

BfArM-Mitteilung zu Pharmakovigilanz-Inspektionen

Stand: 15.01.2007

Rechtsgrundlage für Pharmakovigilanz-Inspektionen in Deutschland

Mit der 14. AMG-Novelle (Vierzehntes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (BGBl. I, S. 2570; Bekanntmachung der Neufassung des Arzneimittelgesetzes vom 12.12.2005, BGBl. I, S. 3394) 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).

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 (zuletzt geändert mit der „Ersten Verordnung zur Änderung der AMG-Kostenverordnung“ vom 21. Dezember 2004, BGBl. I S. 3719) wird in dieser Hinsicht geändert werden.

Ablauf einer Pharmakovigilanz-Inspektion

Der Ablauf von Pharmakovigilanz-Inspektionen orientiert sich an den Vorgaben von EU-Leitlinien, insbesondere der im Entwurf vorliegenden Leitlinie **„Guideline on monitoring of compliance with pharmacovigilance regulatory obligations and pharmacovigilance inspections“** (released for public consultation, 14.03.06).

Es werden Routine-Inspektionen und Anlass-bezogene Inspektionen unterschieden. Bei Routine-Inspektionen wird untersucht, ob bei dem pharmazeutischen Unternehmer grundsätzlich ausreichende personelle Voraussetzungen und Sachmittel vorhanden sind, um die Pharmakovigilanz-Verpflichtungen zu erfüllen. Bei Anlass-bezogenen Inspektionen wird das Pharmakovigilanz-System mit Bezug auf bestimmte Fragestellungen untersucht (z.B. bei Nicht-Erfüllung von Meldeverpflichtungen, größeren Änderungen des Systems etc.).

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 aufgefördert. Die nach dem Muster zusammenzustellenden Unterlagen dienen der Planung und Vorbereitung der Inspektion. Das dieser Mitteilung beigefügte Muster dient nur der Information, und die Anforderungen können je nach der Art von möglichen speziellen Fragestellungen geändert werden, insbesondere bei Anlass-bezogenen Inspektionen. Nach Durchsicht der eingereichten Unterlagen wird ein Inspektionsplan erstellt, sofern nicht bereits zuvor ein vorläufiger Inspektionsplan oder eine Tagesordnung versendet wurde.

Die Anforderungen nach dem Muster entsprechen weitgehend denen, die im Rahmen der Zulassung von Arzneimitteln an die Beschreibung von Elementen des Pharmakovigilanz-Systems gemäß Kapitel 5 der o.g. Leitlinie gestellt werden, gehen jedoch in einigen Punkten darüber hinaus. Es werden z.B. zusätzlich Statistiken über die Erfüllung behördlicher Meldeverpflichtungen in den letzten Jahren und Vorlage schriftlicher Verfahrensabläufe (SOP) angefordert.

Zu Einzelheiten, die bei der Beschreibung von Pharmakovigilanz-Systemen im Rahmen der Zulassung zu berücksichtigen sind, verweisen wir auf die ebenfalls auf der Webseite des BfArM veröffentlichte

„Mitteilung zur Einreichung von Unterlagen gemäß § 22 Abs. 2 Nr. 5 und 6 AMG“ vom 09.01.2007.

Bei der Inspektion wird verantwortliches Personal befragt und es sollte Einsicht in Dokumente und Datenbanken gewährt werden. Die Inspektion beginnt mit einem Eröffnungsgespräch, bei dem weitere Einzelheiten über den Verlauf der Inspektion geklärt werden können. Das Pharmakovigilanz-System kann in einer Präsentation dargestellt werden, wenn dies nach dem Inspektionsplan (bzw. der Tagesordnung) so vorgesehen ist.

In der Regel werden eintägige Inspektionen ausreichen, um die wichtigsten Fragestellungen zu klären. Das BfArM behält sich jedoch auch mehrtägige Inspektionen vor, insbesondere wenn es sich um von der EMEA veranlasste oder um Anlass-bezogene Inspektionen handelt.

Am Ende der Inspektion werden in einem Abschlussgespräch die aufgefundenen Mängel mitgeteilt. Bereits auf dieser Ebene können eventuelle Missverständnisse ausgeräumt oder Erklärungen abgegeben werden.

Nach etwa 4 Wochen erhält der pharmazeutische Unternehmer einen vorläufigen Inspektionsbericht, der innerhalb von weiteren 4 Wochen kommentiert werden kann. Die Endfassung des Inspektionsberichtes, die ca. 4

Wochen nach Eingang der Stellungnahme versendet wird, enthält eine abschließende Bewertung und Empfehlungen zur Verbesserung des Pharmakovigilanz-Systems sowie ggf. einen Aktionsplan zur Abstellung der festgestellten Mängel. Das BfArM behält sich vor, in bestimmten Fällen über eine Re-Inspektion die Umsetzung von Maßnahmen zur Abstellung der Mängel zu kontrollieren.

Dokumentation zur Vorbereitung einer Pharmakovigilanz-Inspektion Stand: 15.01.2007

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.

1. Allgemeine Informationen

1. Namen und Funktionsbezeichnungen der Kontaktpersonen für die Pharmakovigilanz-Inspektion, einschließlich Telefon- und Telefaxnummern sowie E-mail Adressen
2. Name und Anschrift der zu inspizierenden Betriebsstätte, einschließlich Telefon- und Telefaxnummer
3. Name und Anschrift der deutschen Niederlassung einschließlich Telefonnummer(n) und Webseite (sofern von 1.2 abweichend)
4. Name und Anschrift des Konzerns / der Holding einschließlich der Webseite

2. Qualifizierte Person für Pharmakovigilanz (QPPV) in der EU/EEA bzw. Stufenplanbeauftragter in Deutschland

1. Name und Funktionsbezeichnung der Qualifizierten Person für Pharmakovigilanz (QPPV) in der EU/EEA
2. Adresse der Betriebsstätte, in der die QPPV dauerhaft tätig ist
3. Telefon-, Telefax- und „Rund um die Uhr-Telefonnummern“
4. Name und Funktionsbezeichnung von Stellvertretern der QPPV
5. Beschreibung der Vertretungsregelung (SOP)
6. Lebensläufe und Arbeitsplatzbeschreibungen für die QPPV und von Stellvertretern der QPPV
7. Name und Funktionsbezeichnung des Stufenplanbeauftragten
8. Adresse der Betriebsstätte, in der der Stufenplanbeauftragte dauerhaft tätig ist
9. Name und Funktionsbezeichnung von Stellvertretern des Stufenplanbeauftragten
10. Beschreibung der Vertretungsregelung (SOP)

11. Telefon-, Telefax- und „Rund um die Uhr-Telefonnummern“

12. Lebensläufe und Arbeitsplatzbeschreibungen für den
Stufenplanbeauftragten sowie von Stellvertretern

3. Kurzbeschreibung des Unternehmens - Struktur, einschließlich:

- Mutterkonzern bzw. Holding
- Tochterfirmen / weltweite Präsenz
- Schwerpunkte der Forschung und Entwicklung, Spezialisierung auf bestimmte Indikationen
- In der letzten Zeit erfolgte Fusionen und größere Aquisitionen (einschließlich der Folgen für das Pharmakovigilanz-System)

4. Pharmakovigilanz-System

0. Zusammenfassende Darstellung der organisatorischen Struktur des Pharmakovigilanz-Systems innerhalb des Konzerns (Angaben über die Betriebsstätten innerhalb des Verbundes, die mit Pharmakovigilanz befasst sind und deren Beziehung zu der zu inspizierenden Betriebsstätte, einschließlich der wichtigsten in diesen Betriebsstätten durchgeführten Pharmakovigilanz-Tätigkeiten), Organigramme/Organisationsschemata der globalen Pharmakovigilanz-Einheit mit Namen und Funktionsbezeichnungen
1. Angaben zu Pharmakovigilanz-Tätigkeiten, die von der globalen Pharmakovigilanz-Einheit des Konzerns ausgelagert wurden
2. Beschreibung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten der deutschen Betriebsstätte(n) (im Verbund mit der globalen Pharmakovigilanz-Einheit) Organigramme/Organisationsschemata der Pharmakovigilanz-Abteilung(en) in Deutschland mit Namen und Funktionsbezeichnungen
3. Beschreibung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten, die von anderen Abteilungen durchgeführt werden und mit der Pharmakovigilanz-Abteilung zusammen arbeiten (z.B. Medizinische Information, Produktqualität: Pharmazeutisch-technische Mängel, Regulatory Affairs)
4. Angaben zu allen aus dem deutschen Konzernteil ausgelagerten Tätigkeiten und Funktionen, die direkten oder indirekten Bezug zur Pharmakovigilanz haben
5. Beschreibung des Informationsflusses und der Verarbeitung von sicherheitsrelevanten Daten (UAW-Berichte) aus verschiedenen Quellen vom Eingang bis zur Meldung an die zuständigen Behörden, ggf. Veranschaulichung in Flussdiagrammen

6. Beschreibung der internen Überwachung von Meldefristen und behördlichen Anforderungen bei der Erfassung von Arzneimittelrisiken
7. Beschreibung der Arbeitsabläufe für die Generierung von Signalen, Risiko-Nutzen-Bewertung und Änderungen der Produktinformationen
8. Darstellung der Maßnahmen bei Auftreten von Pharmakovigilanz- sowie Qualitätsmängeln oder kombinierten Mängeln:
 - Maßnahmenplan
 - Urgent Safety Restriction (USR), safety variation, Direct Healthcare Professional Communications (DHPC)
 - Umsetzung von Anordnungen aus Stufenplanverfahren, Rote Hand Brief
 - Information der zuständigen Behörden, von Fachkreisen und der Öffentlichkeit
 - Rückruf (vollständig, Chargen-bezogen)
9. Pharmakovigilanz-Aufgaben, an denen die QPPV/der Stufenplanbeauftragte routinemäßig beteiligt ist
10. Risikomanagement-System (EU-RMP): betroffene Arzneimittel

5. Elektronische Datenerfassungssysteme

0. Globales System zur Datenerfassung
Detaillierte Beschreibung des Datenerfassungssystems zur Sammlung, Zusammenstellung und Auswertung von UAW-Daten (aus der Spontanerfassung sowie ggf. aus systematisierten Datenerhebungen) einschließlich:
 - 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
 - Details über die Version
 - Verantwortlichkeiten für Wartung und Pflege des Systems
1. Nationales System zur Datenerfassung
Detaillierte Beschreibung von allen in den deutschen Niederlassungen verwendeten Computer-unterstützten Systemen zur Erfassung und Auswertung von UAW-Berichten aus Deutschland. Beziehungen/Wechselwirkungen zwischen den Systemen sollten verdeutlicht werden, ggf. mit einem Diagramm

2. Datensicherung und Wiederherstellung der Betriebsfähigkeit (Data Backup and Disaster Recovery)
Beschreibung der (täglichen) Datensicherung, Angabe, ob „redundante“ Systeme vorliegen (z. B. sind in unterschiedlichen Gebäuden oder Standorten voneinander unabhängige Datenbankserver vorhanden, die wechselseitig den vollständigen Betrieb übernehmen können)
3. Frühere Situation
Kurze Zusammenfassung über die früheren Datenerfassungssysteme zur Erfassung, Zusammenstellung und Auswertung von UAW-Berichten über die letzten 5 Jahre

6. Qualitätsmanagement System

0. Kurze Beschreibung des Qualitätsmanagement Systems, einschließlich:
 - Verantwortlichkeiten für die Durchführung von Selbst-Auditierungen des Pharmakovigilanz-Systems
 - Aufbewahrungsdauer und Aufbewahrungsort von Audit-Berichten
1. Wird das Pharmakovigilanz-System für mindestens 6 Monate in seinem gegenwärtigen Status beibehalten oder sind Änderungen geplant? Sofern Änderungen geplant sind, sollten diese beschrieben werden
2. Liste der schriftlichen Verfahrensabläufe zu Pharmakovigilanz (Titel, Version)
 - Global
 - (Regional (EU))
 - Lokal (Deutschland)
3. Verfahrensabläufe, die die folgenden Themen betreffen, sind in Kopie beizufügen:
 - 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
 - Signalgenerierung/Trendanalyse

7. Fortbildungssystem

Kurze Beschreibung des Fortbildungssystems am Standort Deutschland für Personal in Schlüsselstellungen des Pharmakovigilanz-Systems, einschließlich Angaben über Erfolgskontrollen, den Aufbewahrungsort der Dokumentation der Fortbildungen, der Lebensläufe und Arbeitsplatzbeschreibungen

8. Archivierung

Kurze Beschreibung über die Archivierung von Pharmakovigilanz-Dokumenten einschließlich Datenschutz und Zugriffsberechtigungen. Sofern andere Firmen mit der Archivierung von Pharmakovigilanz-Dokumenten beauftragt wurden, sind Namen und Anschrift dieser Firmen zu nennen

9. Arzneimittelbezogene Sicherheitsfragen

- Angaben zu allen Arzneimitteln, die aus Sicherheitsgründen innerhalb der letzten 5 Jahre in irgendeinem Land vom Markt gezogen wurden, d.h. Datum des Vertriebsstopps oder des Rückrufs, betroffene Länder und Art des Sicherheitsrisikos
- Angaben zu allen Urgent Safety Restrictions in den letzten 2 Jahren, die entweder durch eine zuständige Behörde oder den Konzern veranlasst wurden

10. Lizenzvereinbarungen

- Liste aller lokalen (Deutschland) Lizenzvereinbarungen mit Dritten bezüglich im Verkehr befindlicher Arzneimittel und derzeit nicht im Verkehr befindlicher Arzneimittel
- Liste aller globalen Lizenzvereinbarungen mit Dritten bezüglich im Verkehr befindlicher Arzneimittel und derzeit nicht im Verkehr befindlicher Arzneimittel

11. Statistik der Erfüllung von behördlichen Meldeverpflichtungen

0. Erfüllung der Anforderungen für 15-Tages-Berichte

(ausschließlich Spontanberichte)

- Aufschlüsselung für die letzten 2 Jahre je Monat

i. Anzahl aller UAW-Berichte (schwerwiegend und nicht-schwerwiegend), die beim Konzern weltweit eingegangen sind

ii. Anzahl aller UAW-Berichte die zum BfArM eingereicht wurden und die Maßgaben von 15-Tages-Berichten (expedited reports) erfüllen

1. Davon Anzahl aller UAW-Berichte, die zu spät zum BfArM eingereicht wurden
 2. Anzahl der zu spät eingereichten Berichte als Prozentangabe von allen 15-Tages-Berichten
1. Erfüllung der Anforderung, dass **PSURs** innerhalb von 60 Tagen nach dem „Data Lock Point“ eingereicht werden müssen:
- Für PSURs, die zum BfArM in den letzten 2 Jahren eingereicht wurden:
 - i. Arzneimittel
 - ii. Data Lock Point
 - iii. Datum der Einreichung beim BfArM (Briefdatum, behördliche Eingangsbestätigung)
 - Wenn keine PSURs in den letzten 2 Jahren eingereicht wurden, sind diese Daten anzugeben für die letzten 5 PSUR-Einreichungen

12. Liste der Arzneimittel

Liste aller Arzneimittel, die in Deutschland verkehrsfähig sind, einschließlich der folgenden Informationen:

- Anzahl der in Deutschland insgesamt gehaltenen Arzneimittelzulassungen
 - i. Anzahl der nationalen Zulassungen
 - ii. Anzahl der zentralen Zulassungen
- Arzneimittelname
- Wirkstoff(e)
- Zulassungsverfahren (rein national, gegenseitige Anerkennung, dezentralisiert, zentral)
- Referenzmitgliedstaat (bei Arzneimitteln, die nach dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder dezentralisierten Verfahren zugelassen sind)
- Angabe, wenn sich das Arzneimittel derzeit nicht im Verkehr befindet
- Kennzeichnung der Arzneimittel mit in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannten Wirkungen gem. § 11a Abs. 1d i.V.m. § 48 Abs. 2 Ziffer 1 AMG
- Tabellarische Darstellung zu den fünf Arzneimitteln, zu denen die größte Anzahl an schwerwiegenden UAW im letzten Jahr berichtet

wurden, einschließlich Fallzahlen zu den wichtigsten
Nebenwirkungen

Datum, Namen und Unterschriften des Verfassers