

**Sachkundige Person (GMP-QP)
und Stufenplanbeauftragter
(Pharmacovigilance-QP) im
Spannungsfeld von Pharmakovigilanz
und Umgang mit pharmazeutisch-
technischen Mängeln**

Webinar
Concept-Heidelberg

Zitat aus einem Artikel über die philosophischen Grundsätze des Sokrates:

Gefährlichste Pest der Neuzeit:
Die Flucht des Denkens in das Wissen.

In unserer Zivilisation mit den potenten Apparaten zur Erhebung und Speicherung von Daten ...
ist die folgende Versuchung unendlich gestiegen:

Das Wissen - weil geprüft, anerkannt und allgemein -

***gilt dem Denken als überlegen,
in dem man bekanntlich Fehler machen kann.***

Risiko

- ☒ **Risiko** ist die kalkulierte Prognose eines möglichen Schadens bzw. Verlustes im negativen Fall oder eines möglichen Nutzens bzw. Gewinns im positiven Fall. Was jemand als Schaden oder Nutzen auffasst, hängt von seinen Wertvorstellungen ab. Deshalb kann Risiko auch als Bedrohung eines Wertes für jemanden durch einen Sachverhalt (wie z. B. Naturereignisse) oder eine Handlung definiert werden. Da die Wertvorstellungen stark divergieren, sind auch die Risikosituationen sehr unterschiedlich. Was für den einen Verlust ist, bedeutet u. U. für einen anderen einen Gewinn.
- ☒ Die Wahrscheinlichkeit ergibt sich aus dem Verhältnis der vermuteten Schadensfälle zu den insgesamt möglichen Fällen. So ist das Risiko mit einem Würfel eine 4 zu werfen, 1 von 6 bzw. 1 zu 5. Falls mit der 4 ein Verlust verbunden ist, entspricht dies der Gefahr, wird hingegen mit der 4 ein Gewinn erzielt, so spricht man von Chance. Gefahr und Chance sind also Komplementärbegriffe. Ersterer kalkuliert die Wahrscheinlichkeit eines Schadens bzw. Verlustes, letzterer die Wahrscheinlichkeit eines Nutzens bzw. Gewinns.

Werbung:

Abwägung:

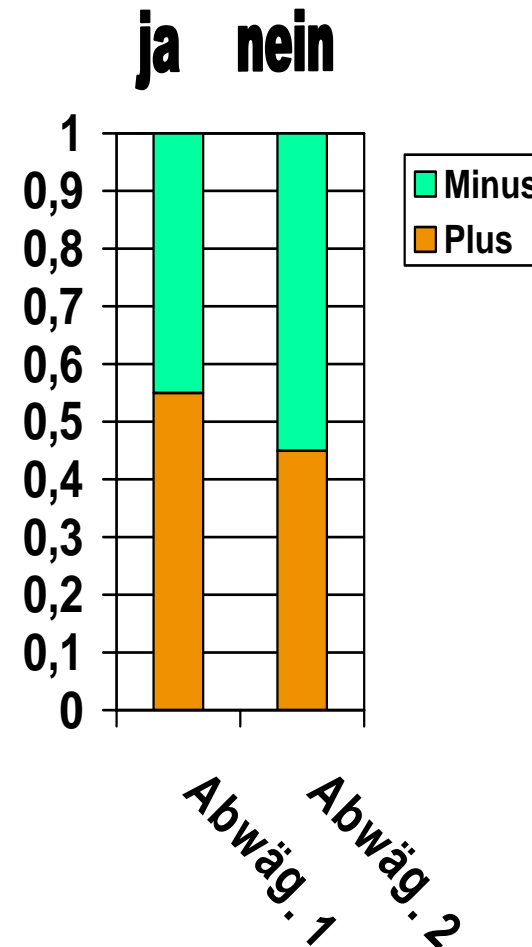
Wer heute die Umwelt
vergiftet

<< Wer bestimmt, was
Umweltvergiftung ist? >>

Steht morgen in der

Bild

<< Wieviel Zeit steht bis zur
Klärung zur Verfügung? >>



Krise

Krisen sind unvermeidbar. Die Frage ist nicht, ob sie kommen, sondern wann und wie umfangreich.

*

Es gibt verschiedene Arten von Krisen.

*

Während eine Krise ist die vernünftige Bewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses aufgehoben. Bei der Diskussion von Risikoaspekten wird von der Öffentlichkeit und den Medien nur ein Null-Risiko akzeptiert.

*

Die meisten durch elektronische Medien verursachten Krisen sind kurzlebig.

*

Gemeinsame Fragen bei allen Krisen:

Wer ist der Schuldige?

Wann hat wer was gewusst?

Was wurde bislang veranlasst?

Was wird jetzt getan?

Sind die Interessen der Anteilseigner ausreichend berücksichtigt?

Nachweis von Nebenwirkungen / Modellsicherheit

- ⊗ Es ist eine nicht zu ändernde Realität, daß sich in kontrollierten Studien die Arzneimittelwirksamkeit relativ gut, das Arzneimittelrisiko dagegen nur unzureichend definieren läßt.
- ⊗ Der zum Konkretisieren von UAW's notwendige Stichprobenumfang:

Häufigkeit der UAW's:	Anzahl der Personen:
1: 10	ca. 40
1: 100	ca. 400
1: 1 000	ca. 4 000
1: 10 000	ca. 40 000
1: 100 000	ca. 400 000

HINWEIS:

Durchschnittl.

Lebensalter: 60 Jahre

Ohne tödliche

AM-Wirkungen: + 28 Min

Ohne Arzneimittel: - 15 Jahre

Nach Prof. Heilmann

Arzneimittelrisiken / Mängel

- ☒ Nebenwirkungen
- ☒ Wechselwirkungen
- ☒ (Gegenanzeigen)
- ☒ Resistenzbildung
- ☒ Mißbrauch, Fehlgebrauch
- ☒ Gewöhnung, Abhängigkeit
- ☒ Mängel der Qualität
- ☒ Mängel der Behältnisse und äußeren Umhüllung
- ☒ Mängel der Kennzeichnung und Packungsbeilage
- ☒ Arzneimittelfälschung

Pharmakovigilanz-Mängel

Mangel im Zulassungsmodell, der nicht auf einzelne Chargen begrenzt ist.

I. d. R. kein akuter Handlungsbedarf.

Zuständige Behörde:

Bundesoberbehörde

Qualitätsmängel

- ☒ Produktionsbedingter Mangel der Qualität ohne Bezug auf das Zulassungsmodell, meistens auf einige Chargen beschränkt. Ggf. akuter Handlungsbedarf.

- ☒ Zuständige Behörde:
- ☒ Überwachungsbehörde des Bundeslandes

Politisch-wissenschaftlicher Koordinationsbedarf

- ☒ Was wollen wir wissen,
was sind unsere risikobezogenen Erkenntnisideale?
- ☒ Was wollen wir tun,
was sind unsere Handlungsalternativen
unter Beachtung von Risikoaspekten?
- ☒ Wie können und wollen wir Risiken konzeptionalisieren?
- ☒ Was wissen wir über Risiken
und mit welcher Deutlichkeit und Genauigkeit?
- ☒ Wie genau ist genau genug?
- ☒ Welche Risiken sollen akzeptabel sein, was ist eine sichere Technik?
- ☒ **Wer soll wie und wann die Fragenkomplexe 1 bis 6
mit welcher Legitimation beantworten,
und wie wollen wir diese Legitimation begründen?**

(Reinhard Überhorst)

Qualitätsleitlinie Nr. 12 (Version 1.0): Maßnahmen der Verwaltung bei Fehlern und Mängeln

1.) Einleitung

Die Leitlinie liefert Vorgaben für den Umgang mit Fehlern und Mängeln, die bei den Rechtsbetroffenen festgestellt wurden, sowie für die zu ergreifenden Maßnahmen.

2.) Definitionen

Arzneimittelerisiken

Arzneimittelerisiken sind Fehler und Mängel, die die Gesundheit gefährden, insbesondere:

- Nebenwirkungen
- Wechselwirkungen, Resistenzbildung
- Mißbrauch
- Fehlgebrauch
- Gewöhnung
- Abhängigkeit
- Qualitätsmängel
- Fälschungen.

Fehler

Nichterfüllung einer Forderung.

Mangel

Ein Mangel liegt dann vor, wenn ein Werk (eine Dienstleistung) mit Fehlern behaftet ist, die den Wert oder die Tauglichkeit zu dem gewöhnlichen oder dem nach dem Vertrage vorausgesetzten Gebrauch aufheben oder mindern. (zitiert nach § 633 BGB)

Pharmazeutisch-technischer Fehler (oder Mangel)

Fehler (oder Mangel), der eine Nichteinhaltung der Anweisungen zur Herstellung ist und somit eine Abweichung von den definierten Qualitätsmerkmalen darstellt. Gleiches für Abweichungen von den Spezifikationen.

Qualitätsleitlinie Nr. 12 (Version 1.0): Maßnahmen der Verwaltung bei Fehlern und Mängeln

3.) Geltungsbereich

Der Geltungsbereich dieser Leitlinie umfasst alle Überwachungsbehörden.

4.) Verantwortlichkeiten

Der (die) für den jeweiligen Verursacher zuständige Inspektor(in) oder Sachverständige:

Einhaltung der Vorgaben dieser Leitlinie. Für Fälle, bei denen die Firmenzuständigkeit nicht geben ist (z. B. Unternehmen außerhalb des Zuständigkeitsbereiches) ist eine verantwortliche Person zu benennen. Die Verantwortlichkeit muss schriftlich festgelegt sein.

5.) Verfahren und Maßnahmen

Die behördeninternen Strukturen müssen geeignete Verfahren vorsehen, um Abweichungen zu beseitigen oder zu ahnden.

Ergriffene Maßnahmen müssen dem Problem angemessen sein; sie haben nach bundeseinheitlich festgelegten Verfahren zu erfolgen.

Verwaltungsmaßnahmen (insbesondere Rücknahme, Widerruf oder Ruhen von Erlaubnissen, der Rückruf oder ein Verbot des Inverkehrbringens von Arzneimitteln) sind sachgerecht und zügig durchzuführen.

Qualitätsleitlinie Nr. 12 (Version 1.0): Maßnahmen der Verwaltung bei Fehlern und Mängeln

Strafverfolgungsbehörden sind ggf. unverzüglich einzuschalten.

Die Ahndung von Verstößen erfolgt nach ländereinheitlichen Verfahren.

Für Maßnahmen bei Arzneimittelzwischenfällen und zur Minderung der davon ausgehenden Risiken ist ein risikoabgestuftes Maßnahmenkonzept der Behörden einzuführen und EU-weit abzustimmen, Drittländer sind zu berücksichtigen. Der interne Maßnahmenplan der überwachten Betriebe und die Einhaltung der Normen bei Störfällen müssen regelmäßig bei den Inspektionen überprüft werden. Dies gilt insbesondere für die Schnittstellen zu den Überwachungsbehörden.

Die Überprüfung des behördeninternen Maßnahmenplans muß Bestandteil des internen Qualitätsaudits sein.

Durch ländereinheitlich geltende Vorgaben ist sicherzustellen, daß die Erfassung und Bewertung von Arzneimittelrisiken, Fehlern und Mängeln den gleichen Kriterien folgt.

Die Überwachungsbehörden arbeiten mit anderen Behörden und Einrichtungen zusammen (z.B. Polizei / Einrichtungen der Gefahrenabwehr). Interne und externe Sachverständige werden im Bedarfsfall beteiligt. Bei Arzneimittelzwischenfällen, die über Deutschland hinaus Bedeutung haben, informieren die Bundesoberbehörden die betroffenen Staaten, die Schnittstellen zu den Bundesoberbehörden sind festzulegen.

Die Schnittstellen mit den nach § 62 AMG zuständigen Behörden des Bundes und internationalen Zulassungsstellen sind festzulegen.

**Qualitätsleitlinie Nr. 12 (Version 1.0): Maßnahmen der
Verwaltung bei Fehlern und Mängeln**

6.) Mitgeltende Regelungen

AAAMP: Maßnahmenplan bei Arzneimittelzwischenfällen

Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und
Auswertung von Arzneimittelrisiken nach § 63 des Arzneimittelgesetzes

AMGVwV

EG-Verordnung 2309/93

Überwachungsrichtlinie

3. Bekanntmachung über Anzeigen von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen
mit anderen Mitteln und Arzneimittelmissbrauch, BfArM

Zusammenstellung der Verfahren zur Zusammenarbeit der
Arzneimittelkontrolle und – Inspektionen (III/5698/94)

CPMP Note for Guidance on Rapid Alert System in Pharmacovigilance
(PMP/HVW/005/96)

EC-Dokument III/355/92 –EN

AMWHV

(Änderungsbedarf nach 14. AMG-Novelle / Annex 16)

**Überprüfungsansatz
bei einer Inspektion**

§ 3 Qualitätsmanagementsystem, Gute Herstellungspraxis und Gute fachliche Praxis

(1) Die Betriebe und Einrichtungen müssen ein funktionierendes Qualitätsmanagement-system (QM-System) entsprechend Art und Umfang der durchgeführten Tätigkeiten betreiben. Das QM-System muss in den Fällen nach Absatz 2 die Gute Herstellungs-praxis und in den Fällen nach Absatz 3 die Gute fachliche Praxis beinhalten und die aktive Beteiligung der Leitung der Betriebe und Einrichtungen und des Personals der einzelnen betroffenen Bereiche vorsehen. Alle Bereiche, die mit der Erstellung, Pflege und Durchführung des QM-Systems befasst sind, sind angemessen mit kompetentem Personal sowie mit geeigneten und ausreichenden Räumlichkeiten und Ausrüstungen auszustatten. Das QM-System vollständig dokumentiert sein und auf seine Funktionstüchtigkeit kontrolliert werden

QP!

☒ **Konsequenz:**

Diese Forderung erfasst natürlich auch die Maßnahmen, die getroffen werden müssen, wenn die Qualität diese Voraussetzung nicht erfüllt.

Im Qualitätssicherungssystem müssen die Maßnahmen bei Risiken berücksichtigt sein.

**Überprüfungsansatz
bei einer Inspektion**

Stufenplanbeauftragte(r)

(Angaben zum Informationsweg und Maßnahmen)

Leitfaden einer guter Herstellungspraxis (PIC-S / EG)

Es sollte eine verantwortliche Person benannt werden, die die Beanstandungen bearbeitet und einzuleitende Maßnahmen bestimmt. Sie sollte über ausreichendes Hilfspersonal verfügen

§ 63a AMG: Der Pharmazeutische Unternehmer, der Fertigarzneimittel nach § 2 Abs 1 oder Abs. 2 Nr. 1 in den Verkehr bringt, hat einen Stufenplanbeauftragten zu bestimmen.

Er ist zu beauftragen,

bekannt gewordene Meldungen über Arzneimittelrisiken

zu sammeln,

zu bewerten,

und die notwendigen Maßnahmen zu koordinieren.

Er ist für die Erfüllung der Anzeigepflichten verantwortlich, soweit sie Arzneimittelrisiken betreffen.

- ☒ § 76 AMG: Der **Pharmaberater** hat, ... Mitteilungen von Angehörigen der Heilberufe über Nebenwirkungen und Gegenanzeigen oder sonstige **Risiken** bei Arzneimitteln schriftlich aufzuzeichnen und dem Auftraggeber schriftlich mitzuteilen.

**Überprüfungsansatz
bei einer Inspektion**

AMWHV

- Pharmacovigilance-QP?
- GMP- QP?

§ 19 Beanstandungen und Rückruf

- (1) Der oder die Stufenplanbeauftragte ist dafür verantwortlich, dass alle bekannt gewordenen Meldungen über Arzneimittelrisiken nach schriftlich festgelegtem Verfahren gesammelt sowie alle Beanstandungen systematisch aufgezeichnet werden. Dabei ist die sofortige Überprüfung der Meldungen unverzüglich zu veranlassen und daraufhin zu bewerten, ob ein Arzneimittelrisiko vorliegt, wie schwerwiegend es ist und welche Maßnahmen zur Risikoabwehr geboten sind. **Die notwendigen Maßnahmen sind zu koordinieren und der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes zur Kenntnis zu bringen**, damit diese erforderlichenfalls die ihrerseits notwendigen Maßnahmen ergreifen kann, insbesondere, wenn es sich um ein Qualitätsproblem handeln könnte. Die Wirksamkeit der Verfahren ist regelmäßig zu überprüfen.
- (2) Der oder die Stufenplanbeauftragte hat die zuständige Behörde über jeden Mangel, der zu einem Rückruf oder zu einer ungewöhnlichen Einschränkung des Vertriebs führen könnte, **unverzüglich zu unterrichten** und dabei auch mitzuteilen, in welche Staaten das Arzneimittel verbracht oder ausgeführt wurde. Darüber hinaus ist die Behörde auch über jeden begründeten Verdacht einer Arzneimittelfälschung unverzüglich zu unterrichten.
- (3) Der oder die Stufenplanbeauftragte hat die nach dem Arzneimittelgesetz bestehenden Anzeigepflichten zu erfüllen, soweit sie Arzneimittelrisiken betreffen.

**Überprüfungsansatz
bei einer Inspektion**

Stufenplanbeauftragte(r)

(Angaben zum Informationweg und Maßnahmen)
(Änderungsbedarf nach 14. AMG-Novelle / Annex 16)

§ 19 AMWHV:

(8) Der pharmazeutische Unternehmer hat dafür zu sorgen, dass alle im Betrieb ein-gehenden Meldungen über Arzneimittelrisiken und Beanstandungen sowie Informationen für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels unverzüglich dem oder der Stufenplanbeauftragten oder der nach Absatz 7 Satz 1 entsprechend be-auftragten Person mitgeteilt werden..

**Überprüfungsansatz
bei einer Inspektion****Arzneimittelrecht
(Angaben zu Informationsweg und Maßnahmen)**

(Änderungsbedarf nach 14. AMG-Novelle / Annex 16)

☒ **§ 19 AMWHV:**

(5) Über den Inhalt der Meldungen, die Art der Überprüfung und die dabei gewonnenen Erkenntnisse, das Ergebnis der Bewertung, die koordinierten Maßnahmen und die Be-nachrichtigungen hat der oder die

Stufenplanbeauftragte Aufzeichnungen zu führen. (Aufbewahrungszeitraum > 5 Jahre)

☒ **§ 63b AMG:** Der Zulassungsinhaber hat verschiedene Meldepflichten

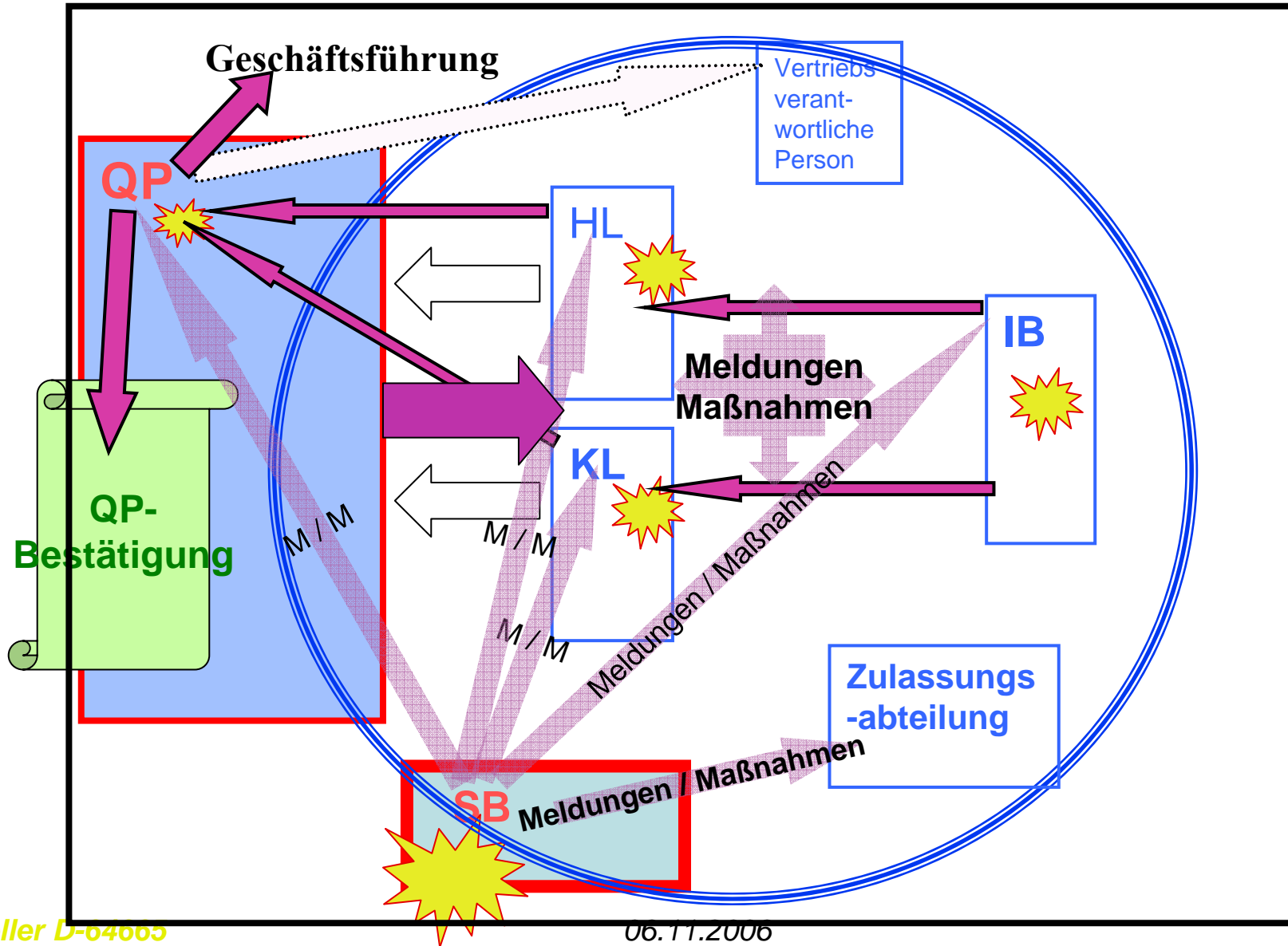
Die Bundesoberbehörden können **Pharmakovigilanz-Inspektionen** durchführen.

Die Landesbehörden können generell die Verpflichtungen (also auch die des § 63b) aus dem AMG als Objekt der Inspektionen auswählen.

Risiko-Management nach der GH-Verordnung ist ebenfalls zu überwachen.

In der Regel wird man Aktivitäten kombinieren.

Interaktion Stufenplanbeauftragter und System



**Überprüfungsansatz
bei einer Inspektion**

Scheideweg

☒ Richtige Entscheidung

☒ Falsch positive
Entscheidung

☒ Falsch negative
Entscheidung

Effektive und effiziente Datenauswertung ist
erforderlich!!

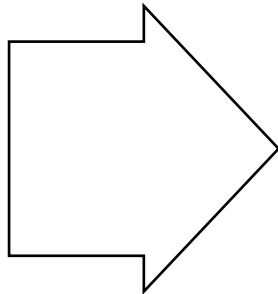
Vorbereitet muss man sein!!

In Friedenszeiten über Kriegsbedingungen reden

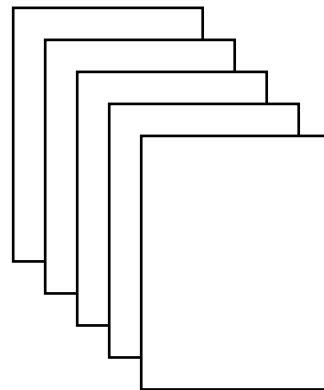
**Überprüfungsansatz
bei einer Inspektion**

Systematik

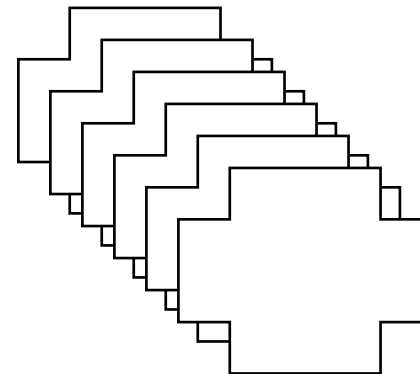
Daten / Info's
Änderungen



Zulassungs-
Modell



Produktion



Pharmakovigilanz
Pharmakovigilanz-Inspektionen
BfArM

Pharmazeutisch Technische Mängel
GMP-Inspektionen

← Infoaustausch →
Gemeinsame Inspektionen

GMP-Inspektorate

Beschreibung des Pharmakovigilanzsystems von [pharmazeutischer Unternehmer] SMF-Pharmacovigilance Allgemein

§ 22 AMG
5. eine detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanz- und, soweit zutreffend, des Risikomanagement-Systems, das der Antragsteller einführen wird,

Allgemeine Informationen

Namen und Stellenbezeichnungen der Kontaktpersonen für die Pharmakovigilanzinspektion, einschließlich Telefon- und Telefaxnummern sowie e-mail-Adressen
Name und Anschrift der zu inspizierenden Betriebsstätte, einschließlich Telefon- und Telefaxnummer
Name und Anschrift der deutschen Zentrale einschließlich Telefonnummer(n) und web-Seite (sofern von 1.2 abweichend)
Name und Anschrift des Konzerns / der Holding einschließlich der web-Seite

Qualifizierte Person für Pharmakovigilanz in der EU/EEA/Stufenplanbeauftragter

Name und Stellenbezeichnung der Qualifizierten Person für die EU/EEA
Adresse der Betriebsstätte, in der die QP dauerhaft tätig ist
Name und Stellenbezeichnung von Stellvertretern der QP
Name und Stellenbezeichnung des Stufenplanbeauftragten
Adresse der Betriebsstätte, in der der Stufenplanbeauftragte dauerhaft tätig ist
Name und Stellenbezeichnung von Stellvertretern des Stufenplanbeauftragten
Telefon-, Telefax- und Rund um die Uhr-Telefonnummern

Anzahl der in Deutschland gehaltenen Arzneimittelzulassungen

Anzahl der nationalen Zulassungen
Anzahl der zentralen Zulassungen

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 Pharmakovigilanzsystem)

SMF-Pharmacovigilance: Pharmakovigilanzsystem

1. Kurze Beschreibung der organisatorischen Struktur der Pharmakovigilanzsystems 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
Beschreibung der Pharmakovigilanztätigkeiten der deutschen Betriebsstätte(n) (im Verbund mit der globalen Pharmakovigilanz-Einheit)
Kurze Beschreibung der Pharmakovigilanztätigkeiten, die von anderen Abteilungen durchgeführt werden und mit der Pharmakovigilanzabteilung zusammen arbeiten (z. B. Medizinische Information, Pharmaceutical and Technical Complaints, Regulatory Affairs, Produktqualität, sachkundige Person)
Informationsfluss und Verarbeitung von sicherheitsrelevanten Daten (UAWs) aus verschiedenen Quellen vom Eingang bis zur Meldung an die zuständigen Behörden, ggf. Veranschaulichung in Fließschemata
Detaillierte Beschreibung der Einhaltung von behördlichen Anforderungen bei der Erfassung von Arzneimittelrisiken
Erfassung und Bearbeitung von sicherheitsrelevanten Daten aus klinischen Studien
Arbeitsabläufe der Erstellung von PSURs und Einreichung bei den zuständigen Behörden
Arbeitsabläufe für die Generierung von Signalen, Risiko-Nutzen-Bewertung und Änderungen der Produktinformationen

SMF-Pharmacovigilance Risikomanagement

USR, safety variation, Dear Doctor Letter
Umsetzung von Anordnungen aus
Stufenplanverfahren, Rote-Hand-Brief
Information von Fachkreisen und der Öffentlichkeit
Rückruf (vollständig, Chargen-bezogen)
Meldung an die zuständigen Behörden
Pharmakovigilanz-Aufgaben, an denen die QP/der
Stufenplanbeauftragte routinemäßig beteiligt ist
(EU-)Risk Management Plans: betroffene
Arzneimittel

SMF-Pharmacovigilance

Elektronische Datenerfassungssysteme

Gegenwärtige Situation – Globale und lokale Systeme

Globales System zur Datenerfassung

Detaillierte Beschreibung des Datenerfassungssystems zur Sammlung, Zusammenstellung und Auswertung von UAW-Daten (aus der Spontanerfassung sowie aus systematisierten Datenerhebungen) einschließlich:

Angabe, ob das System serienmäßig entwickelt wurde (und später an die Bedürfnisse des Unternehmens angepasst wurde) oder ab 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

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.

Frühere Situation

Kurze Beschreibung der früheren Datenerfassungssysteme zur Erfassung, Zusammenstellung und Auswertung von UAW-Berichten über die letzten 5 Jahre.

SMF-Pharmacovigilance Qualitätsmanagement System

Kurze Beschreibung des **Qualitätsmanagement Systems**

Verantwortlichkeiten für die Durchführung von Selbst-Auditierungen des Pharmakovigilanzsystems

Aufbewahrungsdauer und Aufbewahrungsort von Audit-Berichten

Wird das Pharmakovigilanzsystem für mindestens 6 Monate in seinem gegenwärtigen Status beibehalten oder sind Änderungen geplant? Sofern Änderungen geplant sind, sollten diese beschrieben werden.

Lenkung von Entwicklungsänderungen (change control)

Fortbildungssystem:

Kurze Beschreibung des Fortbildungssystems am Standort Deutschland für Personal in Schlüsselstellungen des Pharmakovigilanzsystems, einschließlich Angabe über den Aufbewahrungsort der Dokumentation der Fortbildungen, der Lebensläufe und Arbeitsplatzbeschreibungen.

Archivierung

Kurzbeschreibung über die Archivierung von Pharmakovigilanz Dokumenten. Sofern andere Firmen mit der Archivierung von Pharmakovigilanz Dokumenten beauftragt wurden, sind Namen und Anschrift dieser Firmen zu nennen

Kategorien und Begriffsbestimmungen bei Sicherheitsrisiken:

- ☒ medizinische Beanstandungen

=

wirkstoffspezifische Pharmakovigilanzprobleme

Maßnahmen im EU - Rapid Alert System: Rapid Alert Pharmacovigilance

Schnittstelle:

Verunreinigungsprofil des Wirkstoffs

Bioäquivalenzprobleme bei Rezepturänderung

- ☒ pharmazeutisch-technische Beanstandungen

=

Mängel in der pharmazeutischen Qualität

Maßnahmen im EU - Rapid Alert System: Rapid Alert Defective Product recall

Für die Bewertung der Abweichungen sind verschiedenen Faktoren wichtig.

☒ Ereignisverifizierung

- ☞ Ist ein Kausalzusammenhang zwischen der Abweichung und dem Produkt
 - mit Sicherheit nachgewiesen?
 - möglich / wahrscheinlich? (begründeter Verdacht / Vermutung)
 - unwahrscheinlich?
- ☞ Betreffen die Abweichungen das System oder den Prozeß?

☒ Risikoverifizierung

- ☞ Welches Gefährdungspotential ist vorhanden (besonders wichtig für die Einstufung in Klasse 1 und 2)?
- ☞ Ist ein Klassifizierung des Risikos als Klasse 1, 2 oder 3
 - mit Sicherheit belegt und nachgewiesen?
 - möglich / wahrscheinlich? (begründeter Verdacht / Vermutung)
 - unwahrscheinlich?

Datenerhebungsbogen (Vom Pharmazeutischen Unternehmer auszufüllen!)

Pharmazeutischer Unternehmer	Hersteller:	
Bezeichnung des Arzneimittels		
Packungsgröße:	Zulassungsnummer: (Registrierungsnummer)	
Ch.-B.:	Behältnis:	
Datum der Herstellung:	Datum der Freigabe:	
Datum des ersten und letzten Inverkehrbringens	Beginn:	Ende:
Chargengröße:		
derzeitiger Lagerbestand	Anzahl der Packungen: kein Lagerbestand mehr	
Lagerbestand gesperrt am:	Datum:	
Welche weiteren Chargen sind betroffen?		
Zuvor im gleichen Bereich hergestelltes Produkt		Ch.-B.:
Später im gleichen Bereich hergestelltes Produkt		Ch.-B.:
Stammt die betroffene Charge aus einer Vorcharge, aus der noch andere Chargen hergestellt wurden?	Nein ja Ch.-B. der Vorcharge Ch.-B. weiterer Chargen aus der Vorcharge:	

Datenerhebungsbogen

(Vom Pharmazeutischen Unternehmer auszufüllen!)

	Lagerort der Reklamationsmuster	
	Auslieferung der betroffenen Chargen nur innerhalb Deutschlands?	Ja Nein
	Auslieferung der betroffenen Chargen auch ins Ausland?	Falls ja, in welche Länder?
	Ausgestellte WHO-Zertifikate	
	Liefert die Firma auch in einen MRA-Partnerstaat?	nein ja ► Information der zuständigen Bundesoberbehörde
	Ch.-B. der betroffenen Chargen im Ausland (sofern abweichend von der deutschen Ch.-B.; sonst entfällt die Angabe):	
	Mitvertrieb /Parallelvertrieb:	Name und Anschrift des / der Mitvertreiber:
	Information der zuständigen Behörde(n) erfolgt	nein ja
	Bezeichnung der zust. Behörde(n)	
	Lohnherstellung	Name und Anschrift des/r Lohnhersteller(s)
	Information der zuständigen Behörde(n) erfolgt	nein ja
	Bezeichnung der zust. Behörde(n)	
	Datum der Einleitung des Rückrufs:	
	•Grund des Rückrufs	

Datenerhebungsbogen

	Wurde die Bundesbehörde bereits über den Rückruf informiert?	Nein / ja Datum:
	RAS-Formular bereits übersandt	ja nein anliegend
	Gibt es hierzu einen Schriftverkehr?	nein Ja, Az.
	Empfänger in Deutschland:	<ul style="list-style-type: none"> • öffentliche Apotheken • Krankenhausapotheken • Großhandlungen • Tierärztliche Hausapotheken • tierärztliche Hochschulen • Veterinärbehörden • Krankenhäuser und Arztpraxen (Direktbezug nach § 47 AMG) • Ärzte (nur klinische Prüfmuster und Muster nach § 47 AMG) • Sonstige (ggf. erläutern):
	Mitteilung über den Rückruf im Inland erfolgt über:	<ul style="list-style-type: none"> • Verkaufsbüros, Mitarbeiter (direkt an alle Empfänger, dabei ist sichergestellt, dass alle Empfänger erreicht werden) • Pharmazeutische Zeitung • Apothekerzeitung • Deutsches Ärzteblatt • Deutsches Tierärzteblatt • Sonstige (z. B. Rote-Hand-Brief) • Arzneimittelkommission der Apotheker • Arzneimittelkommission der Ärzte • Arzneimittelkommission der Tierärzte • Arzneimittelkommission der Heilpraktiker • Schnellinformation der Apothekerkammer • Öffentliche Medien (Presse/Fernsehen/Radio)
	Mitteilungen über den Rückruf erfolgen im Ausland über (nur bei Lieferungen ins Ausland sonst angeben entfällt):	Adressaten: Erfolgt am:

Formblatt: Erfassung und Bearbeitung von Arzneimittelrisiken einschließlich Rückruf von Arzneimitteln; Prüfliste zum Abschluss der Bearbeitung

Erfassung und Bearbeitung von Arzneimittelrisiken einschließlich Rückruf von Arzneimitteln					
	<i>Produkt</i>		<i>Ch-B.</i>		
	<i>Pharmazeutischer Unternehmer/ Hersteller</i>				
	<i>Datum der Erstmeldung</i>		<i>Lfd. Nr.:</i>		
	<i>Meldende Stelle</i>				
	<i>Beschreibung des Problems</i>				
		<i>Name:</i>	<i>Telefon:</i>	<i>Telefax:</i>	<i>E-Post:</i>
	<i>Stufenplanbeauftragter</i>				
	<i>Vertreter</i>				
	Pharmakovigilanz	<i>zulassungsrelevante Beanstandung (§ 29 AMG)</i>	<i>ja/ wahrscheinl</i>	<i>nein</i>	
	Falls ja/wahrscheinlich	an BfArM / PEI / BgVV gemeldet	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
		Stufenplanbeauftragten zur Meldung veranlasst	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
	<i>Bemerkung</i>				

Verdacht auf chargenbezogene Qualitätsmängel (z.B. pharmazeutische Mängel)			
•Arzneimittel, welches der Pflicht zur staatlichen Chargenfreigabe unterliegt	Ja, Meldung an PEI erfolgt	nein	
•Risiko-Klasse III (Klasse I, II weiter bei Nr. 26)	vermutet	gesichert ja / nein	
nicht zuzuordnen	(aber nicht Klasse I oder II)		
Rückruf erfolgt	ja ►	nein	
Rückruf erforderlich	nein	ja ► weiter ab Nr. 47	
wenn nein ► Bewertung / Begründung / Bemerkungen			
Überprüfung und Dokumentation der Mitteilung	Vollständig / plausibel	Anmerkungen	
Weitere beabsichtigte oder bereits ergriffene Maßnahmen nach VAW 121104			
Vermerk zu den vom Unternehmen eigenverantwortlich eingeleiteten Maßnahmen			
von der Behörde veranlasste Maßnahmen			
Abschluss-Vermerk Klasse III	zdA	Wv.:	
Bearbeitender GMP-Inspektor / wissenschaftl. Mitarbeiter			
Beteiligter bearbeitender GMP-Inspektor / wissenschaftl. Mitarbeiter			
Abschätzung des Risikos			
Risiko-Klasse I	vermutet	Gesichert / ja / nein	
Risiko-Klasse II	vermutet	Gesichert / ja / nein	
Bei nein: Klärung erfolgt bis	Bemerkungen:		

	<i>Stellungnahme des Pharmazeutischen Unternehmers (Frist: < 24 h Std.)</i>	<i>First gesetzt am Datum: Uhrzeit:</i>	<i>innerhalb 24 Stunden eingegangen</i>	<i>Bewertung:</i>
	Abschätzung des Kausalzusammenhangs zwischen dem Ereignis und der Herstellung	<i>durch pharm. Unternehmer</i>	<i>gesichert</i>	
<i>möglich/ wahrscheinlich</i>				
<i>unwahrscheinlich ▶ weiter ab Nr.47</i>				
	<i>Information der obersten Landesbehörde (mündlich / schriftliche Bestätigung)</i>			
	<i>Mitteilung, ob pharmazeutischer Unternehmer/ Hersteller in einen MRA-Partnerstaat liefert</i>			
	<i>Information anderer beteiligter Behörden (mündlich/ schriftliche Bestätigung)</i>			
	<i>Abstimmung der Klassifizierung mit Bundesoberbehörde</i>	<i>PEI: für Arzneimittel, die der Pflicht zur staatlichen Chargenfreigabe unterliegen (obligat) BfArM, BgVV, PEI: in Zweifelsfragen (fakultativ)</i>		
	<i>Mitglieder des Krisenteams in der zuständigen Behörde</i>			
	<i>Interne Beteiligung (z.B. Jurist, Pressestelle, Abteilungsleiter, Behördenleiter)</i>			
	<i>Mitglieder des Krisenteams in der obersten Landesbehörde</i>			

	Sicherstellung der Erreichbarkeit des Krisenteams, sonstige Arbeitsmittel	Name: Telephon: Telefax: Mobiltelefon: E-Post:	Name: Telephon: Telefax: Mobiltelefon: E-Post:
	Unterstützung durch	Polizei	
		Katastrophenschutzes	
		Leitstellen für den Rettungsdienst	
	Veranlassung und Durchführung der mit der obersten Landesbehörde abgestimmten Maßnahmen	Datum: Bemerkungen	
	Verbleib der beanstandeten Packungen		Bemerkungen:
	Überprüfung der Risikoeinschätzung		
	Risiko-Klasse I		gesichert ja nein
	Risiko-Klasse II		gesichert ja nein
	Überprüfung des Kausalzusammenhangs zwischen Ereignis und Herstellung	Zusammenhang	gesichert wahrsch einlich unwahrscheinlich ► weiter ab Nr. 45
	Formblatt nach Anlage II durch pharm. Unternehmer auszufüllen (Frist: < 24 h Std.)		
	Stellungnahme des pharm. Unternehmers (Frist: < 3 Tage)		
	Plausibilität und Vollständigkeit des ausgefüllten Formblatts	überprüft	Bewertung
	Bestätigung der Klassifizierung	überprüft	bestätigt ggf. Bewertung

Ursachen-Katalog der Qualitätsmängel / Risikoklassen (1)

Klasse 1: Die Abweichung beeinflusst potentiell oder konkret das Produkt, welches dadurch potentiell lebensbedrohend wird oder schwere Gesundheitsschäden verursachen kann:

Abweichungen von sicherheitsrelevanten Prüfungen z. B.: fehlende Testung des Ausgangsmaterials (bes. bei Blutprodukten!)

Mikrobiologische Kontamination bei Injektabilia / Ophthalmica

Ursachen-Katalog der Qualitätsmängel / Risikoklassen (2)

Klasse 2: Die Abweichung beeinflusst potentiell oder konkret das Produkt, welches dadurch Krankheiten oder Fehlbehandlungen verursachen kann, aber nicht unter Abweichungsklasse F1 fällt oder ein Abweichung, die nicht als kritisch einzustufen ist und als Ursache hat:

Mikrobiologische Kontamination

Abweichung von den Freigabespezifikationen

Wirkstoff / Wirkstofffreigabe

Resuspendierbarkeit / Teilchengröße

Dosierungs-Ungenauigkeit

Haltbarkeit

sonst. veränderte Merkmale

Abweichung von Richtlinien bei der Herstellung und Prüfung

Konfektionierungsfehler

Ursachen-Katalog der Qualitätsmängel / Risikoklassen (3)

Klasse 3: Es handelt sich um Abweichungen ohne erkennbare Auswirkung auf das Produkt (dessen ordnungsgemäße Qualität nachgewiesen ist). Die Abweichung stellt unter Umständen nachweislich kein signifikantes Risiko dar.

oder ein Abweichung , die nicht als kritisch oder schwerwiegend einzustufen ist als Ursache hat.

Praxis:

Klassifizierung: III / Non-III

Zentraler Bewertungsausschuss (Alarmausschuss) beim PU

**Überprüfungsansatz
bei einer Inspektion**

- ☒ Beteiligung von Schlüsselpersonen
 - ➔ Stufenplanbeauftragter
 - ➔ HL / KL
 - ➔ F&E
 - ➔ Spezialisten
 - ➔ QP
- ☒ Delegation der Ausführung, nicht der Aufgabe
- ☒ Beurteilungssystematik

**Wann ist die
Behörde zu
beteiligen:
schon vor der
Einberufung?**

Risiko-Management des RP Darmstadt

- ☒ Implementierung der ZLG-VAW's
- ☒ Erfassung und Sicherstellung kurzfristiger Bearbeitung
 - ⇒ Rufbereitschaft
 - ⇒ Datenpflege (Roter Ordner)
 - ⇒ Serienbriefe / automatische Rundrufe
- ☒ Gezielte Überwachung der Systeme
 - ⇒ Jour fixe
 - ⇒ regelmäßiger Meinungsabgleich
 - ⇒ Informelle Gespräche
- ☒ Pharmakovigilanz-Inspektion (positive Erfahrung mit Testlauf)

Risiko-Management Pharmacovigilanz-Inspektion

P_{harmaceutical} T_{echnical} C_{omplaints}-Inspection

- ☒ Bearbeitung der Meldungen
 - ➔ Erfassung
 - ➔ Auswertung
 - ➔ Dokumentation
- ☒ Diskussion einzelner Fälle
- ☒ Jour fixe
- ☒ **Inspektion**
 - ➔ Beteiligung des BfArM / PEI
 - ➔ Vorbereitung
 - ➔ Durchführung
 - ➔ Nachbereitung
- ☒ ...
- ☒ **Überprüfungsinhalte der Inspektionen**
 - ➔ Erfassung von Fällen
 - ➔ Klassifizierung und Bezeichnung
 - ➔ Screening
 - ➔ Entscheidungsmerkmale
 - ➔ **Internationale Zusammenhänge**
 - ➔ Kommunikationswege
 - ➔ Entscheidungswege
 - ➔ Dokumentation
 - ➔ Trending
 - ➔ Jahresbericht
 - ➔ ...

Inspektionsbericht

- ☒ **1 Einführung**
- 1.1 Kurzbeschreibung des Unternehmens:
 1.2 Bemerkung, ob SMF vorliegt (Angabe des Datums):
 1.3 Datum der zurückliegenden Inspektion:
 1.4 Name der beteiligten Inspektoren:
 1.5 Wesentliche Änderungen seit der letzten Inspektion:
- 2 Kurzbeschreibung der Inspektion**
- Glossar:**
 Art der Inspektion:
 2.2 Inspizierte Bereiche (*Aufzählung*)
 2.3 Während der Inspektion angetroffenes Personals in verantwortlicher Stellung
- ☒ **4 Verschiedenes**
- 4.1 Verteilung des Inspektionsberichts: BfArm / RP Darmstadt
 4.3 Bewertung des Site Master File, Bemerkungen: ./.
- 5 Anlagen**
- 6 Aufstellung der Mängel / Beanstandungen**
- 6.1 Kritische Fehler / Mängel
 keine
 6.2 Schwerwiegende Fehler / Mängel
 keine
 6.3 Sonstige Fehler / Mängel
- 7 Empfehlungen** (Für den Fall, daß die Inspektion im Auftrag Dritter durchgeführt wurde)
- 8 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen**
- 3. Feststellungen und Beobachtungen des Inspektionsteams**
- 3.1 Qualitätssicherung
 3.2 Personal
 3.3 Räume und Ausstattung
 3.4 Dokumentation
 3.5 Produktion ./.
 3.6 Qualitätskontrolle: ./.
 3.7 Auftragsherstellung und Auftragsanalyse
 3.8 Selbstinspektion
 3.9 Beanstandungen (PTC) und Rückrufe
 3.10 Fragen aus der Bewertung des Zulassungsantrags
 3.11 Untersuchung von Produktrückrufen oder Produktfehlern
- 

Beispiele

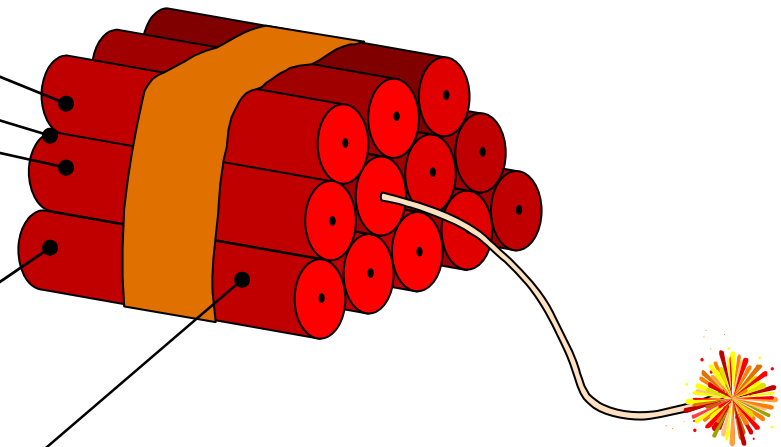
- 3.1 **Qualitätssicherung**
 - Organisation der eingehenden Meldungen
 - SOPs
 - Entscheidungskriterien, Entscheidungswege
 - Call-Center für erste Kontakte. Das Personal ist für qualifizierte Antworten und Zentraler
 - Bewertungsausschuß:
 - Routine Sitzungen / Ad hoc Sitzungen
 - Entscheidungen (Massnahmenvorschläge)
 - QM-Massnahmen
- 3.2 **Personal**
 - __ Personen / corresp. __ Personen aus der Gruppe von
 - Abteilung Eingang.
 - Struktur
 - Abwesenheitsregelung
 - Trainingsaufwand pro Jahr: pro Jahr + Meetings +
 - Besprechungen
 - Training der SOP's und L-SOP's, siehe Präsentation.
 - Anforderungsprofile / Arbeitsplatzbeschreibungen,
 - Training files, in EDV erfasst.
 - Referenz-Ordner mit Inhalten des Trainings.
 - Controlling / Planung der Maßnahmen
 - Zusammenarbeit mit juristischen Abteilung.
- 3.3 **Räume und Ausstattung**
 - EDV-Ausstattung und Wartung
 - Archiv
- 3.4 **Dokumentation**
 - System
 - Einzelfälle
 - Archivierung der Dokumente
- 3.5 **Produktion**
 - Zusammenarbeit mit der Produktion
- 3.6 **Qualitätskontrolle**
 - Zusammenarbeit mit der QK
- 3.7 **Auftragsherstellung und Auftragsanalyse**
 - Co-Marketing
 - Lizenznehmer
 - Verträge
 - Beispiele
- 3.8 **Selbstinspektion**
 - Plan
 - Durchführung
 - Controlling
- 3.9 **Beanstandungen (PTC) und Rückrufe**
 - Beispiele
- 3.10 **Fragen aus der Bewertung des Zulassungsantrags**
 - Beispiele
 - Zusammenarbeit mit der Zulassungsabteilung
- 3.11 **Untersuchung von Produktrückrufen oder Produktfehlern**
 - System
 - Beispiele

Kritische Punkte

- ☒ Vertrauensbildende Maßnahmen / Transparenz
 - ➔ Presse
 - ➔ Behörde
 - ➔ Öffentlichkeit
- ☒ Nachvollziehbare Beurteilungen / Entscheidungen
 - ➔ Der Auffassungsunterschied der Beteiligten darf nicht zu gross sein.
- ☒ Globalisierung
 - ➔ Interkulturelle Kommunikation
 - ➔ Globale Bewertungsausschüsse / lokaler „Safety officer“

Besonderheiten:

- ☒ Mitvertrieb
- ☒ Reimport
- ☒ Parallelimport
- ☒ Export
 - ➔ EG
 - ➔ PIC/S
 - ➔ USA
 - ➔ WHO
- ☒ Lohnherstellung
- ☒ Klinische Prüfmuster
- ☒ Wirkstoffherstellung



Einschätzung

☒ Positiv

- ➔ Die Systeme der Behörden sind effizient und effektiv und in dem Zustand permanenter Verbesserung.
- ➔ Die Kommunikation Behörde / Unternehmen hat sich verbessert.
- ➔ Die Arzneimittel sind sicher und haben ein kalkuliertes Risikopotential. („Contergan®“ ist heute nicht mehr vorstellbar)
- ➔ Die Globalisierung bringt mehr Daten und Erkenntnisse

☒ Negativ

- ➔ Es besteht ein Vertrauensdefizit. Die Öffentlichkeitsarbeit ist immer noch nicht überzeugend.
- ➔ Vertrauensbildende Gespräche und Abstimmungen werden missverstanden. Sie werden zu wenig genutzt.
- ➔ Das Risikoverständnis ist in den Fachkreisen unterentwickelt.
- ➔ Abstimmung der Maßnahmen muss verbessert werden. Kulturell bedingte Unterschiede der Risikoabwägung verstanden werden

Links

☒ www.zlg.de

➔ Adressen

➔ links

☒ [www.bapoed .de](http://www.bapoed.de)

➔ Adressen

➔ links