



PhV-Inspektionen

Was ändert sich mit der neuen TAM VO?

Die zuständige BOB kommt zu einer PhV-Inspektion – was ändert sich für den Zulassungsinhaber?

bisher

Überprüfung **DDPS**, Meldewege /Bearbeitung/Archivierung von UAWs, **Signal Detektion**, **PSURs**, Training, Verträge, QM inkl. Audits, Risikokommunikation,...

zukünftig

Überprüfung **PSMF**, Meldewege /Bearbeitung/Archivierung/**Qualität** von UAWs, **Signal Management Prozess**, Training, Verträge, QM inkl. Audits, Risikokommunikation,...

Ab Januar 2022 – wer darf inspiziert werden? Gesetzliche Grundlagen

EU 2019/6 Art. 123 Kontrollen

(1) Die zuständigen Behörden führen Kontrollen bei folgenden Personen durch:

- ...c) **Zulassungsinhabern**,
- ...h) Inhabern einer **Registrierung für homöopathische Tierarzneimittel**,
 - i) Inhabern von **in Artikel 5 Absatz 6 genannten Tierarzneimitteln**, und
 - j) allen anderen **Personen, die nach dieser Verordnung Verpflichtungen haben**

...

(6) Im Rahmen der Kontrollen können Inspektionen durchgeführt werden. (...) Bei diesen Inspektionen sind die Vertreter einer zuständigen Behörde zumindest befugt,

- ...d) **bei Dritten, die die in dieser Verordnung vorgesehenen Aufgaben mit, für oder im Namen der in Absatz 1 genannten Personen wahrnehmen**, dieselben Kontrollen durchzuführen.

Ab Januar 2022 – wer darf inspiziert werden? Gesetzliche Grundlagen

DVO (EU) 2021/1281 Art. 26

Die Zulassungsinhaber (...) stellen sicher, dass auch die folgenden Personen auf diese Kontrollen vorbereitet sind:

- a) die für die **Pharmakovigilanz verantwortliche qualifizierte Person** gemäß Artikel 77 Absatz 8 der Verordnung (EU) 2019/6;
- b) die **für die Meldung unerwünschter Ereignisse verantwortlichen Vertreter** gemäß Artikel 14 Absatz 1 Buchstaben a und l sowie Artikel 77 Absatz 3 der Verordnung (EU) 2019/6;
- c) sonstige natürliche oder juristische **Personen, die im Auftrag der Zulassungsinhaber oder gemeinsam mit diesen Pharmakovigilanz-Tätigkeiten** vollständig oder teilweise **durchführen**.

DVO (EU) 2021/1281 Art. 27

(2) Inspektionen bei den Zulassungsinhabern können **an dem Standort** durchgeführt werden, **an dem die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation aufbewahrt wird**, oder **an jedem anderen Standort der Personen**, die gemäß Absatz 1 einer Inspektion unterzogen werden. Inspektionen bei Dritten, die Pharmakovigilanz-Tätigkeiten durchführen, können an einem **Standort innerhalb oder außerhalb der Union** durchgeführt werden.

Ab Januar 2022 – wer darf inspiziert werden? Zusammenfassung

- **Jeder**, der laut gesetzl. Grundlagen eine Verpflichtung im Bereich Pharmakovigilanz bei einem in der EU zugelassenen, registrierten oder unter Art. 5 Abs. 6 fallende TAM hat, **kann inspiziert werden!**
- **Innerhalb** oder **außerhalb** der EU

Unterschied:

- **Kein Stufenplanbeauftragter mehr in DE, der inspiziert werden kann**

Ab Januar 2022 – was wird inspiziert?

Gesetzliche Grundlagen

EU 2019/6 Art. 126 Besondere Bestimmungen für Inspektionen zur Pharmakovigilanz

- (1) Die zuständigen Behörden und die Agentur gewährleisten, dass alle **Pharmakovigilanz-Stammdokumentationen** in der Union regelmäßig **kontrolliert werden** und dass die **Pharmakovigilanz-Systeme korrekt angewendet werden**.

DVO (EU) 2021/1281 Art. 27

- (4) (...)Bei einer Inspektion
 - a) weisen die Zulassungsinhaber nach, dass sie über das **Personal, die Systeme und Einrichtungen verfügen**, um ihren Pharmakovigilanz-Pflichten nachzukommen,...
 - b) legen die Zulassungsinhaber **Belege für ihre vertraglichen Vereinbarungen** vor, einschließlich einer **klaren Beschreibung der Aufgaben und Pflichten Dritter**, die als Unteraufträge vergebene Pharmakovigilanz-Tätigkeiten durchführen, sowie der Bestimmungen für die **bei diesen Dritten durchgeführten Inspektionen und Audits**;
 - c) weisen die Zulassungsinhaber nach, dass das **Pharmakovigilanz-System den Rechtsvorschriften** und den einschlägigen Pharmakovigilanz-Leitlinien **entspricht**;
 - d) legen die Zulassungsinhaber Informationen über das Management bezüglich des **Plans mit Korrektur- und Präventivmaßnahmen** und die Funktionalität und Umsetzung des Änderungsmanagements vor.

Ab Januar 2022 – was wird inspiziert?

Zusammenfassung

Alles, was im PSMF beschrieben wird, sowie der PSMF* selbst können inspiziert werden!

- QPPV inkl. Backup Procedure, tierärztl. Unterstützung
- Organisationsstruktur
- **Verträge** zu den aufgeführten Delegationen von PhV-Tätigkeiten sowie angegebene Verträge
- Sammeln, Bearbeiten, Weiterleiten von UAWs **inkl. Qualität der UAWs**
- Signalmanagement-Prozess
- Dokumentenmanagementsystem
- Prozesse im Qualitätsmanagementsystem relevant für PhV (zu z.B. PhV-Tätigkeiten, Training, Archivierung, Leistungsindikatoren, Audits, CAPA)
- Kommunikationsplan
- Leistungsindikatoren

** als Dokumenteninspektion*

Ab Januar 2022 – wer inspiziert? Gesetzliche Grundlagen

EU 2019/6 Art. 126 Besondere Bestimmungen für Inspektionen zur Pharmakovigilanz

- (2) Die Inspektionen der Pharmakovigilanz-Systeme für gemäß Artikel 44 zugelassene Tierarzneimittel (=CAPs) werden **von der Agentur koordiniert** und von den **zuständigen Behörden durchgeführt**.
- (3) Die **zuständigen Behörden** führen die Inspektionen der Pharmakovigilanz-Systeme für gemäß Artikel 47, 49, 52 und 53 zugelassene Tierarzneimittel (=NAPs) durch.
- (4) Die **zuständigen Behörden** der Mitgliedstaaten, **in denen sich die Pharmakovigilanz-Stammdokumentationen befinden**, führen die Inspektionen der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation durch.
- (5) Unbeschadet des Absatzes 4 des vorliegenden Artikels und gemäß Artikel 80 kann eine zuständige Behörde **Initiativen zur Arbeitsteilung** und zur Übertragung von Zuständigkeiten mit anderen zuständigen Behörden ergreifen, **um Mehrfachinspektionen von Pharmakovigilanz-Systemen zu vermeiden**.

Ab Januar 2022 – wer inspiziert? Begriffsbestimmungen

➤ **Neu: Supervisory Authority**

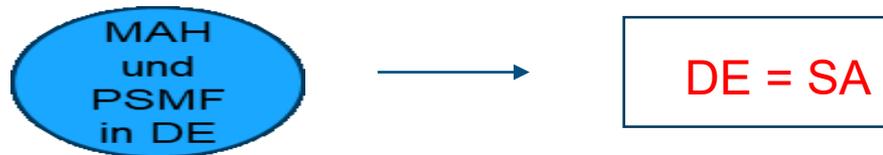
VGVP Module Controls and inspections:

According to Regulation (EU) 2019/6, Article 126(4), **the competent authority of the Member State in which the pharmacovigilance system master file is located** shall carry out the inspections of the pharmacovigilance system master file, hereafter referred to as ‘supervisory authority’. The supervisory authority for pharmacovigilance inspections is responsible for verifying on behalf of the Union that the marketing authorisation holder for the medicinal product and/or any third party carrying out pharmacovigilance activities on their behalf, satisfies the pharmacovigilance requirements

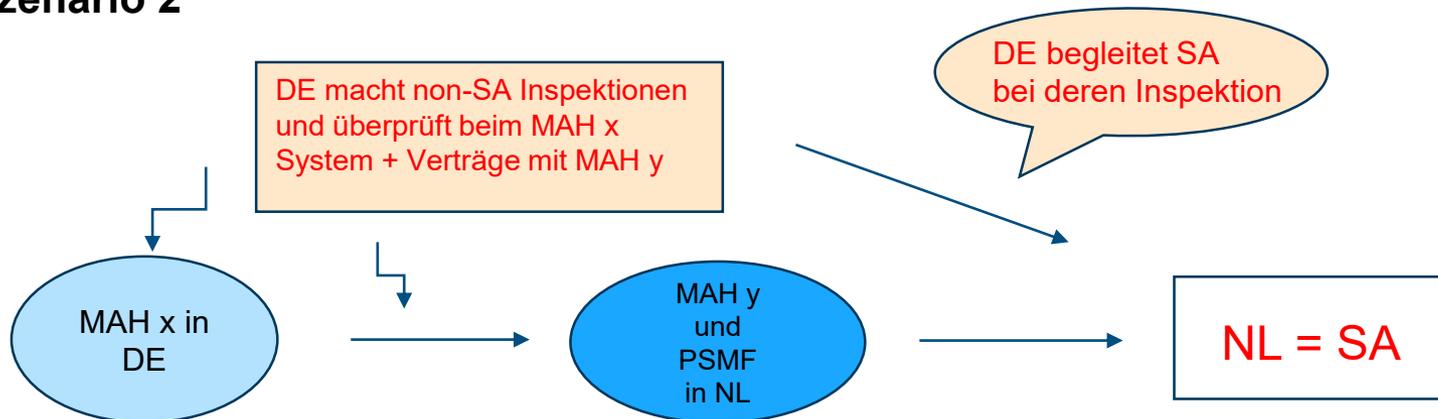
➤ **Nationale Inspektionen (non SA inspections)**

Ab Januar 2022 – wer inspiziert? Begriffsbestimmungen

➤ Szenario 1



➤ Szenario 2



Ab Januar 2022 – wer inspiziert? Begriffsbestimmungen

- Neu: Supervisory Authority
- Nationale Inspektionen (non SA inspections)
- Delegation of task (EU TAM VO Art. 80)

Übertragung von Aufgaben durch die zuständige Behörde

(1) Eine zuständige Behörde kann jede der ihr gemäß Artikel 79 zugewiesenen Aufgaben einer zuständigen Behörde in einem anderen Mitgliedstaat übertragen, sofern diese schriftlich ihre Zustimmung erklärt.

Ab Januar 2022 – wer inspiziert? Begriffsbestimmungen

- **Neu: Supervisory Authority**
- **Nationale Inspektionen (non SA inspections)**
- **Delegation of task (EU TAM VO Art. 80)**
- **Joint inspection**
- **Coordinated inspection**

Ab Januar 2022 – wer inspiziert?

Zusammenfassung

bisher:

- Inspektion durch NCA des MS, wo QPPV gemeldet ist (CAPs)
- Nationale Inspektion bei jedem Pharmazeutische Unternehmer, Ansprechpartner: Stufenplanbeauftragte

Jetzt:

- V.a. Inspektion durch NCA des MS, wo PSMF lokalisiert ist (Supervisory Authority)

Ab Januar 2022 – Inspektionsplanung Gesetzliche Grundlagen

EU 2019/6 Art. 123 Kontrollen

- (2) Die Kontrollen gemäß Absatz 1 werden regelmäßig **auf Risikobasis** durchgeführt, (...).
- (3) Bei der Durchführung der risikobasierten Kontrollen gemäß Absatz 2 berücksichtigen die zuständigen Behörden mindestens
- a) die **Risiken im Zusammenhang mit den Tätigkeiten** der in Absatz 1 genannten Personen und dem Ort ihrer Tätigkeiten;
 - b) das **bisherige Verhalten** der in Absatz 1 genannten Personen in Bezug auf die Ergebnisse der bei ihnen durchgeführten Kontrollen und die vorangegangene Einhaltung;
 - c) jeden **Hinweis auf einen möglichen Verstoß**;
 - d) die **möglichen Folgen eines Verstoßes** für die öffentliche und die Tiergesundheit, das Wohlergehen von Tieren sowie die Umwelt.
- (4) Kontrollen können auch auf Anfrage der zuständigen Behörde eines anderen Mitgliedstaats, der Kommission oder der Agentur durchgeführt werden

Ab Januar 2022 – Inspektionsplanung Gesetzliche Grundlagen

EU 2019/6 Art. 126 Besondere Bestimmungen für Inspektionen zur Pharmakovigilanz

(5) Unbeschadet des Absatzes 4 des vorliegenden Artikels und gemäß Artikel 80 kann eine zuständige Behörde **Initiativen zur Arbeitsteilung** und zur Übertragung von Zuständigkeiten mit anderen zuständigen Behörden ergreifen, **um Mehrfachinspektionen** von Pharmakovigilanz-Systemen **zu vermeiden**.

Ab Januar 2022 – Inspektionsplanung

Weitere Grundlagen

- Routine Inspektion
- Targeted inspection (anlassbezogene Inspektion)
- Angekündigte Inspektion
- Unangekündigte Inspektion
- Inspektion des PhV-Systems allgemein
- Produkt spezifische Inspektion
- Vor Ort Inspektion
- Hybrid Inspektion
- Remote Inspection (Inspektion per Videokonferenz)

Ab Januar 2022 – Inspektionsplanung Zusammenfassung

Eine Inspektion soll regelmäßig risikobasiert in Absprache mit den anderen EU-Ländern stattfinden.

Was bedeutet „regelmäßig“?

- Datum der letzten Inspektion wird betrachtet (aber risikobasiert)

Was bedeutet „risikobasiert“?

- **Inspektionsbezogene Faktoren** (Mängel der letzten Inspektionen, empfohlenes Re-Inspektionsdatum)
- **TAM-bezogene Faktoren** (spezielle TAM mit hohem Risiko, TAM unter bes. Beobachtung, hohes Verkaufsvolumen, TAM mit Alleinstellungsmerkmalen, ...)
- **Zulassungsinhaber-bezogene Faktoren** (vorherige Inspektionen, Anzahl der TAM auf dem Markt, neue MAHs, safety informations, berichtete Non-Compliance, Akquisitionen/Merger)
- **PhV-System-bezogene Faktoren** (Auslagerung von PhV-Aktivitäten, QPPV-Wechsel, Änderungen an der Datenbank, Änderungen an der Lokalisation des PSMF, Informationen durch Assessoren)

Ab Januar 2022 – Inspektionsplanung Zusammenfassung

Eine Inspektion soll regelmäßig risikobasiert in Absprache mit den anderen EU-Ländern stattfinden.

Was bedeutet „in Absprache mit anderen Ländern“?

- Noch in der Diskussion, aber es ist vorgesehen:
 - Teilen von Informationen mit anderen MS über die Planung und Durchführung von Inspektionen
 - Teilen der Ergebnisse mit anderen MS
 - Bessere Koordinierung der Inspektion in den verschiedenen Ländern, um Dopplungen zu vermeiden, Zusammenfassung im EU Phv Inspection programme (vet) vorgesehen

Ab Januar 2022 – Inspektionsdurchführung

- **Wenig Änderungen zu vorher**
- **Verträge werden (noch mehr) in den Vordergrund rücken**
- **Überprüfung des Signalmanagement-Prozess inkl. Qualität der Meldungen ggf. durch zusätzliche Teilnahme von Assessoren**

Was passiert nach Durchführung der Inspektion? Gesetzliche Grundlagen

EU 2019/6 Art. 123 Kontrollen

(7) Die Vertreter der zuständigen Behörden führen **Aufzeichnungen** über jede von ihnen durchgeführte Kontrolle und **erstellen** erforderlichenfalls **einen Bericht**. Die in Absatz 1 genannte Person wird von der zuständigen Behörde unverzüglich schriftlich über jeden im Rahmen der Kontrollen festgestellten Verstoß informiert und hat die **Möglichkeit**, innerhalb einer von der zuständigen Behörde festgelegten Frist dazu **Stellung zu nehmen**.

EU 2019/6 Art. 126 Besondere Bestimmungen für Inspektionen zur Pharmakovigilanz

(6) Die **Ergebnisse der Pharmakovigilanz-Inspektionen** werden **in der Pharmakovigilanz-Datenbank** gemäß Artikel 74 erfasst.

DVO (EU) 2021/1281 Art. 27

(5) Die Zulassungsinhaber können gemäß von der zuständigen Behörde oder der Agentur aufgefordert werden, den **Plan mit Korrektur- und Präventivmaßnahmen** gemäß Artikel 9 Absatz 2 vorzulegen.

Was passiert nach Durchführung der Inspektion? Gesetzliche Grundlagen

EU 2019/6 Art. 130 Aussetzung bzw. Ruhen, Widerruf oder Änderung der Zulassungsbedingungen

(3) Die zuständige Behörde oder im Falle einer zentralisierten Zulassung die Kommission können aus einem oder mehreren der folgenden Gründe die **Zulassung aussetzen oder widerrufen** oder den **Zulassungsinhaber auffordern**, gegebenenfalls einen **Antrag auf Änderung** der Zulassungsbedingungen vorzulegen:

- c) das in Artikel 77 Absatz 1 festgelegte **Pharmakovigilanz-System ist unangemessen**;
- d) der Zulassungsinhaber **kommt seinen Pflichten gemäß Artikel 77 nicht nach**;
- e) die für die Pharmakovigilanz zuständige verantwortliche qualifizierte **Person nimmt ihre Aufgaben gemäß Artikel 78 nicht wahr**.

Was passiert nach Durchführung der Inspektion?

Zusammenfassung

- Inspektionsbericht der Behörde
- Erstellung eines CAPA-Plans durch den Inspizierten/Zulassungsinhaber
- Nachverfolgung der CAPA durch die Behörde
- Eintragung der Major und Critical findings in die Union Pharmacovigilance Database durch die Behörde (nicht zugänglich für die Öffentlichkeit)

Außerdem **NEU**:

Sanktionen möglich bei Nicht-Erfüllen der PhV-Pflichten

- Re-Inspektion
- zulassungsbezogen
- finanziell
- Veröffentlichung von Namen von Zulassungsinhabern bei langfristiger Non-Compliance

Fazit

- Es ändert sich nicht viel am eigentlichen Ablauf einer Inspektion.
- Neu = Inspiziert werden können auch Inhaber von Registrierungen/“Zulassungen“ für Homöopathika oder Heimtier-TAMs

Aber:

- Zuständigkeiten der Behörden werden z.T. neu definiert
- Inspektion abhängig vom PSMF - Standort, nicht mehr vom Land der Zulassung oder vom Sitz der QPPV
- Kein Stufenplanbeauftragter mehr in DE
- Koordination von Inspektionen durch NCAs untereinander soll verstärkt werden
- Teilen der Findings mit anderen Mitgliedsstaaten über die Union Pharmacovigilance Database



**Inspektionen sind dafür da, Fehler im System zu erkennen und das System damit zu verbessern
(gilt für MAHs und NCAs gleichermaßen).**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit! Gibt es Fragen?

Dr. Gwenda Pirk
Referat 317
Bundesamt für Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

phv-inspektion@bvl.bund.de
<http://www.bvl.bund.de>

