



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Riskmanagement und Pharmakovigilanz-Inspektionen 2007

Zusammenfassung: Dr. C. Kori-Lindner, München

Zu Jahresbeginn 2007 wurden mehrere entscheidende Regularien und Mitteilungen zur Pharmakovigilanz („Summary of Pharmacovigilance System“ - SPS) auf europäischer und nationaler Ebene veröffentlicht, die im Kontext gesehen werden müssen.

- **EudraLex Volume 9a „Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use“** vom Januar 2007 (Siehe in diesem Heft Seite: XXXXX). Hier finden sich detaillierte auch Ausführungen zum Thema: Riskmanagement und Pharmakovigilanz-Inspektionen in: Part I – Guidelines for Marketing Authorisation Holders unter Punkt: 2. „Requirements for Pharmacovigilance Systems, Monitoring of Compliance and Pharmacovigilance Inspections“ (Seite 21 – 32) und Punkt 3. Requirements for Risk Management Systems (Seite 32 -50). Zu beachten sind auch Annex 5.1.1. „Template for EU Risk Management Plan (EU – RMP).“
- **BfArM-Mitteilung** zur Einreichung von Unterlagen gemäß § 22 Abs. 2 Nr. 5 und Nr. 6 AMG (**Pharmakovigilanz- und Risikomanagement-System; qualifizierte Person** für Pharmakovigilanz) vom 09.01.2007
- **BfArM-Mitteilung** zu **Pharmakovigilanz-Inspektionen** vom 15.01.2007
- **BfArM-Muster-Dokumentation** zur **Vorbereitung einer Pharmakovigilanz-Inspektion** vom 15.01.2007

Beim Einreichen von Zulassungsunterlagen sind nach AMG jetzt umfangreiche Informationen zum **Pharmakovigilanz- / Risikomanagement-System und zur qualifizierten Person** erforderlich, die auch den Inspektionen unterliegen.

Die **Anforderungen an ein Pharmakovigilanzsystem** bzw. Pflichten des Zulassungsinhabers („Summary of Pharmacovigilance System“ - SPS) sind sehr umfangreich und hier nur generell / punktuell dargestellt:

- Qualifizierte Person für Pharmakovigilanz-/ Stufenplanbeauftragter mit ständiger Erreichbarkeit und Sitz in der EU/EWR („Qualified Person responsible for Pharmacovigilance“ (QPP) nach § 63a AMG
- Datenerfassung, Codierung, Bewertung, Dokumentation und Archivierung (Erfassung von UAW-Berichten aus verschiedenen Quellen und Meldung an die zust. Behörden innerhalb der Fristen (z. B. 15-Tages-Berichte), Literaturrecherchen
- Erstellen von PSURs (Fristen)
- Ständige Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles sowie Meldung von allen neuen Informationen, die die Beurteilung des Nutzens und der Risiken von AM beeinflussen könnten
- Risikomanagement: Umsetzung von Urgent Safety Restrictions einschließlich Type II Variations-(Chargen-)Rückruf bei Sicherheits- oder Qualitätsmängeln
- Rückverfolgbarkeits-Information für Behörden, Fachkreisen, Öffentlichkeit (Rote-Hand-Brief, Dear Healthcare Professional Letter)
- Beantwortung von Anfragen der Behörden
- Einhaltung von CHMP-Vereinbarungen (zentrale Zulassung)



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

- Risikomanagementsystem nach dem EU Risk Management Plan (EU-RMP)
- Elektronisches Datenerfassungssystem, Codierung
- Elektronische Einreichung von UAW-Berichten (Eudravigilance)
- Dokumentation und Archivierung
- Qualitätsmanagement-System inkl. interne Audits
- Risikomanagement

Eine „detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanzsystems“, bedeutet eine produkt- und zulassungsunabhängige grundsätzliche Beschreibung der in einem Unternehmen idealerweise durch ergänzende SOPs definierten Schritte zur Erfassung, Bearbeitung und Weiterleitung von Pharmakovigilanz relevanten Informationen. Eine derartige Beschreibung eines unternehmensspezifischen Pharmakovigilanzsystems kann zulassungsunabhängig sein. Im Vorgriff auf eine EU-weite Regelung gibt das BfArM den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen bereits jetzt die Möglichkeit, die Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems lediglich einmal als „**Pharmakovigilanz Master File**“ einzureichen und bei dem BfArM einzureichenden Zulassungsanträgen darauf zu verweisen.

Eine Kurzinformation zum Thema wurde von Prof. B. Sickmüller und Dr. S. Breitkopf bereits 2006 erstellt: „Empfehlungen des BPI für die Entwicklung eines firmenspezifischen Pharmakovigilanzsystems“

(http://www.bpi.de/internet/kompetenz/arznei/downloads/SPS_acc_to_EU-Guideline.pdf)

BfArM-Mitteilung zum Pharmakovigilanz- / Risikomanagement-System und zur qualifizierten Person für die Pharmakovigilanz

In dieser Mitteilung vom 9. Januar 2007 bittet das BfArM darum, die Einreichung von Unterlagen nach § 22 Abs. 2 Nr. 5 AMG (Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems) und Nr. 6 AMG (qualifizierte Person nach § 63a) nach den Vorgaben der vorerst nur im Entwurf vorliegenden „Guideline on Monitoring of compliance with pharmacovigilance regulatory obligations and pharmacovigilance inspections“ (Kapitel „Guidance on the detailed description of the MAHs pharmacovigilance system to be included in the marketing authorisation application“) vorzunehmen - wird in Volume 9a inkorporiert! Der Entwurf ist derzeit zu finden unter:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2006/02_2006/v9_compliance-guideline_pubcons_03-2006.pdf.

Es müssen die im Folgenden aufgelisteten Elemente in der Beschreibung (nicht über 20 Seiten ohne Anlagen) enthalten sein. Die folgenden Hauptkapitel entsprechen der Guideline:

- 5.1 Unterschriebene Erklärung des Zulassungsinhabers und der Qualified Person für Pharmakovigilanz über deren Verfügbarkeit und die der notwendigen Mittel zur Erfüllung der Meldeverpflichtungen.
- 5.3 Beschreibung der Elemente des Pharmakovigilanz-Systems
 - 5.3.1 Qualified Person für Pharmakovigilanz
 - 5.3.2 Organisation
 - 5.3.3 Schriftliche Verfahrensabläufe
 - 5.3.4 Datenbanken



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

5.3.5 Verbindungen zu anderen Organisationen

5.3.6 Schulungen

5.3.7 Dokumentation

5.3.8 Qualitäts-Management System

Hinsichtlich der in § 22 Abs. 2 Nr. 5 AMG weiter enthaltenen Anforderung, ggf. eine detaillierte Beschreibung des Risikomanagement-Systems einzureichen, wird verwiesen auf die „Guideline on risk management systems for medicinal products for human use“ (EMA/CHMP/96268/2005;

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/9626805en.pdf>) sowie das „Template for EU risk management plan“ (EU-RMP; EMA/192632/2006; <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/euleg/19263206en.pdf>).

BfArM-Mitteilung zu Pharmakovigilanz-Inspektionen vom 15.01.2007

Mit der 14. AMG-Novelle wurde die geänderte Richtlinie 2001/83/EG in deutsches Recht umgesetzt und u.a. die Rechtsgrundlage für die Durchführung von Pharmakovigilanz-Inspektionen geschaffen (§ 63b Abs. 5a, § 64 AMG). Das BfArM kann darüber hinaus nach Artikel 19 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Durchführung von Pharmakovigilanz-Inspektionen beauftragt werden. Das Vorgehen kann dann von dem unten beschriebenen abweichen. Pharmakovigilanz-Inspektionen sind grundsätzlich gebührenpflichtig. Es ist geplant, die Gebühren aufwandsbezogen zu erheben. Die AMG-Kostenverordnung wird in dieser Hinsicht geändert werden.

Das BfArM beabsichtigt, sowohl Routine- als auch Anlass-bezogene Inspektionen der Pharmakovigilanz-Systeme durchzuführen und teilt zum Ablauf einer Pharmakovigilanz-Inspektion u.a. mit:

- Bei geplanten Inspektionen wird der pharmazeutische Unternehmer etwa 2 Monate vor der Begehung der Betriebsstätte über die beabsichtigte Inspektion schriftlich benachrichtigt und unter Beifügung eines Musters „Dokumentation zur Vorbereitung einer Pharmakovigilanz-Inspektion“ zur Einreichung von Unterlagen spätestens 2 Wochen vor dem geplanten Begehungstermin aufgefordert.
- Hierzu wurde am 15. Januar eine Mitteilung zur „Dokumentation zur Vorbereitung einer Pharmakovigilanz-Inspektion“ vorgelegt, das sich sehr stark an die obige „Mitteilung zur Einreichung von Unterlagen gemäß § 22 Abs. 2 Nr. 5 und 6 AMG“ anlehnt. Die Darstellung des Pharmakovigilanz-Systems sollte etwa 25 Seiten (ohne Anlagen) umfassen. Zur Verdeutlichung von Verantwortlichkeiten und Prozessen können schematische Darstellungen auch in das Hauptdokument eingebunden werden. Das Muster zur Dokumentation ist im Internet zu finden unter: http://www.bfarm.de/cln_043/nn_424348/DE/Pharmakovigilanz/bekanntm/mitteilung_phvig_inspektion_muster.html.
- Zusätzlich zu diesen Unterlagen werden z.B. Statistiken über die Erfüllung behördlicher Meldepflichten in den letzten Jahren (Compliance-Statistik) und die Pharmakovigilanz betreffende Arbeitsanweisungen und SOPs angefordert.
- Bei der Inspektion soll das verantwortliche Personal befragt und Einsicht in Dokumente und Datenbanken genommen werden.



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

- Die Inspektion beginnt mit einem Eröffnungsgespräch, bei dem die Einzelheiten über den Verlauf der Inspektion geklärt werden sollen. Am Ende der Inspektion sollen in einem Abschlussgespräch die aufgefundenen Mängel mitgeteilt werden. Etwa 4 Wochen nach Abschluss der Inspektion erhält der pharmazeutische Unternehmer einen vorläufigen Inspektionsbericht, der innerhalb von 4 weiteren Wochen kommentiert werden kann. Ca. 4 Wochen danach soll dann die Endfassung des Inspektionsberichts versandt werden, der dann eine abschließende Bewertung und Empfehlungen zur Verbesserung des Pharmakovigilanz-Systems sowie ggf. einen Aktionsplan zur Abstellung der festgestellten Mängel enthalten soll. In diesem Zusammenhang behält sich das BfArM vor, im Zuge einer weiteren Inspektion die Umsetzung von Maßnahmen zum Abstellen der Mängel zu kontrollieren.
- Es ist vorgesehen, in der Regel eintägige Inspektionen durchzuführen.

Punkte aus der „Dokumentation zur Vorbereitung einer Pharmakovigilanz-Inspektion“

1. Allgemeine Informationen
2. **Qualifizierte Person für Pharmakovigilanz in der EU/EEA /Stufenplanbeauftragter**
3. **Kurzbeschreibung des Unternehmens**
4. **Pharmakovigilanz-System**
Zusammenfassende Darstellung der organisatorischen Struktur des Pharmakovigilanz-Systems einschließlich der wichtigsten durchgeführten Pharmakovigilanz-Tätigkeiten, Organigramme/Organisationsschemata der globalen Pharmakovigilanz-Einheit
Pharmakovigilanz-Aufgaben, an denen die QPPV/der Stufenplanbeauftragte routinemäßig beteiligt ist; Risikomanagement-System (EU-RMP), betroffene Arzneimittel u.v.a.
5. **Elektronische Datenerfassungssysteme**
Globales System zur Datenerfassung (detaillierte Beschreibung des Datenerfassungssystems einschließlich der Angabe, ob das System serienmäßig entwickelt wurde (und später an die Bedürfnisse des Unternehmens angepasst wurde) oder ob eine Eigenentwicklung vorliegt, Status der Validierung sowie Dokumentation der Validierung einschließlich Angabe über den Aufbewahrungsort u.v.a.
6. **Qualitätsmanagement System**
Beschreibung des Qualitätsmanagement Systems, einschließlich: Verantwortlichkeiten für die Durchführung von Selbst-Auditierungen des Pharmakovigilanz-Systems, Aufbewahrungsdauer und Aufbewahrungsort von Audit-Berichten, Liste der schriftlichen Verfahrensabläufe zu Pharmakovigilanz, Informationsfluss und Verarbeitung von UAW-Berichten aus dem Spontanerfassungssystem vom Eingang bis zur Meldung an die zuständigen Behörden, Follow-up von Einzelfallberichten, Meldung von 15-Tages-Berichten an die zuständigen Behörde, einschließlich interner Überwachung der Termine des „expedited reportings“, Erstellung von PSURs und Einreichung u.a.
7. **Fortbildungssystem**
Beschreibung des Fortbildungssystems für Personal in Schlüsselstellungen des Pharmakovigilanz-Systems, einschließlich Angaben über Erfolgskontrollen, den Aufbewahrungsort der Dokumentation der Fortbildungen, der Lebensläufe und Arbeitsplatzbeschreibungen



K O L I

**Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

8. Archivierung

Beschreibung über die Archivierung von Pharmakovigilanz-Dokumenten einschließlich Datenschutz und Zugriffsberechtigungen.

9. Arzneimittelbezogene Sicherheitsfragen

Angaben zu allen Arzneimitteln, die aus Sicherheitsgründen innerhalb der letzten 5 Jahre in irgendeinem Land vom Markt gezogen wurden, Angaben zu allen Urgent Safety Restrictions in den letzten 2 Jahren

10. Lizenzvereinbarungen

Liste aller Lizenzvereinbarungen mit Dritten bezüglich im Verkehr befindlicher Arzneimittel und derzeit nicht im Verkehr befindlicher Arzneimittel

11. Statistik der Erfüllung von behördlichen Meldeverpflichtungen

Erfüllung der Anforderungen für 15-Tages-Berichte (ausschließlich Spontanberichte), Aufschlüsselung für die letzten 2 Jahre je Monat mit sehr detaillierten Vorgaben!

12. Liste der Arzneimittel

Liste aller Arzneimittel, die in Deutschland verkehrsfähig sind, einschließlich von umfangreichen Detailinformationen.