

Pharmakovigilanz und Maintenance von Arzneimittel- zulassungen

Barbara Sickmüller, Boris Thurisch, Sandra Wallik (Hrsg.)

Unter Mitarbeit von A. Banik, C. Dalldorf, M. Dehnhardt,
T. Emmrich, P. Gerecke, C. Gholaman-Wild, B. Ginnow, R. Goebel,
M. Hamann, F. Helas, A. F. Hofner, S. Köhler, C. Lemmerhirt,
C. Matthey, C. M. Moers, C. Mohr, A. Molchanov, N. Mörbt,
A. Nicolas, J. Nießen-Erkel, A. Pannenbecker, M. Preda, J. Preusche,
K. Reinecke, N. Rippel, J. Sämann, T. Schlüter, R. Schmeidl,
J. H. Schmidt, B. Scholz, B. Sickmüller, A. Striebel, A. Thiele,
B. Thurisch, S. Wallik, D. Wirth-Hamdoune, U. Zumdick



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

Hinweis zur Geschlechterneutralität: Zugunsten der Lesbarkeit werden durchgängig männliche Bezeichnungen verwendet, gemeint sind aber Personen sowohl weiblichen als auch männlichen Geschlechts.

Hinweis: Vorabdruck der Kapitel 1–4 in folgenden Ausgaben: Pharm. Ind. 2019;81(10):1346–57, Pharm. Ind. 2019;81(11):1512–21, Pharm. Ind. 2019;81(12):1628–40 und Pharm. Ind. 2020;82(2):238–47.

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-87193-477-3

© 2020 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Kopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols © nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

ECV · Editio Cantor Verlag im Internet unter www.ecv.de

Satz: rdz GmbH, Siegburg

Druck: Druckerei & Verlag Steinmeier GmbH & Co. KG, Deiningen

Vorwort

Das vorliegende Buch soll ein praktischer Ratgeber für die in der Pharmakovigilanz, aber auch für die in der Maintenance arbeitenden Kollegen in pharmazeutischen Unternehmen sein. Erfahrungen vieler Autoren sind eingeflossen, die vorhandene europäische und nationale Anforderungen übersichtlich darstellen, aber auch Empfehlungen für praktikable und pragmatische Vorgehensweisen geben.

Die Pharmakovigilanz wurde mit dem sog. Pharmapaket in der EU ab 2012 in vielen Bereichen neu geregelt. Die Änderungen betrafen insbesondere einen erweiterten Nebenwirkungsbegriff, erweiterte Anforderungen an die Meldung von Nebenwirkungen und Zentralisierung der Meldungen bei der europäischen EudraVigilance-Datenbank sowie eine verbesserte Möglichkeit der Meldung von Nebenwirkungen durch Patienten. Es wurden auch neue Anforderungen an periodische Unbedenklichkeitsberichte (PSUR), neue Regelungen für nicht interventionelle Unbedenklichkeitsstudien (PASS) sowie für die Signalerkennung und -bewertung eingeführt. Für alle neu zugelassenen Arzneimittel wurde die Vorlage eines Risikomanagementsystems (RMS) verbindlich. Von Bedeutung ist auch das neue EU-Dringlichkeitsverfahren, zur Bewertung neuer kritischer Daten aus der Pharmakovigilanz und Abstimmung einheitlicher Maßnahmen auf EU-Ebene – ergänzend zu dem bereits vorher im EU-Recht verankerten Standardverfahren (sog. Referrals).

Als zentrales Gremium wurde ein neuer Ausschuss für Risikobewertung (PRAC) bei der EMA eingesetzt. Das PRAC nimmt eine zentrale Stellung bei der Bewertung von Fragen im Rahmen der Pharmakovigilanz für alle in der EU zugelassenen Arzneimittel ein. Viele dieser Maßnahmen resultieren in Änderungen von Packungsbeilagen und Fachinformationen. Hier ist im Rahmen der Maintenance jeweils zu prüfen, ob Änderungen in den informierenden Texten erforderlich sind und wie schnell diese jeweils umzusetzen sind.

Dieses breite Spektrum von Anforderungen wird von den 37 Autoren in 15 Kapiteln praxisbezogen dargestellt – mit viel Know-how und sachdienlichen Vorschlägen für eine angemessene und risikobasierte Umsetzung in einem pharmazeutischen Unternehmen: Aus der Praxis für die Praxis.

In diesem Sinne finden Sie jeweils am Kapitelende eine **Red Box** und eine **Green Box**:

- Die **Red Box** gibt die aktuelle Situation wieder und zeigt auf, durch welche Regularien und z. B. Behörden-Interpretationen Probleme bzw. Herausforderungen entstehen und warum diese eine besondere Belastung für die Beteiligten darstellen.
- Die **Green Box** stellt wesentliche Anregungen und Lösungen in Form rationaler und erreichbarer Handlungsempfehlungen vor.

Berlin, im März 2020

Barbara Sickmüller, Boris Thurisch, Sandra Wallik

Inhalt

Vorwort	5
1 Nebenwirkungen und deren Meldung		
<i>D. Wirth-Hamdoune, C. M. Moers, M. Hamann, F. Helas, C. Lemmerhirt, J. Nießen-Erkel, B. Sickmüller, B. Thurisch, S. Wallik</i>		
1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen	14
2. Anforderungen an die Meldung von Nebenwirkungen	16
2.1 Definitionen	16
2.2 Meldeverpflichtungen der Zulassungsinhaber	17
2.3 EudraVigilance-Datenbank	18
2.4 Meldung von Nebenwirkungen durch Patienten	18
2.5 Registrierte traditionelle pflanzliche/registrierte homöopathische Arzneimittel: spezielle Anforderungen im AMG	18
3. Meldungen der Fachkreise	20
3.1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	20
3.2 Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	21
4. Herausforderungen/identifizierte Probleme	22
4.1 Umgang mit Follow-ups aus Sicht des Zulassungsinhabers	22
4.2 Fallmeldungen in Reklamationen und/oder medizinisch-wissenschaftliche (MedWiss) Anfragen	24
4.3 Management von Duplikaten	25
4.4 Qualität der Meldungen in der EudraVigilance-Datenbank	28
4.5 Management von Duplikaten in der EudraVigilance-Datenbank	29
2 EudraVigilance		
<i>D. Wirth-Hamdoune, C. Gholaman-Wild, J. Nießen-Erkel, T. Schlüter, S. Wallik, B. Sickmüller, B. Thurisch</i>		
1. Einleitung	33
2. Überblick über und Historie von EudraVigilance	34
3. Herausforderungen und identifizierte Probleme beim Umgang mit dem EVWEB	38
3.1 Download aus dem EVWEB	38
3.2 L2A vs. L2B Request	41
3.3 Erkennen von Duplikaten	44
3.4 Parallele Verwendung von ICH E2B(R2) und (R3)	46
3.5 Umgang mit Nebenwirkungsmeldungen aus der EudraVigilance-Datenbank	48

3 Signale

<i>A. Banik, T. Emmrich, S. Köhler, C. Mohr, J. Nießen-Erkel, S. Wallik, B. Sickmüller, B. Thurisch</i>	52
1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen	52
2. Signalmanagement	55
3. Signaldetektion im EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS)	58
3.1 Entscheidungswege und Fristen	61
3.2 Zahlen und Fakten	64
3.3 Signaldetektion bei niedrigen Fallzahlen	64
4. Textanpassungen in Folge von Signalbewertungen durch den PRAC	69
5. Nachverfolgung der Umsetzung von Stufenplanbescheiden und Umsetzung von Signalverfahren	70
6. Überblick und Harmonisierung von Begrifflichkeiten zum Signalmanagement mit Blick auf die GVP-Module V, VII und IX	71
7. BPI-Leitfaden zum Umgang mit Signalen	72

4 BPI-Leitfaden zum Umgang mit Signalen

<i>B. Thurisch, T. Schlüter, C. M. Moers, P. Gerecke, B. Sickmüller, A. Thiele, S. Wallik</i>	76
1. Einleitung	76
1.1 Rationale	76
1.2 Rechtliche Grundlagen	77
1.3 Definitionen: Begrifflichkeiten und Definitionen	77
2. Signalmanagementprozess im Unternehmen	79
2.1 Signalquellen	79
2.2 Signal-Detektion	80
2.3 Signal-Validierung	82
2.4 Signal-Assessment	83
3. Meldung erkannter Signale und Risiken	84
3.1 Einreichen eines ESIs	84
3.2 Safety Variation	85
3.3 Aufnahme des Signals im PSUR	86
3.4 Standalone Signal Notification	86
4. Umgang mit PRAC-Dokumenten zu Signalen	87
4.1 Für den MAH relevante Dokumente des PRAC	87
5. Qualitätssicherung	88
6. Signal-SOP	90

5 Risikomanagementplan

<i>M. Dehnhardt, B. Sickmüller, B. Thurisch, S. Wallik</i>	96
1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen	96
2. Einführung	97
3. Rechtliche Grundlagen für RMP	98
4. Struktur des RMP	99
5. Einreichung eines RMP	102

5.1	Wann muss ein RMP oder ein Update eines RMP eingereicht werden?	102
5.2	Wie muss ein RMP oder ein Update eines RMP eingereicht werden?	103
5.3	Bewertung von RMP in der EU	104
6.	Zusammenfassung eines RMP	104
7.	Aktuelle Entwicklungen generischer RMP: Harmonisation of RMP Project (HaRP)	105
8.	Herausforderungen/identifizierte Probleme und Lösungsansätze	106

6 Periodische Sicherheitsberichte (PSUR)

<i>M. Dehnhardt, A. Hofner, B. Thurisch, B. Sickmüller, S. Wallik</i>		110
1.	Einleitung und Geschichte	110
1.1	Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)	111
1.2	EU-Pharmapackage	111
1.3	PSUR Single Assessment (PSUSA)	112
2.	Rechtliche/Regulatorische Grundlagen	113
2.1	Für welche Produkte ist ein PSUR einzureichen?	113
2.2	PSUR Single Assessment (PSUSA)	114
3.	PSUR: Inhalt/Format	116
4.	Einreichung von PSUR	117
4.1	Grundsätzliche Anforderungen	117
4.2	Wann ist ein PSUR einzureichen?	118
4.3	Wie ist ein PSUR einzureichen?	120
5.	Bewertung durch die Behörden und Veröffentlichung der Ergebnisse von PSUSA-Verfahren auf der CMDh- bzw. BfArM-Homepage	124
6.	Herausforderungen/identifizierte Probleme und Lösungsansätze	125
6.1	Herausforderungen bei der Planung und Erstellung von PSUR	125
6.2	Herausforderungen bei der PSUR-Einreichung in das Repository – PSUSA	127
6.3	Herausforderungen bei der Umsetzung der Ergebnisse gemäß PSUSA-Bewertungsbericht des PRAC	127
7.	Verknüpfung des PSUR mit anderen PV-Dokumenten	128
8.	PSUR-Formate in ausgewählten anderen Ländern	129
8.1	Schweiz	129
8.2	USA	130
8.3	Eurasische Wirtschaftsunion (EAWU)	130

7 Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC)

<i>M. Dehnhardt, C. M. Moers, B. Sickmüller, B. Thurisch, S. Wallik</i>		134
1.	Einleitung	134
2.	Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen	136

2.1	Zusammensetzung des PRAC	137
2.2	Organisation	138
2.3	Zuständigkeiten	138
2.4	Verantwortung für die Nutzen-Risiko-Bewertung	140
2.5	Abstimmungen	140
3.	Zuordnung der PRAC-Aufgaben im Pharmakovigilanz-Lebenszyklus eines Arzneimittels	141
4.	Leitlinien zur Guten Pharmakovigilanz-Praxis (GVP-Module) und Funktionen des PRAC	144
5.	PRAC-Veröffentlichungen, die Zulassungsinhaber regelmäßig prüfen sollten	161
5.1	Generelle Referenzartikel	162
5.2	Was ist zu beachten, wenn eine Signalbewertung Wirkstoffe der eigenen Produkte betrifft?	162
6.	Korrespondenz mit dem PRAC	163
7.	Abstimmungsregeln des PRAC: kritische Bewertung	164
8.	Estradiolhaltige Arzneimittel (Artikel-31-Verfahren): Urteil des Europäischen Gerichtshofs vom 27.03.2019	165

8 Referrals

<i>P. Gerecke, B. Sickmüller, A. Striebel, B. Thurisch, S. Wallik, C. Mohr, C. M. Moers, J. Preusche</i>		
		170
1.	Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen	170
2.	Referrals mit Relevanz für die Pharmakovigilanz	173
2.1	Artikel-31-Verfahren (Union Interest Referral)	173
2.2	Artikel-107i-Verfahren (Urgent Union Procedure)	176
2.3	Artikel-20-Verfahren (Procedure for Centrally Authorised Products Only)	177
2.4	Empfehlungen des PRAC und mögliche Sofortmaßnahmen der Mitgliedstaaten/der Europäischen Kommission	177
2.5	Weitere Referralverfahren	178
2.6	Umsetzungsdivergenzen in den Mitgliedstaaten	179
2.7	Gerichtlicher Rechtsschutz	179
2.8	Gebühren für Zulassungsinhaber für PV-Referrals	180
3.	Referralstatistiken	180
3.1	Anzahl der Referrals für Humanarzneimittel in der EU	180
3.2	Durchschnittliche Laufzeiten für Artikel-31- und Artikel-107i-Verfahren	181
4.	Folgen eines Referrals	182
4.1	Textanpassungen von Fachinformation (SmPC) und Packungsbeilage	183
4.2	Schulungsmaterial	184
4.3	Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)/ Kommunikationsplan	185
4.4	Beauftragte Studien	185
5.	Möglichkeiten der Koordinierung über die Pharmaverbände als Lösungsansatz	186

9 Risikokommunikation

<i>A. Nicolas, C. Dalldorf, J. Sämman, B. Thurisch, J. H. Schmidt, M. Preda, R. Goebel, B. Sickmüller, S. Wallik</i>	189
1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen	189
1.1 Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers	189
1.2 Rote-Hand-Briefe	190
1.3 RHB: rechtliche & regulatorische Grundlagen (EU und Deutschland)	191
1.4 Verfahren mit DHPC/RHB	192
1.5 Abstimmung des RHB mit der zuständigen Landesbehörde und der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM bzw. PEI)	193
1.6 Abstimmung zwischen Verbänden und beteiligten Firmen	194
2. Schulungsmaterial	195
2.1 Grundsätzliche Anforderungen	195
2.2 Rechtliche Anforderungen	196
2.3 Inhaltliche Anforderungen	197
3. Umsetzung der Fälschungsschutzrichtlinie und der Delegierten Verordnung EU 2016/161– Erste Erfahrungen	198
4. Herausforderungen/ identifizierte Probleme und Lösungsvorschläge	199
4.1 RHB: praktische Aspekte der Aussendung, firmeninterne Organisation und Lösungsvorschläge	199
4.2 Schulungsmaterial: Herausforderungen/Identifizierte Probleme hinsichtlich Erstellung, Verteilung, Effektivität und Lösungsvorschläge	200
4.3 Optimierte Information und Verfügbarkeit von Schulungsmaterial – Vorschläge	205

10 Maintenance

<i>P. Gerecke, B. Ginnow, K. Reinecke, B. Sickmüller, B. Thurisch, S. Wallik</i>	209
1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen	209
2. EU-Variationsystem	210
2.1 Struktur und Änderungstypen	210
2.2 Worksharing-Verfahren	219
3. Kommunikation der EMA-Komitees und der Heads of Medicines Agencies (HMA)/Veröffentlichungen im Internet	221
3.1 PRAC	221
3.2 Textanpassungen in Folge von Signalbewertungen durch den PRAC	222
3.3 Nachverfolgung der Umsetzung von Stufenplanbescheiden und der Umsetzung von Signalverfahren	223
4. Bereitstellung von Informationstexten/elektronische Produktinformation	223
5. Herausforderungen/Identifizierte Probleme und Lösungsvorschläge	224
5.1 Informationstexte wirkstoffgleicher Produkte sind in der EU häufig nicht harmonisiert	225

5.2	Für die Umsetzung eigener sicherheitsrelevanter Erkenntnisse in den Informationstexten erforderliche Typ-II-Variation	225
5.3	Koordinierung der Maßnahmen nach Abschluss eines Referals in den Mitgliedstaaten	226
5.4	Nichtbeachtung neuer Sicherheitsinformationen in Gebrauchs- und Fachinformationen	227
5.5	Implementierung in Unternehmen	227
11	BPI-Empfehlungen zur Erstellung eines Maßnahmenplans für Beanstandungen bei Humanarzneimitteln	
	<i>B. Sickmüller, B. Thurisch, U. Zumdick, B. Ginnow, S. Wallik, C. Mohr, N. Mörbt</i>	
		231
1.	Einleitung	231
1.1	Sinn und Zweck eines Maßnahmenplans	232
1.2	Pharmakovigilanz-Gesetzgebung in der EU	234
2.	Verantwortung des Inhabers der Zulassung oder Registrierung	236
2.1	Arzneimittelrechtliche und weitere Regelungen	236
2.2	Funktion des Stufenplanbeauftragten/QPPV	237
2.3	Empfehlungen zur Berufung eines verantwortlichen Gremiums	238
3.	Gesetzliche Verpflichtungen des Stufenplanbeauftragten	239
3.1	Definition des Arzneimittelrisikos/Sammlung von Arzneimittelrisiken	239
3.2	Umgang mit Arzneimittelrisiken im Unternehmen	240
3.3	Bewertung von Arzneimittelrisiken und Koordination von Maßnahmen	241
3.4	Dokumentationspflichten	241
4.	Erstellung eines Maßnahmenplans	243
4.1	Mindestangaben	243
4.2	Vorschlag für die Einteilung von Beanstandungen	244
4.3	Nebenwirkungen und ihre Klassifizierung	245
4.4	Durchführung beschlossener Maßnahmen	247
4.5	Unterrichtung der zuständigen Landesbehörde	247
4.6	Regelmäßige Anpassungen des Maßnahmenplans	248
5.	Maßnahmenkatalog	248
5.1	Mögliche Maßnahmen und Überprüfung ihrer Effektivität	249
5.2	Kommunikation	250
6.	Fazit	260
7.	Exkurs: Klinische Prüfung: Unterschied Stufenplanbeauftragter vs. QPPV bei der Durchführung	260
7.1	Stufenplanbeauftragter und Regelungen im deutschen Arzneimittelrecht	260
7.2	Regelungen für die QPPV im EU-Recht	262
7.3	Ergebnis: Unterschiede der Verantwortlichkeit zwischen Stufenplanbeauftragten und QPPV	262

12 Audits

B. Scholz, C. Matthey, C. Mohr, A. Molchanov, S. Wallik,

B. Sickmüller, B. Thurisch

1. Rechtliche und regulatorische Grundlagen	266
2. Klassifizierung von Mängeln	269
3. Verantwortlichkeiten der QPPV	270
4. Audits im internationalen Umfeld	273
4.1 Planung	273
4.2 Vorbereitung	274
4.3 Durchführung	276
4.4 Nachbereitung/CAPA-Management	277
4.5 Zusammenfassung	278
5. Remote-Audits	279
6. Joint-Audits	281

13 Datenschutz

A. Pannenbecker, A. Striebel, B. Thurisch, B. Sickmüller, S. Wallik

1. Schutz personenbezogener Daten	287
1.1 Rechtsgrundlagen und Systematik	287
1.2 Personenbezogene Daten	288
2. Verhältnis von Pharmakovigilanz und Datenschutz	289
3. Rechtmäßigkeit der Datenverarbeitung für Pharmakovigilanz- Aufgaben	290
3.1 Öffentlicher Gesundheitsschutz als Gesetzesgrundlage für die Verarbeitung von Gesundheitsdaten	290
3.2 Grundsätze der Datenminimierung, Speicherbegrenzung und Zweckbindung	293
4. Allgemeine datenschutzrechtliche Anforderungen an die Verar- beitung personenbezogener Daten durch den Zulassungsinhaber	295
4.1 Schutz von Gesundheitsdaten	295
4.2 Technisch-organisatorische Maßnahmen	296
4.3 Verzeichnis der Verarbeitungstätigkeiten	297
4.4 Datenschutz-Folgenabschätzung	297
4.5 Datenschutzbeauftragter	298
4.6 Datenschutzerklärung	299
4.7 Auftragsverarbeitung	302
5. Dokumentation und Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwir- kungen durch den Zulassungsinhaber	302
6. Angeordnete nicht interventionelle Pharmakovigilanz-Studien des Zulassungsinhabers	306
7. Problemfelder	308

14 Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV) in der EU

N. Rippel, B. Sickmüller, C. Gholaman-Wild, R. Schmeidl, B. Thurisch,

S. Wallik

1. Hintergründe und rechtliche Grundlagen der Pharmakovigilanz mit Anforderungen an die Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV)	315
---	-----

1.1	Wesentliche Begrifflichkeiten	315
1.2	Rolle der QPPV bis 2012	318
2.	Wichtige Neuregelungen im EU-Pharmapackage (2012 bis heute)	320
2.1	Verantwortlichkeiten des MAH	320
2.2	Verantwortlichkeiten der QPPV	323
3.	Organisationsstruktur des MAH	325
3.1	Unabhängigkeit der QPPV/des Stufenplanbeauftragten von Geschäftsführung/MAH	325
3.2	Mögliche finanzielle Sanktionen im EU-Recht (zentrale Zulassungen) und Bußgeldtatbestände im AMG (nationale Zulassungen)	325
3.3	Unterschiede zwischen Stufenplanbeauftragtem und QPPV	326
4.	Operative Umsetzung der QPPV-Verantwortlichkeiten	328
4.1	Abwesenheitsregelungen, Delegation und Stellvertreterregelungen	328
4.2	Für die Zusammenarbeit mit Service Providern erforderliche vertragliche Regelungen	331
4.3	Überprüfung der Funktionsfähigkeit des PV-Systems/regelmäßige Audits	332
4.4	Unternehmensinterner Austausch der QPPV in definierten Gremien	332
5.	Herausforderungen/identifizierte Probleme	333
5.1	Neustart als QPPV/Anmeldung in EudraVigilance	333
5.2	Lösungsvorschläge	334

15 Pharmakovigilanz-Verträge

<i>B. Scholz, S. Wallik, B. Thurisch, B. Sickmüller, A. Thiele</i>	339	
1.	Hintergrund	339
2.	Regulatorische Grundlagen	340
3.	Herausforderungen und Probleme	343
3.1	Vertragsaktualisierung	344
3.2	Vertragstypen	344
3.3	Vertragsaufbau	348
3.4	Zusammenschluss, Zukauf, Verkauf (auch: Merger/Acquisitions)	350
3.5	Vertragsbeendigung	350
3.6	Ausgewählte juristische und praktische Aspekte	351
4.	Fazit	352

Abkürzungen / Akronyme	355
------------------------	-------	-----

Nützliche Weblinks	360
--------------------	-------	-----

Die Herausgeber	363
-----------------	-------	-----

Autorenverzeichnis	365
--------------------	-------	-----

Sachverzeichnis	367
-----------------	-------	-----

1

Nebenwirkungen und deren Meldung

D. Wirth-Hamdoune, C. M. Moers, M. Hamann, F. Helas, C. Lemmerhirt, J. Nießen-Erkel, B. Sickmüller, B. Thurisch, S. Wallik

Meldungen von Nebenwirkungen sind von großer Bedeutung bei der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln. Gerade deshalb sollten sowohl Zulassungs- als auch Registrierungsinhaber genauestens ihre gesetzlichen und regulatorischen Meldeverpflichtungen hinsichtlich der Nebenwirkungen kennen. Neben den unterschiedlichen gesetzlichen Meldeverpflichtungen gibt es aber auch noch diverse Herausforderungen, mit denen sich die Zulassungs- und auch Registrierungsinhaber auseinandersetzen müssen, dazu gehören u. a. das Einholen von Follow-ups und regulatorische Meldeverpflichtungen abhängig davon, aus welcher Quelle (Literaturrecherche, EudraVigilance, Spontanmeldungen) die Nebenwirkungen stammen. Zu allen oben genannten Punkten gibt dieser Beitrag Auskünfte und Lösungsansätze. Ebenso soll daran appelliert werden, dass jeder Einzelne (Arzt, Apotheker, Zulassungs-/Registrierungsinhaber) etwas zu einer besseren Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses beitragen kann (z. B. Arzt/Apotheker: jede Nebenwirkungsmeldung sollte angezeigt werden; Zulassungs-/Registrierungsinhaber: die Qualität der Nebenwirkungsmeldung sollte erhöht werden).

1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen

Das oberste Ziel der europäischen Arzneimittelgesetzgebung ist der Schutz der öffentlichen Gesundheit. Wie sich in der Vergangenheit gezeigt hat (z. B. das Contergan-Unglück), ist die Anwendung von Arzneimitteln potenziell mit großen Risiken verbunden. Daher ist es wichtig, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels sowohl durch den Zulassungsinhaber als auch die zuständigen Behörden kontinuierlich überwacht wird. Damit soll gewährleistet werden, dass der Nutzen eines Medikaments deutlich größer als dessen potenzielles Risiko ist. Schwierig hierbei ist, dass sich seltene Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) oft nicht in Studien, die naturgemäß nur eine begrenzte Probandenzahl einschließen, erfassen lassen. Es ist daher erforderlich, das Sicherheitsprofil auch der bereits im Markt befindlichen Arzneimittel permanent zu überwachen und zu bewerten – insbesondere auch im Kontext aktueller alternativer Therapiemöglichkeiten. Hierfür ist das Sammeln und Melden von spon-

2 EudraVigilance

D. Wirth-Hamdoune, C. Gholaman-Wild, J. Nießen-Erkel, T. Schlüter,
S. Wallik, B. Sickmüller, B. Thurisch

Durch die vollumfängliche Nutzbarkeit von EudraVigilance seit dem 22.11.2017 wurden Zulassungs- als auch Registrierungsinhaber von Arzneimitteln vor neue Herausforderungen gestellt. Ein Vorteil des neuen Systems stellt dabei das Simplified Reporting dar. Es sollte außerdem zu einer Verringerung der Doppelmeldungen und damit zu einer Verbesserung der Arzneimittelsicherheit führen. Es sind jedoch noch Unstimmigkeiten bei der Umsetzung der arzneimittelsicherheitsrelevanten Pflichten eines Zulassungsinhabers (Marketing Authorisation Holder, MAH) zu erkennen, so z. B. beim Herunterladen (Welche Fälle sollen heruntergeladen werden?) und Verarbeiten (Duplikaterkennung, Zugriffsrechte) von Individual Case Safety Reports (ICSR) aus der EudraVigilance-Datenbank. Außerdem wurde das Format der Meldungen revidiert, neben E2B(R2) können Fälle auch im E2B(R3)-Format (Fallinformationen können detaillierter angegeben werden) gesendet werden. In diesem Format werden alle Fälle in der EudraVigilance-Datenbank gespeichert, weshalb es zu Konvertierungsfehlern kommen kann. All dies wird im vorliegenden Artikel kritisch betrachtet: An welchen Stellen kann der MAH seine Prozesse optimieren bzw. wo und wie kann das System noch verbessert werden?

1. Einleitung

Am 22.11.2017 wurde die neue EudraVigilance-Datenbank der European Medicines Agency (EMA) freigeschaltet. Mit der Freischaltung gingen wesentliche Neuerungen einher. So sind Zulassungsinhaber nun verpflichtet, sämtliche Fälle Unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank zu übermitteln: schwerwiegende Fälle innerhalb von 15 Tagen bzw. nicht schwerwiegende Fälle innerhalb von 90 Tagen. Die Meldepflicht gegenüber den nationalen Behörden entfällt. Zudem stehen erweiterte Funktionen im Bereich des Signalmanagements und der Datenanalyse zur Verfügung (EudraVigilance Data Analysis System, EVDAS).

Weiterhin haben alle UAW-Anzeigen in elektronischer Form zu erfolgen. Die Bundesoberbehörden stimmen Anträgen auf Ausnahme von der UAW-Anzeige in elektronischer Form nicht mehr zu.

Wichtig ist, dass die Meldeverpflichtung für Inhaber von Registrierungen bzw. von der Registrierung freigestellter traditioneller und homöopathischer Arznei-

3 Signale

A. Banik, T. Emmrich, S. Köhler, C. Mohr, J. Nießen-Erkel, S. Wallik,
B. Sickmüller, B. Thurisch

Signale stellen in der Pharmakovigilanz Informationen dar, die einen möglichen neuen Zusammenhang zwischen einem Wirkstoff und dessen Wirkung nahelegen und die einer weiteren Überprüfung unterzogen werden sollen. Mithilfe eines komplexen Prozesses, dem Signalmanagementverfahren, werden Signale erkannt, ausführlich bewertet und können weitere Maßnahmen auslösen. Signale stammen aus verschiedenen Quellen, wie z. B. Einzelfallberichten, Studien oder Nebenwirkungsdatenbanken, und so nimmt bereits die Signalerkennung zu Beginn des Prozesses eine entscheidende Rolle ein. Die Signaldetektion muss einer definierten Methodik folgen, die Art und Umfang der neuen Daten berücksichtigt und bei der sich Spezifität und Sensitivität die Balance halten. Insbesondere bei niedrigen Fallzahlen stellt die Signaldetektion eine Herausforderung für Zulassungsinhaber dar. Ergibt sich aus dem Signalmanagementprozess ein validiertes Signal, das ein neues oder geändertes Risiko des Wirkstoffs darstellt, sind Fristen einzuhalten, wann und wie entsprechende Maßnahmen umzusetzen sind. Häufige Maßnahmen sind Textanpassungen der Produktinformationen, um diese mit den neuen sicherheitsrelevanten Informationen auf den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu bringen.

1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels ist zum Zeitpunkt seiner Zulassung gut untersucht. Nichtsdestotrotz sind Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der präklinischen und klinischen Entwicklung stets begrenzt. Dies ist u. a. dadurch begründet, dass in den Zulassungsstudien die Größe des Patientenkollektivs limitiert ist: Bei typischerweise einigen wenigen Tausend Probanden im Rahmen einer Phase-III-Studie lassen sich sehr seltene UAW mit einer Häufigkeit von weniger als 1 auf 10 000 Patienten bereits aus statistischen Aspekten nicht zuverlässig aufdecken. Zudem unterliegt die Patientenauswahl Beschränkungen, welche unter Alltagsbedingungen nicht unbedingt zutreffen müssen, wie der Ausschluss von Kindern, Schwangeren oder Patienten mit speziellen Leiden (z. B. Niereninsuffizienz). Hinzu kommen ständig neue Wirkstoffe auf den Arzneimittelmarkt mit unbekanntem Wechselwir-

4 BPI-Leitfaden zum Umgang mit Signalen

B. Thurisch, T. Schlüter, C. M. Moers, P. Gerecke, B. Sickmüller, A. Thiele, S. Wallik

Der Leitfaden zum Umgang mit Signalen wurde als Empfehlung von der Arbeitsgruppe Signale des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) mit größter Sorgfalt erstellt. Es handelt sich um eine Darstellung genereller Aspekte des Signalmanagementprozesses und nicht um konkrete Handlungsanweisungen (SOP). Diese müssen – insbesondere auch aufgrund komplexer globaler Unternehmensstrukturen – für die jeweiligen Unternehmen individuell formuliert und praktiziert werden. Der Leitfaden widmet sich rechtlichen Anforderungen und praktischen Aspekten des Signalmanagementprozesses.

1. Einleitung

Mit dem Leitfaden des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) zum Umgang mit Signalen werden rechtliche Anforderungen und praktische Aspekte des Signalmanagementprozesses beschrieben. Bei dem „Leitfaden zum Umgang mit Signalen“ handelt es sich um eine Darstellung genereller Aspekte des Signalmanagementprozesses und nicht um konkrete Handlungsanweisungen (SOP). Diese müssen – insbesondere auch aufgrund komplexer globaler Unternehmensstrukturen – für die jeweiligen Unternehmen individuell formuliert und praktiziert werden.

Der Leitfaden berücksichtigt in erster Linie europäisches Recht und kann somit als Hilfestellung für alle Mitgliedsländer der EU gesehen werden.

1.1 Rationale

Aufgrund komplexer rechtlicher Regelungen ist es notwendig, unternehmensinterne Prozesse zu koordinieren und zu optimieren, um den hohen Anforderungen der Arzneimittelsicherheit gerecht zu werden. Ziel sollte es sein, Routineverfahren und risikobasierte Ansätze zu beschreiben, anhand derer firmenindividuelle und spezifische Abläufe etabliert werden können. Der Leitfaden kann als „Teil des SOP-Systems“ des Unternehmens verstanden werden; dabei soll er auch Empfehlungen unterbreiten, wie in bestimmten Situationen zu reagieren ist.

5 Risikomanagementplan

M. Dehnhardt, B. Sickmüller, B. Thurisch, S. Wallik

Das Arzneimittelgesetz (AMG) sieht seit dem 26.10.2012 (Inkrafttreten des Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften) vor, dass mit einem Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels stets auch ein Risikomanagementplan (RMP) eingereicht werden muss. Der RMP mit den darin dargestellten Maßnahmen zur weiteren Beobachtung und Risikominimierung wird Bestandteil der Zulassung. Außerdem fordern europäische nationale Behörden nach 5 Jahren einen RMP im Zusammenhang mit dem für ein Produkt einmalig anstehenden Verlängerungsverfahren. Zweck des RMP ist v. a., bekannte sowie zum Zeitpunkt der Zulassung des Arzneimittels vermutete potenzielle Risikoaspekte zu beschreiben und Strategien festzulegen, wie diesen risikominierend begegnet werden kann. Der RMP wird dabei regelmäßig entsprechend dem neuesten Erkenntnisstand der Wissenschaft aktualisiert. Der Beitrag beschreibt Hintergründe, rechtliche und regulatorische Grundlagen, die prinzipielle Struktur des RMP, dessen Zusammenfassung (der eine besondere Bedeutung zukommt) und dessen Einreichung. Schließlich wird das aktuelle europäische RMP-Harmonisierungsverfahren (HaRP) dargestellt sowie Herausforderungen, häufig auftretende Probleme und mögliche Lösungsansätze zusammengefasst.

1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen

Die Zulassung für ein Arzneimittel wird von den Zulassungsbehörden nur dann erteilt, wenn der Nutzen der Anwendung des Arzneimittels von wissenschaftlichen Experten höher bewertet wurde als das mögliche Anwendungsrisiko, z. B. das Auftreten von Nebenwirkungen. Zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels sind i. d. R. allerdings noch nicht alle Eigenschaften oder potenzielle Anwendungsrisiken eines Arzneimittels vollständig erfasst und bekannt: Ein neues Arzneimittel ist zum Zeitpunkt der Marktzulassung nur über einen bestimmten Zeitraum und nur an einer vergleichsweise kleinen Anzahl von Patienten geprüft worden. Bestimmte Nebenwirkungen kommen nur sehr selten (bei weniger als 1 von 10 000 Patienten) vor, nur in bestimmten Patientengruppen (z. B. bei älteren Patienten), nur unter bestimmten Umständen (z. B. bei bestimmten Begleitmedikationen) oder nur bei bestimmter genetischer (erblicher) Veranlagung.

6 Periodische Sicherheitsberichte (PSUR)

M. Dehnhardt, A. Hofner, B. Thurisch, B. Sickmüller, S. Wallik

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte, sog. Periodic Safety Update Reports (PSUR) oder auch Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports (PBRER), sind wirkstoff- bzw. wirkstoffkombinationbezogene Dokumente, die regelmäßig das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels bewerten. Sie sind mittlerweile ein wichtiges Instrument zum Europäischen Harmonisierungsverfahren der Fachtexte wirkstoffgleicher Arzneimittel in der EU. Sinn und Zweck des PSUR ist, alle existierenden Einzelbeobachtungen aus Fallmeldungen, klinischen und außerklinischen Daten zusammenzuführen und den Behörden eine evidenzbasierte Entscheidungsgrundlage für ggf. notwendige Maßnahmen oder aber die Bescheinigung zu geben, dass ein Arzneimittel unter Beachtung der notwendigen Vorkehrungen unbedenklich angewendet werden kann. Insbesondere sollen PSUR eine einheitliche, umfassende und letztendlich herstellerübergreifende Risiko-Nutzen-Bewertung ermöglichen. Im Beitrag werden erläutert: rechtliche/regulatorische Grundlagen, für welche Produkte ein PSUR einzureichen ist, wie auf europäischer Ebene die Bewertung erfolgt, welche Verantwortlichkeit für Zulassungsinhaber besteht, das PSUR-Format und der elektronische Einreichungsvorgang. Weiterhin werden typische Herausforderungen und identifizierte Probleme sowie mögliche Lösungsansätze für Zulassungsinhaber beschrieben. Schließlich wurden Informationen zu Äquivalenzformaten in einigen anderen (außer-)Europäischen Ländern zusammengestellt.

1. Einleitung und Geschichte

Periodic Safety Update Reports (PSUR) sind wirkstoff- bzw. wirkstoffkombinationbezogene Dokumente, die regelmäßig das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels bewerten. Adressat für die Vorlage von PSUR waren bis 2016 jeweils die nationalen Arzneimittelbehörden der Länder, in denen eine Zulassung in Europa besteht. Aktuell ist der Adressat ausschließlich das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).

7 Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC)

M. Dehnhardt, C. M. Moers, B. Sickmüller, B. Thurisch, S. Wallik

Der Ausschuss für Pharmakovigilanz-Risikobewertung (PRAC) ist ein wissenschaftlicher Ausschuss der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), der größte Bekanntheit durch seine erste öffentliche Anhörung zu Valproaten am 26.09.2017 erlangte. Die Ausschusssitzungen finden monatlich bei der EMA statt. Seit seiner Gründung 2012 hat das PRAC erheblich an Einfluss gewonnen und hat im Wesentlichen eine beratende Funktion für die EMA, den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) und die Koordinierungsgruppe für die gegenseitige Anerkennung und dezentrale Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh). Der Beitrag beschreibt die Einbettung des PRAC in die Europäische Arzneimittelgesetzgebung, Hintergründe und regulatorische Grundlagen zu dessen Zusammensetzung, Organisationsstruktur, Befugnissen, Zuständigkeiten und Verfahren zur Entscheidungsfindung. Weiterhin werden praktische Anwendungstipps zu Pflichten des Zulassungsinhabers gegeben und in einer kritischen Bewertung werden die Abstimmungsregeln des PRAC sowie ein aktuelles Artikel-31-Dringlichkeitsverfahren vom 27.03.2019 zusammengefasst. Schließlich haben die Verfasser typische Probleme im Lebenszyklus eines Arzneimittels sowie mögliche Lösungsansätze skizziert und die in den aktuell 13 GVP-Modulen reflektierten, vielfältigen PRAC-Aufgaben systematisch, übersichtlich und nutzbar dargestellt.

1. Einleitung

Der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) obliegt Erhalt und Förderung der öffentlichen Gesundheit in der Europäischen Union (EU), indem sie Human- und Tierarzneimittel laufend überwacht und Maßnahmen koordiniert. Bei ihrer Arbeit bedient sie sich der wissenschaftlichen Ressourcen aus den nationalen Arzneimittelbehörden (National Competent Authorities, NCA) der Mitgliedstaaten der EU und des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR). In der EU sind unter der Verantwortung der EMA insgesamt 7 wissenschaftliche Ausschüsse (Committees) zur Überwachung von Arzneimitteln angesiedelt, von denen 6 für die Überwachung von Humanarzneimitteln und eines für Veterinärarzneimittel zuständig sind:

- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

8 Referrals

P. Gerecke, B. Sickmüller, A. Striebel, B. Thurisch, S. Wallik, C. Mohr, C. M. Moers, J. Preusche

Referralverfahren dienen dem Ziel, eine im gesamten EU-Binnenmarkt rechtlich verbindliche Position zu Arzneimittelzulassungen herbeizuführen. Verfahren nach Art. 31, Art. 107i und Art. 20 werden zur Klärung von Pharmakovigilanz-Themen gestartet. Weitere Referralverfahren dienen der Klärung von unterschiedlichen Auffassungen in Zulassungsverfahren oder Typ-II-Variations bei Vorliegen eines potenziell schwerwiegenden Risikos für die öffentliche Gesundheit sowie der Harmonisierung von Informationstexten. Aus pharmakovigilanz-relevanten Referrals können Maßnahmen wie Anpassung der Informationstexte, Erstellung von Schulungsmaterialien, Studien (Post-Authorisation Safety Study (PASS) oder Post-Authorisation Efficacy Study (PAES)) bis hin zu Rückrufen wegen Ruhen oder Widerruf der Zulassung resultieren; die Kommunikation der Fachkreise erfolgt via Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) bzw. Rote-Hand-Briefe (RHB). Bestehende Spielräume in Bezug auf Inhalte und Fristen bei der nationalen Umsetzung der europäischen Vorgaben stellen die Zulassungsinhaber vor erhebliche Herausforderungen bei der Koordination aller notwendigen Maßnahmen. Einheitliche Umsetzungsfristen, Übersetzungen für Schulungsmaterial und DHPC/RHB sowie harmonisierte Informationstexte der betroffenen Zulassungen könnten hier Abhilfe schaffen.

1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen

Referralverfahren (kurz: Referrals) dienen dem Ziel, eine im gesamten EU-Binnenmarkt rechtlich verbindliche Position zu Arzneimittelzulassungen herbeizuführen [1, Art. 16c Abs. 1 Unterabs. c und Abs. 4].¹ Denn in wichtigen, patientenrelevanten Fragen sollen abweichende Einzelentscheidungen der Mitgliedstaaten zu Arzneimitteln nach Möglichkeit unterbleiben. Mithilfe des Referralmechanismus erfolgt eine Verweisung (Referral) und Klärung dieser Fragen auf EU-Ebene. Die rechtlichen Grundlagen für ein Referralverfahren ergeben sich aus Richtlinie 2001/83/EG [1] und Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [4]. Ein solches Verfahren dient der Klärung auftretender sicherheitsrelevanter Fra-

¹ Nicht bindende Referralverfahren bleiben hier außer Acht.

9 Risikokommunikation

A. Nicolas, C. Dalldorf, J. Sämman, B. Thurisch, J. H. Schmidt, M. Preda, R. Goebel, B. Sickmüller, S. Wallik

Die Risikokommunikation zu Arzneimitteln stellt eine Verantwortung im Interesse der öffentlichen Gesundheit dar und ist von wesentlicher Bedeutung für die Erreichung der Pharmakovigilanz-Ziele. Rote-Hand-Briefe (RHB) gelten als ein wesentliches Instrument der schnellen, aktiven Kommunikation zur Risikominimierung. Eine weitere wichtige risikominimierende Maßnahme stellen auch beauftragte Schulungsmaterialien (sog. Educational Material) dar. In Ergänzung zur Fach- und Gebrauchsinformation soll das Schulungsmaterial zu bestimmten, besonders wichtigen Arzneimittelrisiken informieren und Handlungsanweisungen geben. Ähnlich den RHB bedürfen auch die Schulungsmaterialien einer aktiven Kommunikation bzw. Verteilung an relevante Zielgruppen. Die rechtlichen und regulatorischen Grundlagen beider Maßnahmen werden vorgestellt sowie Anforderungen und praktische Aspekte der Umsetzung, z. B. hinsichtlich der Verteilung an die Zielgruppen, erläutert. Darüber hinaus werden Erfahrungen zu Herausforderungen und Problemen, die im Rahmen der Implementierung auftreten, aufgezeigt und mögliche Verbesserungen diskutiert.

1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen

1.1 Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, unbedenkliche Arzneimittel (§ 5 Arzneimittelgesetz, AMG) [11] in den Verkehr zu bringen und die Fach- und Gebrauchsinformation als Instrument der Kommunikation auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse zu halten (§ 11a Abs. 1 und 2 AMG). Neue Informationen, die die Beurteilung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Arzneimittels beeinflussen könnten, hat der Zulassungsinhaber der Bundesoberbehörde unverzüglich mitzuteilen (§ 29 Abs. 1a AMG).

Im Rahmen der Pharmakovigilanz-Pflichten (§ 63b Abs. 2 AMG) sind sämtliche Informationen wissenschaftlich auszuwerten, Möglichkeiten der Risikominimierung und -vermeidung zu prüfen und erforderlichenfalls unverzüglich diesbezügliche Maßnahmen zu ergreifen. Der RHB ist hier ein wesentliches Instrument der schnellen Kommunikation zur Risikominimierung.

10 Maintenance

P. Gerecke, B. Ginnow, K. Reinecke, B. Sickmüller, B. Thurisch, S. Wallik

Im Rahmen der gesetzlich vorgegebenen Eigenverantwortung der pharmazeutischen Unternehmer sind Zulassungsinhaber verpflichtet, die Informationstexte zu den Arzneimitteln auf aktuellem wissenschaftlichem Stand zu halten. Hierbei sind durch den Zulassungsinhaber alle verfügbaren Informationen in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, welche von Zulassungsbehörden oder in der wissenschaftlichen Fachliteratur veröffentlicht werden. Die Aktualisierung der Informationstexte muss bis auf bestimmte Arzneimittelgruppen entsprechend der vorgegebenen Klassifizierung des EU-Variationssystems angezeigt werden, wobei eine Vielzahl von Dokumenten zu berücksichtigen ist. Besondere Herausforderungen ergeben sich für die Zulassungsinhaber daraus, dass Informationstexte wirkstoffgleicher Produkte in der EU häufig nicht harmonisiert sind, die Umsetzung eigener sicherheitsrelevanter Erkenntnisse in den Informationstexten nur über Typ-II-Variations möglich ist, und dass Maßnahmen aus EU-Referral-Verfahren national sehr unterschiedlich in Bezug auf Fristen und Umsetzung ausgelegt werden. Hierfür besteht Harmonisierungsbedarf in der EU. Außerdem sollten elektronische Medien verstärkt genutzt werden, um Patienten und Fachkreisen zeitnah die aktuellsten Informationstexte zur Verfügung stellen zu können.

1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen

Das europäische Recht und entsprechend das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) [3] regeln die Eigenverantwortung des pharmazeutischen Unternehmers für seine Arzneimittel: „Die Genehmigung lässt die zivil- und strafrechtliche Haftung des Herstellers und ggf. des Inhabers der Genehmigung unberührt.“ [4, Art. 25].¹ Es besteht die Verpflichtung, die Informationstexte zu den Arzneimitteln auf aktuellem wissenschaftlichem Kenntnisstand zu halten. Regelungen hierzu finden sich in

- § 11 Abs. 1 Satz 9 und § 11a Abs. 1 Satz 8 AMG [3]

1 Entsprechende Umsetzung in § 25 Abs. 10 AMG [3]: „Die Zulassung lässt die zivil- und strafrechtliche Verantwortlichkeit des pharmazeutischen Unternehmers unberührt.“

11 BPI-Empfehlungen zur Erstellung eines Maßnahmenplans für Beanstandungen bei Humanarzneimitteln

B. Sickmüller, B. Thurisch, U. Zumdick, B. Ginnow, S. Wallik, C. Mohr, N. Mörbt

Europäische und nationale Regelungen bestimmen, dass der Inhaber einer Arzneimittelzulassung die Verantwortung dafür trägt, dass Beanstandungen pharmazeutisch-technischer oder medizinischer Art sachgerecht bearbeitet werden. Wegen der Bedeutung der Verantwortung des Zulassungsinhabers für die Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz) sollte die Bearbeitung der Beanstandungen in standardisierten Vorgehensweisen schriftlich festgelegt und in einem Maßnahmenplan zusammengefasst werden. Der Maßnahmenplan sollte auch einen Alarmplan – als Spezialfall – enthalten, der das Vorgehen in dringenden Fällen beschreibt. Die BPI-Empfehlungen umfassen insbesondere die Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers sowie die Verpflichtungen der Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV) bzw. des Stufenplanbeauftragten nach § 63a AMG. Sie informieren weiterhin über mögliche Maßnahmen, Informationswege sowie Informationsempfänger und zeigen somit auf, welche Bestimmungen und Vorgaben bei der Erarbeitung eines firmenspezifischen Maßnahmenplans zu berücksichtigen sind. Sie stellen Handreichungen für firmenspezifische detaillierte Ablaufschemata dar. Weiterhin ist es erforderlich, in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, dass der unternehmensinterne Maßnahmenplan den maßgeblich Verantwortlichen des Unternehmens bekannt ist und beachtet wird.

1. Einleitung

Mit den Empfehlungen des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) für einen unternehmensinternen Maßnahmenplan bei Beanstandun-

12 Audits

B. Scholz, C. Matthey, C. Mohr, A. Molchanov, S. Wallik, B. Sickmüller,
B. Thurisch

In den letzten Jahren hat sich die Pharmakovigilanz (PV) zu einem komplexen und immer mehr auch zu einem globalen System entwickelt. Zulassungsinhaber und Behörden wurden durch zahlreiche Vorgaben verpflichtet, die Standards in der PV deutlich zu erhöhen und abzurufen. Die Verpflichtung für Audits und Inspektionen wird in nationalen und internationalen Gesetzen, Verordnungen und Richtlinien beschrieben. Dabei werden die Listen der zu prüfenden Vertragspartner immer länger, was zeitraubende und ressourcenintensive Prozesse bedeutet. Viele Firmen können die regulatorischen Anforderungen und die Erwartung der Behörden nicht mehr erfüllen. Um der steigenden Anzahl von Audits gerecht zu werden, bedient man sich verschiedener Vorgehensweisen und Strategien in Planung, Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung eines Audits. Dabei sind eine risikobasierte Auswahl sowie die Frequenz der Audits bei den Vertragspartnern ebenso essenziell wie die frühzeitige und gründliche Vorbereitung. Dies betrifft sowohl nationale/internationale Besonderheiten als auch z. B. eine sorgfältige Ausrichtung des Audits auf kritische Prozesse. Dabei rücken auch Herangehensweisen wie die Nutzung von Synergien oder Remote-Audits immer mehr in den Vordergrund. So können Zeit und Ressourcen gespart, aber dennoch alle regulatorischen bzw. behördlichen Anforderungen erfüllt werden.

1. Rechtliche und regulatorische Grundlagen

Zahlreiche Regularien verpflichten Zulassungsinhaber und Behörden die Standards in der Pharmakovigilanz (PV) deutlich zu erhöhen und abzurufen. Darüber hinaus ist die PV schon lange nicht mehr eine rein nationale, sondern immer mehr eine internationale Angelegenheit. Zahlreiche Verträge erlauben dem Zulassungsinhaber eine weltweite Vermarktung des Produkts ohne eigene PV-Repräsentanz im jeweiligen Territorium. PV-Dienstleister, aber auch Geschäftspartner wie Lizenznehmer und Mitvertreiber sind Bestandteil des PV-Systems (PVS) und füllen lange Listen im Pharmacovigilance System Master File (PSMF) des Zulassungsinhabers (MAH) (Annex B und C des PSMF). Die Verpflichtung für Audits, also die Qualifikation und Re-Qualifikation der Vertragspartner, steht in:

13 Datenschutz

A. Pannenbecker, A. Striebel, B. Thurisch, B. Sickmüller, S. Wallik

Auch für die Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen personenbezogene Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, verarbeitet werden, gilt uneingeschränkt das Datenschutzrecht der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) und des nationalen Datenschutzrechts. Es wird erläutert, auf welcher datenschutzrechtlichen Grundlage die Datenverarbeitung zur Erfüllung von Pharmakovigilanz-Pflichten zulässig ist und welche Datenschutzrechtsanforderungen der Zulassungsinhaber hierbei einzuhalten hat. Der öffentliche Gesundheitsschutz rechtfertigt die Verarbeitung von Gesundheitsdaten auf der Grundlage von Rechtsnormen des Arzneimittelrechts (Titel II Kapitel 3 Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [32], Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012 [11], 10. Abschnitt Arzneimittelgesetz (AMG) [19]) und der Auffangnorm des § 22 Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) [34] in dem für die Pharmakovigilanz erforderlichen Umfang. Hierbei ist den Grundsätzen der Datenminimierung, Speicherbegrenzung und Zweckbindung zu genügen und es sind die nachfolgend erörterten allgemeinen Datenschutzvorgaben umzusetzen. Vor diesem Hintergrund wird sodann spezifisch auf die Dokumentation und Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und auf angeordnete Pharmakovigilanz-Studien eingegangen. Abschließend werden die in der Praxis zu bewältigenden Problemfelder aufgeführt.

1. Schutz personenbezogener Daten

1.1 Rechtsgrundlagen und Systematik

Die Verordnung (EU) 2016/679 [1] (Datenschutz-Grundverordnung, DSGVO) ist seit dem 25.05.2018 in den EU-Mitgliedstaaten unmittelbar geltendes Recht. Ihre Vorschriften werden ergänzt durch das Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) [34], das mit dem Datenschutz-Anpassungs- und -Umsetzungsgesetz EU (DSAnpUG-EU) [2] neu gefasst wurde und zeitgleich in Kraft getreten ist. Neben dem neuen BDSG bestehen weitere sachspezifische Bundesgesetze zum Datenschutz (z. B. §§ 67 ff. SGB X [3] zum Sozialdatenschutz), die den Vorschriften des BDSG vorgehen (§ 1 Abs. 2 Satz 1 BDSG) [4].¹ Regeln diese bereichsspezifischen Bundesgesetze einen Sachverhalt nicht oder nicht abschließend, so gilt

1 Die Anpassung zahlreicher spezifischer Bundesgesetze, u. a. des AMG, an die DSGVO ist mit dem 2. DSAnpUG-EU vom 20.11.2019 erfolgt (BGBl. I S. 1626).

grund 76)), ist eine Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten zum Zwecke der Durchführung einer nicht interventionellen Pharmakovigilanz-Studie nicht erforderlich, wenn die Datenverarbeitung die Anforderungen gemäß Art. 6 Abs. 1 lit. f, Art. 9 Abs. 2 lit. j und Art. 89 Abs. 1 DSGVO [1] in Verbindung mit § 27 BDSG [34] erfüllt.

7. Problemfelder

Das neue Datenschutzrecht stellt die Betroffenen vor große Herausforderungen, denn die Interpretation der Gesetztestexte ist an vielen Stellen nicht eindeutig, sodass in den nächsten Jahren noch viele Diskussionen erforderlich sein werden.

Speziell zu folgenden Themenbereichen sollten im Interesse aller Betroffenen zeitnah praktikable Lösungen gefunden werden (Tab. 1):

Tab. 1. Themenbereiche, für die umsetzbare Lösungen benötigt werden.

Themenbereich	Fragestellung
Altdaten	Wie ist mit „Altdaten“ zu verfahren?
Attachments	Wie geht man mit Daten in Attachments um?
Aufbewahrungsfristen	Wie sind die Aufbewahrungsfristen für Fallberichte?
Außendienst	Wie geht man mit Daten/Meldungen um, die über den Außendienst generiert werden?
Datenübermittlung	Welche Daten dürfen an die Behörde übermittelt werden?
Datenzugriff	Ist es zulässig, dass auf Daten zu Nebenwirkungsmeldungen auch außerhalb der Pharmakovigilanz(PV)-Abteilungen zugegriffen werden darf (z. B. durch die MedWiss-Abteilung)?
Einwilligung	Ist für die Verarbeitung von PV-Daten eine Einwilligungserklärung erforderlich? (s. Red Box)
EudraVigilance	Muss das pharmazeutische Unternehmen darüber informieren, dass Daten in der EudraVigilance-Datenbank gespeichert werden?
Forschung	Dürfen die erhobenen Daten zum Zwecke der wissenschaftlichen Forschung weiterverarbeitet werden?
Herausgabe, Auskunftsrecht usw.	Kann eine betroffene Person die Herausgabe der sie betreffenden PV-Daten verlangen? Und wenn ja, auf welche Art und Weise?
Informationspflicht	Besteht seitens des pharmazeutischen Unternehmens gegenüber dem Meldenden eine Informationspflicht über die Speicherung personenbezogener Daten? (s. Red Box)
Inspektionen	Wie verhält es sich mit dem Datenschutz bei Inspektionen?
Löschen	Kann der Meldende die Löschung seiner PV-Daten fordern? (s. Red Box)
Löschungsanspruch	Wie können personenbezogene Daten zur Erfüllung von Pharmakovigilanz-Aufgaben ggf. wieder gelöscht werden? (s. Red Box)
MedWiss-Anfragen	Wie ist Datenschutz bei MedWiss-Anfragen zu sehen? Hier geht es im Allgemeinen nicht um Nebenwirkungsmeldungen, sondern z. B. um die Anwendung des Arzneimittels.

Forts. nächste Seite

Forts. Tab. 1

Themenbereich	Fragestellung
Meldebogen	Was ist im Sinne des Datenschutzes bei Meldebögen zu beachten?
MSK	Wie ist der nullFlavor „MSK“ im Sinne des Datenschutzes zu verwenden?
Narrative	Was ist bei der Erstellung des (Fall-)Narrativs zu beachten?
personenbezogene Daten	In welchem Umfang dürfen personenbezogene Daten für Pharmakovigilanz-Aktivitäten verarbeitet werden?
Reporterdaten	Ist die Speicherung von Name und Adresse des Meldenden, z. B. im Zusammenhang mit der Erfassung von unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln, Medizinprodukten oder Kosmetikprodukten grundsätzlich erlaubt?
Speicherbegrenzung	Wie lange dürfen personenbezogene Daten in der PV gespeichert werden?
Verarbeitungsverzeichnis	Muss für die Verarbeitung personenbezogener Daten in der PV ein Verzeichnis angelegt und geführt werden? (s. Red Box)
Verträge	Wie sollte in PV-Verträgen das Thema Datenschutz aufgenommen werden?

Red Box

- Das Datenschutzrecht gilt auch im Bereich der Pharmakovigilanz-Aktivitäten ohne Abstriche.
- Es ist ein schriftliches Verzeichnis aller Verarbeitungstätigkeiten zu führen.
- In einer Datenschutzerklärung sind die Informationspflichten des Verantwortlichen gegenüber der betroffenen Person mitzuteilen.
- Meldet der Patient einen Verdachtsfall einer Nebenwirkung, so bedarf es einer entsprechenden Einwilligung und einer Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht, damit der Zulassungsinhaber die zur Erstellung eines validen ICSR oder im Hinblick auf einen Follow-up erforderlichen personenbezogenen Daten des Patienten bei dem ihn behandelnden Arzt erheben kann.

Green Box

- Die zum Zwecke der Erfüllung von Pharmakovigilanz-Aufgaben erforderliche Datenverarbeitung erfolgt durch den Zulassungsinhaber in Erfüllung einer ihn treffenden Gesetzespflicht im Interesse des öffentlichen Gesundheitsschutzes. Insofern ist keine Einwilligung der betroffenen Person zur Verarbeitung der sie betreffenden Daten erforderlich.
- Sofern die Verarbeitung personenbezogener Daten zur Erfüllung einer gesetzlichen Pflicht bzw. im Interesse der öffentlichen Gesundheit zur Erfüllung von Pharmakovigilanz-Aufgaben erforderlich ist, besteht kein Lösungsanspruch der gesammelten Daten.
- Angeordnete nicht interventionelle Pharmakovigilanz-Studien des Zulassungsinhabers: Werden in der Studie bereits anonymisiert vorliegende Sekundärdaten verarbeitet, fällt dies mangels Verarbeitung personenbezogener Daten nicht in den Anwendungsbereich der DSGVO.

14 Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV) in der EU

N. Rippel, B. Sickmüller, C. Gholaman-Wild, R. Schmeidl, B. Thurisch, S. Wallik

Im Juli 2012 trat mit dem sog. EU-Pharmapackage¹ die bisher umfassendste Änderung der rechtlichen Rahmenbedingungen für Humanarzneimittel seit Inkrafttreten der Harmonisierung des Arzneimittelmarkts in der EU 1995 in Kraft. Neben einer deutlichen Spezifizierung der Pharmakovigilanz-Anforderungen wurden v. a. auch die Rolle und die Verantwortlichkeiten der Qualified Person for Pharmacovigilance in der EU (QPPV) sowie die des Zulassungsinhabers (Marketing Authorisation Holder, MAH), hier insbesondere auch dessen Verantwortlichkeiten gegenüber der QPPV, klarer definiert. Und doch steht man als QPPV – unabhängig davon, ob man neu in der Rolle ist oder sie schon länger bekleidet – immer wieder vor der Frage, wie man die eine oder andere Anforderung in der Praxis am besten (und inspektionssicher) umsetzt und so seiner Verantwortung gerecht werden kann. Denn bei aller Detailtiefe der regulatorischen Vorgaben – über das Wie geben sie einem keinen Aufschluss. Tatsächlich ist die Umsetzung systemabhängig und z. T. der eigenen Kreativität überlassen. Und dabei hilft v. a., wenn man auf Erfahrungen von Kollegen zurückgreifen kann, denn wie die Praxis zeigt, haben die meisten QPPV Fragen zu den gleichen Themen.

1. Hintergründe und rechtliche Grundlagen der Pharmakovigilanz mit Anforderungen an die Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV)

1.1 Wesentliche Begrifflichkeiten

1.1.1 Geschäftsführung

„Unter Geschäftsführung (oder Geschäftsleitung) versteht man im Gesellschaftsrecht eine oder mehrere natürliche Personen, die bei Unternehmen oder

¹ Unter dem EU-Pharmapackage werden u. a. subsummiert Richtlinie 2010/84/EU [7] zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG [12] und Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 [8] zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [4]. Beide werden durch die Durchführungsverordnung Nr. 520/2012 [9] sowie die Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) [10,11] (Kap. 7, S. 134) ergänzt.

15 Pharmakovigilanz-Verträge

B. Scholz, S. Wallik, B. Thurisch, B. Sickmüller, A. Thiele

Die Gestaltung von Pharmakovigilanz(PV)-Verträgen rückte in den letzten Jahren in den Fokus bei Behördeninspektionen. Das Vertragsmanagement spielt eine zunehmend wichtigere Rolle in der Pharmakovigilanz. Die Anzahl der Vertragspartner steigt ständig. Der Markt wird internationaler und lokale Vertriebspartner sowie PV-Dienstleister sind in der Pharmakovigilanz nicht mehr wegzudenken. Damit gewinnen die Verträge der Zulassungsinhaber mit den zahlreichen Geschäftspartnern, wie Lizenznehmern, Distributoren und Dienstleistern, eine immer größere Bedeutung, entscheiden sie doch nicht nur über den wirtschaftlichen Erfolg, sondern auch über die Arzneimittelsicherheit und damit auch über die Sicherheit von Patienten. Die Abweichungen im Zusammenhang mit dem PV-System sind zunehmend auf Verträge zurückzuführen, weil PV-relevante Prozesse ausgelagert werden und die Vertragsgestaltung nicht rechtzeitig bzw. nicht adäquat umgesetzt wurde. Dieser Artikel beschreibt die unterschiedlichen Konstellationen und Rechtsräume, in welchen PV-Verträge geschlossen werden und beschreibt die Vorgehensweise bei dem individuellen und risikobasierten Vertragsaufbau für eine adäquate Abbildung der zu regelnden Inhalte und Verantwortlichkeiten. Auch auf die Bereiche allgemeines Vertragsmanagement und den Einsatz von Vertragsvorlagen wird ausführlich eingegangen.

1. Hintergrund

Die Gestaltung von PV-Verträgen ist in den letzten Jahren in den Fokus bei Behördeninspektionen gerückt. Findings im Zusammenhang mit dem PV-System sind zunehmend auf Verträge zurückzuführen, weil PV-relevante Prozesse ausgelagert werden und die Verträge nicht adäquat umgesetzt wurden.¹ Das Vertragsmanagement spielt also eine zunehmend wichtigere Rolle innerhalb des PV-Systems und ist ein fester Punkt in der Agenda von PV-Inspektionen und nicht zuletzt häufig ein Punkt in der Liste der Inspektionsmängel.

Die Gestaltung von PV-Verträgen ist für die jeweiligen Verantwortlichen oft eine langwierige Aufgabe, da diese i. d. R. in ein Konstrukt aus verschiedenen Verträgen eingebunden werden müssen (z. B. Distributions-, Lizenz-Vertrag).

¹ Grundlage für diesen Beitrag sind u. a. [1,2].

Abkürzungen / Akronyme

ABI	Amtsblatt
ACS-PU	Anti Counterfeit System pharmazeutischer Unternehmen (Datenbanksystem der pharmazeutischen Industrie)
ADR	Adverse Drug Reaction (Unerwünschte Arzneimittelwirkung)
ADRMC	Adverse Drug Reaction Monitoring Center
AE	Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis)
AEUV	Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AKG	Arzneimittel und Kooperation im Gesundheitswesen e. V.
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)
AMK	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker
AMV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
ÄndG	Änderungsgesetz
APG	Arbeitskreis Pharmazeutischer Großhandel
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)
BAH	Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BFC	backwards and forwards Conversion [Tool]
BGBI	Bundesgesetzblatt
BOB	Bundesoberbehörden
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
BtM	Betäubungsmittel
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CAP	Centrally Authorised Product (zentral zugelassene Arzneimittel)
CAPA	Corrective Action and Preventive Action
CAT	Committee for Advanced Therapies
CCDS	Company Core Data Sheet (Fachinformation)
CCSI	Company Core Safety Information (Fachinformation)
CESP	Common European Submission Portal
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use / Committee for Human Medicinal Products (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences

Die Herausgeber

Prof. Dr. Barbara Sickmüller

Prof. Dr. rer. nat. Barbara Sickmüller ist Apothekerin. Sie studierte und promovierte an der Philipps-Universität in Marburg (1967–1974). Daran schloss sich eine Mitarbeit in Forschung und Lehre im Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg an.

Seit 1977 ist sie im Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) in verschiedenen Positionen tätig. 1984/1985 erfolgte ein einjähriger USA-Aufenthalt mit Einarbeitung in die amerikanische Arzneimittelgesetzgebung. Im August 1988 wurde sie Leiterin der Abteilung Medizin im BPI und anschließend Geschäftsführerin für den Bereich Medizin und Pharmazie. 2000 wurde sie zur stellvertretenden Hauptgeschäftsführerin des BPI ernannt.

Sie ist Mitglied verschiedener durch das Bundesministerium für Gesundheit berufener Sachverständigenausschüsse bzw. Kommissionen, u. a. in den Sachverständigenausschüssen für Verschreibungspflicht und Apothekenpflicht, der Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ) sowie Mitglied des Kuratoriums des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und Gastmitglied im Kuratorium der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (HTA) beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).

Außerdem war sie mehrjähriges Mitglied der Arbeitsgruppen des Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) und der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) in den Bereichen Pharmakovigilanz und klinische Prüfungen.

Sie nimmt Lehraufträge an den Universitäten Marburg, Frankfurt, Bonn und Heidelberg zu den Themen Zulassung, Arzneimittelsicherheit sowie klinische Prüfungen wahr und veröffentlichte zahlreiche Publikationen und Buchbeiträge in diesen regulatorischen Bereichen. 2000 wurde ihr eine Honorarprofessur durch die Philipps-Universität Marburg verliehen.

Prof. Sickmüller trat im März 2012 in den Ruhestand und ist seitdem als Senior Scientific Advisor beratend für den BPI tätig. Im Juli 2014 wurde sie zur Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs (DGRA) und im Oktober 2014 zum Mitglied des Hochschulrates der Technischen Hochschule Mittelhessen (THM) in Gießen ernannt.

Dr. Boris Thurisch

Dr. rer. nat. Boris Thurisch studierte Biotechnologie in Berlin. Nach seinem Studium absolvierte er im Rahmen seiner Doktorarbeit einen zweijährigen Forschungsaufenthalt an der University of Florida, USA. Seine Promotion erlangte Dr. Thurisch 2007 an der Humboldt-Universität im Bereich Molekularbiologie und Gentechnik. Anschließend war er als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik beschäftigt, bevor er in leitender Funktion im Bereich der Pharmakovigilanz für eine Contract Research Organisation (CRO) tätig war.

Seit 2011 arbeitet Dr. Thurisch für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) und leitet dort das Geschäftsfeld Arzneimittelsicherheit/Pharmakovigilanz. Seit 2018 ist Dr. Thurisch zudem Geschäftsführer für den Bereich Medizin und Wissenschaft und Mitglied des Management-Boards des BPI.

Dr. Thurisch ist Delegierter der Routinesitzung gemäß § 63 AMG, der EMA-Pharmacovigilance Stakeholder Platform und des Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees (NAK). Zudem

ist er Mitglied der Rote-Liste-Kommission und seit 2013 stellvertretender Vorsitzender dieser Kommission.

Dr. Thurisch ist Autor verschiedener Veröffentlichungen, u. a. ist er ständiger Korrespondent für den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Zeitschrift Pharmind. Weiterhin ist er regelmäßig als Referent bei Seminaren und Veranstaltungen im Gesundheitswesen tätig sowie als freier Dozent der Dr. Notghi Academy im Bereich der Pharmakovigilanz. Darüber hinaus ist er Lehrbeauftragter an der Beuth Hochschule für Technik Berlin (BHT) und an der Universität Bonn im Rahmen des Studiengangs Master of Drug Regulatory Affairs.

Sandra Wallik

Sandra Wallik hat an der Humboldt-Universität Berlin Pharmazie studiert. Nach wenigen Monaten als angestellte Apothekerin ging sie nach England und arbeitete dort mehrere Jahre, zunächst als Clinical Pharmacist im Krankenhaus, anschließend als Pharmacy Manager in einer öffentlichen Apotheke. Seit Oktober 2008 ist Frau Wallik bei der BPI Service GmbH, jetzt Heacon Service GmbH, in der Pharmakovigilanz tätig.

Sachverzeichnis

Anonymisierung	288, 307	EudraVigilance	38, 41, 48
Artikel-13-Verfahren	178	– Access Levels	58
Artikel-20-Verfahren	177	– Access Policy	58
Artikel-29-Verfahren	178	– Data Analysis System	58
Artikel-30-Verfahren	178	– Database Management System	35
Artikel-31-Verfahren	173, 181	– Datenbank	18
Artikel-57-Datenbank	36	– Gateway	35
Artikel-107i-Verfahren	176, 181	– Level-L1-Zugang	41
Arzneimittelkommission Deutscher Apotheker	21	– Level-L2A-Zugang	42
Arzneimittelkommission deutscher Ärzteschaft	20	– Level-L2B-Zugang	42
Arzneimittelrisiken	240	– Note for Clarification	48
Audit		– Signal-Managementprozess	91
– Joint	281	Fälschungsschutzrichtlinie	199
– Remote	279	Follow-up-Prozess	22
Beanstandungen	244	Gesundheitsdaten	295
Blaue-Hand-Logo	196	– Verarbeitung	290
CAPA-Management	277	Green Box	30, 49, 73, 108, 131, 166 f., 187, 207, 228, 284 f., 309, 335 f., 353
Case		GVP-Modul	144
– Index	45	Harmonisation of RMP Project	105
– Striking	45, 68	Harmonisierung, europäische Heads of Medicines Agencies	235 135
Daten		ICH E2B(R3)	
– personenbezogene	288	– Meldestandard	37
– Verzeichnis der Verarbeitungstätigkeiten	297	Important Medical Event	66
Datenbank		Konvertierung R2/R3	45, 47
– Artikel 57	36	Literaturfälle	26
Datenschutz		Major Safety Issue	77
– Beauftragter	298	Maßnahme	
– DSGVO	287	– technisch-organisatorische	296
– Erklärung	299	Meldestandard ICH E2B(R3)	37
– Folgenabschätzung	297	Meldeverpflichtung	17
Designated Medical Event	66	Meldung	
Direct Healthcare Professional Communication	184	– Patient	18
Dokumentationspflicht	241	Minimal Kriterien	17
Drug-Event Combination	59	Mängel	269
Duplikat	25, 44	Nebenwirkung	26
Educational Material	195	– Literaturfälle	16, 26
Einzelfall		– schwerwiegend	16
– Index Case	45	– unerwartet	16
– Striking Case	45, 68	Note for Clarification	48
electronic Reaction Monitoring Report	59	PRAC	134, 221, 322
Emerging Safety Issue	57, 77, 84		
EPIIT	62		

Produktinformation, elektronische	223, 256 f.	Schulungsmaterial	184, 195
Prozess		- Kommunikationsplan	198
- Follow-up	23	Signal	53, 78
Pseudonymisierung	288, 307	- Analyse	56
PSUR	110	- Assessment	78, 83
- Ad-hoc-	119	- Bewertung	162
- Repository	112	- Erkennung	55
- Single Assessment	112, 114	- Management	
PSUSA	112, 114	- Qualitätssicherung	88
- Bewertungsbericht	127	- Managementprozess	78 f., 91 f.
QPPV	260, 270, 316, 318, 320, 323, 326, 328	- Non-validated	71, 79
- Gremium, verantwortliches	238	- Priorisierung	57, 79
Red Box	30, 49, 73, 107 f., 130 f., 166, 187, 206 f., 228, 284, 309, 335, 353	- Quellen	79
Referral	171	- Refuted	62, 78
- Artikel-13-Verfahren	178	- SOP	90
- Artikel-20-Verfahren	177	- Standalone Signal Notification	86
- Artikel-29-Verfahren	178	- Textanpassung	222
- Artikel-30-Verfahren	178	- Validated	71, 79
- Artikel-31-Verfahren	173, 181	- Validierung	56, 79, 82
- Artikel-107i-Verfahren	176, 181	Signaldetektion	78
- Konsequenzen	182	- qualitative	56, 80 f.
- Koordination	186	- quantitative	56, 80, 82
- Pharmaverbände	186	Studien, beauftragte	185
Risiko		Stufenplanbeauftragter	237, 239, 260, 316, 326
- identifiziertes	77	- Gremium, verantwortliches	238
- Important Identified	77	Threshold	65 f.
- Important Potential	77	- relativer	65
- pharmazeutisch-technisches	244	Unterschied QPPV	260
- potenzielles	78	Urgent Major Safety Issue	61
Risikokommunikation		Variation	210
- Koordination	194	- Änderungstyp	210
- Pharmaverbände	194	- Classification Guideline	211
Risikomanagementplan		Verantwortung	
- Einreichung	102	- öffentlich-rechtliche	252
- Mindestanforderungen	101	- zivil- und strafrechtliche	252
Rote-Hand-Brief	184 f., 190, 194	Vertrag	
Rote-Hand-Logo	190	- Austausch sicherheitsrelevanter Daten	345
Rückruf	258	- Typ	344
Schulung	24		