



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



Aktuelle Erfahrungen aus den letzten Pharmakovigilanzinspektionen & Risikobasierte Inspektionsplanung: Fragebogen des BfArM und des PEI

Petra Teklenburg-Todt

Inhaltsverzeichnis

Aktuelle Erfahrungen aus den letzten Pharmakovigilanzinspektionen

1. Gesetzliche Grundlagen
2. Inspektionsarten
3. Inspektionsorte
4. Häufige/Wichtige Beanstandungen, deren Behebung & Konsequenzen

Ausblick: Risikobasierte Inspektionsplanung - Fragebogen des BfArM und des PEI

1. Risikobasierte Inspektionsplanung – Auswahl Inspektionskandidaten
2. Fragenkatalog
3. Themenbereiche des Fragenkatalogs
4. Weitere Hinweise

Rechtsgrundlage für die Durchführung von PV-Inspektionen

- Art. 19 VO 726/2004 = Beauftragung der BOBs durch die EMA
- Art. 111 RL 2010/84/EG= Ermächtigung der nationalen Behörden
Die zuständige Behörde [...] überzeugt sich in Zusammenarbeit mit der Agentur von der Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften über Arzneimittel durch [...] Inspektionen.*

* dort, wo sich das PSMF befindet.

- §§ 62 Abs. 6 AMG Ermächtigung der nationalen Behörden
- weitere Einzelheiten: § 64 AMG (Durchführung der Überwachung)
§ 66 AMG (Duldungs- und Mitwirkungspflicht)

Inspektionsarten (1)

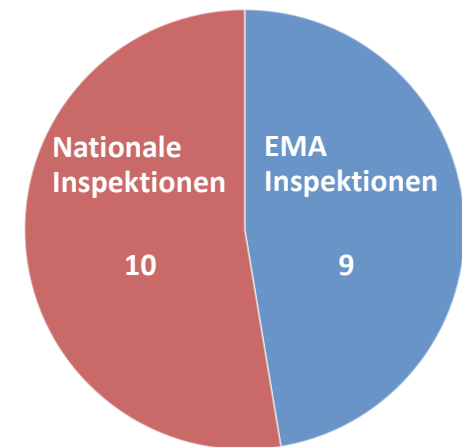
EMA Inspektionen

- BfArM „Supervisory Authority“ für pUs mit zentral zugelassenen Arzneimitteln („CAPs“) und Standort der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation (PSMF) in DE
- BfArM inspiziert diese pUs regelmäßig im Auftrag der EMA
- Inspektionsplanung in enger Abstimmung mit der EMA

Nationale Inspektionen

- pUs mit nationalen Zulassungen (inkl. MRP & DCP)
- mit PSMF in DE („non-CAP Supervisory Authority“)
- deutsche Niederlassungen von pUs mit CAPs oder ohne CAPs und PSMF in einem anderen MS
- risikobasierte Inspektionsplanung durch BfArM und PEI (ein Aspekt hierbei ist der Fragebogen)

Anzahl durchgeführter Inspektionen im Jahr 2019



Inspektionsorte

In der Regel:

Inspektion bei der **Firma** (Standort des PSMF bzw. Sitz der EU QPPV bzw. des Stufenplanbeauftragten)

Einzelfälle:

Inspektion beim **Dienstleister**, wenn dieser Kernprozesse für die Firma durchführt, hier das PSMF liegt oder hier der Sitz der EU QPPV bzw. des Stufenplanbeauftragten ist

Begründete Einzelfälle:

Inspektion im **BfArM** (z.B. Re-Inspektionen mit z.T. reduziertem Themenumfang)

Häufige/Wichtige Mängel (1)

Die Definitionen der EMA-Verfahrensweisung “Union procedure on the preparation, conduct and reporting of EU pharmacovigilance inspections“ (EMA/INS/PhV/192230/2014) werden für Einstufungen von Mängeln verwendet (kritisch, schwerwiegend, sonstige).

QPPV-Mängel

- Fehlende/unvollständige Übersicht der QPPV über delegierte Tätigkeiten

QM-Mängel

- Fehlende/unzureichende risikobasierte Auditstrategie
- Fehlende/unzureichende Qualifizierung von Partnern
- Niederlassungen, Vertriebs- oder Lizenzpartner oder Dienstleister nicht/nicht ausreichend auditiert
- Nicht-Einhaltung des vorgegebenen definierten maximalen Auditintervalls

Häufige/Wichtige Mängel (2)

Mängel bei der Fallbearbeitung bzw. im Melde-System Pharmakovigilanz

- Fehlendes 4-Augen-Prinzip der initialen Übersetzung und/oder der Dateneingabe
- Unzureichender Abgleich mit Fällen aus anderen Abteilungen und Partnern

Mängel bei der Signaldetektion & -evaluierung

- Unzureichendes Tracking von Signalen
- Fehlende Einbindung aller Fälle in die Signal-Detektion (z.B. CT-Fälle)
- Nicht-Umsetzung von Aktualisierung von Originator SPC & PIL bzw. von Signalen auf der PRAC- und BfArM-Homepage

PSMF-Mängel

- unzureichende Aktualisierung des PSMF
- Keine Definition von Änderungen im System, die zu einer sofortigen Aktualisierung des PSMF führen

Beispiele für erfolgreiche Mängelbehebung

➤ **Unzureichendes Tracking von Signalen**

PV-Abteilung überwacht die Umsetzung der Signale bis zur Implementierung im Markt mit Hilfe eines Signaltrackers (z.B. Excel Tabelle)

➤ **Fehlende/Unzureichende Qualifizierung von Partnern**

PV-Abteilung hat einen Prozess eingeführt, durch den sichergestellt ist, dass die PV-Abteilung bei der Gewinnung neuer Partner frühzeitig mit eingebunden wird und ein Qualifizierungsprozess vor Aufnahme der Tätigkeiten stattfindet.

Mögliche Konsequenzen für das Unternehmen (1)

- Kommunikation von kritischen & schwerwiegenden Mängel vom BfArM an EMA & MS
- bei anlassbezogenen Inspektionen ganzer Inspektionsbericht an PRAC und CHMP
- Folgen kritischer oder mancher schwerwiegender Mängel oder Probleme mit der CAPA
 - Re-Inspektion
 - Kürzere Inspektionsintervalle (insb. EMA-Inspektionen)
- getriggerte EMA-Inspektionen als Folge systematischer schwerwiegender und kritischer Mängel bei nationalen Inspektionen

Mögliche Konsequenzen für das Unternehmen (2)

- Ordnungswidrigkeitsverfahren AMG § 97
bis zu 25.000 € Bußgeld pro Ordnungswidrigkeit (z.B. pro „Late Case“!)
möglich
- EMA Infringement Procedure gemäß Verordnung (EC) No 658/2007
(„Penalties Regulation“, % Jahreseinkommen)

Ziel: Patientensicherheit durch Einhaltung der regulatorischen Vorgaben bzgl. des PV-Systems !

Ausblick: Risikobasierte Inspektionsplanung

Auswahl Inspektionskandidaten

Auswahl von Inspektionskandidaten erfolgt nach **risikobasierten Ansatz**.

Auswahlkriterien sind u.a.

- Rückmeldungen aus anderen Bereichen des BfArM und des PEI, z.B. Assessoren und oder aus dem Bereich Nebenwirkungsmeldungen, Zulassung oder GCP-Inspektionen
- Rückmeldungen der Landesbehörde und ggf. anderer Bundesoberbehörden (BVL)
- Rückmeldungen der Inspektorate der anderen Mitgliedstaaten
- **Neu:** Auswertung eines Fragenkatalogs vom BfArM und PEI

Fragenkatalog (1)

Der Fragenkatalog dient dazu:

- das Risikopotenzial aller Pharmakovigilanzsysteme bei allen Inhabern von Zulassungen/Genehmigungen/Registrierungen für Humanarzneimittel in Deutschland einstufen zu können,
- die Überwachungstätigkeit der Behörden zu optimieren,
- den risikobasierten Ansatz zu objektivieren,
- arzneimittelversorgungsrelevante Aspekte und
- nationale Besonderheiten zu berücksichtigen.

Da versorgungsrelevante Aspekte und nationale Besonderheiten im Fragenkatalog berücksichtigt werden sollen, musste ein neuer Fragenkatalog erstellt werden. Fragenkataloge anderer Mitgliedsstaaten konnten daher nicht übernommen werden. Einzelne Aspekte aus diesen sind jedoch eingeflossen.

Fragenkatalog (2)

Gemeinsamer Fragebogen
von BfArM & PEI...

Aufgrund der Vorteile einer gemeinsamen risikobasierten Inspektionsplanung (viele Zulassungsinhaber fallen in die Zuständigkeit beider Bundesoberbehörden) und der Erwartungen der Pharmaverbände

Prozedere

Für alle PSMF mit Zulassungen, Genehmigungen und Registrierungen in DE wird die in der Artikel 57 DB **benannte Kontaktperson für das PSMF per Email aufgefordert, den Fragebogen zu vervollständigen.**

Das Ausfüllen des Fragebogens erfolgt auf **freiwilliger Basis**. Sofern der Fragebogen nicht ausgefüllt wird, fehlen den BOB die Daten zur Einschätzung des Risikos. Somit muss das Risiko basierend auf dem Fragebogen als hoch eingestuft werden.

Themenbereiche des Fragenkatalogs (1)

- Allgemeine Informationen zum/zu den Zulassungsinhabern
- Zuständigkeitsbereiche der Zulassungen
- Meldung/Wechsel Stufenplanbeauftragte/r sowie Wechsel der QPPV
- Pharmakovigilanz-Stammdokumentation (PSMF)
- Anzahl der Zulassungen/Registrierungen
- Produkte, die dem additional Monitoring unterliegen
- Risikominimierung
- Versorgungsrelevante Wirkstoffe

Themenbereiche des Fragenkatalogs (2)

- Vertragspartner und Pharmakovigilanz-Dienstleister
- Zukauf von Arzneimittelzulassungen
- Studientypen/Patient Support Programs
- Anzahl der Mitarbeiter (Vollzeitäquivalente)
- Fallaufkommen/Compliance
- PSUR/DSUR Einreichungen
- Datenbankwechsel
- Anzahl PV-Audits und PV-Inspektion durch europäische Behörden

Weitere Hinweise

- Weitergehende Informationen auf den Internetseiten von BfArM und PEI
- Das Ausfüllen des Fragebogens wird Zeit in Anspruch nehmen.
- BOBs benötigen Ihre Unterstützung, um eine objektivierbare risikobasierte Inspektionsplanung durchführen zu können.
- Auch Sie profitieren von einer objektivierbareren risikobasierten Inspektionsplanung.

Ziel: verbesserter Patientenschutz durch eine optimierte risikobasierte Inspektionsplanung und Durchführung!

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abteilung Pharmakovigilanz (7)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Ansprechpartner
Petra Teklenburg-Todt
Petra.Teklenburg@bfarm.de
www.bfarm.de
Tel. +49 (0)228 99 307-3539
Fax +49 (0)228 99 307-4636