

Das neue Instrument der Pharmakovigilanz- inspektion

Berlin

02.04.2008

**Dr. Axel Thiele
thiele@bfarm.de**

GXP

GMP

Good Manufacturing Practise

GCP

Good Clinical Practise

GLP

Good Laboratory Practise

GDP

Good Distribution Practise

GVP

Good (Pharmaco-)Vigilance Practise

Normen EU

Regulation (Verordnung)

Adressat jeder EU-Bürger

Direkt und bindend wirksam, keine Umsetzung in nationales Recht erforderlich, keine Modifikation möglich

Directive (Richtlinie)

Adressat jeder Mitgliedstaat

Umsetzung in bindende nationale Gesetzgebung bis zum jeweils vorgegebenen Termin erforderlich, verbindlich hinsichtlich des Zieles, Modifikation möglich

VOLUME 9A
of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

**– Guidelines on Pharmacovigilance
for Medicinal Products for Human Use –**

Final January 2007

RL 2001/83

Artikel 103 (1)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss ständig und kontinuierlich eine für die Arzneimittelüberwachung (Pharmakovigilanz) verantwortliche, entsprechend qualifizierte Person zur Verfügung stehen. Diese qualifizierte Person ist in der Gemeinschaft ansässig und für Folgendes verantwortlich:

- a) ein System einzurichten und zu führen, mit dem sichergestellt wird, dass Informationen über alle vermuteten Nebenwirkungen, die dem Personal des Unternehmens, einschließlich seines Verkaufspersonals und seiner Vertreter mitgeteilt werden, gesammelt und zusammengestellt werden, damit sie an zumindest einer Stelle verfügbar sind;
- b) die in Artikel 104 genannten Berichte für die zuständigen Behörden in der von diesen festgelegten Form und in Einklang mit dem in Artikel 106 Absatz 1 genannten Leitfaden zu erstellen;

RL 2001/83

Artikel 103 (2)

c) sicherzustellen, dass alle Ersuchen der zuständigen Behörden auf Erteilung zusätzlicher Informationen für die Beurteilung der Vorteile und Risiken eines Arzneimittels vollständig und rasch beantwortet werden, einschließlich der Erteilung von Informationen über das Umsatz- oder Verschreibungsvolumen für das betreffende Arzneimittel;

d) die zuständigen Behörden über jegliche weitere Bewertung der Vorteile und Risiken eines Arzneimittels, einschließlich der Informationen über Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung, zu unterrichten.

§22 Abs. 2 Nr. 5 AMG

Zulassungsunterlagen:

eine detaillierte Beschreibung des **Pharmakovigilanz-** und, soweit zutreffend, des Risikomanagement-**Systems**, das der Antragsteller einführen wird.

Detailed Description of the Pharmacovigilance System (DDPS)

Detailed description of the Pharmacovigilance System

Module 1.8.1

Version X.0

Date: DD/MM/YYYY

GCP Inspection Services Group
04 – 06 Sep 2007
Agenda Item 5.1.2 – For Discussion/Adoption

Table of contents

1.	Statement of the Marketing Authorisation Holder and the Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV) Regarding their Availability and the Means for the Notification of Adverse Reactions	2
2.	Elements of the Detailed Description of the Pharmacovigilance System.....	2
2.1.	Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance.....	2
2.2.	Organisation.....	2
2.3.	Documented procedures.....	4
2.4.	Databases	6
2.5.	Contractual Arrangements with Other Persons or Organisations Involved in the Fulfilment of Pharmacovigilance Obligations	6
2.6.	Training.....	8
2.7.	Documentation.....	8
2.8.	Quality Management System.....	9
	Attachment 1	11
	Attachment 2	12
	Attachment 3	12
	Attachment 4	13
	Attachment 5	13
	Attachment 6	14

Erste Erfahrungen

Zentrale Zulassungen

71 % der Beschreibungen nicht korrekt

Hauptprobleme

Unterschriebene Erklärung fehlt

PhV-Tätigkeiten keinen SOPs
zugewiesen

Beschreibung der qualifizierten Person
unvollständig

Prüfung des Pharmakovigilanz- Systems durch die Behörden im Rahmen von Pharmakovigilanz- Inspektionen

GUIDELINE ON MONITORING OF COMPLIANCE WITH PHARMACOVIGILANCE REGULATORY OBLIGATIONS AND PHARMACOVIGILANCE INSPECTIONS

**(INCORPORATES GUIDANCE ON THE DETAILED DESCRIPTION OF THE MAH'S
PHARMACOVIGILANCE SYSTEM TO BE INCLUDED IN THE MARKETING AUTHORISATION
APPLICATION)**

**THIS GUIDELINE WILL BE INCORPORATED IN VOLUME 9 OF EUDRALEX
AFTER THE CONSULTATION PROCESS**

DRAFT AGREED BY: - CHMP PHARMACOVIGILANCE WORKING PARTY - CVMP PHARMACOVIGILANCE WORKING PARTY - GCP INSPECTION SERVICES GROUP - GMP INSPECTION SERVICES GROUP	 June 2005 May 2005 June 2005 May 2005
ADOPTION BY CHMP/CVMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION FURTHER DISCUSSED BY CHMP/CVMP PRIOR TO RELEASE FOR CONSULTATION	 June 2005 February 2006
TRANSMISSION TO COMMISSION	 March 2006

This guideline replaces guideline / NfG Reference [CPMP/PHVWP/1618/01](#) Position Paper on Compliance with Pharmacovigilance Regulatory Obligations (Adopted November 2001)

KEYWORDS	pharmacovigilance system monitoring inspection
-----------------	------------------------------------------------

Regulatory Action

In the event of non-compliance, regulatory options include the following:

- *Education and Facilitation*

MAHs may be informed of non-compliance and advised on how this can be remedied.

- *Inspection*

Non-compliant MAHs may be inspected to determine the extent of non-compliance and then reinspected to ensure compliance is achieved.

- *Warning*

Competent authorities may issue a formal warning reminding MAHs of their pharmacovigilance regulatory obligations.

- *Naming non-compliant MAHs*

Competent authorities will consider a policy of making public a list of MAHs found to be seriously or persistently non-compliant.

- *Urgent Safety Restriction*

- *Variation of the Marketing Authorisation*

- *Suspension of the Marketing Authorisation*

- *Revocation of the Marketing Authorisation*

Sanktionen

Eventuelle Sanktionen, die einer Inspektion folgen, werden ausschließlich nach nationalem Recht und in nationaler Zuständigkeit erlassen

Ordnungswidrigkeiten

Bestimmungen im AMG

Vorgesehene Meldung (Nebenwirkung)
nicht, nicht richtig, nicht rechtzeitig, nicht
vollständig

Keine Benennung von qualifizierten
Personen

Bußgeld bis zu 25.000 € für den
Einzelfall



Procedure no.: INS/GCP/6

**GUIDANCE FOR CONDUCTING PHARMACOVIGILANCE
INSPECTIONS REQUESTED BY THE EMEA**

Ad Hoc Meeting of GCP Inspection Services

Applies to: EMEA, EU/EEA Inspectorates	
Summary of scope: This SOP provides unified standards on the conduct of Pharmacovigilance inspection that are applicable for any site to be inspected at the request of the EMEA	
Keywords: : Conduct, Phv inspection	Restricted
Supersedes: N/A	

Preparation	Date
Concept	
Draft	
Deadline for comments	
[Draft 2]	

Finalisation	Date
Adoption	
[Transmission to other (Ad Hoc) WP, CPMP, Standing Committee, public etc.]	
[Adoption by other (Ad Hoc) WP, CPMP, Standing Committee, public etc.]	
Effective date	

Document maintenance	Date
Review	
[Reviewed]	



GUIDANCE FOR CONDUCTING PHARMACOVIGILANCE INSPECTIONS REQUESTED BY THE EMEA

Legal and administrative aspects

- Documentation of the responsible parties for PhV activities
- QP
- Availability of information on all suspected ARs at least at a single point within the community;
- Systems to assure appropriate insurance cover for MAH's products when used in clinical trials before marketing
- Contractual documentation in respect of any out-sourced MAH responsibilities
- Co-marketing agreements
- Commitments for ADR reporting to the Agency/EMA in relation to Centrally Authorised Products;
- Post-authorisation commitments and follow-up measures for centrally authorised products
- Preparation and submission of PSURs / SPCs (including revisions) / CIBs (including revisions)
- Documentation of responsibilities in relation to PhV of products undergoing clinical trials;
- Collection and reporting of SAEs in clinical trials and of spontaneous ADRs.

GUIDANCE FOR CONDUCTING PHARMACOVIGILANCE INSPECTIONS REQUESTED BY THE EMEA

Organisational structure

- Quality system and SOPs
- Do SOPs cover all aspects of PhV?
 - ADRAs
 - Data management
 - Quality defects
 - PSURs
 - Signal generation
- Organisational charts
- Generation, update and approval of SOPs
- Resources and training of personal (job descriptions, qualifications, deputies)

GUIDANCE FOR CONDUCTING PHARMACOVIGILANCE INSPECTIONS REQUESTED BY THE EMEA

Source Data Verification

- Consistency and correctness of coding
- Quality and completeness of the medical review
- Quality of the information included in case summaries
- Adequacy of follow-up measures taken
- Determination of seriousness / listedness / expectedness
- Submission of expedited reports to authorities. Have all relevant reports been submitted?
- Have all relevant cases been discussed or included in the line listings of the PSUR covering the relevant time period?
- Have expedited reports been submitted within correct timeframes?
- Have qualifying serious reports from clinical trials been reported expediedly and included in PSURs?
- Can specific literature cases be retrieved from the database?

Classification of EU PhV Inspection Findings

Critical: a deficiency in pharmacovigilance systems, practices or processes that adversely affects the rights, safety or well being of patients or that poses a potential risk to public health or that represents a serious violation of applicable legislation and guidelines.

Major: a deficiency in pharmacovigilance systems, practices or processes that could potentially adversely affect the rights, safety or well being of patients or that could potentially pose a risk to public health or that represents a violation of applicable legislation and guidelines.

Minor: a deficiency in pharmacovigilance systems, practices or processes that would not be expected to adversely affect the rights, safety or well being of patients.

Ankündigung einer Inspektion

Ca. 2 Monate vor dem Inspektionstermin

Anforderung, bestimmte Unterlagen zu
übermitteln

Eingang spätestens 2 Wochen vor
Inspektion

Kürzere Fristen bei anlassbezogenen
Inspektionen möglich

Ablauf einer Inspektion

Vormittag

Präsentation der Firma zu Einzelthemen mit vertiefenden Rückfragen

(Organisation)

(ADR-Bearbeitung)

(Datenbank)

(etc.)

Nachmittag

Klärung von Einzelfragen

Einzelfälle

Befragung von Mitarbeitern



The European Medicines Agency
Inspections

Ad Hoc GCP PhV Session – 13 September 2006
Agenda Item 5.1.2 – For Discussion

Procedure no: INS/PhV/4

**PROCEDURE FOR REPORTING OF PHARMACOVIGILANCE
INSPECTIONS
REQUESTED BY THE CXMP**

Ad Hoc Meeting of GCP Inspection Services

Applies to: EMEA, EU/EEA Inspectorates	
Summary of scope: This SOP describes the content of PhV inspection reports and the process of their approval and the distribution to the EMEA and	
Keywords: PhV Inspection, Reporting, IR, CXMP (CHMP/CVMP)	Restricted
Supersedes: N/A	

Finalisation	Date
Adoption by Ad Hoc Meeting of GCP Inspection Services	
Adoption by CXMP	



Muster eines Inspektionsberichtes

1. Background to the Inspection
2. Conduct of the Inspection
3. Reference Texts
4. Documents Requested prior to, during and after the Inspection
5. Points examined during the Inspection of the Pharmacovigilance System
6. Inspection Findings
7. Conclusions and Recommendations of the Inspection Team

Inspektionsbericht

Der Entwurf des Inspektionsberichtes wird dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer zur Kommentierung zur Verfügung gestellt

Der Kommentar des pharmazeutischen Unternehmers sowie eine abschließende Bewertung des Inspektors ist Bestandteil des endgültigen Berichtes.

Auf weitere Maßnahmen (Korrekturen, Re-Inspektion, Zeitrahmen etc.) wird hingewiesen.

Erfahrungen in der EU

UK	Bislang etwa 140 Inspektionen
PT	Ca. 30 Inspektionen/Jahr, freiwillige Basis
F	Jede Firma wird alle 3 Jahre inspiziert
ES	3 Inspektionen dieses Jahr
IT	Bislang keine Inspektionen
NL	Dieses Jahr 3 Inspektionen geplant
DK	Bislang 16 Inspektionen, für 2007 4 geplant
HU	Bislang 12 Inspektionen
CZ	Ca. 2 Inspektionen/Jahr
IR	Bislang 2 Inspektionen
SE	Dieses Jahr 3 Inspektionen geplant
RO	Dieses Jahr 15 Inspektionen geplant

Häufige Mängel

Außendienst

Schulungen

Dokumentation

Archiv

Datenbank

Late Cases

Frist-Überwachung