



Pharmacovigilance Package Influence on the Regulatory System

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim

Chair „Drug Regulatory Affairs“ of the RFW-University, Bonn

Former President of the BfArM, Bonn

Former Director of the DIMDI, Cologne

Under use of transparencies by Dr. A. Thiele, Bonn



Drug Regulations

The thalidomide tragedy in Europe!

USA 1937: 100 people died of a children's syrup (Diethylene glycol poisoning)

USA: Drug, Food and Cosmetic Act (1938)

USA 1902: Biologics Control Act (deaths of ten children diphtheria antitoxin contaminated tetanus)

EU '86: Directive 87/22
Multistate and concertation procedure

EU '93 : Regulation 2309/93: centralised and decentralised procedures

German Drug Law of 1976

EU 1965: Directive 65/65

USA 1962: Drug Amendments

1961: German Drug Law / Japanese Drug law

Codification 2001

Regulation (EU) No. 1235/2010
Directive 2010/84/EU

1930 1938..... 1960 1965 1986 1990 1993 2001 2010



Drug Regulations - EU



Hierarchy of the Community texts

Treaties Founding treaties - Revision treaties

Pharmaceutical Law

1. Binding Legislation

Regulations (e.g. No. 1235/2010)

Directives (e.g. Directive 2010/84/EU)

Decisions (Council, EU Court of Justice)

2. Soft law

Resolutions, conclusions, recommendations (Council, Parl.)

Communications (EU Commission)

Notifications (Council)

Guidelines (EU Commission, EMEA, CPMP, ICH, OECD, WHO)

Notice to Applicants



New **Pharmacovigilance** Legislation EU

New PV Legislation

Regulation (EU) No.
1235/2010

Directive 2010/84/EU

EU Drug Law

Regulation (EC) No.
726/2004 (30.04.2004)

Regulation (EC) No.
1394/2007 (10.12.2007)

Directive 2001/83/EC
(28.11.2001)



Significance

“The legislation is the **biggest change to the regulation of human medicines in the European Union (EU) since 1995**. It has significant implications for applicants and holders of European Union marketing authorizations.“

“**The EMA is responsible for implementing** much of the new legislation and is developing a framework for compliance and delivery of key requirements.

The legislation is effective from July 2012”

from EMA website



Affected Business Processes

- EudraVigilance / ADR reporting
- Additional monitoring / PSURs
- Inspections and pharmacovigilance systems
- Pharmacovigilance referrals
- Supply of medicinal product information to the European Medicines Agency
- Fighting counterfeits



Regulated Information

Post-Marketing Surveillance

Clinical Trial Data

Manufacturer / Importer /
Distributor Information

Information submitted for
Marketing Authorization and
Variations

Consumption data
For specific products

Authority opinions
Authority decisions

Marketing information

Reference pricing



Source: <http://www.rhein-kreis-neuss.de/themen/gesundheit/bilder/Arzneimittel.jpg>



EudraVigilance

Active since December 2001

<http://eudravigilance.emea.europa.eu/>

<http://eudravigilance.emea.europa.eu/veterinary/index.html>

- Establishment of access (web-based or bulk upload via secure gateway (ICH ESTRI))
- Allocation of Company ID
- Submission of Individual Case Safety Reports in accordance to ICH guidelines
MedDRA-Licence required
- XML-base electronic data transfer
- **mandatory for pharmaceutical companies**

INDUSTRY ACCESS

Major changes in process according to current Pharmaceutical Legislation (Dir. 2010/84)



Eudravigilance Public access

www.adrreports.eu

- Since May 2012
- Search in parts of Eudravigilance
- Online-Submission
- Vigilance information

The screenshot shows the homepage of the Eudravigilance website. At the top, there is a blue header with the European Union flag and the text "European database of suspected adverse drug reaction reports". Below the header, there is a large image of white pills on a green surface. To the right of the image, there is a list of the website's name in various languages, each preceded by a language code in a blue box.

bg	Европейска база данни относно съобщенията за подозирани нежелани лекарствени реакции
es	Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas
cs	Evropská databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků
da	Europæisk database over indberetninger om formodede bivirkninger
de	Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen
el	Ευρωπαϊκή βάση δεδομένων αναφορών πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων
en	European database of suspected adverse drug reaction reports
et	Ravimite võimalike kõrvaltoimete teatiste Euroopa andmebaas
fi	EU:n tietokanta lääkkeiden epäiltyjä haittavaikutuksia koskevista ilmoituksista
fr	Base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments
hu	Feltételezett mellékhatásokról szóló jelentések európai adatbázisa
it	Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci
lt	Pranešimų apie įtariamą nepageidaujamą reakciją į vaistus Europos duomenų bazė
lv	Eiropas ziņojumu par iespējamām zāļu blakusparādībām datu bāze
mt	Database Ewropea ta' rapporti dwar reazzjonijiet avversi ssuspettati għal mediċina
nl	Europese database van rapporten over vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen
pl	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniach niepożądanych leków
pt	Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas
ro	Baza europeană de date privind rapoartele despre reacțiile adverse suspectate la medicamente
sk	Európska databáza hlásení o podozreniach na nežiaduce účinky liekov
sl	Evropska podatkovna baza poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil
sv	Europeiska databasen för rapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar



EudraCT

(European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials)

Active since May 2004

<https://eudract.ema.europa.eu/>

- Application for a EudraCT Number, which is a unique identification number for clinical trials with at least on site in the European Union
- Electronic application form for a clinical trial application → producing a pdf-document and a xml-file to be submitted by paper and CD-Rom to the National Competent Authority
- Submission of Amendments
- Submission of End of Trial

SPONSOR'S ACCESS

→ parts are publicly accessible in the
„European Clinical Trials Register“
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

PUBLIC ACCESS

In the future publication of results of Clinical trials



EudraGMP

Active since April 2007

<http://eudragmp.emea.europa.eu> (public)

For Information exchange between European Authorities

- GMP-Certificates
- Manufacturing / Import Certificates
- Manufacturing plant inspections
- Alerting System for Non-Compliance
- Information about Third countries Inspections (planned)

AUTHORITIES ACCESS

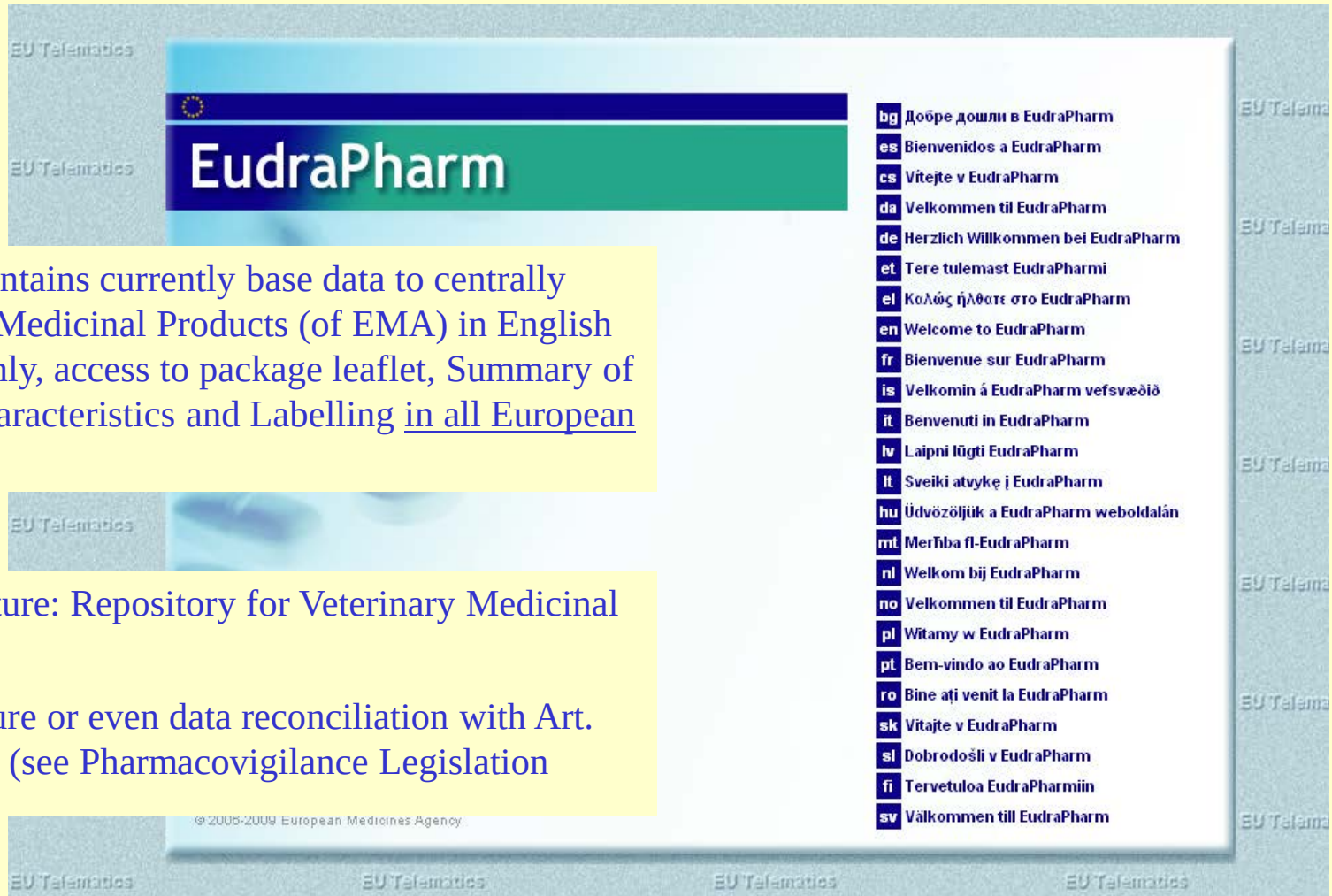
→ parts are accessible for the public

PUBLIC ACCESS



EUDRAPARM
<http://eudrapharm.eu>

<http://eudrapharm.eu>



Present: Contains currently base data to centrally authorized Medicinal Products (of EMA) in English language only, access to package leaflet, Summary of Product Characteristics and Labelling in all European languages

Possible future: Repository for Veterinary Medicinal Products

Data structure or even data reconciliation with Art. 57 Registry (see Pharmacovigilance Legislation 2010)

bg	Добре дошли в EudraPharm
es	Bienvenidos a EudraPharm
cs	Vítejte v EudraPharm
da	Velkommen til EudraPharm
de	Herzlich Willkommen bei EudraPharm
et	Tere tulemast EudraPharmi
el	Καλώς ήλθετε στο EudraPharm
en	Welcome to EudraPharm
fr	Bienvenue sur EudraPharm
is	Velkomin á EudraPharm vefsvæðið
it	Benvenuti in EudraPharm
lv	Laiņi lūgti EudraPharm
lt	Sveiki atvykę į EudraPharm
hu	Üdvözöljük a EudraPharm weboldalán
mt	Merħba fl-EudraPharm
nl	Welkom bij EudraPharm
no	Velkommen til EudraPharm
pl	Witamy w EudraPharm
pt	Bem-vindo ao EudraPharm
ro	Bine ați venit la EudraPharm
sk	Vítajte v EudraPharm
sl	Dobrodošli v EudraPharm
fi	Tervetuloa EudraPharmiin
sv	Välkommen till EudraPharm

es Bienvenidos a EudraPharm

cs Vítejte v EudraPharm

da Velkommen til EudraPharm

de Herzlich Willkommen bei EudraPharm

et Tere tulemast EudraPharmi

el Καλώς ήλθατε στο EudraPharm

en Welcome to EudraPharm

fr Bienvenue sur EudraPharm

is Velkomin á EudraPharm vefsvæðið

it Benvenuti in EudraPharm

iv Laipni lūgti EudraPharm

lt Sveiki atvykę į EudraPharm

hu Üdvözljük a EudraPharm weboldalán

mt Merfba fl-EudraPharm

nl Welkom bij EudraPharm

no Velkommen til EudraPharm

pl Witamy w EudraPharm

pt Bem-vindo ao EudraPharm

ro Bine ați venit la EudraPharm

sk Vitajte v EudraPharm

sl Dobrodošli v EudraPharm

fi Tervetuloa EudraPharmiin

sv Välkommen till EudraPharm

© 2005-2008 European Medicines Agency



- ## Product-Information Documents

Click  to view document in required language for information about:

Labelling, Package Leaflet, Summary of Product Characteristics

Product

Product Name	Avandia
Formulation	Film-coated tablet - rosiglitazone 2 mg
Strength	rosiglitazone 2 mg
Therapeutic Area	DRUGS USED IN DIABETES
Route of Administration	Oral use
Pharmaceutical Form	Film-coated tablet
Domain	Human
Authorised By	European Commission, 11 July 2000
Authorised For Use In	Austria, Belgium, Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Germany, Denmark, Estonia, Greece, Spain, Finland, France, Ireland, Italy, Luxembourg, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Sweden, Slovenia, Slovakia, United Kingdom
Authorisation Status	Authorised by Marketing Authorisation
Latest Variation	24 November 2009
Product Legal Status	Medicinal product subject to medical prescription
Marketing Authorisation Holder	Smithkline Beecham Ltd.



„We're caught in a trap*“ oder..... Die Herausforderung an die Pharmaindustrie

Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health

**S.Norrby, C.Nord, R.Finch, *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 5,
Issue 2, Pages 115-119**

**Allein in Deutschland, schätzt das Bundesministerium für Gesundheit,
sterben jedes Jahr etwa 15.000 Menschen an Infektionen mit
multiresistenten Bakterien-Keimen, gegen die KEINE Antibiotika mehr helfen.**

Quelle: <http://www.taz.de/!94938/>

*** From the song “Suspicious Minds” by Mark James. (rec. by Elvis Presley or the Fine Young Cannibals)**



Clinical Drug - Development:

Patentabläufe 2013 25.01.2013

Im Jahr 2013 laufen Umsätze von patentgeschützten Arzneimitteln im Wert von 910 Millionen Euro aus dem Patent, 245 Millionen Euro weniger als im Vorjahr.

- Im Jahr 2014 geht der patentfrei werdende Umsatz dann sogar auf 652 Millionen Euro zurück, den niedrigsten Wert seit Jahren.
- Zudem werden in 2014 erstmals mehr Biopharmazeutika aus dem Patent laufen als chemisch-synthetische Arzneimittel.

Nach Berechnungen des Gesundheitsdienstleisters INSIGHT Health verlieren 2013 Arzneimittel mit einem Gesamtumsatz von 910 Millionen Euro ihren Patentschutz, ein Minus von 245 Millionen Euro gegenüber dem Jahr 2012.

Der Patentablauf ist Voraussetzung für den Markteintritt von Generika. In einer Vielzahl an Fällen sind Generika mit dem Tag des Patentablaufs auf dem Markt und lösen einen intensiven Wettbewerb aus. Davon profitieren die Krankenkassen und Patienten gleichermaßen: Die durch den Wettbewerb sinkenden Preise verringern die Ausgaben der Krankenkassen und optimieren die Versorgung der Patienten. Im Jahr 2014 nimmt die Summe der Patentabläufe weiter ab und erreicht mit 652 Millionen Euro den niedrigsten Wert seit Jahren. Zugleich zeichnet sich ein Paradigmenwechsel ab: Erstmals laufen 2014 mit einem Umsatz von 369 Millionen Euro mehr Biopharmazeutika aus dem Patent als chemisch-synthetische Wirkstoffe mit 283 Millionen Euro Umsatzvolumen.

Die Entwicklung der Nachfolgeprodukte von Biopharmazeutika, die sogenannten Biosimilars, unterscheidet sich aufgrund einer sehr hohen Komplexität, sehr hohen Entwicklungskosten und einer wesentlich längeren Entwicklungszeit grundlegend von der Generikaherstellung. Daraus resultiert auch ein zeitlicher Abstand zwischen dem Patentablauf und dem Markteintritt des ersten Biosimilars. Der Tag des Patentablaufs markiert damit oft nicht gleichzeitig den Beginn des Preiswettbewerbs.

Clin. Phase I

Clin. Phase II

Clin. Phase
III/IIIb/IV

Approval



Time



Finished Drug



Costs

ent

namie
. Dev.

m
ion

ca.600 - 1000 Mio €



Arzneimittel- (sicherheits-) -prüfung

Die Risikoabschätzung erfolgt auf der Basis der vorklinischen Daten während der klinischen Studien in vier Phasen mit folgender Zielstellung:

Phase I. Prüfung der *Verträglichkeit* an etwa 10 - 20 *gesunden Probanden*

Phase II. Bestimmung der *therapeutischen Dosis* an etwa 100-200 *stationären Patienten*

Phase III. Bestimmung der *therapeutischen Wirksamkeit* an 200 - 1000 *stationären Patienten* (Hier werden auch die Risiken und UAW erfasst).

Phase IV. *Langzeit-(risiko-)überwachung* nach der Zulassung an Patienten in Klinik und Praxis

Ein Medikament kann also in Verkehr gebracht werden, wenn es an etwa 770 Patienten getestet wurde (Mittelwert). Die Anzahl überschreitet selten 3.000.

Arzneimitteltests werden vornehmlich an erwachsenen, weißen, männlichen Patienten durchgeführt. Kinder, Schwangere, ältere Menschen und auch Frauen sind als Subpopulation in derartigen Testreihen unterrepräsentiert.



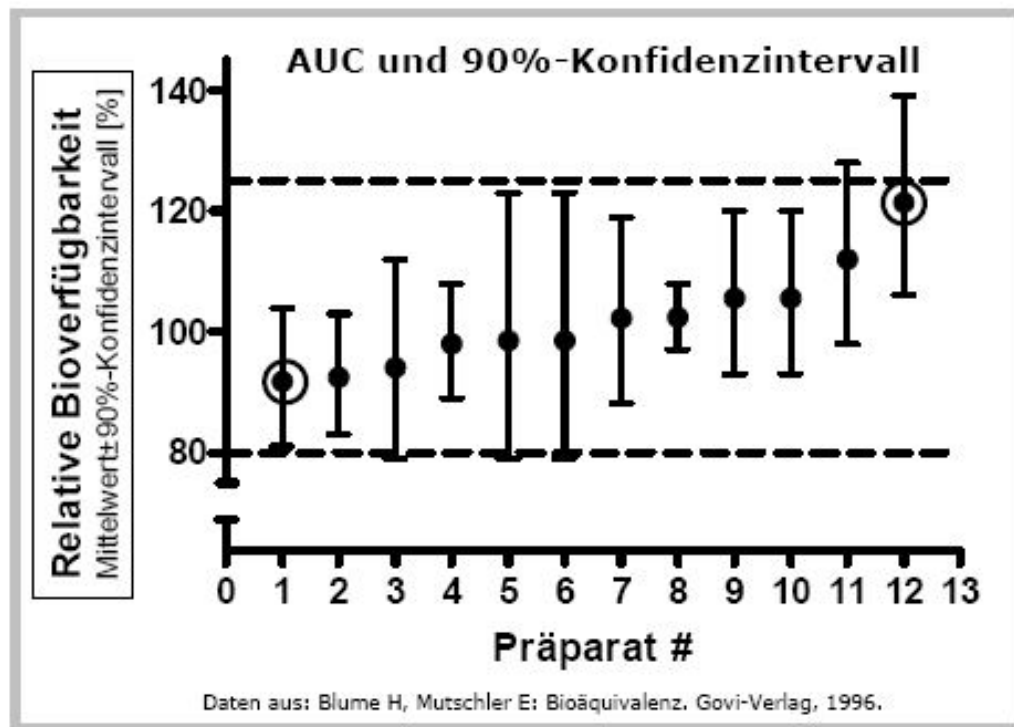
Fehlende Wirksamkeit von Arzneimitteln als häufigster Grund der Beendigung der Entwicklung

Gründe für den Abbruch klinischer Studien während der Entwicklung neuer Pharmaka

- **keine Wirkung beim Menschen nachweisbar** 32 %
- **Pharmakokinetik beim Menschen ungenügend** 28 %
- in Art und Stärke unerwartete Toxizität beim Menschen 8 %
- neue tierexperimentelle Daten, die erst parallel zur klinischen Studie erhoben wurden 9 %
- Sonstige (inkl. wirtschaftliche Gründe) 23 %

Probleme mit Generika!?!

Beispiele für Bioäquivalenznachweis bei Verapamil 80 mg Filmtabletten Generika (Referenz Isoptin® 80 mg)



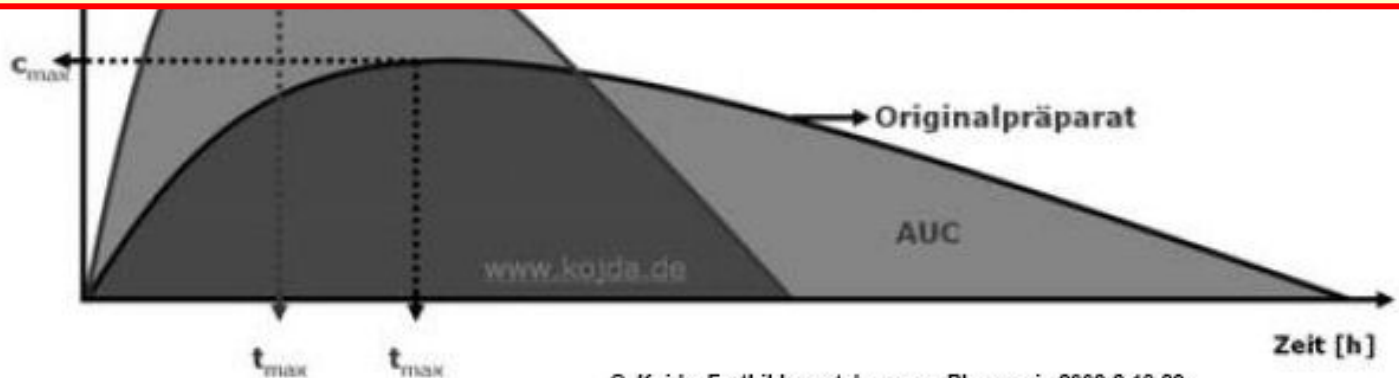
Präparat	Hersteller
Azupamil 80	Azuchemie
Cardiagutt 80	Engelhard
Cardioprotect 80	Efeka
durasoptin 80	Durachemie
VeraHexal 80	Hexal
Veramex 80	Labaz
Verapamil 80 mg	Sanol
Verapamil AL 80	Aliud
Verapamil OPT 80	Braun u. Herberg
Verapamil-ratiopharm 80	ratiopharm
Verapamil-Wolff 80	Wolff
Veroptinstada 80	STADapharm



Der Standard der Bioäquivalenz:

Bioäquivalente Arzneimittel weisen eine gleichartige Bioverfügbarkeit auf, d.h. die Resorption der Wirkstoffe erfolgt nach Applikation der Zubereitungen mit identischem Ausmaß und (relative Bioverfügbarkeit = 1) mit gleicher Geschwindigkeit

eine in Bezug auf die Bioverfügbarkeit tolerierte Abweichung von 80 bis 125 Prozent



RICHTLINIEN

RICHTLINIE 2010/84/EU DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 15. Dezember 2010

zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz

(Text von Bedeutung für den EWR)

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union, insbesondere auf Artikel 114 und Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c,

auf Vorschlag der Europäischen Kommission,

nach Zuleitung des Entwurfs des Gesetzgebungsakts an die nationalen Parlamente,

nach Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses ⁽¹⁾,

nach Stellungnahme des Ausschusses der Regionen ⁽²⁾,

nach Stellungnahme des Europäischen Datenschutzbeauftragten

Systems der Union haben gezeigt, dass es notwendig ist, Maßnahmen zur Verbesserung der Durchführung des Unionsrechts für die Pharmakovigilanz von Arzneimitteln zu treffen.

- (4) Zum einen ist das Hauptziel von Vorschriften über Arzneimittel der Schutz der öffentlichen Gesundheit, zum anderen sollte dieses Ziel aber so erreicht werden, dass der freie Verkehr von sicheren Arzneimitteln in der Union nicht behindert wird. Aus der Beurteilung des Pharmakovigilanz-Systems der Union ist hervorgegangen, dass divergierende Maßnahmen der Mitgliedstaaten in Fragen der Sicherheit von Arzneimitteln zu Hemmnissen für den freien Verkehr von Arzneimitteln führen. Um diesen Hemmnissen vorzubeugen oder sie zu beseitigen, sollten die bestehenden Pharmakovigilanz-Vorschriften



I

(Gesetzgebungsakte)

VERORDNUNGEN

VERORDNUNG (EU) Nr. 1235/2010 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 15. Dezember 2010

zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur hinsichtlich der Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln und der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien

(Text von Bedeutung für den EWR)

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union, insbesondere auf Artikel 114 und Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c,

auf Vorschlag der Europäischen Kommission,

nach Zuleitung des Entwurfs des Gesetzgebungsakts an die nationalen Parlamente,

von in der Union in Verkehr gebrachten Humanarzneimitteln vermieden, entdeckt und beurteilt werden können, da das vollständige Unbedenklichkeitsprofil eines Humanarzneimittels erst nach seinem Inverkehrbringen erkannt werden kann.

- (3) Die Verunreinigung von Gewässern und Böden mit Arzneimittelrückständen wird in zunehmendem Maße zu einem Umweltproblem. Die Mitgliedsstaaten sollten Maßnahmen zur Überwachung und Bewertung der möglichen Umweltrisiken der betreffenden Humanarzneimittel ein-



The legal background

EU Delegated Acts

EU Regulations

member states, authorities, legal entities

directly applicable and legally binding

e.g. Paediatric Regulation

EU Directives

applicable after trans-position to national law

each member state to implement

e.g. GCP Directive

EU Guidelines

no legal force
“soft law”

scientific or
administrative
consensus of authorities



Delegierte Rechtsakte

Der Vertrag von Lissabon schafft eine neue Kategorie von Rechtsakten, die delegierten Rechtsakte. Damit überträgt der Gesetzgeber der Kommission die Befugnis, Rechtsakte zur Änderung bestimmter nicht wesentlicher Vorschriften eines Gesetzgebungsakts zu erlassen.

So können etwa delegierte Rechtsakte bestimmte technische Einzelheiten festlegen oder in der nachträglichen Änderung bestimmter Elemente eines Gesetzgebungsakts bestehen. Der Gesetzgeber kann sich auf diese Weise auf die **politische Ausrichtung** und die **Ziele** konzentrieren, ohne sich auf Diskussionen zu technischen Aspekten einlassen zu müssen.

Diese Übertragung erfolgt allerdings innerhalb strenger Grenzen, denn nur die Kommission ist befugt, delegierte Rechtsakte anzunehmen. Darüber hinaus legt der Gesetzgeber die **Bedingungen** für diese Übertragungen fest. Gemäß Artikel 290 des Vertrags über die Arbeitsweise der EU können der Rat und das Parlament eine Übertragung widerrufen oder sie zeitlich begrenzen.



Delegierte Rechtsakte

Um die in Artikel 54a Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der durch die vorliegende Richtlinie eingefügten Fassung genannten delegierten Rechtsakte erlassen zu können, führt die Kommission eine Studie durch, in der mindestens folgende Aspekte untersucht werden:

- a) die technischen Optionen für das individuelle Erkennungsmerkmal der Sicherheitsmerkmale, die in Artikel 54 Buchstabe o der Richtlinie 2001/83/EG in der durch die vorliegende Richtlinie eingefügten Fassung genannt sind;
- b) die Optionen für den Umfang und die Einzelheiten der Prüfung der Echtheit des Arzneimittels, das die Sicherheitsmerkmale trägt. Bei dieser Bewertung werden die besonderen Merkmale der Lieferketten in den Mitgliedstaaten berücksichtigt;
- c) die technischen Optionen für die Einrichtung und Verwaltung des in Artikel 54a Absatz 2 Buchstabe e der Richtlinie 2001/83/EG in der durch die vorliegende Richtlinie eingefügten Fassung genannten Datenspeicher- und -abrufsystems.

In der Studie werden für jede Option der Nutzen, die Kosten und die Kostenwirksamkeit untersucht.

Delegierte Rechtsakte

Die Kommission erlässt durch **delegierte Rechtsakte** gemäß Artikel 121a und unter den in den Artikeln 121b und 121c genannten Bedingungen die in Artikel 46 Buchstabe f Absatz 1 und in Artikel 46b genannten **Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe**.

Die **Grundsätze der guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe** nach Artikel 46 Buchstabe f Absatz 1 werden von der Kommission in Form von **Leitlinien** angenommen.

Die Kommission erlässt **Leitlinien** zur **formalisierten Risikobewertung im Hinblick auf die Ermittlung der einschlägigen guten Herstellungspraxis für Arzneiträgerstoffe** nach Artikel 46 Buchstabe f Absatz 2.



Inspektionen

Einheitliche Vorgaben für alle Inspektionen:

GMP, GDP

Hersteller, Einführer, Vertreiber

AM, WS, HS

in EU und Drittland

auch für in die EU verbrachte AM

Ergänzung der Regelungen in der CoCP

Wirkstoffe und Hilfsstoffe

- Ausweitung des scope der RL
- Verpflichtung des AM-Herstellers zur Auditierung der WS-Hersteller
- Auch Voraussetzung für die Zulassung
- in EU: GMP für Herstellung, Einfuhr und Vertrieb
- GMP-Standards für WS aus Drittland
- Prüfung der angemessenen guten

Herstellungspraxis der Hilfsstoffe anhand einer Risikobewertung



GDP-Anforderungen, Akteure der Vertriebskette

- Arzneimittelvermittler
 - Definition, Registrierung, Anforderungen
 - Großhändler
 - Erlaubnis-Datenbank,
 - Überprüfen der Sicherheitsmerkmale
 - QS-System
 - Informationspflicht im Verdachtsfall von Fälschungen
- neue GDP-Leitlinie (derzeit in Konsultation)

Vorgesehene Maßnahmen

Inspektionen

Erhebliche Ausweitung und Detaillierung der Vorschriften zu GMP und Inspektionen bei Herstellern von Wirkstoffen

Insbesondere bei API-Herstellern in Drittstaaten

(„written confirmation“)

Besonderer Fokus auf importierte Wirkstoffe

Erweiterung der Anwendung von GMP auf die Wirkstoffherstellung



Vorgesehene Maßnahmen

Sicherheitsmerkmale

Einführung von zusätzlichen Sicherheitsmerkmalen für Arzneimittelverpackungen

Rx-AM grundsätzlich ja, OTC-AM grundsätzlich nein – mit Ausnahmen

Sicherheitssiegel / Möglichkeit der Authentifizierung / Serialisierung

Technische Spezifikationen müssen noch getrennt festgelegt werden (Delegated Act, Entwurf liegt vor)

Tamper Proof Package, Details nicht festgelegt

Risikobasierter Ansatz, welche AM betroffen sind

Vorgesehene Maßnahmen

Großhändler

Transparenz, Identifikation und lückenlose Nachverfolgbarkeit der Vertriebskette

Verpflichtung des Großhandels zur Dokumentation der Chargennummern / QM-System

Inspektion der Großhändler

Ausstellung von GMP- und GDP-Zertifikaten

Ausweitung der Verpflichtungen auf andere Akteure, die die Produkte nicht tatsächlich besitzen (z. B. Broker)

Anwendung auch für Produkte, die ausschließlich exportiert werden



Definition Broker

Vermittlung von Arzneimitteln:

Sämtliche Tätigkeiten, die im Zusammenhang mit dem Ver- oder Ankauf von Arzneimitteln stehen, mit Ausnahme des Großhandelsvertriebs, die nicht mit physischem Umgang verbunden sind und die darin bestehen, unabhängig und im Namen einer anderen juristischen oder natürlichen Person zu verhandeln.



AMG

Nach Absatz 22 wird folgender Absatz 22a eingefügt:

„(22a) Arzneimittelvermittlung ist jede berufs- oder gewerbsmäßig ausgeübte Tätigkeit von Personen, die, ohne Großhandel zu betreiben, selbständig und im fremden Namen mit Arzneimitteln im Sinne des § 2 Absatz 1 oder Absatz 2 Nummer 1, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, handeln, ohne tatsächliche Verfügungsgewalt über diese Arzneimittel zu erlangen.“

Vorgesehene Maßnahmen

Umpackverbot

Generelles Umpackverbot derzeit nicht vorgesehen

Dieses hätte erhebliche Auswirkungen auf den Parallelimport / -vertrieb (DK, VK, SV, NL, DE)

Detaillierte Regelungen im Hinblick auf das Sicherheitssiegel für das Umpacken, wenn nicht MAH
Herstellungserlaubnis erforderlich



Pharmacovigilance Legislation 2010

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/ European Medicines Agency X

An Agency of the European Union

 EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Text size: [A](#) [A](#) [A](#) Site-wide search [GO ▶](#)

[Home](#) [Find medicine](#) [Regulatory](#) [Special topics](#) [Document search](#) [News & events](#) [Partners & networks](#) [About us](#) [Quick links](#) [▶](#)

[Disease areas](#)

[Medicines for children](#)

[Antimicrobial resistance](#)

[Medicines for rare diseases](#)

[Safety monitoring of medicines](#)

[2010 pharmacovigilance legislation](#)

▶ [Home](#) ▶ [Special Topics](#) ▶ 2010 pharmacovigilance legislation

2010 pharmacovigilance legislation

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

New pharmacovigilance legislation (a [directive](#) and a [regulation](#)) amending existing legislation was adopted in the European Union (EU) in December 2010. The legislation aims to save lives by strengthening the European-wide system for monitoring the **safety of medicines**.

The new legislation forms part of a three-piece 'pharmaceutical package' and amends existing pharmacovigilance legislation contained in [Directive 2001/83/EC](#) and [Regulation \(EC\) No. 726/2004](#). The remaining parts concerning falsified medicines and information to patients have not yet been adopted by the European Parliament and the European Council.

European Medicines Agency's role

The European Medicines Agency and the EU Member States are responsible for implementing

Related information

- ▶ [Directive 2010/84/EU](#)
- ▶ [Regulation \(EU\) No 1235/2010](#)
- ▶ [New 2010 pharmacovigilance legislation: information for marketing-authorisation holders](#)
- ▶ [Planning for the implementation of the new legislation on pharmacovigilance \(19/04/2011\)](#)



EU Pharmacovigilance Legislation 2010

Directive (EC) 2010/84 issued December 31 2010 Articles 100 a to l

„aims to ensure that EU citizens have **access to reliable information on medicines available, the grounds on which they have been authorised and how they are monitored“**

- Data submission mandatory for Industry since July 2 2012
- Prior to this date mayor discussions between Industry Associations and EMA regarding amount of data (in particular substance description)
- Data submission via
 - Secure gateway (ESTRI Gateway)
 - EVWEB Trader Post Function (= secure in- and outbox)
 - EVWEB Data Entry Tool
- Data to be submitted
 - Key data for identification of Medicinal Product (approx. 300.000 estimated)
 - SPC (original language and English translation)
 - All data changes relating to this information

for comparison approx. 50.000 variations in Germany

submitted by 700 users

mayor technical and scientific challenge to establish a high quality and up-to-date system



Danke für die Aufmerksamkeit !