Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Mängel im Rahmen einer PhV-Inspektion inkl. CAPA-Plan

Findings

© M. Gloger/ BVL

Was erwartet Sie in diesem Vortrag?

- **Definitionen der Mängel**
- **Häufige Beanstandungen**
  - DDPS
  - Verträge
  - Stufenplanbeauftragter (StB)/ QPPV
  - Schulungen
  - Qualitätsmanagementsystem (QMS)
  - Umgang mit UAWs
  - Literaturrecherche
  - Signal Detection
  - PSURs
  - Krisenmanagement
  - Dokumentation und Archivierung
  - Auditierungen

Definitionen

1. Kritischer Mangel

- **Ein Mangel in einem oder mehreren Prozessen oder Tätigkeiten im Bereich Pharmakovigilanz, der eine schwerwiegende Verletzung geltender gesetzlicher Anforderungen und/oder Leitlinien darstellt.**
- **Ein derart gravierend defizitäres Pharmakovigilanzsystem führt mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Gefährdung der Gesundheit von Tier oder Mensch.**
- **Ein kritischer Mangel erfordert umgehende Maßnahmen.**

- **Mehrere schwerwiegende Mängel können zu einem kritischen Mangel zusammengefasst werden.**

2. Schwerwiegender Mangel:

- **Ein nicht-kritischer Mangel in einem oder mehreren Prozessen oder Tätigkeiten im Bereich Pharmakovigilanz, der eine Verletzung geltender gesetzlicher Anforderungen und/oder Leitlinien darstellt und zu einer Gefährdung oder negativen Beeinflussung der Gesundheit von Tier oder Mensch führen könnte.**

- **Mehrere sonstige Mängel können zu einem schwerwiegenden Mangel zusammengefasst werden.**

Definitionen

3. Sonstiger Mangel:

- **Ein Mangel in einem oder mehreren Prozessen im Bereich Pharmakovigilanz, der eine Abweichung von gesetzlichen Anforderungen und/oder Leitlinien darstellt, von dem vermutlich keine Gefährdung der Gesundheit von Tier oder Mensch ausgeht.**

Definitionen

4. Empfehlung:

- **Beobachtungen, die zu Vorschlägen führen, wie die Qualität des Pharmakovigilanzsystems verbessert und das Risiko möglicher zukünftiger Abweichungen verringert werden kann.**

- **Eine Beobachtung stellt keine Abweichung dar.**

Beispiel für kritische Mängel

- **Bis zum Tag der Inspektion war die Funktion des Stufenplanbeauftragten in der Firma nicht geregelt. Die Aufgaben des Stufenplanbeauftragten wurden daher nicht wahrgenommen.**

- **Die PhV-Verpflichtungen wurden ausgegliedert. Es existieren keine Verträge zwischen dem Zulassungsinhaber und der beauftragten Firma. Somit gab es am Tag der Inspektion keinen Stufenplanbeauftragten.**

➡ § 63 a AMG, Vol. 9B Part I 1.2, 1.3

=> Eine Nichtbeauftragung eines Stufenplanbeauftragten entgegen § 63a Abs. 1 Satz 1 AMG stellt eine Ordnungswidrigkeit dar, die gemäß § 97 Abs. 3 AMG mit bis zu 25.000,00 € geahndet werden kann.

Häufige Beanstandungen

DDPS

- **Keine unterschriebene Erklärung des Zulassungsinhabers und des Stufenplanbeauftragten (StB) / QPPV vorhanden, die besagt, dass der Zulassungsinhaber über eine qualifizierte Person gemäß § 63a AMG bzw. Vol 9B Part I 1.2 verfügt.**
  ➡ Vol. 9B Part I 2.3.2

- **DDPS nicht auf dem neusten Stand**
- **Lebensläufe und Stellenbeschreibungen nicht auf dem neusten Stand**
  ➡ § 10 (1) AMWHV
  Vol. 9B Part I 2.3.3 a

- **Keine Stellvertreterregelung für StB / QPPV**
  ➡ Vol. 9B Part I 1.2.1, 2.3.3 a

- **Keine vollständige Abdeckung aller PhV-Bereiche durch SOPs**
  ➡ Vol. 9B Part I 2.3.3 c

Häufige Beanstandungen

DDPS

- **Unklare Abbildungen**
  - **Stellung des StB/QPPV innerhalb der Firma nicht erkennbar**
  - **Unvollständige Flussdiagramme**

→ § 4 (2) AMWHV
Vol. 9B Part I 2.3.b

- **Beschreibungen entsprechen nicht den reellen Abläufen**

→ Vol. 9B Part I 2.3.3 c

- **Schulungen**
  - **Fehlen der Angabe zu regelmäßigen Schulungen**

→ Vol. 9B Part I 2.3.3 f

Häufige Beanstandungen

Findings bei Verträgen

- Fehlen detaillierter Angaben in Verträgen
  - Auditierungen der gegenseitigen PhV-Verpflichtungen
  - PSUR-Erstellung
  - Übermittlung der beim Vertreiber eingegangenen Meldungen an den Zulassungsinhaber
  - Darstellung des Aufgabenumfangs durch eine Stellen- bzw. Tätigkeitsbeschreibung sowie Anforderungen an die fachliche Qualifizierung des zuständigen Mitarbeiters
  - Klare Abgrenzung der Verantwortlichkeiten im Bereich PhV

→ § 9 AMWHV
Vol. 9B Part I 2.3.3 e

Häufige Beanstandungen

Findings bei Verträgen

- **Fehlende Verträge bei Übertragung von PhV-Verpflichtungen**
  - **StB / QPPV**
  - **PSUR-Erstellung**

- **Veraltete Verträge (z.B. keine Aktualisierung nach Änderungen der Position)**

- **Zu lange Meldefristen von 15-Tage-UAWs vom Vertreiber an den Zulassungsinhaber**

  => zu späte Meldung ans BVL möglich

Vol. 9B Part I 2.3.3 e
§ 9 AMWHV
§ 10 AMWHV

Häufige Beanstandungen

Stufenplanbeauftragter (StB)/ QPPV

- **Fehlender / Unvollständiger Lebenslauf und Stellenbeschreibung**
- **Position des StB / QPPV fehlt im Lebenslauf** → § 4 (2) AMWHV Vol. 9B Part I 2.3.3 a
- **Lebenslauf ist nicht unterzeichnet**

- **Wechsel des StB wurde dem BVL nicht gemeldet** → § 63 a (3) AMG

- **Fehlender veterinärmedizinischer Sachverstand**
  - **Der StB ist kein Tierarzt und er hat keinen Zugang zu veterinärmedizinischem Sachverstand.** → Vol. 9B Part I 1.2 § 4 (1) AMWHV

Häufige Beanstandungen

Stufenplanbeauftragter (StB)/ QPPV

- **Fehlende/unvollständige Vertretungsregelung**
  - **Keinen Zugriff des Stellvertreter auf die Mail-Box des StB / QPPV bei ungeplanter Abwesenheit des StB / QPPV** → § 19 (8) AMWHV
  - **StB / QPPV und Stellvertreter gleichzeitig im Urlaub => kein StB /QPPV zur Verfügung** → §63a AMG Vol. 9B Part I 1.2, 1.2.1
  - **In QM beschriebene Anforderung an den Stellvertreter des StB / QPPV werden von diesem nicht erfüllt** → Vol. 9B Part I 1.2.1, 2.3.3 a §19 (6) AMWHV

Häufige Beanstandungen

Schulungs-Findings

- **Schulungen des StB / QPPV und dessen Vertreters**
  - **Keine regelmäßigen Schulungen**
  - **Fehlender Fokus auf veterinärmedizinische Fortbildungen im PhV-Bereich**

  → § 63 a AMG
  § 4 (1) AMWHV

- **Fehlen von Zeiträumen in der SOP**
  - **Erstmalige PhV-Schulung für neue Mitarbeiter**
  - **Fortlaufende PhV-Schulungen für Mitarbeiter**

  → § 4 (1) AMWHV

- **Keine Basis-PhV-Schulung für alle Mitarbeiter im Unternehmen**

  → Vol. 9B Part I 2.3.3 f

Häufige Beanstandungen

Schulungs-Findings

- **Nachweise:**
  - **Fehlen von Schulungsplänen, -unterlagen und –nachweisen**
  - **Fehlender Fokus auf PhV für Tierarzneimittel**
  - **Keine individuelle Erfolgskontrolle für durchgeführte Schulungen**
  - **Probleme bei der Nachschulung von nicht anwesenden Mitarbeitern**

→ § 63 a AMG
→ § 4 (1) Satz AMWHV
→ § 19 (1+3) AMWHV

- **Erkennen von unzureichender Wirksamkeit eines Tierarzneimittels als UAW**

→ § 4 (1) AMWHV

- **Fehlen einer Schulung über Änderungen der Beschriftungsentwürfe für den Außendienst**

Häufige Beanstandungen

Findings im Qualitätsmanagementsystem (QMS)

- **Fehlen von SOPs für Prozesse der PhV**
- **Fehlen der PhV im Anwendungsbereich der SOP**

→ Vol. 9B Part I 2.3.3 c
§3 AMWHV

- **Formulare nicht ins QM eingebunden**
  - **Kein Verweis in SOP**
  - **Bei Revision einer SOP Anhänge vergessen**

→ §3 AMWHV
DIN EN ISO 9001:2015

Häufige Beanstandungen

Findings im QMS

- **Gesetzliche Angaben in SOPs**
  - **Veraltet (§63b AMG, Vol. 9, EMEA)**
  - **Falsch / für Humanarzneimittel (Directive 2001/83/EC, GVP, ICH)**

➡ §10 (1) AMWHV

- **In SOP verwendete Abkürzungen nicht erklärt**
- **Veraltete Kontaktdaten**
- **Logische Fehler in Fließdiagrammen**
- **SOPs spiegeln nicht die reellen Arbeitsabläufe wieder**

Häufige Beanstandungen

Findings im Umgang mit UAWs

- Keine unverzügliche Kenntnis des StB über UAWs
  - Einloggen bei EVVET alle 4 Wochen
  - Zeitraum in SOP von 48 Stunden für Mitarbeiter und vertraglich verpflichtete externe Dienstleister zur Übermittlung von UAWs an den StB
  - Sonderfall Mutterhaus – Tochterfirma:
    - UAWS vom BVL direkt ans Mutterhaus und nicht an deutsche Tochter
    - Keine Information an den StB
    - Selbständiges Auffinden der UAWs in der Datenbank des Mutterhauses

→ § 19 (8) AMWHV

Findings im Umgang mit UAWs

- **Erkennen von UAWs:**
  - **Auch eine Unverträglichkeit eines Tierarzneimittels ist eine meldepflichtige UAW! Erwartet oder unerwartet ist dabei nicht relevant.**

→ §63h (2) und (5) AMG

- **Serious – non-serious:**
  - **Abgrenzung nicht entsprechend AMG und Vol. 9B**
  - **Kriterien nicht klar in SOP beschrieben**

→ § 4 (13) AMG
Vol. 9B Part I 4.1 und Annex 1, Glossary

Findings im Umgang mit UAWs

- **VeDDRA-Kodierung**
  - **Angabe in SOP zur Kodierung nach MeDDRA**
  - **Veränderung der Primärdaten der UAW**
  - **Keine Kenntnis von VeDDRA**

→ Vol. 9B Part I 2.3.3 c, 4.5.1

- **ABON-Bewertung:**
  - **Fall wird ohne Bewertung ans BVL gesendet**
  - **ABON-Bewertung wird nur für schwerwiegende UAWs durchgeführt**
  - **Nicht entsprechend der Recommendation on harmonising the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products (EMA/CVMP/2003 – Rev. 1)**

→ §63a AMG
→ Vol. 9B Part I 4.5.10

Häufige Beanstandungen

Findings im Umgang mit UAWs

- **Meldefrist:**
  - **Falsche Behörde als Adressat genannt – ~~Landesbehörde~~**
  - **Fehlende Beschreibung in der SOP**
  - **Kein System zur Fristüberwachung**
  - **unerwartete, schwerwiegende Drittlandsmeldungen werden dem BVL nicht übermittelt**

→ §63h AMG
§ 19 (3) AMWHV

- **Follow Up einer UAW:**
  - **Keine Nachverfolgung für weitere Informationen**
  - **Keine Überwachung der Rücksendung eingeforderter Formulare**
  - **In keiner SOP beschrieben** → Vol. 9B Part I 2.3.3 c

→ Vol. 9B Part I 4.5.1

Häufige Beanstandungen

Findings bei der Literaturrecherche

- **Fehlende Beschreibung in einer SOP** ➡ Vol. 9B Part I 2.3.3 c

- **Keine Literaturrecherche**
- **Keine regelmäßige Literaturrecherche (außer zur PSUR-Erstellung)**
- **Unregelmäßige Literaturrecherche**
- **Keine Angabe von Zeiträumen in der SOP**

➡ Vol. 9B Part I 4.7

Häufige Beanstandungen

Findings bei Signal Detection

- **Fehlen einer Beschreibung in einer SOP** → Vol. 9B Part I 2.3.3 c
- **Fehlen eines Systems** → §63a (1) AMG, §19 (1) AMWHV

Häufige Beanstandungen

Findings bei PSURs

- **Einreichung von PSURs**
  - **Keine Fristenüberwachung** ➡ §63a (1) AMG
  - **Fehlt (besonders bei Mitvertrieb)**
  - **Zu spät** ➡ §63h AMG, Vol. 9B Part I 2.4.5, 6.2.2.2
  - **Nichtberücksichtigung von Mängeln aus Bewertungsberichten im nächsten PSUR** ➡ Vol. 9B Part I 2.4.5

Häufige Beanstandungen

Findings bei PSURs

- **SOP**
  - **Keine Beschreibung des Prozesses für PSURs**
  - **Keine Beschreibung der Literaturrecherche im Rahmen des PSURs**
  - **Keine Beschreibung des Umgangs mit Behörden-anfragen und –aufforderungen / kein System**
  - **Keine Beschreibung der Fristenüberwachung**

→ Vol. 9B Part I 2.3.3 c

- **Line Listing**
  - **Nicht vorhanden**
  - **Keine Spalte für VeDDRA, case narrative, CA Case Ref**

→ Vol. 9B Part I 6.3.1.11, Annex 2.4 „Templates for PSUR line listings“

Häufige Beanstandungen

Findings im Krisenmanagement

- **Fehlen der Angabe, dass die Landesbehörde bereits bei Verdacht eines Rückrufes unverzüglich informiert wird.** → § 19 (2) AMWHV
- **Fehlen eines Ablaufplan für Rückrufe**
- **Fehlen der Beschreibung, wie Außendienstmitarbeiter über sicherheitsrelevante Änderungen der Packungsbeilage oder SPC in Kenntnis gesetzt werden** → § 4 (1) AMWHV

  => wie wird dies an Kunden weitergegeben?

Häufige Beanstandungen

Findings bei Dokumentation und Archivierung

- **Mangelnde Zugangskontrolle und Sicherheit** → §10 (2) Satz 3 und 4 AMWHV
  - **Aktenschrank ist nicht wassergeschützt**
  - **Schränke mit einem einfachen Schloss gesichert und aus Holz**
  - **Originalunterlagen beim StB offen und allgemein zugänglich in einem Regal**

- **Qualitätskontrolle:**
  - **Einzelfallberichte und die dazugehörigen Unterlagen eingescannt und abgelegt**
    => keine systematische Qualitätskontrolle der eingescannten Unterlagen hinsichtlich Vollständigkeit und Lesbarkeit → §10 (2) Satz 2 AMWHV

Häufige Beanstandungen

Findings bei Auditierungen

- **Keine SOP zu internen und externen Audits** → Vol. 9B 2.3.3 c
- **Keine Audits stattgefunden** → § 11 AMWHV
- **Keine Auditplan**
- **PhV wird von dem StB / der QPPV auditiert** → DIN EN ISO 9001:2015

Was kommt nach dem Finding/Mangel?

Der CAPA Plan…

Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt:
Dr. Xenia von Krueger
Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit (BVL)
Referat 304
Mauerstr. 39-42
10117 Berlin

xenia.vonkrueger@bvl.bund.de