



Veranstaltungsnachlese

Das haben Sie verpasst
Ausgabe 2024



Liebe Leser und Leserinnen,

wir haben in den vergangenen Monaten viele fachspezifische Online-Weiterbildungen besucht und möchten mit Ihnen unsere persönlichen Erkenntnisse teilen.

Ob Zulassung, Vigilanz oder Market Access: Stöbern Sie gerne durch unsere Weiterbildungs-Summaries.

Ihre Weiterentwicklung liegt uns am Herzen, daher arbeiten wir nach der Bildungs-ISO-Norm 21001 und sind seit 2023 ISO-zertifiziert.

Sie vermissen Themen? Sprechen Sie mich an. Ich berate Sie gerne.

Freundliche Grüße

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'H. Wolf-Klein'.

Dr. Henriette Wolf-Klein
Bereichsleiterin Pharma & Healthcare
FORUM · Institut für Management GmbH

Inhalt

Online-Seminar "Hot Topics Regulatory Affairs"

18. und 19. September 2024

Update Medzinalcannabis-Gesetz (MedCanG)

11. September 2024

Environmental Risk Assessment (ERA) in der Arzneimittelzulassung

10. September 2024

Evidenzgenerierung für den Market Access

30. August 2024

Online Medizinprodukte FORUM "Verantwortliche Person Art 15 MDR - Unternehmensprozesse PMS und Vigilanz

1. August 2024

Online Pharma FORUM "QPPV und Stufenplanbeauftragte"

4. Juli 2024

Summary: PharmaFORUM Webcast Biologics "ICH Q 9 Quality Risk Management – What to watch out for?"

July 26th 2024

Online Pharma FORUM "Zulassungsstrategien in Europa"

25. Juni 2024

SOPs in klinischen Prüfungen

18., 20. und 25. Juni 2024

Online Pharma FORUM zu Schutzrechten nach der EU-Pharmaceutical Legislation und zu aktuellen Strafverfahren

29. Mai 2024

Online Pharma FORUM mit Update zur Medical Device Regulation

18. April 2024

Künstliche Intelligenz in Drug Regulatory Affairs

17. April 2024

Klinisches Datenmanagement im Wandel

21. März 2024

Online Pharma FORUM „Lieferengpassmanagement“

27. Februar 2024

Online Medizinprodukte FORUM „Werbung & Marketing für Medizinprodukte“

22. Februar 2024

Online seminar „Regulatory Lifecycle Management“

February 22, 2024

Online-Seminar „Labelling Management und Artwork“

6. und 7. Februar 2024

Online-Seminar "Hot Topics Regulatory Affairs"

18. und 19. September 2024

Das Online-Seminar „Hot Topics Regulatory Affairs“ am 18. und 19. September 2024 gab den Teilnehmer*innen einen tiefen Einblick in die aktuellen Entwicklungen im Bereich der Arzneimittelzulassung. Der Fokus lag dabei auf der EU-Pharmagesetzgebung, regulatorischen Verfahren in Großbritannien, den USA und der EU, sowie den neuesten Innovationen in der eSubmission.

Dr. Peter Bachmann und Markus Ambrosius stellten im ersten Teil die wichtigsten Aspekte der Reform der EU-Pharmagesetzgebung und den Zeithorizont vor. Die Europäische Kommission hat am 26. April 2024 neue Vorschläge für eine Verordnung und eine Richtlinie zur Arzneimittelzulassung vorgelegt. Diese basieren auf dem ordentlichen Gesetzgebungsverfahren, bei dem das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union gemeinsam Gesetze verabschieden, in der Regel nach einem Vorschlag der Kommission. Am 3. Oktober 2023 legten die Berichterstatter*innen Pernille Weiss und Tiemo Wölken aus dem Ausschuss für Umwelt, öffentliche Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (ENVI) ihre Berichte vor. Das Europäische Parlament verabschiedete am 10. April 2024 in erster Lesung seine Position zur Pharmareform, noch vor den Wahlen im Juni 2024. Nun liegt es am Europäischen Rat, die Vorschläge zu billigen, jedoch ist der genaue Zeitrahmen für diese Entscheidung unklar.

Zu den wichtigsten Änderungen gehören die Neuregelung der Schutzfristen, die von 8+2+1 Jahren auf ein neues System von 6+2+0,5+0,5+2+1 umgestellt werden sollen. Zudem wird das Zulassungsverfahren bei der EMA optimiert und die wissenschaftlichen Komitees werden verschlankt. Produkte, die im Zusammenhang mit der Bekämpfung antimikrobieller Resistenzen oder mit Notfallsituationen im Bereich der öffentlichen Gesundheit stehen, können künftig zentral zugelassen werden. Die Reform führt außerdem strengere Anforderungen an Umweltverträglichkeitsprüfungen ein, die in den Zulassungsanträgen vollständig berücksichtigt werden müssen, da unvollständige oder unzureichende Beurteilungen zur Ablehnung eines Antrags führen können. Die Entscheidung, ob eine Packungsbeilage rein elektronisch, in Papierform und elektronisch oder rein in Papierform akzeptiert werden kann, wird in die Mitgliedsstaaten abgeben.

Im Anschluss ging Dr. Stefan Blesse auf die regulatorischen Entwicklungen im Vereinigten Königreich nach dem Brexit ein. Trotz der Herausforderungen durch den Brexit verbessert sich die Zusammenarbeit mit der britischen Regulierungsbehörde MHRA stetig. Ein wesentlicher Fortschritt ist das International Recognition Procedure (IRP), das seit Januar 2024 das Reliance Procedure ersetzt hat. Dieses neue Verfahren ermöglicht eine vereinfachte und beschleunigte Zulassung für Produkte, die bereits von anerkannten „Reference Regulators“ genehmigt wurden.

Ein weiterer internationaler Ansatz ist das Access Consortium, dem neben Großbritannien auch Kanada, Singapur, die Schweiz und Australien angehören. Dieser Zusammenschluss fördert die

Zusammenarbeit bei der Bewertung und Zulassung von Arzneimitteln. Das Verfahren gleicht dem DCP in der EU und lässt das Labelling in der Verantwortung der nationalen Behörden. Bisher wurden drei Medikamente in diesem Verfahren zugelassen.

Herr Dr. Blesse blickte danach in die USA. Er erläuterte, wie Meetings mit der EMA und der FDA effizient organisiert werden können, um die parallele Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln in beiden Regionen zu optimieren. Er betonte, dass die Zusammenarbeit mit den Behörden unerlässlich ist, um den Entwicklungsprozess zu beschleunigen und erfolgreiche Zulassungen sicherzustellen.

Herr Ambrosius stellte zum Abschluss des ersten Seminartages aktuelle Rechtsfälle vor, die direkte Auswirkungen auf Regulatory Affairs haben. Dazu gehören insbesondere Fälle zur Durchsetzung des Vermarktungsschutzes, zur Reichweite der Marktexklusivität von Orphan Drugs sowie Fragen zum Bezug von Arzneimitteln aus Drittstaaten, insbesondere aus der Schweiz.

Dr. Ulrich Granzer erläuterte im ersten Vortrag am zweiten Seminartag den Ablauf des zentralen Zulassungsverfahrens und ging dann auf spezielle Zulassungswege ein. Beim „Conditional Approval“ handelt es sich zum Beispiel um eine einjährige, erneuerbare Zulassung, die für besonders schwerwiegende oder lebensbedrohliche Erkrankungen, Notfallsituationen im Bereich der öffentlichen Gesundheit oder Orphan Drugs vergeben wird. Diese Zulassung kann später in eine reguläre Marktzulassung umgewandelt werden.

Das „Accelerated Approval“ basiert auf Artikel 14 der Verordnung 726/2004 und wird bei therapeutischen Innovationen von erheblichem öffentlichem Interesse gewährt. Die Anträge müssen gut begründet sein, etwa durch die potenziellen Vorteile für eine große Patientengruppe oder eine Durchbruchtherapie. Allerdings führt dieses Verfahren nur zu einer begrenzten Verkürzung der Antragszeit.

Das PRIME (Priority of Medicines)-Programm unterstützt einen klaren Entwicklungsweg und fördert den frühen Austausch mit den Regulierungsbehörden. Es dient als Instrument für eine verbesserte Zusammenarbeit und basiert auf dem US-amerikanischen Breakthrough Therapy Designation-(BTD) und dem RMAT-Programm. Für eine PRIME-Zulassung muss die medizinische Notwendigkeit und der potenzielle Beitrag des Arzneimittels gut dargelegt werden, untermauert durch präklinische und klinische Daten, die den Proof of Concept (PoC) belegen.

Neuerungen und Herausforderungen im MRP und DCP wurden von Beate Kienzler vorgestellt. Frau Kienzler hob hervor, dass seit März 2024 neue Regelungen für das DCP gelten, wenn Deutschland als RMS fungiert. Es gibt eine strikte Slotvergabe beim BfArM für die Einreichung von Zulassungsanträgen. Nach der Einreichung des Slotantrags per E-Mail muss der Slotvorschlag des BfArM

innerhalb einer Woche bestätigt werden. Verzögerungen bis zu einem Monat sind möglich, aber bei Nichteinreichung wird der Slot storniert. Es gibt keine Blindslots; der Slot ist fest an Indikation und Wirkstoff gebunden.

Das Zero Day MR-Verfahren wurde von Frau Kienzle als „administratives“ Repeat Use oder Mutual Recognition Verfahren vorgestellt, das in Ausnahmefällen, wie z. B. bei Arzneimittelknappheit, eingesetzt wird. Es bietet eine schnelle Abwicklung vom Start bis zur nationalen Phase. Voraussetzung ist ein aktuelles Dossier ohne notwendige Änderungen sowie ein unveränderter Assessment Report. Zudem darf es keine laufenden Verfahren oder bestehende Zulassungen im gewünschten CMS geben.

Am 17. September 2024 wird die PharmNet.Bund App zur Vergabe von Supergroupingnummern für Variations (IA/IAin) freigeschaltet. Diese gilt für identische Änderungen bei mehreren Zulassungen desselben Zulassungsinhabers. Die Nummernvergabe erfolgt über ein Onlineformular, das mit der AMLce-Datenbank verbunden ist.

Die neue EU-Variation Regulation tritt am 1. Januar 2025 in Kraft. Derzeit werden Rückmeldungen aus der Industrie zur überarbeiteten Guideline verarbeitet, und eine Übergangsregelung zur Anwendung der neuen Richtlinien wird zeitnah veröffentlicht.

Frank Dickert stellte zum Abschluss des Seminars eSubmission-Neuerungen vor. Die Zulassungsbehörden bereiten den Übergang von eCTD 3.2 auf eCTD 4.0 vor, wobei die Implementierung je nach Region unterschiedlich erfolgen wird. Die EMA befindet sich derzeit in einer freiwilligen Pilotphase. Die Vorteile von eCTD 4.0 umfassen die Wiederverwendung von Dokumenten, die Nutzung kontrollierter Vokabulare, ein neues XML-Schema und die Zusammenarbeit mit verschiedenen Standardisierungsorga-

nisationen (SDOs). Die HL7-Regulated Product Submission (RPS) wird Teil des Prozesses sein, und die endgültige Version wird ein ISO-Standard sein.

Im Bereich IDMP und SPOR implementiert die EMA die von der ISO entwickelten Standards zur Identifizierung von Arzneimitteln. Dies erfolgt schrittweise, um der EU-Verordnung Nr. 520/2012 gerecht zu werden. Die Daten werden in vier Domänen eingeteilt: Substanz, Produkt, Organisation und Referenzdaten (SPOR). Das PMS (Product Management Service) ist am 31. Mai 2024 mit der Benutzeroberfläche (PUI) live gegangen, um verschiedene Berichte und Datenexporte zu ermöglichen. Nicht-zentral zugelassene Arzneimittel wurden bereits am 11. September 2024 in das PMS-System integriert. Die EMA arbeitet derzeit nicht aktiv an den SPOR-Prozessen, da noch kein Target Operation Model (TOM) vorliegt. Die Expert*innen der EMA erarbeiten derzeit einen Leitfaden zur Nutzung des PMS, dessen Veröffentlichungsdatum noch unklar ist.

Eine weitere wichtige Entwicklung ist die Einführung der European Shortages Monitoring Platform, die ab dem 2. Februar 2025 in Betrieb gehen soll. Diese Plattform wird Informationen zu Engpässen, Angebot und Nachfrage von Arzneimitteln sammeln, insbesondere in Krisenzeiten oder bei öffentlichen Gesundheitsnotständen. Ziel ist es, Engpässe frühzeitig zu erkennen und zu managen, um eine stabile Arzneimittelversorgung in der EU sicherzustellen.

Autorin

Dr. Rebekka Bitsch
Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare
r.bitsch@forum-institut.de

Update Medzinalcannabis-Gesetz (MedCanG)

11. September 2024

Das neue Cannabisgesetz (CanG), welches seit 1. April 2024 in Kraft getreten ist (Regelungen zum Eigenanbau in Anbauvereinbarung seit 1. Juli 2024) bedeutet einige Änderungen im Bezug auf das Betäubungsmittelgesetz (BtMG), sowie den Umgang mit Medizinalcannabis. Daher gaben am 11. September 2024 die Referenten Dr. Timo Kieser (Rechtsanwalt und Fachanwalt für Gewerblicher Rechtsschutz; Oppenländer Rechtsanwälte), Dr. Stefan Feuerstein (General Manager; AMP Alternative Medical Products GmbH) und Dirk Ohlenforst (Apotheker, Sachkundige Person; Bonn) einen kompakten Überblick über die Cannabis-Teillegalisierung und deren Auswirkungen.

Herr Dr. Kieser begann mit den rechtlichen Grundlagen und Änderungen des BtMG. Genusscannabis, Medizinalcannabis und Nutzhanf sind künftig fast vollständig aus dem BtMG ausgenommen, wobei z.B. §§ 35 bis 38 BtMG bei cannabisbezogener Abhängigkeit noch Anwendung finden. Zum Vergleich stellte der Referent auch kurz die Rechtslage in anderen Ländern vor, wobei deutlich wurde, wie unterschiedlich Besitz, Handel oder Anbau global gehandhabt werden. Im Folgenden erläuterte Herr Dr. Kieser den genauen Aufbau und Inhalt des CanG – wobei das MedCanG den Anwendungsbereich medizinischer Zwecke, und das KCanG den Anwendungsbereich des privaten bzw. gemeinschaftlichen Eigengebrauchs betrifft. Immer wieder verwies der Referent dabei auf Besonderheiten bzw. mögliche Fallstricke einzelner Paragraphen.

Herr Ohlenforst nahm im Weiteren das MedCanG nochmals genauer unter die Lupe, was z.B. die Verschreibung von Cannabis zu medizinischen Zwecken, die Erlaubnispflicht, die Antragsstel-

lung, oder Details zu Ein- und Ausfuhr angeht. Er zog dabei immer wieder Vergleich zu Regelungen für Betäubungsmittel und gab praktische Einblicke zur Umsetzung der theoretischen Wortlaute der Gesetzestexte. Ebenfalls ging er auf die Rolle und Aufgaben der Bundesopiumstelle im Bezug auf den legalen BtM bzw. Medizinalcannabis-Verkehr ein.

Anschließend präsentierte Herr Dr. Feuerstein interessante Einblicke aus Händler-Sicht. Deutschland hat sich aus seiner Sicht zu einem Import-Export-Land für Medizinalcannabis entwickelt. Cannabis wird vermehrt nachgefragt und akzeptiert, dementsprechend entwickelt sich der Markt zu höherer Markenvielfalt und Qualität. Diese macht sich auch im Preis am Markt bemerkbar, wo die Kosten für Medizinalcannabis für Patient*innen durch die neue Gesetzgebung deutlich gesunken sind.

Zum Abschluss ging Herr Ohlenforst noch auf die Aufgaben und Zuständigkeiten der verschiedenen Behörden zur Überwachung des Verkehrs mit Cannabis ein. Hierbei sind Inspektionen und Findings analog zu BtMG-geregelten Inspektionen absehbar, v.a. was Mitteilungen von Änderungen oder nicht vollständige Aufzeichnungen angeht (§ 8 Abs. 1 MedCanG bzw. § 16 Abs. 1 MedCanG).

Autorin

Dr. Verena Klüver
Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare
v.kluever@forum-institut.de

Environmental Risk Assessment (ERA) in der Arzneimittelzulassung

10. September 2024

Das Online-Seminar "Environmental Risk Assessment (ERA) in der Arzneimittelzulassung" am 10. September 2024 bot einen umfassenden Überblick über die aktuellen Anforderungen, rechtlichen Rahmenbedingungen und praktischen Herausforderungen bei der Umweltverträglichkeitsbewertung von Arzneimitteln in der EU. Im Seminar wurden die grundlegenden Aspekte des ERA, die Rolle der Zulassungsbehörden, die aktuellen Guidelines sowie spezifische Anwendungsfälle und Fallstudien detailliert besprochen.

Frau Dr. Susanne Brendler-Schwaab und Herr Dr. Axel Korth gaben eine Einführung zum ERA in europäischen Zulassungsverfahren. Frau Dr. Brendler-Schwaab beleuchtete die Rolle des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Umweltbundesamtes (UBA) bei der ERA-Bewertung und Herr Dr. Korth ging auf den rechtlichen Rahmen, einschließlich der europäischen Regularien und der möglichen Verschärfung der ERA-Verpflichtungen durch die EU-Pharmaceutical-Legislation, ein.

Das ERA ist gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG für alle neuen Zulassungsanträge erforderlich, unabhängig davon, ob sie im zentralisierten, dezentralisierten, nationalen oder Verfahren der gegenseitigen Anerkennung eingereicht werden. Variations vom Typ II und Erweiterungsanträge müssen ein aktualisiertes ERA-Dossier beinhalten, wenn eine erhöhte Umweltexposition erwartet wird. Für Verlängerungen und bestimmte Typ-IA/IB-Variations ist ein ERA nicht erforderlich, es sei denn, neue ERA-Daten liegen vor. Wichtig ist, dass das ERA aktuell kein Ausschlusskriterium für die Zulassung eines Arzneimittels sein soll.

Die ERA-Dokumente werden ausschließlich von Assessor*innen des UBA bewertet, während die Validierung des Antrags beim BfArM oder bei der EMA erfolgt. Seit 2006 ist das BfArM dafür zuständig, die Antragsunterlagen an das UBA weiterzuleiten und die zurückgesendeten Bewertungen in die Assessment Reports zu integrieren.

Die revidierte europäische ERA-Guideline, die am 1. September 2024 in Kraft getreten ist, umfasst umfangreiche Anpassungen, darunter die Einführung von Entscheidungsbäumen für die Risikobewertung und das PBT (persistent, bioaccumulative, and toxic)/vPvB (very persistent and very bioaccumulative)-Screening in Phase I. Zudem wurden neue Leitlinien für die Phase II Risikobewertung eingeführt zur Bewertung von „secondary poisoning“, antibakteriellen Stoffen und endokrin aktiven Substanzen.

Da die neue ERA-Guideline (September 2024) auf der aktuellen EU-Gesetzgebung basiert, wird eine weitere Revision notwendig sein, sobald die neue EU-Pharmagesetzgebung („EU pharma package“) in Kraft tritt. Die neuen Regelungen werden strengere Anforderungen für das Environmental Risk Assessment (ERA) bei der Marktzulassung von Arzneimitteln mit sich bringen, wobei der Anwendungsbereich auf den gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels, einschließlich der Herstellung, ausgeweitet werden soll.

Es werden neue Schutzziele, wie die Risiken für antimikrobielle Resistenzen, eingeführt, und die ERA-Bewertungen sollen öffentlich zugänglich gemacht werden.

Für Produkte, die unter der aktuellen Gesetzgebung zugelassen wurden, müssen dann die ERA-Bewertungen aktualisiert und entsprechende Maßnahmen zur Risikominderung umgesetzt werden. Bei vor Oktober 2005 zugelassenen Produkten gibt es geringfügige Anpassungen. Die neuen Regelungen erschweren die Ablehnung oder den Widerruf einer Marktzulassung, die nur erfolgen kann, wenn kein gerechtfertigtes, vollständiges ERA vorliegt und die Risiken nicht gemindert werden können, wobei auch der Nutzen des Produkts, die Bedürfnisse der Patienten und verfügbare Alternativen berücksichtigt werden. Bei vor 2005 zugelassenen Produkten kann die Zulassung widerrufen werden, wenn das ERA unvollständig ist und das Produkt als potenziell umweltschädlich gilt.

Mit der Gründung der ERA-ESEC (Environmental Risk Assessment European Specialised Expert Community) im Juli 2024 wird eine Plattform geschaffen, die den Informationsaustausch zwischen Expert*innen aus Zulassungsbehörden und Academia fördert. Die ERA-ESEC unterstützt die Arbeit der CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) ERA Working Party und der CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) Non-clinical Working Party, wobei keine Industrievertreter*innen beteiligt sind.

Frau Dr. Angela Vogt-Eisele stieg im Folgenden tief in die Inhalte, den Aufbau und die zugrundeliegenden Studien und Berechnungen des ERA ein. Beim ERA werden zwei Aspekte unabhängig voneinander bewertet: die Risikobewertung („risk assessment“), die die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von Effekten untersucht, und die Gefährdungsbewertung („hazard assessment“), die die intrinsischen Eigenschaften der Substanz betrachtet. Erst am Ende werden diese separaten Bewertungen zusammengeführt, um eine Gesamteinschätzung des Risikos vorzunehmen. Der Entscheidungsbaum zu den verschiedenen Phasen des Risk Assessment wurde im Detail besprochen. Entscheidend ist am Ende die Implementierung von Maßnahmen zur Risikominimierung, die ausschließlich durch spezifische Texte in den Produktinformationen (SmPC und PIL) umgesetzt werden.

Am Nachmittag führte Dr. Vogt-Eisele durch detaillierte Rechenbeispiele zur Berechnung der "predicted environmental concentration" (PEC) für verschiedene Indikationen und Substanzen, einschließlich der Verfeinerung der PEC-Berechnung anhand von Prävalenzdaten und spezifischen Anwendungsfällen wie Chemotherapeutika.

Frau Dr. Vogt-Eisele wies darauf hin, dass ein Scientific Advice besonders dann sinnvoll ist, wenn Studien nicht Guideline-konform durchgeführt werden können und ein akzeptabler Kompromiss abgestimmt werden muss. Es ist auch hilfreich bei der Klärung

von Unklarheiten im Studiendesign, etwa bei maßgeschneiderten Bewertungen für endokrin aktive Substanzen, und bei der Abstimmung von Zeitplänen für umfangreichere Studiensets. Generell bietet Scientific Advice den Vorteil, einen festen Ansprechpartner in der Behörde zu haben, was den Prozess erleichtern kann.

Seit der Revision der Guideline sind Generikahersteller verpflichtet, ein vollständiges ERA einzureichen. Die Wiederholung von Studien soll vermieden werden, wobei bei Zugang zu bestehenden ERA-Daten mit einem „letter of consent“ die Originalberichte und ein angepasstes ERA eingereicht werden können. Sollte das ERA nach der alten Guideline erstellt worden sein, können zusätzliche Studien erforderlich sein.

Zusammenfassend bot das Seminar einen detaillierten Einblick in die aktuellen und zukünftigen Anforderungen des ERA in der EU. Die Neuerungen und die zunehmende Bedeutung des ERA im gesamten Lebenszyklus von Arzneimitteln zeigen, dass sich die Regulierungen in Richtung strengerer Umweltstandards bewegen, die sowohl die Herstellung als auch die Langzeitwirkungen von Arzneimitteln umfassen werden.

Autorin

Dr. Rebekka Bitsch
Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare
r.bitsch@forum-institut.de

Evidenzgenerierung für den Market Access

30. August 2024

Am 30. August 2024 fand das Seminar „Evidenzgenerierung für den Market Access“ online statt.

Sarah Schmitter (Pfizer Pharma GmbH) hob den Nutzen von RWE-Daten für Modul 3 (3.2 und 3.3) des Nutzendossiers hervor. Anders als in Modul 4 können diese hier unter anderem bei der Bestimmung von Zielpopulation und Therapiekosten hilfreich sein. Insgesamt können RWE-Daten Erstattungsbeitragsverhandlungen unterstützen, daher macht eine Inklusion in das Nutzendossier Sinn. Mit dem Start der EU-HTA wird kein weiterer Anstieg der Akzeptanz von RWE-Daten zum Beleg des Zusatznutzens erwartet. Michael Bierl (Flatiron Health) präsentierte nachfolgend weitere RWE-Nutzungsmöglichkeiten – auch im Rahmen von HTA.

Dr. Eva-Maria Reuter und Dr. Stefanie Wüstner (AMS Advanced Medical Services) adressierten im Folgenden die Herausforderungen der PICO-Antizipation im Rahmen von EU-HTA. Sie stellten dazu das Modell eines Evidence Space vor, bei dem die PICO-Überlappungen eine Schnittmenge ergeben und anschließend hinsichtlich direkter und indirekter Evidenzgenerierung geclustert werden.

Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke (Tumorzentrum Regensburg) brachte alle Teilnehmenden auf den neuesten Stand der Forschung mit Registerdaten. Dabei stellte sie unter anderem ein spannendes Projekt namens KUKUK vor. „Das Projekt KUKUK verfolgt das Ziel, die Synergien zwischen Krebsregister- und Krankenkassendaten systematisch zu untersuchen und für die Praxis nutzbar zu machen. Ein Schwerpunkt ist die Entwicklung

und Anwendung von Methoden und Indikatoren zur Einschätzung der Vollständigkeit von Therapiemeldungen in den Krebsregistern, bei der auch Verfahren der Künstlichen Intelligenz zum Einsatz kommen.“

(<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung/handlungsfelder/forschungsschwerpunkte/krebsregisterdaten/kukuk>)

Dr. Rimma Berenstein (G-BA) besprach anschließend die anwendungsbegleitende Datenerhebung beim G-BA und ging hierbei auch auf die Erforderlichkeitsprüfung durch den G-BA basierend auf der EMA-Zulassungsliste und der Typ-II-Variationsliste ein. Sie adressierte dabei auch Herausforderungen wie die Identifikation relevanter Confounder, PROs als Endpunkte und möglicher Toleranzfenster und vieles mehr. Aktuell ist bei der AbD keine Konjunktion zu EU-HTA zu sehen. Auch zu anderen Initiativen wie PASS- und PAES-Studien gibt es aktuell wenig Anknüpfungspunkte.

Der Veranstaltungstag wurde von Dr. Alexander Natz (NOVACOS Rechtsanwälte) mit einem kompakten Update zum Gesundheitsdatennutzungsgesetz und dem European Health Data Space (EHDS) abgeschlossen. Der EHDS startet bereits 2026, daher laufen in den Unternehmen bereits die Vorbereitungen zur Nutzung.

Autorin

Dr. Henriette Wolf-Klein
Bereichsleiterin Pharma & Healthcare & QMB
h.wolf-klein@forum-institut.de

Online Medizinprodukte FORUM

"Verantwortliche Person Art 15 MDR – Unternehmensprozesse PMS und Vigilanz "

1. August 2024

Am 01. August 2024 fand im Rahmen des Online Medizinprodukte FORUMs eine informative Live-Sendung zum Thema "Verantwortliche Person gemäß Artikel 15 der MDR – Unternehmensprozesse Post Market Surveillance und Vigilanz" statt. Referentin dieser Sendung war Frau Dr. Kerstin Möller, die ihre umfangreiche Erfahrung aus ihrer Tätigkeit beim Regierungspräsidium Freiburg einbrachte.

Im ersten Teil der Sendung erläuterte Frau Dr. Möller die Aufgaben, Pflichten und Verantwortlichkeiten der Verantwortlichen Person gemäß Artikel 15 MDR. Die Berichtspflichten der Verantwortlichen Person (PRRC) gemäß den Artikeln 87 bis 91 im Vigilanzsystem wurden näher erläutert. Frau Dr. Möller betonte die Notwendigkeit detaillierter Verfahrensanweisungen zur Einhaltung der Regulierungsvorschriften im Unternehmen. Darüber hinaus hob sie hervor, dass bei der Benennung mehrerer PRRCs (Persons Responsible for Regulatory Compliance) im Unternehmen eine klare Aufgabenverteilung und Abgrenzung der Verantwortlichkeiten festgelegt werden muss.

Der zweite Teil der Sendung widmete sich zum einen den Aufgaben des Herstellers im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen, d.h. den proaktiven Aufgaben im Prozess Post Market Surveillance und den reaktiven Aufgaben im Prozess Vigilanz, und zum anderen der Marktüberwachung durch die zuständige Behörde.

Bei meldepflichtigen Vorkommnissen ist das Formular "Manufacturer Incident Report (MIR) for Serious Incidents (MDR/IVDR) and Incident (AIMDD/MDD/IVD)" beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) einzureichen. Zudem wird empfohlen, die Risikoanalyse des Produkts, Maßnahmen- und Umsetzungspläne sowie eine Kundenliste bereitzustellen. Letztere ist besonders wichtig für die Vollzugsbehörde zur Überwachung der Umsetzung einer Sicherheitskorrekturmaßnahme durch den Hersteller.

Der Entscheidungsweg über die Notwendigkeit einer Sicherheitskorrekturmaßnahme im Feld soll vom Hersteller dokumentiert werden, einschließlich der Begründung, falls keine Maßnahme ergriffen wird. Die Dokumentation umfasst auch die Sicherheitsanweisungen im Feld. Wenn Maßnahmen ergriffen wurden, müssen diese detailliert dokumentiert und die Wirksamkeit der Maßnahmen überprüft werden. Die Abschlussmeldung der ergriffenen Sicherheitskorrekturmaßnahme hat vom Hersteller mit dem MIR-Formular an das BfArM zu erfolgen.

Frau Dr. Möller berichtete aus ihrer praktischen Erfahrung über die typischen Aufgaben einer örtlichen Behörde bei der Überwachung der Vigilanzprozesse der Wirtschaftsakteure (MDR Kapitel VII Abschnitt 2). Über das DMIDS (Deutsches Medizinprodukte-Informations- und Datenbanksystem) erhalten örtlich zuständige Behörden täglich Meldungen vom BfArM. Es folgt die Sichtung und Beurteilung eingegangener Meldungen sowie der Bewertungen der Bundesoberbehörde.

Im Rahmen der Marktüberwachung nehmen die örtlich zuständigen Behörden mit den Wirtschaftsakteuren Kontakt auf, fordern Informationen und Dokumente zu den ergriffenen Maßnahmen an, wie beispielsweise der Rückmeldestatistiken oder einzelner Rückmeldebelege von Anwendern.

Weiterhin werden die örtlichen Behörden in Einzelfällen vom BfArM an der Risikobewertung durch Stellungnahmen beteiligt oder zu Rückmeldungen vom Markt angefordert, um aufgrund ihrer Kenntnisse und Erfahrungen zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen beitragen zu können.

Frau Dr. Möller vermittelte anschaulich die komplexen Anforderungen und Verantwortlichkeiten der PRRC und lieferte den Teilnehmenden praxisnahe Einblicke in die Aufgaben der örtlichen Behörde im Rahmen des Vigilanzsystems.

Autorin

Verena Planitz
Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare
v.planitz@forum-institut.de

Online Pharma FORUM

"QPPV und Stufenplanbeauftragte"

4. Juli 2024

Am 4. Juli 2024 wurde im Rahmen des Online Pharma FORUMs das Thema "Aktuelle Fragen zur Haftung/Verantwortlichkeit von QPPV und Stufenplanbeauftragten" adressiert.

Dr. Christian Moers und Jan-David Hoppe, Sträter Rechtsanwälte adressierten das Thema aus AMG-/EU-rechtlicher wie auch Ordnungswidrigkeiten- und strafrechtlicher Sicht. Dr. Christian Moers ging im Detail auf die Verantwortlichkeiten von MAH, Geschäftsleitung, EU-QPPV, dem pharmazeutischen Stufenplanbeauftragten und dem medizinischen Stufenplanbeauftragten ein.

So ist unter anderem nur die EU-QPPV für das Einrichten und Führen des PV-System hauptverantwortlich, es kann hier keine zwei gleichrangige Verantwortliche für ein PV-System geben, eine Personalunion von EU-QPPV und Stufenplanbeauftragtem ist dagegen möglich.

Ein wichtiger Punkt war die Notwendigkeit eines ganzheitlichen QM-Systems des pharmazeutischen Unternehmers gemäß AM- WHV für alle Verantwortlichkeiten und Tätigkeiten – also nicht nur für die PV und im Hinblick auf die Qualitätsfragen, sondern auch für die proaktiven Verantwortlichkeiten der Geschäftsleitungen, des Senior Managements etc. Herr Dr. Moers nannte es die „alle in einem Boot-Theorie“.

Dies ergibt sich aus den Regelungen der AMWHV, die an den strengen Vorgaben des pharmazeutischen Qualitätssystems orientiert sind, ist jedoch mittlerweile auch in einem sog. Reflection Paper der EMA für sämtliche EU-Staaten adressiert. Schwierig wird die Oversight über das QM-System – so ausdrücklich das Reflection Paper der EMA – zum Beispiel bei nicht qualitätsge- steuerten Kettenverträgen, insb. wenn noch sog. EU-Drittländer zur vertraglichen Kette gehören. Hier kann im Falle des Fehlens der Qualitätssteuerung insb. die vollumfängliche Oversight der Geschäftsleitung, der EU-QPPV und der Stufenplanbeauftragten behördlich mit entsprechenden Haftungsrisiken angezweifelt werden – und das nicht nur in Deutschland.

Im zweiten Teil der Sendung ging es um mögliches Fehlverhalten im Bereich der PV und die Konsequenzen. Aktuell kommt es – aufgrund viel zu komplexer deutscher Regelungen in diesem Bereich, die gerade für ausländische Inhaber deutscher Zulassungen kaum nachvollziehbar sein dürften – immer wieder vor, dass Unternehmen bei Mitvertrieb nur einen Stufenplanbeauftragten benennen oder melden, allerdings sind hier beide juristische Personen in der Pflicht der nachweislichen Beauftragung und Meldung an Bundesoberbehörde und ggf. zuständige Landesbehörde, wobei Personalunion im Ergebnis möglich ist.

Im dritten und letzten Teil der Sendung adressiert Jan-David Hoppe das System möglicher Ordnungswidrigkeiten und warum es sinnvoll ist, Bußgelder, wenn irgend möglich, zu vermeiden. Es gibt ein Gewerbezentralregister beim Bundesamt für Justiz. In dieses werden Bußgelder ab einem Wert von 200 € eingetragen. Bei neuen Anträgen, neuen Anmeldungen etc. kann es für den pharmazeutischen Unternehmer schwer werden, die Geeignetheit und Zuverlässigkeit seines Stufenplanbeauftragten nachzuweisen, wenn hier Einträge existieren. Diese kann ggf. sogar die Geschäftsleitung betreffen.

Insg. schützt am besten und kosteneffektivsten ein proaktives pharmazeutisches Qualitätssystem/Qualitätssteuerung, um auch etwaige Vorwürfe von Fahrlässigkeit proaktiv zu widerlegen.

Autorin

Dr. Henriette Wolf-Klein

Bereichsleiterin Pharma & Healthcare & QMB

h.wolf-klein@forum-institut.de

Summary: PharmaFORUM Webcast Biologics "ICH Q 9 Quality Risk Management – What to watch out for?"

July 26th 2024

On July 26th 2024 Dr Cornelia Hunke contributed to the live webcast series with her talk on "ICH Q 9 Quality Risk Management - What to watch out for?".

She covered the following content:

- Risk management as general topic
- Update on the new revision
- Tips for the implementation (it's never to late)
- Useful tools for handling risks
- Hands-on tips and suitable tools

First, Dr Hunke provided an overview of the complexity/"non-conformity of the "wording" = risk terminology, citing different sources (ZLG, ICH Q9, chapter 7, ChatGPT). She invited/advised to "translate" to the company's specific "language"/environment/requirements.

"Risk management – what for?": Dr Hunke gave examples for the risk topic in the pharmaceutical environment, emphasising the patient safety/the view on the life of others.

One example: A warning letter of the FDA, which describes the inadequacy of the company's quality system and which states the requirements regarding the completion of the corrective actions.

"Risk documentation - which one -what for -who must?": Dr Hunke summarised the requirements/"expectations" of the different organisations involved (EMA, ICH, ISPE, WHO).

She gave an overview of the relation between the ICH guidelines 8-10, with a particular view on the ICH Q9(R1) (and related documents).

"Risk standards": Dr Hunke gave additional information on the ICH Q9(R1), information on what is new and more detailed information on the scope and the actual requirements.

"Risk based approach": Dr: Hunke demonstrated the options to implement and improve the risk based approach. The benefit from the "interpretation" of the relation and interplay of other ICH guidelines ICH Q7 to 13 and even others is highly underestimated.

Dr Hunke invited professionals to make profit of the use of Q&A documents and other related documents to the ICH guidelines (training material, endorsed documents).

One practical example: The application of AI for risk based approaches in the pharmaceutical sector – some helpful and some controversive input.

Dr Hunke closed with some more details on audits/inspections.

Last but not least an excerpt from the final take home message:

- "Ask yourself always: What is your goal? What is the purpose?"
- "Pick the right focal point and avoid distractions: Focus on critical aspects (-> prioritisation)"
- "Avoid unnecessary effort (-> Process efficiency, similar quality expectations, wording)"
- "Avoid lacking responsibilities (-> e.g. Process/risk ownership)"
- "Avoid unnecessary bureaucracy (-> Processes that are willingly completed)"
- "Question inadequate team size or team composition at all times"
- "Know your standards: regulatory requirements & legal compliance"

Autor

Dr. Birgit Wessels
Conference Manager Pharma & Healthcare
b.wessels@forum-institut.de

Online Pharma FORUM

"Zulassungsstrategien in Europa"

25. Juni 2024

Am 25. Juni 2024 fand eine Sendung des Online Pharma FORUMs zum Thema „Zulassungsstrategien in Europa“ mit Dr. Ulrich Granzer, Granzer Regulatory Consulting & Services statt. Im Fokus der Sendung standen neben den Einreichungsoptionen in der EU (immer im Vergleich mit den USA) die Änderungen des regulatorischen Regelwerks in Europa. So steht die EU Pharmaceutical Legislation vor der Tür mit veränderten Schutzfristen, einer Bündelung der behördlichen Committees (mehr Fokus auf den CHMP, Abschaffung des PDCO, des CAT und des COMP) und weitere Neuerungen.

EU-HTA steht mit Deadline 12.1.2025 schon direkt vor der Tür, verbunden mit der Frage, wie man künftig Scientific Advice-Meetings mit nationalen Behörden oder der EMA mit Beratungen durch die HTA-Bodies verbinden kann. Dr. Ulrich Granzers Empfehlung war, hier keine Joint Meetings der Regulatoren mit den HTA-Bodies, sondern ein sequenzielles Vorgehen zu planen.

Im zweiten Teil der Sendung ging Herr Dr. Granzer noch stärker auf die spezifischen Programme der EU und der USA ein (EU: PRIME, Conditional Approval, Accelerated Approval; USA: Breakthrough, Accelerated Approval) sowie auf die neuen Möglichkeiten im Bereich von Big Data und AI. Aktuell führen Big Data und AI-Analysen (noch) nicht zu neuen Innovationen, können aber helfen das Safetyprofil von Arzneimitteln besser zu verstehen.

Zum Ende adressierte Herr Dr. Granzer noch kurz den Inflation Reduction Act der USA, der das Thema „Reimbursement & Price reduction negotiations“ auch dort an den Start bringen wird.

Autorin

Dr. Henriette Wolf-Klein

Bereichsleiterin Pharma & Healthcare & QMB

h.wolf-klein@forum-institut.de

SOPs in klinischen Prüfungen

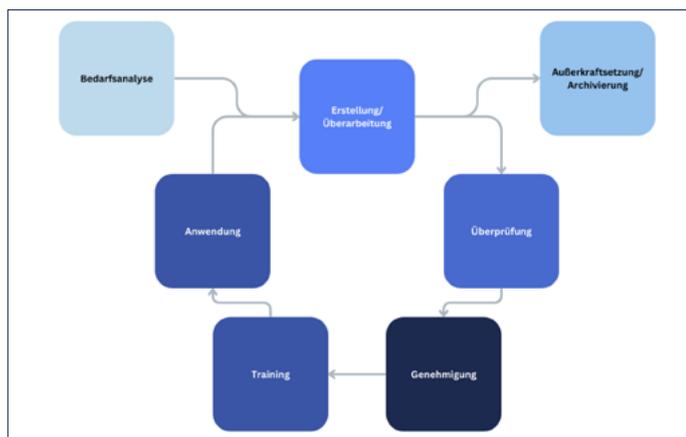
18., 20. und 25. Juni 2024

SOPs müssen nicht „kompliziert und holprig“ sein! An drei Vormittagen im Juni 2024 beschäftigten sich die Teilnehmerinnen mit der erfolgreichen Erstellung, Implementierung und Pflege von Standard Operating Procedures, damit Prozesse in ihren jeweiligen Organisationen einfach „rund(er)“ laufen. Geleitet wurde die Veranstaltung von den beiden Referierenden Uta Brunner und Mirko Memmhardt der Brunner & Memmhardt GbR.

Zu Beginn ging es erstmal um grundlegende Definitionen und die beiden wichtigsten Ziele und Funktionen von SOPs: sie sollen letztendlich dem Schutz der Patient*innen und der Integrität der erhobenen Daten dienen. Dafür beschreiben sie alle relevanten Abläufe und Aufgaben in klinischen Prüfungen, harmonisieren Vorgehensweisen und legen Verantwortlichkeiten fest. Somit werden geltende Qualitätsanforderungen definiert und kontrollierbar.

Eingebettet sind SOPs immer in ein Qualitätsmanagementsystem (QM-System), welches per ICH-GCP für Sponsoren vorgeschrieben ist. Übrigens kommt der Begriff „SOP“ stolze 14-mal in der ICH-GCP E6 (R2) vor, wird also durchaus spezifisch gefordert. Auch in der kommenden ICH-GCP E6 (R3), sowie in der CTR-EU-VO 536/2014, der ISO 14155, der ISO 13485 und der MDR-Verordnung EU 2017/745 sind SOPs als Teil des QMs unerlässlich.

Zur Erstellung einer SOP sollte man sich immer die 6 W-Fragen stellen: Was, warum, wer, wie, wann und wo? Die Referierenden führten durch die einzelnen Schritte und gaben Tipps zur genauen Gestaltung. Außerdem konnten hier bereits die ersten Fragen aus der Runde der Teilnehmerinnen geklärt werden, z. B. wer letztendlich eine SOP freigeben kann, wer also „Genehmigende Person“ ist. Da SOPs lebende Dokumente sind, befinden sie sich in einem ständigen Zyklus um „up-to-date“ zu bleiben.



Lebenszyklus einer SOP; verändert nach Brunner & Memmhardt GbR

Sehr hilfreich zur Erstellung einer SOP ist auch eine sogenannte generelle SOP, oder Master SOP, die grundlegende Formalien beschreibt und festlegt. Hierzu konnten sich die Teilnehmerinnen in einer Gruppenarbeit austauschen, was interessante Unterschiede des Arbeitsalltages aufzeigte.

Im zweiten Teil der Veranstaltung ging es dann um die Implementierung von SOPs. Hier ging es zuerst um die Frage, wie viele SOPs denn benötigt werden. In der Gruppe wurden über 20 Bereiche gesammelt, für die Prozessbeschreibungen sinnvoll sein können.

Je nach Studie können aber auch mehr als 70 verschiedene SOPs nötig sein, wobei die Anzahl sehr von der Größe der Unternehmen abhängig ist. Die Beachtung von Schnittstellen zu externen Vendors wurde hier ebenfalls betont. Besprochen wurden auch einige Beispiele, wo es zu kleineren Konflikten zwischen Sponsor- und CRO-SOPs kam.

Um das bisher Gelernte direkt einmal in der Praxis zu üben, erstellten die Teilnehmerinnen in 2 Gruppen je eine SOP am Beispiel „Patienteninformation und Einwilligungserklärung“. Diese wurden auf Stärken und Schwächen überprüft und im Folgenden überlegt, welche Schritte zur erfolgreichen Implementierung notwendig sind. Mitarbeitende müssen die SOP erhalten, ihren Inhalt kennen, den Inhalt verstehen, die Notwendigkeit verstehen und akzeptieren und sie final im Arbeitsalltag umsetzen. Zu jedem Schritt müssen außerdem entsprechend Ressourcen bereitgestellt werden.

Um genau diese Ressourcen und Rahmenbedingungen ging es dann im dritten Teil des Seminars. Eine gute Dokumentenlenkung, oder Control of Document, stellt sicher, dass die richtige Information zum richtigen Zeitpunkt der richtigen Person zur Verfügung steht. Über einen risikobasierten Ansatz kann außerdem festgelegt werden, wie oft eine SOP überarbeitet werden muss. Hier ist natürlich auch auf eine konsequente Versionierung der Dokumente zu achten.

Unter den Teilnehmerinnen gab es sowohl einige mit Papier-basierter Dokumentenlenkung als auch mit elektronischer. Hier wurden Vor- und Nachteile diskutiert und die Referierenden konnten einige Tipps geben, wie die beiden Systeme zusammen agieren können, bzw. in ein rein elektronisches System überführt werden können. Es wurden außerdem einige Denkanstöße gegeben und besprochen, wie eine Unter- oder Überregulierung durch SOPs vermieden werden kann.

Zum Thema „Training von SOPs“ wurden verschiedene Methoden vorgestellt: persönliches Training, Video-Training (live oder aufgezeichnet), selbstständiges Lesen, Gruppenschulung, etc. Da „Schulung und Schulungserfolg bzw. -nachweis“ verpflichtend sind und gern bei Audits oder Inspektionen überprüft werden, wurde in der Gruppe diskutiert, welche Maßnahmen hier sinnvoll sein können. Stichwort „Wie viele SOPs kann man pro Tag lesen“ oder auch „Lernerfolgskontrolle“.

Als letztes beschäftigten sich die Teilnehmerinnen noch mit typischen Audit- und Inspektionsfindings. Sie erarbeiteten außerdem entsprechende CAPAs an gegebenen Fallbeispielen.

An allen drei Vormittagen stand stets der Austausch der Gruppe im Vordergrund. So konnten viele spezifische Fragen gestellt und beantwortet werden. Durch die Gruppenarbeiten profitierten sowohl die „alten Hasen“ von Impulsen aus anderen Firmen als auch diejenigen, die bisher wenig mit der Erstellung von SOPs zu tun hatten.

Autorin

Dr. Verena Klüver
Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare
v.kluever@forum-institut.de

Online Pharma FORUM zu Schutzrechten nach der EU-Pharmaceutical Legislation und zu aktuellen Strafverfahren

29. Mai 2024

Am 29. Mai 2024 fand ein Online Pharma FORUM zu ausgewählten Rechtsthemen der Arzneimittelregulatorik statt.

Im ersten Teil der Sendung adressierte Markus Ambrosius, Partner bei den Sträter Rechtsanwälten, die geplanten Neuerungen in den gewerblichen Schutzfristen, die durch die EU Pharmaceutical Legislation erwartet werden. Aktuell besteht für neue Arzneimittel die Möglichkeit von 8 Jahren Unterlagenschutz und 2 Jahren Vermarktungsschutz. Es zeichnet sich hier eine Verkürzung des Unterlagenschutzes auf 6 Jahre ab mit neuen Möglichkeiten der Verlängerung der Schutzrechte. So kann (wie jetzt auch schon) ein weiteres Jahr Vermarktungsschutz bei einer neuen Indikation erworben werden. Neu dazu kommen eine Verlängerungsoption für den Unterlagenschutz bei Produktlaunch in allen Mitgliedsstaaten mit gültiger Zulassung (2 Jahre), Deckung eines „Unmet medical need“ (12 Monate) sowie New active Substance in einer klinischen Prüfung mit „relevantem und Evidenz basiertem“ Comparator (6 Monate).

Spannend ist die aktuell fehlende Aussage im Verordnungstext zur möglichen Bezugnahme nach Ende des Unterlagenschutzes. Im Moment kann auf präklinische und klinische Daten, nicht aber Qualitätsdaten, Bezug genommen werden. Diese Konkretisierung fehlt jedoch aktuell im Verordnungsentwurf.

Zum weiteren Vorgehen – das EU-Parlament hat jetzt über die Verordnung abgestimmt und diese an den EU-Rat übermittelt. Es wird erwartet, dass es von dort zurück ins EU-Parlament zu weiteren Lesungen kommt. Damit ist ein Inkrafttreten vor 2026 eher unwahrscheinlich.

Im zweiten Teil der Sendung ging es um aktuelle Strafverfahren bei regulatorischen Verstößen. Jan-David Hoppe, Fachanwalt für Strafrecht bei den Sträter Rechtsanwälten zeigte hier anhand von 4 Fallbeispielen auf, wie es zu Strafverfahren kommen und wie man den Konflikt lösen kann.

Im Fokus standen hier Strafverfahren initiiert von Überwachungsbehörden nach Inspektionen. Herr Hoppe machte deutlich, dass Inspektionsmängel, die den Verdacht einer Straftat aufwerfen, in jedem Fall von den Behörden an die Staatsanwaltschaft zu übermitteln sind.

Kernaussage war hier: je früher eine Intervention seitens des Unternehmens erfolgt, desto erfolgreicher kann ein Strafverfahren abgewehrt werden. Dazu ist direkt nach Strafanzeige der Behörde juristische Akteneinsicht zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme zu leisten. Dadurch lassen sich die meisten Konflikte bereits lösen. Dies gilt im Übrigen auch für Ordnungswidrigkeiten. Diese sollten auch versucht werden zu verhindern, da sie in der nachfolgenden Zusammenarbeit mit den Behörden hinderlich sein können (Stichwort „Geeignetheit“ oder „Zuverlässigkeit“ eines Unternehmens).

Autorin

Dr. Henriette Wolf-Klein

Bereichsleiterin Pharma & Healthcare & QMB

h.wolf-klein@forum-institut.de

Online Pharma FORUM mit Update zur Medical Device Regulation

18. April 2024

Am 18. April 2024 fand die aktuelle Sendung im Online Pharma FORUM und Online Medizinprodukte FORUM zum Thema „Hot Topics Medical Device Regulation“ statt. Florian Tolkmitt, Geschäftsführer der PRO-LIANCE GLOBAL SOLUTIONS GmbH gelang ein Ritt durch die Neuerungen der letzten Monate. Das Wichtigste wurde gleich zu Beginn im Detail adressiert – die harte Deadline: 26. Mai 2024, bis zu der ein Antrag auf Übergang von MDD auf MDR für die eigenen Produkte bei einer benannten Stelle gestellt sein muss, sowie der 26. September 2024, bis zu der mit der Benannten Stelle ein formeller Vertrag geschlossen sein muss. Nur dann kann von den verlängerten Übergangsfristen bis 31.12.27 bzw. 31.12.28 (je nach Produktklasse) profitiert werden.

Sowohl Benannte Stellen als auch Industrie sehen große Herausforderungen in der Implementierung der MDR. Industrieseitig wurde hier vor 10 Monaten über die Verbände BVMed und VDPH ein umfangreiches Whitepaper publiziert mit Vorschlägen zur Optimierung der Regulation. Hierzu gehört z.B. die Einführung eines Fast-Track-Verfahrens für innovative Produkte und Orphan Devices, Reformierung des fünfjährigen Re-Zertifizierungszyklus und weiteres.

Im Folgenden wurde der Aktuelle Stand von EUDAMED adressiert, verbunden mit dem Ratschlag, die 3 schon existierenden Module (insb. User Registration und UDI Database) bereits jetzt zu nutzen. Bei einem großen Produktportfolio werden in Unternehmen IT-Schnittstellen zur Pflege nötig werden.

Ein Thema mit neuem Gewicht aus dem Bereich Coding adressierte Herr Tolkmitt nachfolgend: die Arbeit der IMDRF Adverse Events Terminology Working Group. Hier wurde eine harmonisierte Terminologie für die Meldung unerwünschter Ereignisse, basierend auf der Meddra-Terminologie konzipiert. Die Nutzung dieser Terminologie ist im Rahmen der Meldung von Vorkommnissen notwendig.

Abschließend gab Herr Tolkmitt einen Ausblick auf den kürzlich verabschiedeten AI Act, der für Medizinprodukte mit KI folgendes vorsieht: Ein QM-System, Risikomanagement, Vigilanz und PMS, jedoch nicht nach den gleichen Vorgaben wie durch die Medical Device Regulation. Darauf müssen Hersteller dieser Produkte künftig gut achten.

Autorin

Dr. Henriette Wolf-Klein

Bereichsleiterin Pharma & Healthcare & QMB

h.wolf-klein@forum-institut.de

Künstliche Intelligenz in Drug Regulatory Affairs

17. April 2024

Am 17. April fand das Seminar "Künstliche Intelligenz in Drug Regulatory Affairs" statt. Die Referenten, Dr. Matthias Rüdiger (Head of AI, INCONSULT GmbH) und Sebastian Bergmann (Head Regulatory Operations, STADA Arzneimittel AG), gaben einen umfassenden Einblick in die Integration von künstlicher Intelligenz (KI) im pharmazeutischen Regulierungsbereich.

Dr. Matthias Rüdiger eröffnete das Seminar mit einer Einführung zu künstlicher Intelligenz (KI) und machine learning (ML). Er erläuterte grundlegende Definitionen, präsentierte Anwendungsbeispiele aus der Praxis und ging auf die Entwicklung moderner KI-Technologien ein, darunter neuronale Netzwerke und generative KI-Modelle wie ChatGPT. Er erklärte die Unterschiede zwischen überwachtem, unüberwachtem und bestärkendem ML sowie die Grundlagen des deep learning. Abschließend führte er in die Verarbeitung natürlicher Sprache (natural language processing, NLP) und large language models (LLMs) ein und gab praktische Ratschläge zum Prompt-Engineering.

Anschließend übernahm Sebastian Bergmann das Wort und thematisierte das structured content management (SCM), das eine entscheidende Rolle in Regulatory Affairs spielt und für die effektive Nutzung von KI/ML-Technologien unerlässlich ist. Er verdeutlichte die Voraussetzungen für die Implementierung von SCM in der pharmazeutischen Industrie und hob die Vorteile sowie das Potenzial hervor, unstrukturierte Dokumente in strukturierte, handlungsorientierte Daten umzuwandeln. SCM ermöglicht dynamische, variable und präzise Inhaltsorganisation und -strukturi-

erung, effektives Metadatenmanagement, robuste Versionskontrolle, strategische Wiederverwendung und Zweckänderung von Inhalten, effizientes Workflow- und Genehmigungsmanagement, nahtlose Inhaltsveröffentlichung und -lieferung sowie umfassendes Übersetzungsmanagement.

Am Nachmittag wurden die praktischen Anwendungen von KI/ML in Regulatory Affairs vertieft. Herr Bergmann präsentierte diverse Anwendungsfälle für KI/ML in diesem Bereich. In interaktiven Breakout-Sessions engagierten sich die Teilnehmenden in Ideenfindungen und Diskussionen über zukünftige KI/ML-Anwendungen in Regulatory Affairs und entwickelten zusammen mit den Referenten konkrete Ideen für die weitere Implementierung von KI/ML in Kombination mit SCM. Die vorgestellten und diskutierten Beispiele waren aus den Bereichen "Regulatorische Texte/Labeling", "Regulatorisches Datenmanagement" und "Regulatory Intelligence".

Das Seminar beleuchtete nicht nur die technischen Möglichkeiten von KI, sondern adressierte auch die aktuellen Herausforderungen und Beschränkungen dieser Technologie im regulatorischen Kontext.

Autorin

Dr. Rebekka Bitsch
Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare
r.bitsch@forum-institut.de

Klinisches Datenmanagement im Wandel

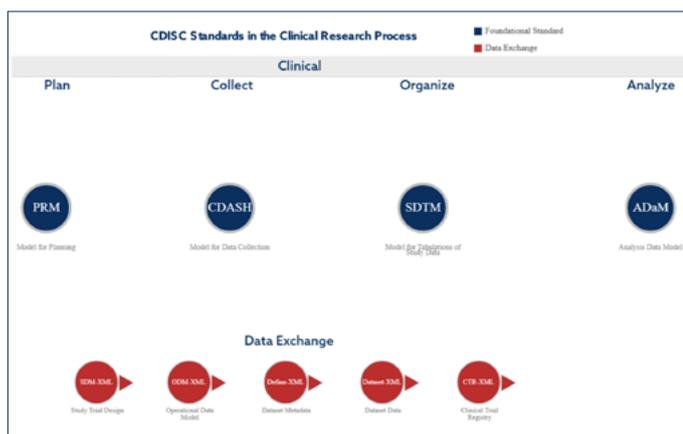
21. März 2024

Mit zunehmender Digitalisierung und der Verfügbarkeit immer größerer Datenmengen nimmt ein gutes und effizientes Datenmanagement eine immer zentralere Rolle in der klinischen Arzneimittelentwicklung ein. Thema des Seminars „Klinisches Datenmanagement im Wandel“ am 21. März 2024 waren daher grundlegende Überlegungen sowie aktuelle Trends und Veränderungen im Datenmanagement – von der Planungs-, über die Durchführungs-, bis zur Abschlussphase einer klinischen Studie.

Elisabeth Steiger, Director Clinical Data Management bei Cerner Enviza (an Oracle Company), begann den Tag mit einem kurzen Blick in die geltenden Regularien. Hier wies sie v. a. auf die geplanten Änderungen der ICH E6 (R3) hin, welche die Transparenz von Studien und Studienergebnissen, elektronische Systeme, sowie ein risikobasiertes Data Management in den Vordergrund rücken. Data Manager sollten dementsprechend auch immer früher in die Planungsphase einer klinischen Studie einbezogen werden, auch damit z. B. die Menge der erhobenen Daten auf das Notwendigste begrenzt wird. Eine zu weit ausgedehnte Datenerfassung führe sonst meist nur zu einer verschlechterten Datenqualität allgemein.

Eine Datenerhebung kann auch außerhalb von prospektiven klinischen Prüfungen erfolgen. Seien es Beobachtungsstudien oder Real World Data – jede Methode bzw. Datenquelle hat hier eigene Vor- und Nachteile. Allgemein zeichnet sich aber bei allen Datenquellen ein immer größerer Einbezug von Patient Reported Outcomes (PRO) und Electronic Clinical Outcome Assessments ab. Die Anzahl von bereits validierten Tools erleichtert hier nach und nach den Einsatz, wobei die technische Versiertheit je nach Zielgruppe eine große Rolle spielt. In diesem Kontext werden auch Dezentrale Klinische Studien künftig immer mehr Anwendung finden, welche ein robustes Data Management Setup benötigen, so Frau Steiger. Hier ging die Referentin anhand von Fallbeispielen auf Möglichkeiten zum Datenaustausch und sicheren Zugriff auf Datenbanken ein (Stichwort Server-Zertifizierung und Data Warehouses).

Zertifizierung, Standardisierung und Templates nahm im Anschluss Dr. Marco Schwarzer (Chief Interface Officer bei GCP-Service International Ltd. & Co. KG) genauer unter die Lupe. Er sprach die verschiedenen CDISC Standards an und riet allgemein zu einer frühzeitigen Standardisierung, auch wenn diese (noch) nicht gesetzlich in Europa gefordert wird.



Quelle: <https://www.cdisc.org/standards>

Im Folgenden stellte der Referent die einzelnen Schritte des Data Management Plans vor, sowie exemplarisch das Setup eines eCRF. Auch er betonte die Entwicklung hin zu mehr elektronischen Daten aus externen Quellen – neben den bereits erwähnten PRO nannte Herr Schwarzer auch EKG, durchflussmetrische oder bildgebende Geräte als Datenquellen. Dementsprechend müssen verschiedene Dateiformate in einer Datenbank integriert und anschließend lesbar gemacht werden.

Daran schloss Frau Steiger an, was die Integrierung und das Management von Metadaten angeht. Anhand des Beispiels der *OAK-Initiative* betonte sie erneut die Bedeutung von Standards, sowie den sich abzeichnenden Trend zur vermehrten Nutzung von „R“ als Alternative/Ergänzung zu SAS. Weiter ging es beim Thema Data Review: hier können wachsende Datenmengen nur durch rigoroses Risk Management, Streichen von nicht benötigten Variablen, sowie eine Datenvisualisierung weg von der Patient*inenebene besser gehandhabt werden. Auch dies verdeutlichte die Referentin anhand von Beispielen. Zur Problematik der SAE Rekonsilierung teilte Frau Steiger zuletzt noch ihre Vision einer „single source of truth“ für eCRF und PV-Datenbank zugleich – welche aber zum jetzigen Zeitpunkt aus ihrer Erfahrung noch keine Anwendung gefunden hat.

Bei einer hohen Datenkomplexität wird auch Oversight immer komplexer, da Qualität, Quantität, Zeit und Kosten parallel ausbalanciert und überprüft werden müssen. Herr Dr. Schwarzer stellte dazu verschiedene Metrics vor und ging im Folgenden auf die richtige Vorbereitung und entsprechendes Verhalten bei Audits oder Inspektionen ein.

Zu guter Letzt wurden die notwendigen Schritte nach Studienende besprochen. Hierzu gehört der Database Lock bzw. Database Freeze und der Data Management Report. Dieser sollte nach Frau Steiger nicht, wie bisher oft die Regel, ein rein in die Vergangenheitsform gesetzter Data Management Plan sein. Er sollte vielmehr auch als Chance zur Sicherstellung gesehen werden, dass die Dokumentation vollständig ist. Bezüglich der Archivierung von Patient*innendaten nannte die Referentin erneut die zunehmende Nutzung von Servern mit entsprechender Zertifizierung. Zur Frage der Datenbank-Archivierung inklusive Audit Trail, Query Information und Meta-Daten verwies sie auf das *EUCROF Archiving Position Paper*. Hierzu konnten dann auch noch einige spezifische Fragen aus dem Kreis der Teilnehmenden geklärt werden, bevor das Seminar endete.

Autorin

Dr. Verena Klüver

Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare

v.kluever@forum-institut.de

Online Pharma FORUM

„Lieferengpassmanagement“

27. Februar 2024

Am 27. Februar 2024 fand das Online Pharma FORUM zum Thema Lieferengpassmanagement mit Dr. Michael Horn als Experten statt. Zu Beginn der Sendung adressierte er die klassischen Gründe für Lieferengpässe (Kapazitätsplanung, Herstellung und Vertrieb), zu denen in jüngerer Zeit ein vierter Punkt, die Kosten, hinzugekommen sind.

Nachfolgend erläuterte er kaskadierend Lieferengpässe, Versorgungsengpässe und Versorgungsmängel nach § 79 Abs. 5 AMG sowie die Arbeit des BfArM im Lieferengpassmanagement bis zum Inkrafttreten des ALBVVGs.

Durch das ALBVVG wurde in 2023 der Aufbau eines Frühwarnsystems für Lieferengpässe beschlossen mit einem besonderen Fokus auf Kinderarzneimittel und Antibiotika. Als Anforderung für den pharmazeutischen Unternehmer ist hierdurch gemäß § 52b Abs. 3f erwachsen, Wirkstoffherstellermeldungen inklusive Chargenangabe und PZN zu tätigen. Dies gilt für zum Beispiel Fertigarzneimittel, die hinsichtlich ihrer Versorgungslage vom BfArM besonderes engmaschig beobachtet werden.

Unter anderem gibt es aus dem ALBVVG verschiedene Arbeitspakete, die auch Arzneimittelpreisstrukturen betreffen: Der § 35 Abs. 5a und b SGBV zielt durch mögliche Preiserhöhungen auf eine Adhoc-Wirkung ab, damit versorgungskritische Arzneimittel im Markt bleiben. Der § 130a Abs. 8b SGBV soll hingegen langfristig die Attraktivität der EU-Produktion stärken und damit die Versorgungssicherheit verbessern. Voraussetzung ist, dass hierfür die identifizierten Wirkstoffe auf der Liste der versorgungskritischen Wirkstoffliste nach § 52b Abs. 3c AMG stehen. In diesen Fällen ist bei Rabattvertragsausschreibungen die Produktion im europäischen Wirtschaftsraum zu berücksichtigen.

Autorin

Dr. Henriette Wolf-Klein
Bereichsleiterin Pharma & Healthcare & QMB
h.wolf-klein@forum-institut.de

Online Medizinprodukte FORUM

„Werbung & Marketing für Medizinprodukte“

22. Februar 2024

Am 22. Februar 2024 stand das Thema „Werbung & Marketing für Medizinprodukte“ im Fokus des Online Medizinprodukte FORUMs. Besonders adressiert wurde hier durch Rechtsanwältin Dr. Kirsten Plaßmann (PlassmannLEGAL) Artikel 7 MDR mit erstmalig europaweit einheitlichen Regelungen zum Irreführungsverbot. Dies hat zu Anpassungen von § 3 HWG geführt. Hier sind Medizinprodukte aus dem Anwendungsbereich herausgenommen worden, Verfahren und Behandlungen sind dagegen noch Gegenstand des § 3 HWG. Einzelne Gerichtsentscheidungen zu Artikel 7 Buchst. a) MDR sind bereits in Deutschland ergangen.

Für Nachweise zu Wirkaussagen wird nach den bislang vorliegenden Entscheidungen grundsätzlich weiterhin der sog. Goldstandard (randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie) gefordert. Fachlich umstrittene Aussagen müssen als solche in der Werbung deutlich kenntlich gemacht werden.

Die Regelung des Artikels 7 Buchst. c) MDR gibt vor, den Patienten über zu erwartende Risiken, die mit der Verwendung des Produkts gemäß seiner Zweckbestimmung verbunden sind, zu informieren. Bislang ist dies in vergleichbarer Form nur über das UWG adressiert. Wie über die GBA hierüber informiert werden kann, ist noch nicht abschließend geklärt. In der Praxis sind daher derzeit unterschiedliche Ansätze zu beobachten, z. B. Zugang zur GBA über QR-Codes oder downloadbare PDF-Dokumente.

Autorin

Dr. Henriette Wolf-Klein

Bereichsleiterin Pharma & Healthcare & QMB

h.wolf-klein@forum-institut.de

Online seminar „Regulatory Lifecycle Management“

February 22, 2024

Our comprehensive online seminar on maintenance and sustainment of human medicinal product approvals offered a deep dive into all aspects of maintenance activities throughout the product lifecycle. This one-day event was designed to provide participants with thorough training on important regulatory responsibilities encompassing dossier updates, variations, pharmacovigilance (PV) activities, and labelling maintenance duties.

Dr. William Shang from Kenvue, Part of the Johnson & Johnson Family of Companies, commenced the seminar with a detailed overview of lifecycle management, focusing on crucial elements such as time and deadline management, internal company interactions, and coordination, alongside change control and planning strategies. The morning session continued with Ingrid Prieschl (hier fehlt ihre Firma) discussing the variations system and procedures, enlightening attendees on Type IA/B and Type II variations and notifications under Article 61(3). She explained the variation classification with practical examples and showed how grouping and work-sharing can save time and efforts.

Next, Siniša Belina from MAIN5 GmbH & Co. KGaA led an engaging session on electronic lifecycle management, covering essential topics like eCTD, eAF, European portals (CESP, PLM), as well as updates on SPOR and IDMP.

Dr. Shang returned to delve into safety-related obligations, highlighting the management of labelling and product information changes, as well as the implementation of PRAC decisions. He also covered regulatory product activities in the lifecycle, including the roll-out of approvals in other markets and product reclassification issues (RX, OTC).

The day concluded with Ingrid Prieschl exploring other post-approval activities such as renewals, referrals, and various procedures post-approval, including Articles 45 and 46 of the Paediatric Regulation, transfer of marketing authorisation, and post-authorisation measures. The seminar ended with a session for final questions and a lively discussion.

Author

Dr Rebekka Bitsch
Conference Pharma & Healthcare
r.bitsch@forum-institut.de

Online-Seminar

„Labelling Management und Artwork“

6. und 7. Februar 2024

Am 6. und 7. Februar fand unser kompaktes Grundlagen-Seminar zu Packungsbeilage, Artwork und Qualitätskontrolle statt. In diesem Seminar wurde den Teilnehmenden profundes Know-how entlang der Labelling-Prozesskette von der Erstellung der Packungsbeilage über das Artwork und die Verpackung bis hin zu GMP-relevanten Aspekten vermittelt.

Am ersten Tag startete Herr Dr. Jörg Fuchs von PAINT-Consult® mit den Themen SmPC, Packungsbeilage und Verpackung. Dr. Fuchs erläuterte wie man von einer SmPC zu einer patientenfreundlichen Packungsbeilage kommt und welche Guidelines dabei zu beachten sind. Im Detail ging er auf die QRD-Templates und die Readability-Guideline ein. Viele Praktische Beispiele und wissenschaftliche Daten zum Thema Packungsbeilage rundeten den ersten Teil ab. Danach ging Dr. Fuchs auf die SmPC-Inhalte, die für die Verpackung relevant sind, ein. Er erläuterte die Kennzeichnungs-Richtlinien sowie die Blue-Box-Guideline und die Braille-Vorgaben.

Am zweiten Tag übernahmen die Referierenden Dr. Claudia-Carolin Keil von der Biotest AG und Andreas Brunner von der Packpool swiss GmbH. Dr Keil startete mit Ihren Ausführungen zur Erstellung von Druckvorlagen für Packungsbeilagen und Packmittel

und deren Freigabeprozess sowie der Rolle des Informationsbeauftragten nach §74a Arzneimittelgesetz. Später beleuchtete sie die Pflege der XEVMPD-Datenbank sowie die Themen IDMP und SPOR. Herr Brunner ging auf die GMP-gerechte Dokumentation beim Labelling und die Qualitätskontrolle entlang der Prozesskette ein. Frau Dr. Keil erklärte dann was bei GMP- und GVP-Inspektionen zu beachten ist.

Praktische Übungen zu den Themen „Druckvorlage erstellen“ und „Audits und Inspektionen vorbereiten“ rundeten den zweiten Tag ab. Ein Seminarteilnehmer beschrieb das Seminar rückblickend folgendermaßen: „Angenehme Redner, die souverän vorgetragen haben, so dass man gut folgen konnte. Inhaltlich sehr praxisnah. Kann ich sehr empfehlen.“.

Author

Dr. Rebekka Bitsch
Konferenzmanagerin Pharma & Healthcare
r.bitsch@forum-institut.de

