of medical devices" zur Kommentierung

Die im Oktober 2021 gegründete Task Force der Medical Device Coordination Group (MDCG) – Post-Market Surveillance and Vigilance Working Group hat einen Vigilanz-Leitfaden für Medizinprodukte erstellt und am 18. März

2022 vorgestellt. Der Leitfaden umfasst die Punkte Beschreibung des Post-Market Surveillance (PMS)-Systems und der erforderlichen Prozesse, Klärung der Wechselwirkungen des PMS-Prozesses mit den anderen Schlüsselprozessen des Qualitätsmanagementsystems sowie Ermittlung der Maßnahmen, die auf der Grundlage der Bewertung der, im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen, gesammelten Daten ergriffen werden müssen. Der Leitfaden wurde zur Kommentierung (bis zum 18. Oktober) veröffentlicht.

Deutschland

Meldung des Stufenplanbeauftragten



Ab sofort soll die Meldung der Stufenplanbeauftragten und deren Stellvertretung gemäß § 63a Abs. 3 AMG über das PharmNet.Bund-Portal „Meldung des Stufenplanbeauftragten“ erfolgen. Die Abmeldung erfolgt ebenfalls über das Portal. Allerdings sind nur Meldungen an die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM; oder – Paul-Ehrlich-Institut – PEI) möglich. Weitere Informationen sind über das PharmNet.Bund-Portal zu finden [11].

Die ebenfalls weiterhin erforderlichen Meldungen an die zuständige Landesbehörde sind derzeit nicht über das PharmNet.Bund-Portal möglich und müssen daher separat erfolgen.

Meldungen des Informationsbeauftragten gemäß § 74a Abs. 3 AMG werden ausschließlich an die zuständigen Behörden (Landesbehörden) gesendet.

[11] PharmNet.Bund-Portal. URL: www.pharmnet-bund.de/static/de/unternehmen/stufenplanbeauftragter/ (letzter Aufruf: 17.10.2022).

Liste der Veröffentlichungen von Zusammenfassungen von Risikomanagementplänen nach § 34 Abs. 1a AMG, Stand 01.10.2022

Jeder EU Risk Management Plan (RMP) muss eine Zusammenfassung in Laiensprache enthalten, die von der zuständigen Behörde veröffentlicht wird. Das BfArM hat die Liste der von ihr veröffentlichten RMP Summaries aktualisiert [12].

[12] BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Liste der Veröffentlichungen von Zusammenfassungen von Risikomanagementplänen nach § 34 Abs. 1a AMG, Stand 01.10.2022. URL: www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RMP/liste-rmp-summary.html?cms_nllid=1281590 (letzter Aufruf: 17.10.2022).

Übersicht aller bisher versendeten PSUSA-Umsetzungsbescheide

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA bewertet Periodic Safety Update Reports (PSURs) zu einem Wirkstoff/einer Wirkstoffkombination, die in der European Union Reference Dates (EURD)-Liste aufgeführt sind, gemeinsam in einem PSUR Single Assessment (PSUSA). Das BfArM hat eine Übersicht aller bisher von ihm an die pharmazeutischen Unternehmer versendeten PSUSA-Umsetzungsbescheide veröffentlicht [13].

[13] BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: PSUR Single Assessment (PSUSA). URL: www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Periodic-Safety-Update-Reports_PSURs/PSUR-Single-Assessment/_node.html?cms_nllid=1281590 (letzter Aufruf: 17.10.2022).

BfArM/PEI: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 3 – September 2022 veröffentlicht

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten

Pharma & Healthcare Ihre Weiterbildung in 2022

Klinische Forschung:

- Das Clinical Trials Information System (CTIS) für klinische Prüfungen
Webcode: 22122103
- Risikomanagement in klinischen Prüfungen
Webcode: 23012100

GMP/GDP/QM:

- Good Distribution Practice
Webcode: 22122351
- Der Quality Assurance Officer/Manager
Webcode: 22122150

Regulatory Affairs/Market Access:

- AMNOG 2023 & EU-HTA
Webcode: 23012001
- Der CMC-Manager in Regulatory Affairs
Webcode: 22122450
- Annual CMC Conference
Webcode: 22112452
- EU Regulatory Affairs introductory training course
Webcode: 22112610

Pharmakovigilanz:

- GVP-Auditor
Webcode: 23012050
- Drug Safety in der digitalen Welt
Webcode: 22122051

Medizinprodukte:

- Medizinprodukte: Recht & Regulatorik
Webcode: 22122300
- Labelling, UDI & Produktinformationen bei Medizinprodukten
Webcode: 23012300
- Vigilanz für Medizinprodukte
Webcode: 23012301
- Supplier Management for Medical Devices
Webcode: 23012500

Weitere Informationen erhalten Sie mit dem jeweiligen Webcode auf unserer Website unter: www.pharma-seminare.de

oder unter:
FORUM · Institut für Management GmbH

Tel.: +49 6221 500-680
E-Mail: pharma@forum-institut.de



[15] PEI – Paul-Ehrlich-Institut: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit – Ausgabe 3, September 2022. URL: www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/bulletin-arzneimittelsicherheit

der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken“ [12]. Themen der Ausgabe 3 – September 2022 sind [14][15]:

- Blaue Hand – Schulungsmaterial als wichtiger Baustein der Arzneimittelsicherheit
- Häufigkeit von Nebenwirkungen bei der Therapie mit Cannabisarzneimitteln: Ergebnisse aus der Begleiterhebung des BfArM
- Zuständigkeiten des Paul-Ehrlich-Instituts auf der Basis der neuen Verordnung für In-vitro-Diagnostika
- Teratogene Risiken von Arzneistoffen und beauftragte Schulungsmaterialien des BfArM – wie bekannt sind sie? Ein interview-basiertes Projekt
- Meldungen aus BfArM und PEI
- PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli bis September 2022 – Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen
- Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen

[14] BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit – Ausgabe 3, September 2022. URL: www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/_node.html (letzter Aufruf: 08.06.2022).

AUTORIN

Dr. med. Susanne Kienzle-Horn, Senior Consultant und Leiterin der SCRATCH Pharmacovigilance GmbH & Co. KG, Butzbach, hat nach verschiedenen Positionen in den Bereichen Arzneimittelsicherheit, Klinische Forschung und Med.-Wiss. im Jahr 2001 eine Dienstleistungsfirma gegründet, die auf den Bereich Pharmakovigilanz spezialisiert ist. Sie unterstützt, berät und trainiert Pharmaunternehmen in allen Pharmakovigilanz-Fragen und übernimmt bei Bedarf auch Verantwortung als Stufenplanbeauftragte und/oder Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV). Seit 2007 leitet sie die Firma gemeinsam mit Dr. med. Renald Hennig.

Kontakt:
s.kienzle@scratch-pv.com