

Möglichkeiten des Outsourcing im Bereich MedWiss, Qualitätsbeanstandungen, Pharmakovigilanz und Zulassung

Dr. Irmgard Buchkremer-Ratzmann und Dr. Markus Dehnhardt

Kohne Pharma GmbH, Haan

Das Thema Outsourcing steht schon seit einigen Jahren im Focus verschiedener Veröffentlichungen der Fachpresse. War es noch vor kurzem üblich, dass pharmazeutische Unternehmer, die in Deutschland Arzneimittel vertreiben wollten, eine deutsche Niederlassung gründeten, wird aktuell vermehrt von der Möglichkeit Gebrauch gemacht, ohne deutsche Niederlassung direkt von EU-Ausland den deutschen Markt mitzuversorgen. In dem folgenden Beitrag wird gezeigt, dass es sinnvoll ist, Arbeiten im Bereich MedWiss, Qualitätsbeanstandungen, Pharmakovigilanz und Zulassung an einen sog. „local contact point“ zu übergeben.

Einleitung

Immer häufiger möchten pharmazeutische Unternehmer, die keine Niederlassung – oder nur Vertriebsstrukturen – in Deutschland haben, direkt einen der größten europäischen Märkte mitversorgen. Die Attraktivität des deutschen Marktes wird auch durch die Ausschreibung von Rabattverträgen der gesetzlichen Krankenversicherungen weiter steigen. Dadurch, dass die Ausschreibungen nunmehr europaweit erfolgen müssen, werden nicht-deutsche pharmazeutische Unternehmer auf den deutschen Markt zusätzlich aufmerksam gemacht.

Eine Voraussetzung zum Vertrieb von Arzneimitteln in der Europäischen Union ist, dass ein pharmazeutisches Unternehmen seinen Sitz in einem Mitgliedstaat oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum (EEA) hat. In § 9 (2) impliziert das AMG, dass ein örtlicher Vertreter vom pharmazeuti-

schen Unternehmer benannt werden kann.

Während Marketing und Vertrieb als Kernkompetenzen meist in den Händen des pharmazeutischen Unternehmers verbleiben, so wird doch häufig die Möglichkeit des Outsourcings in den Bereichen Pharmakovigilanz, Qualitätssicherung und Zulassung gesucht. Meist treibt die Unternehmen ein Kostenmotiv an (Fixkostenreduktion, Reaktion auf Belastungsspitzen, flexibles Reagieren auf geänderte regulatorische und oder marktstrategische Anforderungen).

Besonders für nicht in Deutschland ansässige Unternehmer kann es wichtig sein, einen deutschen Ansprechpartner zu haben. Dieser deutsche Ansprechpartner soll im Folgenden als „local contact point“ bezeichnet werden.

Neben den sprachlichen Aspekten sind als Gründe zu nennen, dass die zu bewältigenden regulatorischen Verfahren und Prozesse auf-

wendiger werden und häufigen Änderungen unterliegen, auf die man flexibel reagieren möchte. Neben dem Abfangen von Belastungsspitzen gewinnen pharmazeutische Unternehmen zudem durch Outsourcing an Flexibilität, da sie nicht dauerhaft qualifiziertes Personal bereithalten müssen. Daneben sind auch Outsourcing-Modelle denkbar, die das Ziel haben, den Arbeitsprozess während einer initialen Phase auszulagern, bevor dieser im eigenen Unternehmen vorhanden ist. Dieser Situation begegnet man im Pharmakovigilanz-Bereich recht häufig, vor allem bei kleineren Firmen der Generika-Branche oder Parallelimporteuren. Nach Etablierung in der initialen Phase können dann schrittweise einzelne Prozesse wieder in das Unternehmen integriert werden.

Als geeignete Partner der pharmazeutischen Unternehmer bieten Consultants derartige Dienstleistungen an. Im Folgenden soll betrachtet werden, welche Bedingungen einen Prozess Outsourcing-gerecht erscheinen lassen, welche Erfahrungen in der Branche bislang gemacht wurden und was prinzipiell ausgelagert werden kann. In diesem Beitrag soll darüber hinaus kurz beleuchtet werden, wie die vertraglichen Regelungen zwischen örtlichen Vertretern und pharmazeutischen Unternehmen gestaltet sein müssen.

MedWiss – Kontakt zu Verwendern

Der Erfolg eines pharmazeutischen Unternehmers im Markt hängt neben der Qualität der Produkte und des Vertriebs nicht unwesentlich davon ab, wie gut und angemessen mit Anfragen, Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Produktbeanstandungen von Ärzten, Apothekern, Patienten und anderen Marktbeteiligten umgegangen wird.

Erreichbarkeit

Als erstes ist dabei die Erreichbarkeit des pharmazeutischen Unternehmers über Telefon, Fax, E-Mail und Post als Ausdruck der Kundennähe zu nennen. Eine inländische Adresse, die einen deutschsprachigen Kontakt garantiert, ist vertrauensbildend. Viele Anfragen würden vermutlich unterbleiben, wenn der Patient, Apotheker oder Arzt z. B. ei-

nen Anruf bei einem spanischen Unternehmen, sei es aus sprachlichen oder anderen Gründen, scheut. Im Sinne der Arzneimittelsicherheit ist es jedoch wichtig, dass Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zeitnah, sachlich richtig und die Minimalkriterien erfüllend eingehen und vom pharmazeutischen Unternehmer bearbeitet werden. Solche Hinweise können die Beurteilung der Anwendungssicherheit von Arzneimitteln unterstützen. Erfahrungsgemäß richten sich viele Anfragen auf die Dosierung und den richtigen Gebrauch des Arzneimittels, die telefonisch ohne großen Aufwand von einem deutschsprachigen Ansprechpartner beantwortet werden könnten. Hierzu ist es unter Umständen sinnvoll, das Spektrum an Fragen ein Produkt betreffend mit dem pharmazeutischen Unternehmer durch einen Frage-Antwort-Katalog zu definieren. Der Aufwand einer z. B. schrift-

lichen Anfrage und der Beantwortung in der hausinternen MedWiss-Abteilung des pharmazeutischen Unternehmers wäre sicherlich deutlich größer. Nachfragen zum Vertrieb (Lieferfähigkeit, Packungsgrößen, Zuzahlung etc.), die in der Praxis ebenfalls eine große Rolle spielen, sind in der Regel relativ schnell zu beantworten. Auch wenn diese Fragen keine Meldungen an die Überwachungsbehörden notwendig machen, ist eine zügige, sachgerechte Beantwortung für die Kundenpflege unablässig.

Zügige Bewertung

Ferner ist es insbesondere bei kritischen Qualitätsbeanstandungen wichtig, schnell und komplikationslos die Beanstandung aufzunehmen, den Sachverhalt zu verifizieren, die QPPV (qualified person for pharmacovigilance) einzubeziehen und das weitere Vorgehen klar zu beschreiben, um ggf. Notfallmaßnahmen einzuleiten. Mögliche pharmazeutische Mängel sind z. B. fehlende Angaben von Chargenbezeichnung oder Haltbarkeitsdatum, Mängel in Gebrauchsinformation und Kennzeichnung. All diese Mängel sind im direkten Kontakt ohne Sprachhindernisse besser darstellbar. Vor allem bei Qualitätsmängeln kann der local contact point neben den Arzneimittelkommissionen der Heilberufe auch die zuständige Überwachungsbehörde rasch informieren.

Ein funktionierendes Beschwerde-Management bindet den Kunden – sei es (Krankenhaus-) Apotheker, Arzt oder Patient – an das Produkt.

Eine Reihe von Anfragen kann vom local contact point beantwortet werden, so dass einerseits die Med/Wiss-Abteilung im Unternehmen oder die QPPV entlastet werden und der local contact point gleichzeitig eine Filterfunktion erfüllt. Dies ist umso wichtiger, wenn neue Märkte bedient werden müssen. Nicht selten steht die MedWiss-Abteilung dann unter großen Druck. Eine Entlastung bedeutet, dass das Personal im pharmazeutischen Unternehmen sich dann besser auf Ihre Aufgaben der Informationsaufbereitung für bestimmte Zielgruppen z.B. für eine Markteinführung konzentrieren kann.



Dr. Irgard Buchkremer-Ratzmann

Nach dem Studium der Pharmazie an der Universität Düsseldorf und Promotion und Tätigkeit im Bereich Schlaganfallforschung Einstieg in die Arzneimittelzulassung. Berufsbegleitender Studiengang zum Master of Drug Regulatory Affairs an der Universität Bonn. Seit 8 Jahren bei dem Consulting Unternehmen Kohne Pharma GmbH. Hier ist sie Projektleiterin für europäische meist generischer Zulassungsverfahren und für Outsourcing – Projekte ausländischer Zulassungsinhaber. Für diese betreut sie zahlreiche Zulassungen und übernimmt Aufgaben im MedWiss-Bereich.



Dr. Markus Dehnhardt

Studium der Biologie an der Universität Konstanz und Promotion im Bereich Neurotoxikologie in Düsseldorf. Anschließend Forschungstätigkeit in der Onkologie am Forschungszentrum Jülich. In Ausbildung zum Fachtoxikologen DGPT. Seit 2006 in mittelständischen Unternehmen, zunächst in der klinischen Prüfung, seit 01/2008 betreut er alle Pharmakovigilanz-Projekte bei Kohne Pharma GmbH und übernimmt Aufgaben im MedWiss-Bereich.

Voraussetzungen und Bedingungen

Welche Voraussetzungen müssen bei Consultants gegeben sein, um die Aufgaben als örtlicher Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers im Bereich MedWiss wahrnehmen zu können?

Am Anfang steht wie immer ein klarer Verantwortungsabgrenzungsvertrag zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem Consultant, in dem eindeutig geregelt ist, wer für was verantwortlich ist. Neben den einzelnen Aufgaben muss unbedingt geregelt werden, in welchen Abständen der pharmazeutische Unternehmer informiert wird. Bei Meldungen nach § 63b AMG und bei Qualitätsbeanstandungen sollte der pharmazeutische Unternehmer umgehend innerhalb eines Arbeitstages alle Einzelheiten, die er für die Beurteilung der Sachlage benötigt, erfahren. Wenn die Funktion des QPPV/Stufenplanbeauftragten (siehe unten) beim pharmazeutischen Unternehmer verbleibt, werden die nachfolgenden Entscheidungen dort getroffen. Bei Qualitätsbeanstandungen übernimmt die Qualitätssicherungsabteilung des pharmazeutischen Unternehmers die Überprüfung. Gegebenenfalls ist eine schnelle Benachrichtigung der Arzneimittelkommissionen und der zuständigen Überwachungsbehörde durch den local contact point notwendig. Übersetzung und Kommunikation der Ergebnisse kann dann wieder über den Consultant erfolgen. Bei anderen medizinischen Anfragen können die gesammelten Anfragen z. B. einmal wöchentlich übermittelt werden. Für alle Meldungen/Anfragen sollte ein Frage-Antwort-Logbuch geführt werden. Die beim Consultant mit den Aufgaben betrauten Mitarbeiter müssen regelmäßig geschult werden. Gegenstand dieser Schulung müssen sein:

- die pharmazeutischen Eigenschaften der betreuten Arzneimittel,
- Inhalt und Historie der Fach- und Gebrauchsinformation
- der Zulassungsstatus der Präparate, und
- der gemäß SOPs geregelte Arbeitsablauf.

Damit tatsächlich alle Anfragen und Meldungen auch den local contact point des pharmazeutischen Unternehmers erreichen, sollte zumindest der inländische Telefonkontakt in der Gebrauchsinformation und in medizinischen Kompendien (Rote Liste/Gelbe Liste) angegeben werden. Für Anfragen aus Apotheken empfiehlt es sich, die Kontaktdaten bei der IFA/Lauertaxe zu hinterlegen.

Für Arzneimittel, die über die EMEA zugelassen wurden und nur einen Zulassungsinhaber in der EU haben, ist das Konzept des örtlichen Vertreters (local representative) explizit in Verordnung 726/2004 formuliert worden. In der Gebrauchsinformation und in der sog. „Blue box“ auf der Faltschachtel kann der örtliche Vertreter genannt werden. Wenn es einen solchen gibt, muss für jeden einzelnen Mitgliedstaat ein Vertreter genannt werden. Ein Vertreter kann auch mehrere Länder bedienen. Die Aufgaben eines örtlichen Vertreters entsprechen den oben beschriebenen Kontakten zu Patienten, Ärzten, Apothekern und anderen Marktbeteiligten.

Ein gutes Indiz für die Erreichbarkeit des örtlichen Vertreters, ist die Anzahl der Meldungen im Vergleich zur Marktbedeutung der betreuten Produkte.

Pharmakovigilanz – Kontakt zum Markt

Die Aufgaben, die ein pharmazeutischer Unternehmer, der Arzneimittel in den Markt bringt, zu erfüllen hat, haben im Bereich der Pharmakovigilanz ständig zugenommen. Nach der Regulierung und weitgehenden Harmonisierung der Verfahren vor der Zulassung eines Arzneimittels, fokussieren die europäischen Gesetzgeber zunehmend auf den Bereich der Pharmakovigilanz (Eudravigilance Guideline Vol. 9a, Richtlinie 2001/83/EU as amended, AMG § 63b, 5. Bekanntmachung des BfArM). Dies kam zum Ausdruck in der vollständigen Überarbeitung der Verordnung 2309/93. Das Nachfolge-Gesetz, die Verordnung 726/2004, enthält nun deutlich umfangreichere Angaben zu Pharmakovigilanzverfahren.

Folgende Teilbereiche sind grundsätzlich für Outsourcing geeignet:

- Literaturrecherche
- Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen an die zuständigen Behörden
- PSUR-Erstellung
- QPPV/Stufenplanbeauftragter
- Gesamtes Pharmakovigilanzsystem

Literaturrecherche

Mit der vollständigen Umsetzung der in der Richtlinie 2001/83/EC niedergelegten Anforderungen im Bereich der Arzneimittelsicherheit in die nationalen Bestimmungen ist es erforderlich, dass der Zulassungsinhaber stoffbezogen die internationale Fachliteratur nach Berichten über Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sowie sonstigen wichtigen Informationen über seine Arzneimittel sichtet. Während eine wöchentliche Recherche für neue Substanzen erwartet wird, die es gestattet, die Bedingungen des ‚expedit reportings‘ einzuhalten (Vol. 9A), reicht für generische Wirkstoffe in Deutschland eine vierteljährliche Recherche in relevanten Literaturdatenbanken (5. Bekanntmachung BfArM). In Deutschland bieten z. B. die Verbände der pharmazeutischen Industrie (BPI und BAH) stoffbezogene Literaturrecherchen als Service an. Grundsätzlich können diese Recherchen aber über das Internet von jedem Ort der Welt aus durchgeführt werden.

Wozu ist es dann sinnvoll, einen local contact point mit Literaturrecherchen (des lokalen Marktes) zu beauftragen?

Wissenschaftliche Fachjournale, deren Verlage mittlerweile eine sehr restriktive Veröffentlichungspolitik verfolgen und in der Regel für jeden möglicherweise relevanten Artikel zwischen 10 und 50 US-\$ verlangen, würde dies für den pharmazeutischen Unternehmer eine immense Mehrkostenbelastung bedeuten. Somit sind die meisten wissenschaftlichen Artikel nur über die Universitäten verfügbar – oder nur einem kleinen Teil des medizinischen Fachpersonals zugänglich. Selbstverständlich gibt es aber darüberhinaus meinungsbildende Veröffentlichungen, die zu beobachten lohnenswert sein kann. Dies können

länderspezifische Fachjournale, wie etwa die deutsche Ärztezeitung oder die Deutsche Apothekerzeitung sein, die eine hohe Akzeptanz in der deutschen Ärzte- bzw. Apothekerschaft genießen, und Trends und Gebrauch von Arzneimitteln diskutiert. Dies zu verfolgen, ist aus dem Ausland ohne Kenntnis der deutschen Sprache ungleich schwieriger.

Daneben stellt das BfArM auf seiner Internetseite seit dem 10. August 2008 eine Plattform bereit, über die beim BfArM eingegangene Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen als xml-File zur Integration in die eigene Datenbank, als pdf- oder als CIOMS-HTML-File heruntergeladen werden können. Da die entsprechenden Dokumente schon nach 4 Wochen wieder entfernt werden, muss der mit Literaturrecherche beauftragte Dienstleister mindestens alle 2 Wochen diese Datenbank sichten. Die Durchführung der weltweiten Literaturrecherche in örtlichen Fachjournalen oder der Tagespresse sollte ebenfalls Gegenstand der vertraglichen Regelungen sein, örtliche Journale sind hierbei ggf. zu definieren.

Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen an die zuständigen Behörden

Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen, sei es dass sie über das MedWiss-System oder über Literaturrecherche zur Kenntnis gelangen, müssen zunächst bewertet werden. PSUR-relevante Fälle werden gesammelt (z. B. in der PheDa Datenbank¹⁾), Verdachtsfälle (potential cases) werden an den Stufenplanbeauftragten/QPPV weitergeleitet. Die QPPV, sei sie beim Pharmazeutischen Unternehmer oder beim local contact point angesiedelt (siehe unten) entscheidet, ob der Verdachtsfall an die zuständigen Behörden gemeldet wird. Ist diese beim pharmazeutischen Unternehmer angesiedelt, nimmt ein zu bestimmender qualifizierter Vertreter des local

¹⁾ PheDa, eine firmenübergreifende E2B-konforme Datenbank zur elektronischen Nebenwirkungsmeldung an alle regulatorischen Behörden innerhalb Europas (www.bpi-service.de/pharmakovigilanz/e2b.aspx)

contact point Kontakt zur QPPV auf, kommuniziert den Fall und klärt den Meldebedarf nach Einschätzung der QPPV bis zur Freigabe der Meldung durch die QPPV. Nach Meldungen des Falles ist es sinnvoll, dass bei Rückfragen und weiterem Klärungsbedarf von Seiten der Behörden ein örtlicher Ansprechpartner vorhanden ist.

PSUR-Erstellung

Im Periodic Safety Update Report (PSUR) wird für ein genanntes Arzneimittel und dessen Wirkstoffe über einen klar definierten Zeitraum eine umfassende Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnis und der weltweiten Sicherheitserfahrung mit diesem Wirkstoff angestrebt. Die Fristen zur PSUR-Vorlage sind gesetzlich geregelt. Der Zeitraum, für den ein PSUR vorgelegt werden muss, wurde in allen Fällen durch eine Gesetzesänderung von 5 Jahren auf zwischen 6 Monate und 3 Jahre verkürzt. Da somit die PSUR-Vorlagefrist von der Zulassungsverlängerung des Arzneimittels abgekoppelt ist, aber mit der Zulassungsverlängerung auch ein PSUR einzureichen ist, ist die Arbeitsbelastung zur Erstellung und Beurteilung solcher Berichte auf Seiten des Zulassungsinhabers und der Behörden gewachsen. Daher haben Behörden und pharmazeutische Unternehmer Interesse daran, PSURS an einem gemeinsamen Verlängerungsdatum, (EU harmonised birthdates) einzureichen. Welche Behörde die Referenzfunktion (P-RMS) übernimmt, ist der 2 mal pro Jahr aktualisierten Website der Heads of Medicine Agencies zu entnehmen. Desweiteren besteht die Möglichkeit, gepoolte PSURS einzureichen, d. h. mehrere Zulassungsinhaber lassen einen gemeinsamen PSUR erstellen, die Arzneimittel-spezifischen Informationen werden dann später hinzugefügt. Der PSUR wird in englischer Sprache verfasst. Die PSUR-Erstellung, deren Fokus auf der zusammenfassenden Analyse und Auswertung des Nutzen-Risikoprofiles liegt, ist ein klassisches Beispiel projektbezogenen Outsourcings und ist zunächst einmal unabhängig von dem Standort des Dienstleisters. Hinzu kommt ab 26. Dezember 2008 eine

geforderte ständige Analyse zur Signaldetektion (EMEA/ /2006, Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system). Doch wie bei der Literaturrecherche gibt es landesspezifische Aspekte, die ein local contact point besser beurteilen kann, als ein ausländischer pharmazeutischer Unternehmer, der in Deutschland Arzneimittel vertreibt. Dies gilt insbesondere, wenn die fraglichen Arzneimittel durch nationale Verfahren zugelassen wurden.

Übernimmt der Consultant auch Aufgaben im Bereich MedWiss, Literaturrecherche oder Meldewesen, kann dieser die Arzneimittel-spezifischen Informationen in den PSUR integrieren. Obliegt die PSUR – Erstellung dem Dienstleister, so ist hinsichtlich der Freigabe vor der Einreichung der Stufenplanbeauftragte/die QPPV einzubeziehen.

Stufenplanbeauftragter/QPPV

Die Position eines Stufenplanbeauftragten nach § 63 a AMG diene als Modell für die „qualified person for pharmacovigilance (QPPV)“. Allerdings sind die Anforderungen an die Qualifikation bei dem Stufenplanbeauftragten höher. Anders als die QPPV ist der Stufenplanbeauftragte persönlich verantwortlich und haftbar und für Qualitätsbeanstandungen zuständig. Von den Aufgaben des Stufenplanbeauftragten/QPPV sind einige leichter von einem local contact point zu erfüllen:

- Erfüllung aller aus den bekannt gewordenen Meldungen der Arzneimittelrisiken bestehenden Anzeigepflichten nach § 63 b und § 29, Abs. 1, 1a-1d AMG sowie Artikel 103, 104, 105, 106 der Richtlinie 2001/83 EG an die zuständige Behörde (s. 4. Bekanntmachung zur Anzeigepflicht nach § 63 b Abs. 1 bis 8 AMG);
- Anzeige aller schwerwiegenden Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen vor Zulassung (s. 5. Bekanntmachung zur Anzeigepflicht nach § 63 b Abs. 1 bis 8 AMG);
- Koordinierung der notwendigen Maßnahmen und Kontrolle ihrer Durchführung;
- Erfüllung der Mitteilungspflichten gegenüber der zuständigen Behörde über jeden Mangel, der möglicherweise zu einem Rückruf

oder zu einer ungewöhnlichen Einschränkung des Vertriebs führt, bei Export zusätzlich, in welche Staaten das Arzneimittel ausgeführt wurde;

- Erteilung von Auskünften an die Behörde im Rahmen der Duldungs- und Mitwirkungspflicht nach § 66 AMG, soweit sie den Bereich Arzneimittelsicherheit betreffen.

Dies gilt insbesondere für nationale Zulassungen, bei denen Risikoverfahren meist dem Stufenplanverfahren folgen. Bei Gruppen- oder Stoffklassenüberwachungsverfahren werden allerdings jetzt schon vermehrt Referrals von der Europäischen Kommission initiiert. Immer ist es hilfreich, wenn mit den deutschen Überwachungsbehörden eine fachliche Diskussion auf Deutsch erfolgen kann. Gerade in Pharmakovigilanz-Verfahren in denen Ärzte z. B. über Rote-Hand-Briefe informiert werden, ist ein deutscher Ansprechpartner zur Wiederherstellung des Vertrauens ungemein wichtig. Aufgrund der föderalen Struktur der Bundesrepublik Deutschland gibt es eine Vielzahl von zuständigen Behörden, wenn es zu einem Stufenplanverfahren kommt. In den 16 Bundesländern sind 25 mittlere Landesbehörden zu informieren. Das System von außen zu überblicken ist sehr schwierig.

Entschließt sich ein Unternehmen für ein Arzneimittel, das über ein europäisches Verfahren zugelassen wurde, einen lokalen QPPV zu benennen, so muss sichergestellt sein, dass alle Information an alle beteiligten Personen (einschließlich Vertreter) weitergegeben werden. Dazu muss eine Stelle geschaffen werden, an der alle Informationen zusammenfließen. Alle Schnittstellen sollen definiert, alle Abläufe sollen sowohl in das SOP-System des Dienstleisters als auch in das des pharmazeutischen Unternehmers integrierbar sein und den Anforderungen der Good Pharmacovigilance Practice entsprechen. Wie immer gilt, dass eine klare Verantwortungsabgrenzung unabdingbar ist. Es ist auch denkbar dass es für Arzneimittel, die über ein europäisches Verfahren zugelassen worden, eine QPPV für ganz Europa und mehrere regionale stellvertretende Stufen-

planbeauftragte gibt, die so die Nähe zu den Behörden und dem Markt garantieren. Dies kann insbesondere bei kritisch einzuschätzenden (neuen, molekularbiologischen, biotechnologischen) Stoffen von Interesse sein.

Sind MedWiss-Aufgaben beim Dienstleister angesiedelt, die QPPV jedoch beim Unternehmen, so richtet der Dienstleister über einen Anrufbeantworter mit der Notruf-Telefonnummer der QPPV ein. Ist die Position des Stufenplanbeauftragten beim Dienstleister, so muss dieser entsprechende Vorkehrungen treffen um rund um die Uhr erreichbar zu sein.

Pharmakovigilanzsystem

Seitdem ein Pharmakovigilanzsystem schon bei der Einreichung von Zulassungsanträgen von den europäischen Behörden gefordert wird, steigt bei spezialisierten Dienstleistern die Nachfrage nach der Erstellung einer solchen Systembeschreibung. Die Kenntnisse der nationalen regulatorischen Gegebenheiten sind hilfreich um das zu etablierende System möglichst funktionsfähig zu machen. In der Anfangsphase sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- SOP Erstellung
- Aktualisierung der Europäischen Nebenwirkungs-Datenbank
- Sammlung und Sichtung von sicherheitsrelevanten Informationen
- Meldungen von Verdachtsfällen und PSUR-Erstellung und -Einreichung

Für bestehende Zulassungen regelt das Pharmakovigilanzsystem neben den gerade gelisteten Punkten zusätzlich die Beteiligung am Qualitätssicherungssystem, die ständige Evaluierung und Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels, die Prozesse bei der Rücknahme/Widerruf/Erlöschen von Zulassungen, die Koordination und Überwachung der Interaktion mit den Behörden und aller Aktionen, die sich aus einem Risk Management Plan ergeben können.

Zulassung – Kontakt zu Behörden

Pharmazeutische Unternehmer, die Arzneimittel in Deutschland in Ver-

kehr bringen möchten, benötigen eine Zulassung. Für den größten Teil der Arzneimittel sind dies deutsche Zulassungen, die aus nationalen Zulassungsverfahren, Nachzulassungsverfahren, aus mutual recognition – oder dezentralen Verfahren resultieren. Der Anteil der Arzneimittel, die über die EMEA in der ganzen EU und in den Ländern des Europäischen Wirtschaftsraums zugelassen wurden ist dazu vergleichsweise gering, wenn auch jährlich ansteigend.

Zulassungspflege

Alle Zulassungen bedürfen der Zulassungspflege; d. h. die Zulassung muss durch Änderungsanzeigen/Variations und Verlängerungsverfahren ständig an den Stand des Wissens angepasst werden. Viele dieser Zulassungen, insbesondere die Nachzulassungsprodukte, haben eine lebhaftere Geschichte hinter sich, die Zulassungsinhaber mit nur geringen Kenntnissen des deutschen Arzneimittelmarktes und des Arzneimittelgesetzes nur schwer nachvollziehen können. Daher ist es für diese Produkte sicherlich sinnvoll einen deutschen Ansprechpartner zu nennen, an den sich die Bundesoberbehörden BfArM und PEI und die Überwachungsbehörden wenden können. Ob und inwiefern, dieser Ansprechpartner als Bevollmächtigter des Zulassungsinhabers fungiert, ist der Vertragsgestaltung zwischen pharmazeutischen Unternehmer und dem Consultant überlassen. Da das BfArM seit einiger Zeit auch dazu übergeht, kleinere Nachforderungen und Fragen „auf dem kleinen Dienstweg“ zu klären, können durch einen örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers einige Verfahren sicherlich beschleunigt werden.

Im eingeschränkten Maße kann es unter Umständen auch für zentral zugelassene Arzneimittel, für die das BfArM/PEI als Rapporteur oder Co-Rapporteur fungiert, sinnvoll sein, einen Ansprechpartner in Deutschland zu haben.

Wie immer gilt, dass der Zulassungsinhaber über alle Verfahren vollständig informiert wird und Zugang zu allen Zulassungsdokumenten haben muss. Dies kann durch Versand von Kopien (Papier oder

elektronisch) per Post geschehen oder durch die gemeinsame Nutzung von Dokumentenmanagementsystemen mit externem Zugriff. Wenn der Consultant mit der Betreuung des Qualitätsdossiers beauftragt ist, kann auch ein direkter Kontakt zu den Herstellern der Arzneimittel sinnvoll sein.

Medical Information

Eine der zeitaufwendigsten Arbeiten im Bereich der Zulassungspflege ist die ständige Anpassung der Texte der Fach- und Gebrauchsinformationen an den Stand des Wissens und an die aktuellen Anforderungen des Arzneimittelgesetzes. Die Änderungen können auf Anforderungen des BfArMs, des PEIs bzw. des Arzneimittelgesetzes basieren oder vom pharmazeutischen Unternehmer aus den Bereichen Pharmakovigilanz, Medizin und Qualität ausgehen. Mögliche Änderungen können sowohl pharmazeutische als auch medizinische Angaben betreffen. Sinnvoll ist es, die Änderungen der Produktinformationen durch einen Muttersprachler vornehmen zu lassen, die Kontrolle obliegt nach AMG dem Informationsbeauftragten des Unternehmens. Consultants mit entsprechend qualifiziertem Personal können diese Aufgaben übernehmen. Dazu gehört auch die Erstellung der medizinischen Kurzinformation, die Präparateinträge in medizinischen Kompendien wie der Roten und Gelben Liste, die Belieferung des Fachinfoservice und gegebenenfalls auch die Überprüfung der Werbung auf Zulassungskonformität. Auch die Druckfahnen für Gebrauchsinformation und Verpackung müssen vom Informationsbeauftragten auf Zulassungskonformität geprüft werden. Dazu muss der Consultant in die unternehmenseigenen Packmittelläufe involviert werden. Klare Absprachen, über die Packmittelfreigabe sind notwendig. Der örtliche Vertreter ist in den Freigabemodus zu integrieren.

Non-eCTD electronic submission

Auch wenn der Weg auf ein einheitliches Format eines elektronischen Zulassungsdossiers in Europa durch das eCTD geschaffen wurde, sind doch zumindest für eine Übergangs-

zeit, die unserer Ansicht nach mindestens 5 Jahre dauern wird, verschiedene nationale Anforderungen an elektronische Einreichungen zu beachten (NEES – non-eCTD electronic submission). Für Deutschland sind gemäß elektronischer Einreichverordnung mindestens die Texte der Fach- und Gebrauchsinformation, die Beschriftungsentwürfe, sowie die Gutachten (QOS, NCO, CO) per E-Mail beim BfArM unter Berücksichtigung diverser Vorschriften einzureichen. Was für einen in Deutschland ansässigen Consultant keinerlei Problem ist, würde für einen ausländischen Zulassungsinhaber, der keinen deutschen Partner hat, eine u. U. enorme zusätzliche Hürde darstellen.

Wahl des richtigen Outsourcing-Partners

Ein entscheidender Faktor für den Erfolg eines Outsourcing-Projektes ist die sorgfältige Auswahl eines geeigneten Partnerunternehmens. Selbstverständlich sollten Unternehmen Outsourcing-Projekte mit gebotener Sorgfalt planen und entsprechend gut vorbereiten. Dazu sollte klar definiert werden, welche Bereiche ausgelagert werden, und die vertraglichen Regelungen (Service level agreements, Verantwortungs-Abgrenzungsvereinbarungen, Safety data exchange agreements usw.) durchdacht werden. Der pharmazeutische Unternehmer sollte vor Vertragsabschluss mögliche Consultants prüfen. Als Bestandteil eines Qualitätsmanagementsystems des pharmazeutischen Unternehmers sollte eine regelmäßige Auditierung während eines länger dauernden Vertrags selbstverständlich sein. Der pharmazeutische Unternehmer sollte sich vor Augen halten, dass von seiner Seite aus Investitionen – insbesondere im Bereich von IT/Dossiermanagement/Datenbanken notwendig sein könnten. Auf Seiten des Consultants sollten alle vertraglich geregelten Aufgaben in Form von SOPs genau beschrieben werden. Es ist zu empfehlen, dass man einerseits Pharmakovigilanz-, MedWiss- und Zulassungsvereinbarungen und andererseits kaufmännische Vertragsinhalte in getrennten Verträgen re-

gelt. Es ist sich vor Augen zu halten, dass durch die Auslagerung neue Schnittstellen entstehen, daher muss der Informationsfluss klar definiert werden. Mitarbeiter im pharmazeutischen Unternehmen und beim Consultant müssen bestimmt und dezidiert auf diese Abläufe geschult werden. Gibt es Schwierigkeiten, sollte der Consultant bereit sein, kurzfristig im pharmazeutischen Unternehmen zu arbeiten, bis die Abläufe fixiert sind. Die Befürchtung, dass Outsourcing ein Verlust von Information bedeutet ist unbegründet; vielmehr bekommt der pharmazeutische Unternehmer über den Consultant detaillierte Kenntnisse des deutschen Pharmamarktes und des Zulassungswesens.

Entwickelt sich eine Langzeitpartnerschaft profitieren beide Seiten. Bei einer eingespielten Zusammenarbeit können viele Informationen bereits als bekannt vorausgesetzt werden. Die Abläufe sind dann vielfach erprobt, so dass die einzelnen Aufgaben schnell abgearbeitet werden können, ohne dass erneut große Mengen von Dokumenten ausgetauscht werden müssen. Der Consultant muss speziell für das Projekt qualifizierte und geschulte Mitarbeiter benennen, die komplexe Aufgaben lösen und bearbeiten können und die gegebenenfalls die gesetzlichen Voraussetzungen für bestimmte Positionen (Informations- und Stufenplanbeauftragter) mitbringen. Der Consultant muss sicherstellen, dass ausreichend Ressourcen zur Verfügung stehen, um die Aufgaben zeitgerecht zu bearbeiten.

Neben der fachlichen Eignung der Mitarbeiter sind aber auch die Offenheit auf beiden Seiten – trotz möglicher Sprach- oder Mentalitätsbarrieren –, Transparenz der Prozesse, Verständnis und Vertrauen entscheidend für eine längerfristige Zusammenarbeit.

Korrespondenz:

Dr. Irmgard Buchkremer-Ratzmann, Kohne Pharma GmbH, Schallbruch 1, 42781 Haan (Germany), e-mail: i.buchkremer@kohne-pharma.de