

// Pharmakovigilanz-Inspektionen und Besonderheiten in Zeiten der Pandemie //

K. STEPHAN

K. SHERWOOD

P. TEKLENBURG-TODT

(BfArM)

Inhaber von Zulassungen für Humanarzneimittel müssen gesetzliche Verpflichtungen zur Pharmakovigilanz gem. § 63 b Arzneimittelgesetz (AMG) bzw. Artikel 104 der Richtlinie 2001/83/EG einhalten. Dies wird im Rahmen von Pharmakovigilanz(PV)-Inspektionen in Deutschland durch die Bundesoberbehörden überprüft.

Da bei PV-Inspektionen nicht immer zwingend eine Besichtigung der Unternehmensräumlichkeiten, Produktionsstätten etc. erforderlich ist, wurden diese Inspektionen während der Pandemie nicht ausgesetzt, sondern es wurden gut vorbereitete, IT-gestützte Remote(Fern)-Inspektionen als geeignet angesehen, das PV-System und die Compliance der Zulassungsinhaber bewerten zu können. Die Erfahrung zeigt, dass in vielen Fällen mit sorgfältiger Vorbereitung, guter IT-Anbindung und Bereitschaft auf beiden Seiten ein PV-System gleichwertig zu Vor-Ort-Inspektionen remote inspiziert werden kann.

Gerade in jüngster Zeit werden die Vorteile von Remote-Inspektionen diskutiert:

- geeignet in Krisenzeiten (Pandemien, unsichere politische Lage)
- umweltfreundlich, oft zeit- und ressourcensparend

Jedoch sollte risikobasiert, z. B. bei kritischen Zulassungsinhabern, d. h. solchen mit erkennbar unzureichender Compliance schon bei Routineabläufen, eine Vor-Ort-Inspektion durchgeführt werden, wenn die pandemische und die politische Situation dies zulassen.

Neben Vor-Ort- und Remote-Inspektionen gibt es auch In-House-Inspektionen (im BfArM).

Aufgrund der vielen verwendeten Abkürzungen werden diese am Ende des Beitrags in Tabelle 5 aufgeführt.

HINTERGRUND

Alle Zulassungsinhaber von Humanarzneimitteln sind gemäß § 63 b AMG, Artikel 104 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. Artikel 21 Absatz 1 der Verordnung (EU) 726/2004 verpflichtet, Pharmakovigilanz-Pflichten zu beachten. Zu diesen Pharmakovigilanz-Pflichten gehören u.a.

- die Einrichtung und das Betreiben eines Pharmakovigilanz-Systems
- die Beauftragung eines Stufenplanbeauftragten
- die wissenschaftliche Auswertung sämtlicher Informationen
- die Prüfung von Möglichkeiten zur Risikominimierung und -vermeidung
- das unverzügliche Ergreifen von Maßnahmen zur Risikominimierung und -vermeidung, sofern erforderlich
- die Ermittlung von Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Bei zentral zugelassenen Arzneimitteln überprüfen das BfArM bzw. das PEI im Auftrag der EMA (Europäische Arzneimittelagentur) als Supervisory Authority die Einhaltung der Pharmakovigilanz-Pflichten durch den Zulassungsinhaber (Artikel 18 Absatz 3 und Artikel 19 Absatz 1 der Verordnung (EU) 726/2004). Bei national zugelassenen Arzneimitteln (einschließlich Zulassungen aus MRP- und DCP-Verfahren) überwachen diese beiden Bundesoberbehörden als zuständige Behörden die Einhaltung

der Pharmakovigilanz-Pflichten durch den Zulassungsinhaber als sog. Non-CAP-Supervisory Authority. Die rechtliche Grundlage hierzu findet sich in Artikel 111 Absatz 1g und Absatz 8 der Richtlinie RL 2001/83/EG bzw. in § 62 Absatz 6 AMG. Die Duldungs- und die Mitwirkungspflicht des Zulassungsinhabers sind in § 66 Absatz 2 AMG geregelt.

Bei einem Großteil der durchgeführten Inspektionen handelt es sich um Routine-Inspektionen, bei denen in der Regel das gesamte Pharmakovigilanz-System überprüft wird. Davon zu unterscheiden sind die anlassbezogenen Inspektionen (for cause/triggered). Bei diesen Inspektionen handelt es sich um zielgerichtete Inspektionen nach Erkennung eines Anlasses. Sie sind meistens auf spezifische Prozesse oder Produkte beschränkt.

DURCHFÜHRUNG VON PHARMAKOVIGILANZ-INSPEKTIONEN

Eine Inspektion gliedert sich in die folgenden Bereiche:

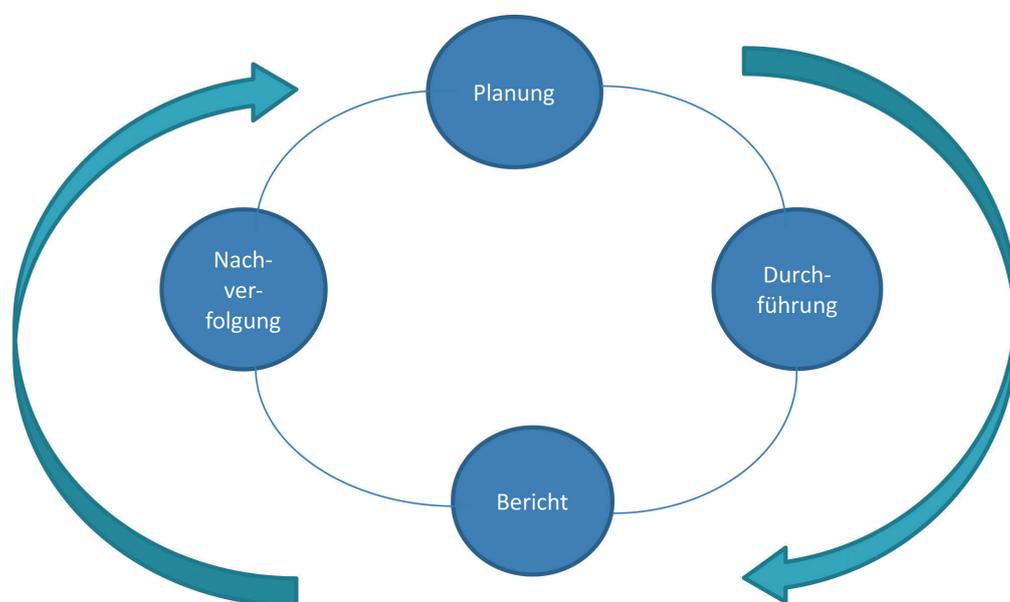


Abbildung 1:
Bereiche der Inspektion

Das BfArM plant seine Pharmakovigilanz-Inspektionen im Herbst des Vorjahres für das komplette nächste Jahr. Dabei werden die individuellen Risikoaspekte der Zulassungsinhaber und ihrer Zulassungen berücksichtigt.

Üblicherweise wird eine Inspektion dem Zulassungsinhaber ca. zwei bis drei Monate vor dem Inspektionstermin ggf. mit dem Hinweis auf eine Remote-Inspektion angekündigt. Zusammen mit der Inspektionsankündigung wird der Zulassungsinhaber aufgefordert, diverse Dokumente zusammenzustellen und der zuständigen Behörde zur Verfügung zu stellen. Auf Basis der eingereichten Dokumentation wird dann die Agenda erstellt, die dem Zulassungsinhaber ca. vier bis acht Wochen vor der Inspektion zugesandt wird. Häufig werden weitere Dokumente kurzfristig angefordert.

Der Umfang der Inspektion ist abhängig von der Art der Inspektion (Systeminspektion oder anlassbezogene Inspektion) und erstreckt sich in aller Regel über einen Zeitraum von ein bis drei Tagen. Eine Inspektion umfasst üblicherweise folgende Bereiche, wobei sich der Fokus je nach Inspektionsart verschieben kann.

Tabelle 1

• Eröffnungsgespräch
• Überblick über die Firma
• Überblick über das Pharmakovigilanz-System
• EU-QPPV & Stufenplanbeauftragter
• Qualitätsmanagementsystem
• Fortbildungssystem
• Datenbanken
• Meldesystem Pharmakovigilanz
• Archivierung
• Studien nach Zulassung
• Verträge
• PSURs
• Literaturrecherche
• Signaldetektion & -evaluierung
• Schnittstellen zu Qualität/GMP/PTC
• Risikomanagement & Kommunikation von Arzneimittelrisiken
• Risikomanagementsystem
• PSMF
• Abschlussbesprechung

Auf Basis der bis zum Ende der Inspektion geführten Gespräche und gesichteten Dokumente werden dem Zulassungsinhaber während der Abschlussbesprechung die im Rahmen der Inspektion festgestellten Mängel mündlich mitgeteilt. Diese werden anschließend im vorläufigen Inspektionsbericht schriftlich festgehalten. Nach dessen Erhalt hat der Zulassungsinhaber Gelegenheit, innerhalb einer vorgegebenen Frist zu den Mängelpunkten Stellung zu nehmen und eine CAPA (korrektive und präventive Maßnahmen) vorzulegen. Dieser vorgelegte CAPA-Plan wird dann erneut durch die Behörde geprüft und bewertet. Anschließend wird ein finaler Inspektionsbericht erstellt und dem Zulassungsinhaber zur Verfügung gestellt, in dem auch Vorgaben zu möglichen Reinspektionsintervallen gemacht werden. Sofern die Vorlage von Evidenz zu einzelnen CAPA für notwendig erachtet wird, ist dieses im finalen Inspektionsbericht vermerkt. Im Fall von signifikanten (schwerwiegenden und/oder kritischen) Mängeln wird die EMA darüber informiert.

Bis März 2020 wurden die Inspektionen seitens des BfArM in der Regel als Vor-Ort-Inspektionen beim Zulassungsinhaber durchgeführt. In begründeten Einzelfällen, z. B. wenn es sich um eine Reinspektion eines Zulassungsinhabers mit niedrigem Risiko handelte oder wenn die Teilnahme an einzelnen Themenblöcken eines weiteren Kollegen des BfArM erforderlich war, wurden die Inspektionen auch im BfArM als sog. In-House-Inspektionen durchgeführt. In diesen Fällen wurden die seitens des Zulas-

sungsinhabers erforderlichen Mitarbeitenden ins BfArM eingeladen und die Inspektionen im BfArM durchgeführt. Inhaltlich sind beide Inspektionsarten vergleichbar.

Durch die Regelungen im Zusammenhang mit der Pandemie seit Frühjahr 2020 wurden Reisen jeglicher Art kurzfristig unmöglich und das BfArM sah sich gezwungen, innerhalb sehr kurzer Zeit alternative Formen für die Pharmakovigilanz-Inspektionen zu entwickeln, um dem gesetzlichen Auftrag nachkommen zu können. Als einziges Instrumentarium wurde die Remote-Inspektion angesehen. Da die Umstellung in sehr kurzer Zeit erfolgte und auch die Technik zunächst bereitgestellt bzw. erprobt werden musste, fanden die ersten Remote-Inspektionen teilweise nur eingeschränkt mit Videoübertragung und mit telefonischer Unterstützung statt. Mit zunehmender Anzahl der Remote-Inspektionen entwickelten sich Routineprozesse und aufgrund der technischen Voraussetzungen wurde die Videokonferenz mit verschiedenen Anbietern schnell zum Standard.

Im Folgenden ist der derzeit übliche zeitliche Ablauf einer Remote-Inspektion dargestellt (Abbildung 2).

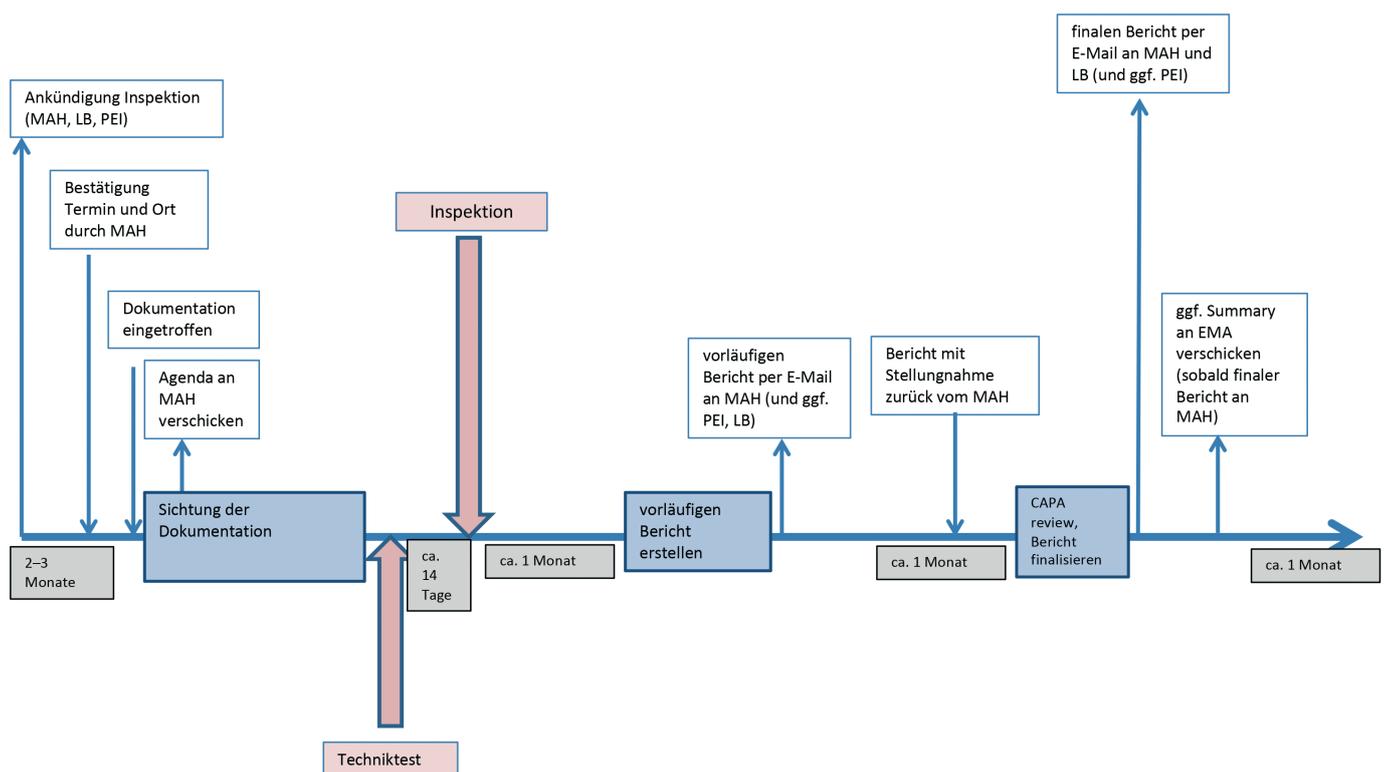


Abbildung 2:
Zeitlicher Ablauf einer Remote-Inspektion im BfArM

Selbstverständlich gibt es Vor- und Nachteile bei Vor-Ort-, In-House- und Remote-Inspektionen, auf die nun aus Sicht des BfArM näher eingegangen werden soll (Tabellen 2 bis 4).

Tabelle 2: Vor- und Nachteile bei Vor-Ort-Inspektionen

Vor-Ort-Inspektionen Vorteile	Vor-Ort-Inspektionen Nachteile
einfacheres persönliches Gespräch, auch nonverbale Kommunikation möglich	zum Teil aufwendige Reiseplanung
keine technischen Hürden bei der Kommunikation	klimaschädigend durch Anreise
Dokumente oder Datenbanken können in Zweifelsfällen gemeinsam angesehen werden	verzögerter Beginn durch Verspätungen bei der Reise
einfaches Ansehen eines Arbeitsplatzes in der Regel möglich	teilweise lange Reisezeiten
Ansehen eines Archivs im Einzelfall, sofern noch papierbasiert und am Inspektionsort vorhanden	Reisekosten
kurzfristige Teilnahme von zunächst für die Inspektion nicht vorgesehenen Mitarbeitenden des Zulassungsinhabers, wenn vor Ort.	Bestimmung der an der Inspektion teilnehmenden Mitarbeitenden durch den Zulassungsinhaber im Vorfeld, Anwesenheit vor Ort, ggf. aufwendige Anreise
	Bestimmung der an der Inspektion teilnehmenden Mitarbeitenden durch den international agierenden Zulassungsinhaber im Vorfeld, damit diese aus anderen Zeitzonen spontan ohne Verzögerung per Telefon oder Videokonferenz an der Inspektion teilnehmen können
	schwere Verständlichkeit der Gespräche z. T. bei Zuschaltung von Kollegen aus dem Ausland per Telefon oder Video

Tabelle 3: Vor- und Nachteile bei In-House-Inspektionen

In-House-Inspektionen Vorteile	In-House-Inspektionen Nachteile
einfacheres persönliches Gespräch, auch nonverbale Kommunikation möglich	intensive Vorbereitung der In-House-Inspektion (Räume, Technik)
keine technischen Hürden bei der Kommunikation	eventuell verzögerter Beginn durch Verspätungen bei der Reise der Mitarbeitenden des Zulassungsinhabers
gemeinsame Betrachtung von Dokumenten oder Datenbanken in Zweifelsfällen bzw. Teilung per Videokonferenz, sofern erforderlich	Ansehen eines Arbeitsplatzes nur per Videokonferenz
Zuschaltung von nicht mitgereisten Kollegen per Telefon oder Video	Betrachtung eines Archivs (sofern noch papierbasiert und am Inspektionsort vorhanden) nur per Videokonferenz möglich
kein Reiseaufwand und keine Reiseplanung für das BfArM	Bestimmung der an der Inspektion vor Ort im BfArM teilnehmenden Mitarbeitenden durch den Zulassungsinhaber im Vorfeld
	Bestimmung der an der Inspektion teilnehmenden Mitarbeitenden durch den international agierenden Zulassungsinhaber im Vorfeld, damit diese aus anderen Zeitzonen spontan ohne Verzögerung per Telefon oder Videokonferenz an der Inspektion teilnehmen können
	schwere Verständlichkeit der Gespräche z.T. bei Zuschaltung von Kollegen aus dem Ausland per Telefon oder Video
	klimaschädigend durch Anreise

Tabelle 4: Vor- und Nachteile bei Remote-Inspektionen

Remote-Inspektionen Vorteile	Remote-Inspektionen Nachteile
Reiseplanung entfällt	Techniktest im Vorfeld erforderlich für eine reibungslose Inspektion
Reisekosten entfallen	Unterstützung durch die IT während des Techniktests und der Inspektion z. T. erforderlich (Videokonferenzsoftware)
Verzögerung durch Reise entfällt und pünktlicher Beginn mit zunehmender Erfahrung mit der Konferenztechnik möglich	z. T. schlechte Audio- und Videoqualität sowie Unterbrechungen mit Verzögerungen oder auch Unklarheiten im Inspektionsablauf, insbesondere bei Zuschaltung von Kollegen aus dem Ausland
zusätzliche Unterstützung einfach (z. B. zur Pflege der Dokumentenanforderungsliste durch Verwaltungsangestellte)	Ansehen eines Arbeitsplatzes, soweit dies erforderlich ist, nur per Videokonferenz
Hinzuschalten von BfArM-Experten zu einzelnen Themen einfach (z. B. Fachgebietsleitung zur Abschlussbesprechung oder Experten zu einzelnen Agendapunkten)	Betrachtung eines Archivs (sofern noch papierbasiert und am Inspektionsort vorhanden) nur per Videokonferenz
kurzfristig einfache Zuschaltung weiterer Kollegen aus dem In- und Ausland durch den Zulassungsinhaber	Entfallen von persönlichen Gesprächen, nur eingeschränkte nonverbale Kommunikation
klimaschonend, da keine Reisetätigkeit	zusätzliches technisches Equipment eventuell notwendig (Konferenzsoftware, schnelles Internet, Computer außerhalb des Netzwerks, Kameras, Headsets etc.)
	z. T. Verlagerung der Inspektion vom Gespräch in die Dokumentensichtung und dadurch teilweise erheblicher zeitlicher Mehraufwand
	Übersicht der Gesprächsrunde bei gleichzeitiger Dokumentenansicht ggf. schwierig, in Abhängigkeit der Konferenztechnik.
	Notwendigkeit eines sehr disziplinierten Diskussionsverhaltens bei Zuschaltung von Teilnehmenden aus verschiedenen Orten
	Bestimmung der an der Inspektion teilnehmenden Mitarbeitenden durch den international agierenden Zulassungsinhaber im Vorfeld, damit diese aus anderen Zeitzonen spontan ohne Verzögerung per Telefon oder Videokonferenz an der Inspektion teilnehmen können

FAZIT UND AUSBLICK

Alle vorgestellten Inspektionsarten haben Vor- und Nachteile. Durch die während der Pandemie durchgeführten Remote-Inspektionen haben sowohl das BfArM als auch zahlreiche Zulassungsinhaber Erfahrungen in diesem Bereich sammeln können und die technischen Voraussetzungen wurden optimiert, sodass insgesamt festzuhalten ist, dass das BfArM größtenteils gute Erfahrungen mit dieser Inspektionsart gemacht hat. Daher wird die Remote-Inspektion auch zukünftig neben den tatsächlichen Vor-Ort-Inspektionen und den In-House-Inspektionen als weitere Inspektionsart in die Inspektionsplanung mit einbezogen werden. Dabei sind eine bedienerfreundliche Konferenzsoftware und gute technische Ausstattung (ausreichende Bandbreite) notwendig. Auch Mischformen, bei denen zum Beispiel nur einzelne Teilnehmer Remote zugeschaltet werden, sind denkbar.

Um für die anstehenden Inspektionen die möglichst optimale Inspektionsart vorsehen zu können, sind Kriterien zu definieren, auf deren Basis unter Einbeziehung des Risikoprofils zukünftig entschieden werden wird, für welchen Zulassungsinhaber welche Art der Inspektion am geeignetsten erscheint. Mögliche Fragen müssen dabei mit in Betracht gezogen werden:

- Handelt es sich um eine Erst- oder Reinspektion?
- Bei Reinspektion: Welche Ergebnisse hatte die letzte Inspektion?
- Handelt es sich um ein international agierendes Unternehmen?
- Werden Pharmakovigilanz-Tätigkeiten an Dienstleister ausgelagert?
- Welches Risikoprofil haben die Zulassungen?
- Sollen Experten für einzelne Sessions hinzugezogen werden?
- Welche Reisebedingungen bestehen?

Dabei muss die Qualität der Prüftiefe und eine optimale Sichtung von Inspektionsdokumentationen und Verständnis für das jeweilige Pharmakovigilanz-System oberste Priorität haben.

Weitergehende Informationen zum Thema Pharmakovigilanz-Inspektionen finden Sie auf BfArM-Homepage an der folgenden Stelle: www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Pharmakovigilanzinspektionen/_node.html

Tabelle 5: Abkürzungen

AMG	Arzneimittelgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAP	Centralised Procedure/zentralisiertes Verfahren
CAPA	Corrective Action and Prevention Action/Korrektur- und Vorbeugemaßnahme
DCP	Decentralised Procedure/dezentrales Verfahren
EMA	European Medicines Agency/Europäische Arzneimittelagentur
GMP	Good Manufacturing Practice/Gute Herstellungspraxis
LB	Landesbehörde
MAH	Marketing Authorisation Holder/Zulassungsinhaber
MRP	Mutual Recognition Procedure/Verfahren der gegenseitigen Anerkennung
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PSMF	Pharmacovigilance System Master File/Pharmakovigilanz-Stammdokumentation
PSUR	Periodic Safety Update Report/periodischer Sicherheitsbericht
PTC	Pharmaceutical-Technical Complaint/pharmazeutisch-technischer Mangel
QPPV	Qualifizierte Person für Pharmakovigilanz