

Sehr geehrte Damen und Herren,

zu den folgenden Themen möchten wir Sie gern informieren:

- 1. BEKANNTMACHUNG ÜBER DIE ZU VERWENDENDEN STANDARDSÄTZE IN DER FACHINFORMATION UND PACKUNGSBEILAGE ZUM BERICHTEN VON NEBENWIRKUNGEN 1**
- 2. HINWEISE ZUR EINREICHUNG VON ÄNDERUNGSANZEIGEN/VARIATIONS BEIM BFARM 2**
- 3. EINFÜHRUNG EINER PHARMAKOVIGILANZ-STAMMDOKUMENTATION (PSMF) 3**
- 4. ANPASSUNG AN QRD-TEMPLATE 4**

Wir empfehlen, die Umsetzung in Ihrem Unternehmen zu prüfen. Sollten Sie dazu Unterstützung benötigen oder weitere Fragen haben, stehen wir gern zur Verfügung.

1. BEKANNTMACHUNG ÜBER DIE ZU VERWENDENDEN STANDARDSÄTZE IN DER FACHINFORMATION UND PACKUNGSBEILAGE ZUM BERICHTEN VON NEBENWIRKUNGEN

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) haben die „Gemeinsame Bekanntmachung über die zu verwendenden Standardsätze in der Fachinformation und Packungsbeilage zum Berichten von Nebenwirkungen sowie für Arzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen gemäß § 11 Absatz 1b und § 11a Absatz 1 Satz 9 des Arzneimittelgesetzes (AMG)“ am 7. August 2013 im Bundesanzeiger veröffentlicht. Damit startet ab dem 7. August 2013 die Frist gemäß § 146 Absatz 2 und Absatz 3 AMG zur Aufnahme der Standardsätze in die Packungsbeilage und Fachinformation für nationale Zulassungen (Anm. 2 Jahre).

Übergangsvorschriften zur Meldung des Standardtextes zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Übergangsfristen für die Meldung des Standardtextes zur Meldung von Nebenwirkungen durch Patienten ergeben sich aus den §§ 146 Absatz 2 und Absatz 3 AMG.

BfArM und PEI erläutern, dass Packungsbeilagen von Arzneimitteln, die sich am 26. Oktober 2012 im Verkehr befunden haben und der Vorschrift des § 11 AMG unterliegen, zwei Jahre nach der ersten auf die Bekanntmachung folgenden Verlängerung der Zulassung oder Registrierung, oder soweit sie von der Zulassung oder Registrierung freigestellt sind, oder soweit sie keiner Verlängerung mehr bedürfen, zwei Jahre, oder soweit sie nach § 38 AMG registrierte Arzneimittel, also registrierte Homöopathika sind, fünf Jahre nach der Bekanntmachung nach § 11 Abs. 1b AMG vom pharmazeutischen Unternehmer mit diesem Standardsatz zur Meldung von Nebenwirkungen in die Packungsbeilage in den Verkehr gebracht werden müssen.

Den für Sie zutreffenden Standardsatz finden Sie auf der Homepage von BfArM und PEI:
<http://www.pei.de/SharedDocs/bekanntmachungen/2013/banz-at-07-08-2013-b10.html>

Da am 7. August 2013 die Frist gemäß § 146 Absatz 2 und Absatz 3 AMG zur Aufnahme der Standardsätze in die Packungsbeilage und Fachinformation für nationale Zulassungen begann, dürfen Arzneimittel, deren Zulassung unbegrenzt gültig ist, vom pharmazeutischen Unternehmer **ab dem 7. August 2015** nur noch mit einer Packungsbeilage in den Verkehr gebracht werden, die den Standardtext zur Meldung von Nebenwirkungen durch Patienten enthält. Das gleiche gilt für Registrierungen traditionell pflanzlicher Arzneimittel nach §§ 39a ff AMG sowie für Standardzulassungen und Standardregisrierungen. Bedürfen die Arzneimittel noch einer Verlängerung, dürfen sie noch zwei Jahre nach der Verlängerung vom Pharmazeutischen Unternehmer mit einer Packungsbeilage ohne den Standardsatz in den Verkehr gebracht werden.

Unbegrenzt gültige Registrierungen von Homöopathika können bis zum 6. August 2018 ohne den Standardsatz zur Meldung von Nebenwirkungen vom pharmazeutischen Unternehmer in den Verkehr gebracht werden.

Der BPI gibt hier die ergänzende Information, dass nach diesen Zeitpunkten die Arzneimittel aber weiter von Groß- und Einzelhändlern mit der alten Packungsbeilage in den Verkehr gebracht werden dürfen. Die Lieferkette bleibt damit unberührt.

2. HINWEISE ZUR EINREICHUNG VON ÄNDERUNGSANZEIGEN/VARIATIONS BEIM BfArM

Hinweise zur Einreichung von Änderungsanzeigen/Variations beim BfArM aufgrund der gemeinsamen Bekanntmachung des BfArM und PEI über die zu verwendenden Standardsätze in der Fachinformation und Packungsbeilage zum Berichten von Nebenwirkungen gemäß §§ 11 Absatz 1b und 11a Absatz 1 Satz 9 AMG sowie für Arzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen sind der Homepage des BfArM entnommen:

Für Zulassungen, für die gemäß § 77 AMG die zuständige Bundesoberbehörde das BfArM ist, gelten für die Änderung der Zulassung aufgrund der oben genannten Bekanntmachung über die zu verwendenden Standardsätze in der Fachinformation und Packungsbeilage folgende Verfahrensregelungen:

1. Für alle Zulassungen, die der Commission Regulation (EC) 1234/2008 (sog. Variation Regulation) unterliegen, gilt für die Aufnahme der Standardtexte zum Berichten von Nebenwirkungen:

- Die Anpassung kann im Regelfall im Rahmen eines anderen regulatorischen Verfahrens (Renewal oder Typ IB bzw. Typ II Variation) im Zusammenhang mit einer weiteren Textänderung (gemäß Kapitel C der Variation Guideline) bzw. unter Anpassung an das aktuelle QRD-Template erfolgen. Die Aufnahme der Standardtexte ist hier entsprechend zu kennzeichnen sowie im Antragsformular aufzuführen; eine separate Variation ist nicht erforderlich. In dieser Konstellation wird für die Anpassung keine separate Gebühr erhoben.
- Erfolgt lediglich die Aufnahme der Standardtexte ohne weitere Textänderung zusammen mit Variations vom Typ IA oder IA_{IN}, ist diese gemäß Artikel 5 Empfehlung der CMDh als gebührenpflichtige IA_{IN}-Variation der Kategorie C.I.z einzureichen.

2. Für alle rein nationalen Zulassungen, die der Einreichung nach § 29 AMG bzw. für Registrierungen, die der Einreichung nach § 39 AMG (Homöopathika) bzw. § 39d AMG (traditionelle pflanzliche Arzneimittel) unterliegen:

- Sofern die Aufnahme der Standardtexte im Zusammenhang mit einer weiteren Textänderung erfolgt, ist dieses entsprechend zu kennzeichnen, wird aber nicht als separate Änderung gewertet. In dieser Konstellation wird für die Anpassung keine separate Gebühr erhoben.
- Sofern die Aufnahme der Standardtexte ohne weitere Textänderung erfolgt, ist diese als eigenständige Änderungsanzeige gemäß § 29 Abs. 1 AMG bzw. § 39 Abs. 2b bzw. § 39d Abs. 7 gebührenpflichtig einzureichen.

Um den Arbeitsaufwand zu minimieren und die Bearbeitung zu beschleunigen, empfiehlt das BfArM den pharmazeutischen Unternehmern, für die Einreichung ihrer textlichen Änderungen das PharmNet.Bund-Portal (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html>) zu verwenden

<http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/folgeverfahren/aenderung/hinweiseinreichung.html>

3. EINFÜHRUNG EINER PHARMAKOVIGILANZ-STAMMDOKUMENTATION (PSMF)

Die Pharmakovigilanz-Gesetzgebung (Richtlinie 2010/84/EU zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 726/2004) trat am 02. Juli 2012 für zentrale Zulassungen und am 21. Juli 2012 für nationale Zulassungen (inkl. Zulassungen aus MR- und DC-Verfahren) in Kraft.

Die Gesetzgebung sieht spätestens **bis zum 21. Juli 2015** eine Umstellung von der Detailed Description of the Pharmacovigilance System (DDPS) auf das Pharmacovigilance System Master File (PSMF) vor.

Zulassungsanträge, die nach dem 21. Juli 2012 (zentrale Zulassungen bereits ab dem 02. Juli 2012) eingereicht wurden, müssen im Modul 1.8.1 eine Zusammenfassung des Pharmakovigilanz-Systems des Antragstellers nach Art. 8 Abs. 3ia der o.g. Richtlinie enthalten. Dieses setzt voraus, dass der Antragssteller ein gesetzeskonformes PSMF vorhält. Zulassungsbehörden können nach Art. 23 der o.g. Richtlinie zu jedem Zeitpunkt das PSMF anfordern und der Antragssteller muss in der Lage sein, dieses innerhalb von 7 Tagen einzureichen.

Für bereits erteilte Zulassungen muss die Zusammenfassung des Pharmakovigilanz-Systems des Antragstellers nach Art. 8 der Richtlinie nachträglich eingereicht werden. Die Verordnung sieht für erteilte zentrale Zulassungen entweder eine Einreichung der Unterlagen **zum nächsten Renewal oder eine Einreichung bis spätestens zum 02.07.2015** vor, je nachdem welcher Fall zuerst eintritt.

Die Richtlinie sieht für **nationale Zulassungen** (inkl. Zulassungen aus MR- und DC-Verfahren) eine entsprechende Einreichung der Unterlagen **zum nächsten Renewal oder bis spätestens zum 21.07.2015** vor, je nachdem welcher Fall zuerst eintritt.

Für die inhaltlichen Bestimmungen zum PSMF und zur Zusammenfassung verweisen wir auf die Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance System Master File und auf Kapitel I der Durchführungsverordnung der Kommission (Implementing Regulation), die zusammen mit den anderen bereits veröffentlichten GVP-Modulen unter dem folgenden Link bei der EMA abrufbar sind:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac05804fcd8

4. ANPASSUNG AN QRD-TEMPLATE

Auf der EMA Seite werden von der EMA Working Group on Quality Review of Documents (QRD) Vorlagen zur Verfügung gestellt, nach denen sich Pharmazeutische Unternehmer in der Erstellung ihrer Produktinformationstexte richten sollen. Es liegt in der Verantwortung der Unternehmen, sicherzustellen, dass die Produktinformationen zu diesen Texten konform sind.

Die „QRD-Templates“ sind unter folgendem Link abzurufen:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000134.jsp&mid=WC0b01ac0580022c59

Für bestehende Produkttexte gelten bestimmte Implementierungsdaten. Die Aktualisierung der Produkttexte soll so schnell wie möglich, jedoch nicht später als 2 Jahre nach Veröffentlichung der Texte auf der EMA-Seite (März 2013) erfolgen. Dies gilt für Produkte, bei denen „**regulatorische Aktivität**“ stattfindet, also Variations, Änderungsanzeigen, Verlängerungen. Bei diesen Produkten muss die QRD-Vorgabe bis **spätestens April 2015** etabliert sein.

Für Produkte **ohne „regulatorische Aktivität“** hat man dazu 3 Jahre Zeit, das bedeutet, für diese Produkte muss die Anpassung an QRD bis **spätestens April 2016** erfolgen.

Diese Zeitrahmen sind auch in einem „Questions & Answers“-Dokument der CMDh beschrieben, das unter folgendem Link unter dem Punkt „Variations“, Question 2.11.b zu finden ist:

<http://www.hma.eu/20.html>

Auf der BfArM-Internetseite wird im Bereich „FAQ“ auch Hilfestellung zur Klassifizierung und zum „Grouping“ angeboten

(http://www.bfarm.de/DE/Service/FAQ/_functions/Arzneimittelzulassung/folgeverfahren/aender/variareg/A_anpassung_qrd/variareg_A_table.html?nn=4287354):

Wie ist die Anpassung an das aktuelle QRD-Template im Rahmen einer Typ IB- oder Typ II-Variation anzuzeigen?

Wird zusätzlich zu einer IB - oder Typ II - Variation der Kategorie C die Anpassung an das aktuelle QRD-Template angezeigt, so ist dieses im Anschreiben oder „Scope“ des Antragsformulares zu erwähnen. Es handelt sich dabei nicht um einen kostenpflichtigen Tatbestand. In dieser Konstellation ist für die Anpassung an das aktuelle QRD-Template keine zusätzliche Variation erforderlich. Kostenfrei ist ebenfalls diese Anpassung im Rahmen eines Renewals. Informationen dazu sind auch auf den Seiten des CMDh zu finden (Question 3.16).

Wie ist die Anpassung an das aktuelle QRD-Template anzuzeigen, wenn keine weiteren Änderungen angezeigt werden sollen?

Erfolgt die Anpassung an das aktuelle QRD-Template als „single“ Variation, so handelt es sich um eine kostenpflichtige Typ IB - Variation der Kategorie C.I.z.

Kann eine Anpassung an das aktuelle QRD-Template zusammen mit einer Typ IA- oder Typ IA_{IN}-Variation angezeigt werden?

Die Anpassung an das aktuelle QRD-Template kann zusätzlich zu einer Typ IA - oder IAIN - Variation angezeigt werden. Hierbei ist die Änderung an das aktuelle QRD-Template als gebührenpflichtige Typ IB - Variation der Kategorie C.I.z zu klassifizieren. Es liegt somit ein Grouping einer Typ IB - Variation mit einer Typ IA/ IAIN - Variation vor. Bei dem Grouping sind die allgemeinen Regeln des Groupings für nationale Variations zu beachten, siehe dazu auch die „Bekanntmachung über die Anzeige von Variations für rein nationale Zulassungen gemäß Kapitel IIa der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 ab dem 04.08.2013, die gemäß § 77 AMG in die Zuständigkeit des BfArM fallen“.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr DiaMed-Team