

Sehr geehrte Damen und Herren,

heute möchten wir Sie gern zu den folgenden Themen informieren:

1	FINALE HMA ESUBMISSION ROADMAP.....	2
2	GEGENSEITIGE ANERKENNUNGSVEREINBARUNG (MRA) ÜBER GMP-INSPEKTIONEN VON ARZNEIMITTELHERSTELLERN ZWISCHEN DER EUROPÄISCHEN UNION UND DEN USA.....	2
3	AKTUELLES ZUR FÄLSCHUNGSSCHUTZRICHTLINIE.....	2
3.1	Technischer Testlauf des deutschen nationalen Verifikationssystems	2
3.2	Aufbringen der Serialisierungsnummer	3
3.3	Freigabe	3
3.4	Regelungen in den teilnehmenden Staaten	3
4	IMPLEMENTIERUNGSSTRATEGIE FÜR ELEMENTARE VERUNREINIGUNGEN.....	3
4.1	Ansätze zur Risikobeurteilung	4
4.2	Absichtlich zugesetzte Elemente	4
4.3	ASMF und CEP	5
5	ÜBERWACHUNG DER PRODUKTINFORMATIONSTEXTE VON ORIGINATOR-PRODUKTEN	5
6	NEUES STRAHLENSCHUTZGESETZ VERABSCHIEDET	5
7	PHARMAKOVIGILANZ UPDATE.....	6

Mit freundlichen Grüßen

Ihr DiaMed-Team

1 FINALE HMA eSUBMISSION ROADMAP

Im Februar 2017 wurde von der HMA eine überarbeitete, finale [Version 2.0 der eSubmission Roadmap](#) verabschiedet.

Zulassungsanträge im rein **nationalen Zulassungsverfahren** sollen demgemäß bereits **ab dem dritten Quartal 2018 nur noch im eCTD-Format** eingereicht werden. Für **Folgeverfahren** (z. B. Variations, Verlängerungsanträge), die rein **nationale Zulassungen** betreffen, gilt dies **ab dem ersten Quartal 2019**.

Das bedeutet, dass auch Zulassungsinhaber von rein nationalen Zulassungen ihre Zulassungsunterlagen bis spätestens Ende 2018 auf eCTD-Format umstellen müssten.

Für **DCP/MRP** gilt die eCTD-Pflicht gemäß der eSubmission Roadmap Version 1.0 **bereits ab 2018**.

2 GEGENSEITIGE ANERKENNUNGSVEREINBARUNG (MRA) ÜBER GMP-INSPEKTIONEN VON ARZNEIMITTELHERSTELLERN ZWISCHEN DER EUROPÄISCHEN UNION UND DEN USA

Die EU und die USA unterzeichneten im Februar 2017 eine gegenseitige Anerkennungsvereinbarung (MRA) für GMP-Inspektionen, welche am 1. November 2017 in Kraft tritt. Mit dieser Vereinbarung haben sich die Regulierungsbehörden darauf verständigt, Inspektionen von Produktionsstätten für Humanarzneimittel der anderen Seite anzuerkennen, sodass es für eine EU-Behörde - außer unter außergewöhnlichen Umständen - keine Notwendigkeit gibt, einen Standort in den USA zu inspizieren. Dies gilt auch umgekehrt, sofern die entsprechende EU-Behörde bereits von der FDA bewertet wurde (s. u.).

Das MRA basiert auf einer seit Mai 2014 andauernden Zusammenarbeit der EU-Kommission, der FDA und der EU Zulassungsbehörden und zeigt, dass beide Seiten vergleichbare regulatorische und verfahrensrechtliche Anforderungen für Inspektionen von Herstellern von Humanarzneimitteln haben.

Mit Inkrafttreten am 1. November 2017 wird die EU ihre Bewertung der FDA abgeschlossen haben und die FDA wird voraussichtlich ihre Bewertung von mindestens acht EU-Mitgliedsstaaten abgeschlossen haben. Die Bewertung weiterer Mitgliedsstaaten durch die FDA wird schrittweise erweitert. Detaillierte Informationen finden Sie auf der Website der [Generaldirektion Handel der Europäischen Kommission](#).

3 AKTUELLES ZUR FÄLSCHUNGSSCHUTZRICHTLINIE

Mit der Veröffentlichung der delegierten Verordnung (EU) 2016/161 am 9. Februar 2016 sind die Bestimmungen über die Sicherheitsmerkmale auf der Verpackung von Humanarzneimitteln bekannt gemacht und in nationales Recht umgewandelt worden. Die Verordnung tritt am 9. Februar 2019 in Kraft.

3.1 Technischer Testlauf des deutschen nationalen Verifikationssystems

Das nationale Verifikationssystem in Deutschland, aufgebaut von der Organisation securPharm e.V., befindet sich im technischen Testlauf: Es gibt bereits Arzneimittel, die serialisiert sind und von bestimmten Apotheken bei Abgabe ausgelesen werden. Tritt während dieser Testphase eine Fehlermeldung auf, darf die Packung trotzdem noch abgegeben werden. Dies ist ab Februar 2019 nicht mehr möglich. Pharmazeutische Unternehmen können mit der Teilnahme an diesem Testlauf also ihre

internen Prozesse und das Datenmanagement überprüfen, um so mögliche Fehlerquellen zu identifizieren.

3.2 Aufbringen der Serialisierungsnummer

Neben der „Inline-Serialisierung“, bei der die individuellen Seriennummern in der Verpackungslinie auf die Schachteln aufgebracht werden, ist auch die Serialisierung der Faltschachteln durch den Packmittelhersteller möglich. Hierbei sollte beachtet werden, dass die Packmittel inklusive der Vorrichtung gegen Manipulation („anti-tampering device“) und des Serialisierungsfeldes gemeinsam entworfen werden, damit der Text nicht unbeabsichtigt überdeckt wird.

3.3 Freigabe

Derzeit ist nicht gesetzlich geregelt, ob die Freigabe eines Arzneimittels durch die Qualified Person (QP) bereits vor oder erst nach dem Upload der Seriennummern erfolgen kann. Die Verbände vertreten hier unterschiedliche Meinungen: Einige argumentieren, dass zwar die Serialisierung eine rechtliche Verpflichtung ist, der Daten-Upload aber kein Bestandteil der Zulassung ist und daher eine Freigabe vor dem Upload - unter der Voraussetzung, dass die Freigabe die Prüfung beinhaltet, ob der Code auf der Packung vorhanden ist - zulässig ist. Die Seriennummern könnten dann zeitnah vor Auslieferung oder Versand hochgeladen werden. Andere sehen den erfolgreichen Upload der Seriennummern als Bedingung für eine Freigabe an, da erst nach diesem die rechtlichen Bedingungen in vollem Umfang als erfüllt angesehen werden können.

3.4 Regelungen in den teilnehmenden Staaten

Jeder am System teilnehmende Staat kann auf nationaler Ebene entscheiden, ob der „unique identifier“ auch auf andere als in der Verordnung festgelegte Arzneimittel ausgedehnt werden soll. Auch wenn bislang noch keine national abweichenden Regelungen festgelegt wurden, gibt es in einzelnen Staaten entsprechende Überlegungen.

Trotz der Übergangsfrist von 6 Jahren, die für Belgien, Griechenland und Italien aufgrund bereits existierender Systeme zur Überprüfung der Echtheit von Arzneimitteln und zur Identifizierung von Einzelpackungen gilt, plant Belgien derzeit ebenfalls die Teilnahme am Europäischen System ab 2019.

Da Deutschland sich als bislang einziger teilnehmender Staat für ein eigenes nationales Verifikationssystem entschieden hat, muss für den deutschen Markt zusätzlich zur Anmeldung bei der European Medicines Verification Organisation (EMVO) auch eine Anmeldung bei dem nationalen Arzneimittel-Verifikationssystem (securPharm e.V.) und ein Upload in die entsprechende nationale Datenbank erfolgen. Die von den anderen teilnehmenden Staaten genutzten „Blueprint“-Systeme sehen - im Gegensatz zum deutschen System - keinen zusätzlichen Upload der Daten in eine nationale Datenbank vor.

4 IMPLEMENTIERUNGSSTRATEGIE FÜR ELEMENTARE VERUNREINIGUNGEN

Am 8. März 2017 hat die EMA eine Leitlinie zur Implementierungsstrategie der ICH Q3D-Guideline veröffentlicht ([Implementation strategy of ICH Q3D guideline](#), EMA/CHMP/QWP/115498/2017), die pharmazeutischen Unternehmen als Hilfestellung für die praktische Umsetzung der Forderungen der Guideline ICH Q3D zu metallischen Verunreinigungen dienen soll.

Die neue Leitlinie geht auf folgende Punkte ein:

4.1 Ansätze zur Risikobeurteilung

Gemäß der ICH Q3D soll der Zulassungsinhaber eine Kontrollstrategie zu metallischen Verunreinigungen in seinem Fertigprodukt auf Basis einer Risikobewertung entwickeln. Dabei hat der Zulassungsinhaber die Möglichkeit, diese Risikobewertung als Produktansatz (Product Approach) oder als Komponentenansatz (Component Approach) oder aus einer Mischung aus beiden Ansätzen durchzuführen.

Der **Produktansatz** geht vom Fertigprodukt aus. Der Pharmazeutische Unternehmer analysiert hierbei Chargen des Fertigproduktes auf das Vorhandensein der metallischen Verunreinigungen, und erstellt daraus eine Risikobewertung und eine Kontrollstrategie, ggf. unter Berücksichtigung von einzelnen Verunreinigungen in seinen Spezifikationen. Analysedaten ohne eine Risikobetrachtung sind nicht ausreichend. Falls eine Risikobewertung aufgrund fehlender Informationen von Komponenten oder Prozessverfahren nicht möglich ist, müssen routinemäßig alle 24 Elemente im Fertigprodukt untersucht werden. Die Risikobewertung kann den Prüfumfang reduzieren.

Der **Komponentenansatz** ist die von der EMA bevorzugte Methode. Dabei wird das Risiko für Elementverunreinigungen in den einzelnen Komponenten untersucht, d. h. im Wirkstoff, in den Hilfsstoffen, im Produktionsequipment und in Packmaterialien. Der Beitrag der jeweiligen metallischen Verunreinigung in jeder Komponente wird aufsummiert und in der Risikobewertung mit dem sogenannten PDE-Wert (Permitted Daily Exposure) verglichen. Insbesondere Hilfsstoffe, die durch Abbau gewonnen werden („mined excipients“) sind bei der Risikoanalyse eingehend zu prüfen. Wenn es für eine Substanz nicht ausreichend Informationen gibt, und es schwierig ist, eine Spezifikation für eine Verunreinigung in dieser Komponente festzulegen, können Spezifikationslimits gemäß Option 1 der ICH Q3D gesetzt werden (siehe Appendix 2, Tabelle A.2.2 dieser Guideline). Die Komponente ist dann im Rahmen des gewählten Applikationswegs in jeder beliebigen Menge im Fertigprodukt einsetzbar.

Liegt für eine Substanz eine Ph. Eur.-Monographie mit einer Spezifikation für metallische Verunreinigungen vor, so sollte diese Substanz dieser Monographie entsprechen. Je nach Risikobewertung können auch engere Akzeptanzgrenzen als die in der Monographie beschriebenen Limits erforderlich sein.

Die Prüfmethode zur Bestimmung metallischer Verunreinigungen in Einzelkomponenten oder im Fertigprodukt sind angemessen für den jeweiligen Verwendungszweck zu validieren.

Die Zusammenfassung der Risikobetrachtung ist in Modul 3 des Dossiers aufzunehmen und in Modul 2.3 des Dossiers zu diskutieren.

4.2 Absichtlich zugesetzte Elemente

Häufig werden bei der Wirkstoffsynthese Metallkatalysatoren eingesetzt. Das Risiko für das Vorhandensein entsprechender metallischer Verunreinigungen ist umso höher, je später die Katalysatoren innerhalb der Synthese zugesetzt werden. Die Abwesenheit einer Spezifikation auf metallische Verunreinigungen muss damit belegt werden, dass die metallischen Verunreinigungen im Fertigprodukt unterhalb des Kontrollgrenzwertes (30 % der PDE) liegen. Falls eine begrenzte Datenlage nicht eindeutig belegen kann, dass die Kontrollgrenze konstant unterschritten wird, können ein Spezifikationslimit in Übereinstimmung mit dem PDE sowie ein Skip Testing akzeptabel sein.

4.3 ASMF und CEP

Obwohl die Risikobewertung gemäß ICH Q3D in der Verantwortung des Fertigproduktherstellers liegt, empfiehlt die EMA Wirkstoffherstellern, eine Zusammenfassung ihrer Risikobewertung zu möglichen Eintragsquellen für metallische Verunreinigungen in das ASMF/CEP-Dossier aufzunehmen. Grundsätzlich werden zwei mögliche Szenarien dargestellt:

1. Einreichung einer Risikobetrachtung durch den Wirkstoffhersteller
2. Wenn der Wirkstoffhersteller keine eigene Risikobetrachtung vorlegt, müssen im Wirkstoffdossier detaillierte Informationen zur Wirkstoffsynthese einschließlich verwendeter Katalysatoren und Reagenzien gegeben werden.

5 ÜBERWACHUNG DER PRODUKTINFORMATIONSTEXTE VON ORIGINATOR-PRODUKTEN

Pharmazeutische Unternehmer, die ein Generikum vermarkten, sind verpflichtet, regelmäßig die Produktinformationstexte des Originators zu überprüfen, ob sich Änderungen ergeben haben. Wenn sicherheitsrelevante Textänderungen erfolgt sind, z. B. die Aufnahme neuer Nebenwirkungen, müssen diese auch von den Generika-Herstellern in ihren Produktinformationstexten übernommen werden.

Bei zentral zugelassenen Arzneimitteln sieht die EMA hier einen Zeitraum von lediglich 2 Monaten für die Einreichung einer entsprechenden Variation vor (siehe Frage 4.2 der Questions and Answers-Seite [„Generic and hybrid applications“](#) der EMA Homepage). Für über andere Verfahren zugelassene Arzneimittel gibt es keine klaren Vorgaben, jedoch würden wir empfehlen, sich an den Zeiträumen der zentral zugelassenen Arzneimittel orientieren.

Demensprechend sollte die Häufigkeit der Überprüfung der Referenztexte sicherstellen, dass diese Frist eingehalten werden kann. Eine monatliche Überprüfung erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoll.

6 NEUES STRAHLENSCHUTZGESETZ VERABSCHIEDET

Im April 2017 wurde das neue Strahlenschutzgesetz verabschiedet. Für klinische Studien in Deutschland wird es nun zukünftig Bearbeitungsfristen für die Genehmigung beim Bundesamt für Strahlenschutz geben. Dies ist ein wichtiger Schritt, um Deutschland für die Durchführung klinischer Studien wieder interessanter zu machen. Durch die unbegrenzten und zum Teil länger als ein Jahr dauernden Bearbeitungszeiträume des BfS für die Studienanträge zur „Genehmigungsbedürftigen Anwendung von radioaktiven Stoffen oder ionisierender Strahlung – einschließlich Röntgenstrahlung – in der medizinischen Forschung“ ist Deutschland für sehr viele pharmazeutischen Unternehmen bislang ein unattraktiver Standort gewesen.

Durch die Neuerung des Strahlenschutzgesetzes werden im Abschnitt 5, Medizinische Forschung, nun Bearbeitungsfristen eingeführt. Dabei wird, wie auch schon zuvor, zwischen dem vereinfachten Verfahren (Anzeige) und dem ausführlichen Verfahren (Genehmigung) unterschieden.

Für das vereinfachte Verfahren für die Anwendungsfälle der Begleitdiagnostik, bei denen die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung selbst nicht Gegenstand des Forschungsvorhabens ist, gilt:

Die Prüfung auf Vollständigkeit der Unterlagen soll innerhalb von 14 Tagen erfolgen, sind die Unterlagen unvollständig, hat der Antragsteller 10 Tage Zeit, den Antrag zu überarbeiten. Die Behörde hat dann erneut 12 Tage Zeit, die korrigierten Unterlagen zu prüfen.

Die anschließende inhaltliche Prüfung durch die Behörde soll innerhalb von 28 Tagen stattfinden, Mängel können innerhalb weiterer 21 Tage behoben werden, es schließen sich dann erneut 21 Tage zur Bearbeitung durch die Behörde an.

Ein Beginn der Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung darf begonnen werden, wenn der Zeitraum zur inhaltlichen Prüfung durch die Behörde verstrichen ist oder die Behörde mitgeteilt hat, dass die Frist nicht ausgeschöpft wird, wenn der Eingang der zustimmenden Stellungnahme durch eine Ethikkommission bestätigt wurde und die Anwendung nicht untersagt wurde.

Bei einem Antrag auf Genehmigung darf die Prüfung auf Vollständigkeit der Unterlagen durch die Behörde nun noch 21 Tage dauern, wobei der Antragsteller 21 Tage Zeit hat, gemeldete Mängel zu beseitigen.

Eine Entscheidung der Behörde soll dann innerhalb von 90 Tagen erfolgen, bei schwierigen Fällen ist eine Fristverlängerung seitens der Behörde um weitere 90 Tage möglich. Die Genehmigung gilt als erteilt, wenn die Behörde innerhalb der Frist keine Entscheidung getroffen hat.

Vorgang	Anzeige (vereinfachtes Verfahren)	Genehmigung (ausführliches Verfahren)
Prüfung auf Vollständigkeit durch die Behörde	14 Tage	21 Tage
Mängelbeseitigung durch Antragsteller	10 Tage	21 Tage
Erneute Prüfung auf Vollständigkeit durch die Behörde	12 Tage	/
Inhaltliche Prüfung	28 Tage	90 Tage (ggf. + 90 Tage)
Mängelbeseitigung durch den Antragsteller	21 Tage	/
Erneute Prüfung durch die Behörde	21 Tage	/
Abschluss	positive Rückmeldung, Bearbeitungsfrist verstrichen ohne negative Rückmeldung	positive Rückmeldung, Bearbeitungsfrist verstrichen ohne negative Rückmeldung

Die Umsetzung dieser Neuregelung soll bis Ende 2018 in Kraft treten.

7 PHARMAKOVIGILANZ UPDATE

Am 22.05.2017 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) die volle Funktionalität der EudraVigilance-Datenbank bekannt gegeben.

Dies bedeutet, dass das System nun alle funktionellen Erfordernisse erfüllt, die bislang einer Übergangsregelung unterlagen. Dies betrifft beispielsweise die Meldung nicht-schwerwiegender Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW).

Das neue EudraVigilance-System soll am **22. November 2017** freigeschaltet werden. Ab diesem Datum sind Zulassungsinhaber verpflichtet, sämtliche UAW-Fälle (schwerwiegend innerhalb von 15 Tagen, nicht schwerwiegend innerhalb von 90 Tagen) elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank zu übermitteln (die Meldepflicht gegenüber den nationalen Behörden, sofern diese noch besteht, entfällt ab diesem Zeitpunkt). Zudem werden erweiterte Funktionen im Bereich des

Signalmanagements und der Datenanalyse zur Verfügung stehen (EudraVigilance Data Analysis System, EVDAS). Für die Registrierung vergibt die EMA für jedes Unternehmen Time-Slots, welche Sie der EMA Website entnehmen können.