

Effiziente Gestaltung von Pharmakovigilanz-Systemen

Planung und Zusammenarbeit mit externen Dienstleistern

Dr. Reingart Bordel¹, Dr. Anja op de Bekke² und Dr. Leonardo Ebeling¹

DiapharmGruppe – Dr. Ebeling & Assoc. GmbH¹, Hamburg;
DiapharmGruppe – Dr. Stefan Sandner GmbH², Münster

Das deutsche Arzneimittelgesetz und das EudraLex Volume 9A erfordern vom Zulassungsinhaber erhebliche personelle und finanzielle Ressourcen für die Überwachung der Arzneimittelsicherheit. Zugleich hat der Gesetzgeber allerdings auch Möglichkeiten geschaffen, bei der Pharmakovigilanz (PV) auf externe Dienstleister zurückzugreifen.

Die Zusammenarbeit mit Dienstleistern stellt wiederum spezielle Anforderungen an das PV-System des pharmazeutischen Unternehmers. Eine Abgrenzung der Aufgaben und eine klare Definition der Schnittstellen sind damit unerlässlich. Der folgende Beitrag gibt eine Übersicht über die Möglichkeiten und Grenzen für das Outsourcing von PV-Aktivitäten in Deutschland.

1. Rechtliche Anforderungen

In der 14. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) aus dem Jahr 2005 hat der deutsche Gesetzgeber die Pflicht aufgenommen, jedem Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels eine „detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems“ beizufügen (Modul 1.8.1 der Zulassungsunterlagen; § 22 Abs. 2 AMG). Damit soll dokumentiert werden, dass der künftige Zulassungsinhaber ein effektives Sicherheitssystem zu seinen Arzneimitteln etabliert bzw. bereits etabliert hat. Lediglich bei der Registrierung traditioneller pflanzlicher Arzneimittel gemäß § 39a–d AMG besteht eine solche Forderung nicht. Zugleich wurde der zuständigen Bundesoberbehörde im AMG die Möglichkeit gegeben, Pharmakovigilanz-Inspektionen durchzuführen (§ 63b Abs. 5a

AMG), um die Praxis und den Inhalt der implementierten Systeme vor Ort zu prüfen.

Während die entsprechenden Regularien für die ethische Industrie weniger ungewöhnlich erscheinen, sind sie für die OTC-Industrie vielfach Neuland. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten hier sehr viel seltener auf. Gleichwohl fordert hier der Gesetzgeber auch von kleinen und mittelständisch geprägten Unternehmen mit OTC-Produkten den gleichen Standard ein, der auch für Großkonzerne im Rx-Bereich gilt.

Die aktuellen inhaltlichen Vorgaben zu diesen im AMG eingeführten Elementen stellt das im März 2007 finalisierte EudraLex Volume 9A¹⁾ der Europäischen Kommission bereit. Es gilt für alle Humanarzneimittel, die in den Ländern der EU sowie in Island, Liechtenstein und

Norwegen registriert sind – unabhängig von der Zulassung (national, MR-Zulassung, dezentral, zentral) und unabhängig vom aktuellen Zulassungstatus.

Ziel der vom AMG geforderten und im Volume 9A formalisierten „Detailed Description of the Pharmacovigilance System“ (DDPS) ist es, die tatsächlich praktizierte Sicherheitsüberwachung im Unternehmen zu beschreiben. Die Anforderungen an die DDPS lassen sich daher als Anforderung für die tägliche PV-Praxis im Unternehmen lesen. Angesichts der Komplexität der Anforderungen und der damit verbundenen Personalbindung sehen sich Unternehmen mit einer überschaubaren Zahl an Zulassungen gegenüber größeren Wettbewerbern bei der PV im Nachteil: Mit der Betreuung einer größeren Zahl von Zulassungen steigt der Erfahrungsschatz und damit die Qualität und Effizienz der Arzneimittelüberwachung. Gleichzeitig ergeben sich Synergieeffekte in den Kostenstrukturen. Unternehmen mit Arzneimitteln mit einem geringen Risikopotential wenden sich daher zuneh-

¹⁾ EudraLex Volume 9A, Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (version April 2007). http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9_2007-07_upd07.pdf.

mend spezialisierten PV-Dienstleistern zu. Das Volume 9A ermöglicht diese Praxis explizit (Teil 1, Punkt 1.3): „A Marketing Authorisation Holder may transfer any or all of the pharmacovigilance tasks and functions, including the role of the QPPV, to another person(s) or organisation (...)“. Die formale Verantwortung für die Arzneimittelsicherheit verbleibt dabei allerdings beim pharmazeutischen Unternehmer.

2. Detailed Description of the Pharmacovigilance System

Die DDPS beinhaltet die firmenweite, produkt- und zulassungsunabhängige Definition der im Unternehmen etablierten Arbeitsstrukturen und Verfahrensabläufe zur Wahrung der Arzneimittelsicher-

heit. Das umfasst u. a. die Bereiche Erfassung, Bearbeitung, Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs), Erstellung und Review von Periodic Safety Update Reports (PSURs), Signal-Detektion sowie Umgang mit Notfallmaßnahmen im Unternehmen (Abb. 1).

Das BfArM ermöglicht es pharmazeutischen Unternehmern, diese Beschreibung einmalig als sog. Pharmacovigilance Master File zu übersenden. Künftige Zulassungsanträge verweisen dann auf dieses Master File. Änderungen in der Beschreibung des PV-Systems scheint das BfArM zurzeit nicht als Typ-II-Variation zu betrachten, wie es das Volume 9A (Teil I, Punkt 2.2.1) eigentlich vorsieht. Eine Nichteinreichung oder eine mit Mängeln behaftete DDPS führt bereits aus formalen Gründen zur Zurückweisung eines Zulassungsantrags.

Ab-schnitt	Inhalt
1.1	Erklärung des Zulassungsinhabers und der QPPV zur Erfüllung der Meldepflichtungen
1.2	Beschreibung der Elemente des PV-Systems
1.2.1	Qualified Person for Pharmacovigilance
1.2.2	Organisation
1.2.3	Schriftliche Verfahrensabläufe
1.2.4	Datenbanken
1.2.5	Verbindungen zu anderen Firmen
1.2.6	Schulungen
1.2.7	Dokumentation
1.2.8	Qualitäts-Management-System
1.2.9	Unterstützende Dokumentation
1.3	Anlagen

Abb. 1: Gliederung der „Detailed Description of the Pharmacovigilance System“.



Dr. Anja op de Bekke

organisiert das Pharmakovigilanz-Geschäft der DiapharmGruppe – Dr. Stefan Sandner GmbH. Die promovierte Molekularbiologin studierte in Münster und war danach zunächst als Pharmareferentin in der Business Unit Onkologie der AstraZeneca GmbH tätig, bevor sie zur DiapharmGruppe wechselte. Für die Dr. Stefan Sandner GmbH koordiniert Dr. Anja op de Bekke unter anderem die Etablierung bzw. die Auditierung von Pharmakovigilanz-Systemen und die Erstellung von Periodic Safety Update Reports in Zusammenarbeit mit der Dr. Ebeling & Assoc. GmbH und der Hälsa Pharma GmbH.



Dr. Reingart Bordel

ist Pharmacovigilance Advisor mit Senior Management Pharmacovigilance Funktion bei der DiapharmGruppe – Dr. Ebeling & Assoc. GmbH. Nach Studium und Promotion in Kiel war sie im Bereich Humanphysiologie u. a. am Klinikum der Universität Frankfurt/Main tätig, bevor sie im Jahr 2004 zur Dr. Ebeling & Assoc. GmbH wechselte. Dort ist sie verantwortlich für Pharmakovigilanz-Dienstleistungen für Arzneimittelhersteller, wie z. B. periodische Literatur-Recherchen, elektronisches Reporting von ICSRs und für das Management der PSUR-Erstellung.



Dr. Leonardo Ebeling

studierte Humanmedizin an den Universitäten Marburg und Hamburg. Nach Studienabschluss arbeitete er zunächst bei mittelständischen Pharmaunternehmen und Konzernen. Durch seine umfassenden Erfahrungen im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich, etwa zu Pharmakovigilanz, CTD-Overviews/Summaries, Gutachten, Prüfprotokollen etc., ist ein überaus synergetisches Potential in der Beratung gegeben. Seit 1998 fungiert Dr. Ebeling selbstständig als Geschäftsführer der Med-Log und seit 2005 des Pharmadienstleisters Diapharm-Gruppe – Dr. Ebeling & Assoc. GmbH.

Dies trifft paradoxerweise häufig gerade jene pharmazeutischen Unternehmen, die über ein risikoarmes Produktportfolio verfügen und sich deshalb bislang weniger intensiv mit den – auch formalen – Problemen der Arzneimittelsicherheit auseinandersetzen mussten. Erfahrene Dienstleister helfen diesen Unternehmen vielfach, ein anforderungsgemäßes PV-System samt Dokumentation zu implementieren.

Der Zulassungsinhaber hat, soweit für ihn zutreffend, folgende Bestandteile seines PV-Systems detailliert zu beschreiben (vgl. Abb. 1)²⁾ und dabei jeweils auch die Zusammenarbeit mit Dienstleistern zu definieren:

2.1. Qualified Person for Pharmacovigilance

Der Zulassungsinhaber ist für die Sicherheit seiner Produkte verantwortlich. Er hat eine Sachkundige Person für Pharmakovigilanz (QPPV) mit der Überwachung der Arzneimittelsicherheit zu beauftragen und ihr die erforderlichen Mittel dafür bereitzustellen. Die QPPV hat z. B. den Überblick über Sicherheitsprofile und -vorkehrungen der Arzneimittel zu wahren oder zunächst zu implementieren. Sie trägt u. a. die Verantwortung für die Einreichung von UAW-Meldungen und von PSURs, für die periodischen Literatur-Recherchen, für die Fortbildung der Mitarbeiter und ist zentraler Ansprechpartner für die Behörden. Kurz: Sie ist dafür verantwortlich, dass das PV-System im Unternehmen den aktuellen gesetzlichen Regelungen entspricht und vollständig praktiziert wird.

Das AMG stellt an eine solche Person noch einmal höhere Anforderungen als das Volume 9A, denn es verlangt für Deutschland einen Stufenplanbeauftragten (§ 63a AMG),

²⁾ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), „Mitteilung zur Einreichung von Unterlagen gemäß § 22 Abs. 2 Nr. 5 und Nr. 6 AMG (Pharmakovigilanz- und Risikomanagement-System; qualifizierte Person für Pharmakovigilanz)“ vom 9. 1. 2007. <http://www.bfarm.de>.

der nicht nur – wie eine QPPV – eine „angemessene Qualifikation“ besitzt und mindestens über „Zugang zu einer medizinisch qualifizierten Person“ verfügt. Als Stufenplanbeauftragte kommen grundsätzlich nur Mediziner, Humanbiologen oder Pharmazeuten mit mindestens zweijähriger Berufserfahrung in Betracht.

Gerade kleinere und mittelständische Unternehmen stellen diese Anforderungen vor eine große finanzielle und organisatorische Herausforderung, da eine QPPV rund um die Uhr verfügbar sein muss. Schriftlich muss eine Stellvertreterregelung im Fall von Urlaub, Krankheit oder Freizeit niedergelegt sein. Wie bereits bei den früheren „reisenden“ Kontroll- und Herstellungsleitern bedient sich daher die Industrie hierbei häufig externer Hilfe (z. B. Outsourcing vom Stufenplanbeauftragten) – auch dieses ermöglicht das Volume 9A explizit. Der externe Vertragspartner hat dabei eine Qualitätssicherung und -kontrolle zu implementieren. Audits durch den Zulassungsinhaber werden empfohlen.

2.2. Organisation

Bestandteil der DDPS ist ferner eine Darstellung der Organisationsstruktur. Darzulegen sind etwa Namen, Orte und interne Verbindungen der mit PV betrauten Unternehmensstellen sowie eine kurze Beschreibung der dort ausgeführten Aktivitäten. Die Organisationsstruktur soll ebenfalls schematisch dargestellt werden (Organigramm), um die Zusammenarbeit (innerbetrieblich und zu externen Partnern) zu verdeutlichen.

2.3. Schriftliche Verfahrensabläufe

Für die DDPS sollte ein Flussdiagramm generiert werden, das im Unternehmen die zentralen Verarbeitungsschritte einer eingehenden UAW-Meldung skizziert (Abb. 2). Ein Inspektor der Behörde oder ein beauftragter externer Auditor sollte anhand dieser Organisationsbe-

schreibung in der Lage sein, potentielle Lücken oder unnötigen Arbeitsaufwand in den PV-Prozessen zu erkennen. Produktspezifische Ergänzungen, etwa der Austausch sicherheitsrelevanter Daten mit einem Lizenzpartner, sollten in einem Anhang verdeutlicht werden.

Folgende Abläufe sind gemäß Volume 9A in einem DDPS ebenfalls zu dokumentieren:

- Tätigkeiten der QPPV, Stellvertreterregelung
- Sammlung, Bewertung und Klassifizierung von Individual Case Safety Reports (ICSRs)
- Nachverfolgung der ICSRs (Follow-Ups)
- Aufdecken von Doppelmeldungen
- Meldung von 7- bzw. 15-Tages ICSRs, Einhaltung der Fristen, elektronische Meldung
- PSUR (Erstellung, Qualitätskontrolle, Einreichung)
- Literaturrecherche
- Allgemeine PV (Signalerkennung, Nutzen-Risiko-Bewertung, Kommunikation mit Behörden, Heilberuflern etc. bzgl. arzneimittelsicherheitsrelevanten Änderungen)
- Umgang mit Sicherheitsrisiken durch Produktmängel
- Notfallmaßnahmen, Umgang mit Behördenanfragen
- Verpflichtungen gegenüber Behörden
- Umgang mit Datenbanken
- Interne Audits
- Training
- Archivierung

Standard Operating Procedures

Standard Operating Procedures (SOPs) flankieren die DDPS und müssen aufgelistet werden. Auf Nachfrage der Behörde sollen die SOPs dann in der Regel binnen zwei Tagen vorgelegt werden können³⁾. SOPs sind Niederschriften, mit denen ein Unternehmen für alle Mitarbeiter mit spezifischen Funktionen verbindlich und einheitlich Verfahrensabläufe global definiert.

³⁾ EudraLex Volume 9A, S. 23.

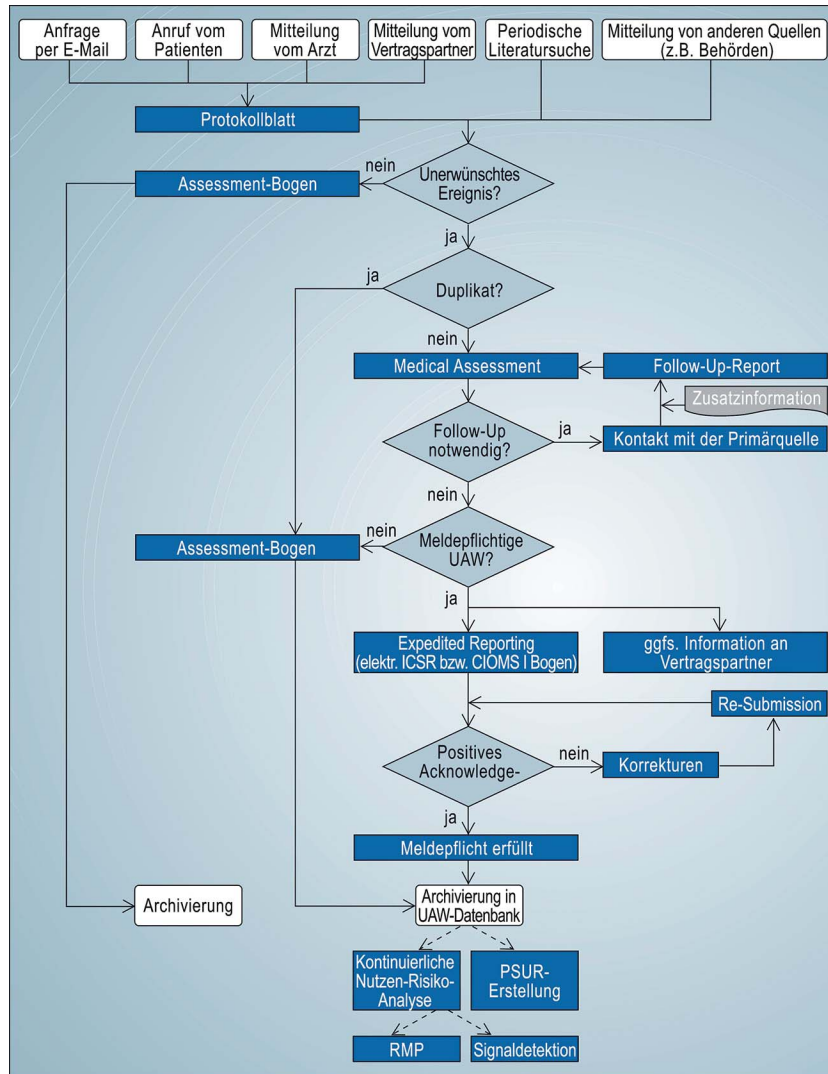


Abb. 2: Verarbeitung von UAW-Meldungen im Unternehmen.

Abkürzungen: CIOMS = Council for International Organizations of Medical Sciences; ICSR = Individual Case Safety Report; PSUR = Periodic Safety Update Report; RMP = Risk Management Plan; UAW = Unerwünschte Arzneimittelwirkung.

Aus der Summe der schriftlich fixierten Abläufe lässt sich ersehen, ob und wo Lücken oder Überlappungen der Verantwortungsbereiche bestehen. Die Erstellung und Aktualisierung von SOPs und flankierenden Arbeitsbeschreibungen, in denen Abläufe spezifischer beschrieben sind, ist komplex. Es gilt, die bestehenden Abläufe zu erklären, da insbesondere die Konformität mit den regulatorischen Anforderungen sichergestellt werden muss und andererseits Arbeitsabläufe rationell gestaltet sein sollen. Erfahrene Dienstleister mit „unvoreingenommenen Blick“ können Verbesserungspotentiale schneller erkennen, da in der firmeninternen

Perspektive des „das haben wir schon immer so gemacht“ Compliance-Probleme nur sehr langsam oder gar nicht erkannt werden.

Eingang von Spontanmeldungen

Die Verarbeitung von Meldungen zu Verdachtsfällen unerwünschter Nebenwirkungen ist zentrales Thema eines jeden PV-Systems. Alle Mitarbeiter, von der Telefonzentrale über den Außendienst bis zur Rechtsabteilung, sollten die firmeneinheitlichen Regelungen für die Entgegennahme von PV-relevanten Informationen kennen und beherrschen. In der zugehörigen SOP ist daher zu definieren, welche Informationen (Minimalkriterien) aufzu-

nehmen sind, wie sie aufzunehmen sind (dokumentenecht und wortgetreu) und was mit ihnen zu geschehen hat (unverzügliche Weiterleitung an PV-Verantwortliche). Auch der Verweis auf eine Trainings-SOP, anhand derer alle betroffenen Mitarbeiter im Umgang mit Spontanmeldungen geschult werden, sollte nicht fehlen.

Die Entgegennahme von Spontanmeldungen durch Dienstleister ist möglich. Dabei begibt sich der Zulassungsinhaber – wie in anderen Fällen der Auslagerung von Aufgaben – in eine gewisse Abhängigkeit: Wird die Telefonzentrale beispielsweise an ein Call-Center vergeben, so sollte er beispielsweise eine Unterweisung dieser Personenkreise sicherstellen und mit Audits belegen können, dass die Call-Center-Agents für die Entgegennahme und Weiterleitung der Spontanmeldungen geschult sind. Dazu sollten alle Unterwiesenen ihre Schulung schriftlich bestätigen.

Individual Case Safety Reports

ICSRs markieren eine interessante und zugleich empfindliche Stelle in der Zusammenarbeit zwischen pharmazeutischen Unternehmen und externen Dienstleistern. Pharmaunternehmen, die kein eigenes elektronisches Meldesystem unterhalten oder neu aufbauen möchten, geben diese Teilaufgabe in externe Hand. Zugleich kann bei Kodierung und Bewertung der Verdachtsfälle durch einen unabhängigen Dritten ein Höchstmaß an sachlicher und ökonomischer Unabhängigkeit gewährleistet werden. Spontanmeldungen gehen allerdings häufig direkt bei dem Unternehmer, bei einem beauftragten Call-Center oder über andere Quellen ein. Der Schnittstellenbeschreibung zwischen den Quellen und Verarbeitern von PV-relevanten Daten kommt daher gerade bei Einschaltung von Dienstleistern auf mehreren Ebenen eine besondere Bedeutung in der SOP zu.

Periodic Safety Update Reports

Die Erstellung eines PSUR ist eine Paradedisziplin externer Dienstleister. Da Literaturrecherchen und die Erstellung von PSURs primär nicht produkt- sondern wirkstoffbezogen erfolgen, fallen hier Synergie-Effekte an. Das Synergie-Potenzial geht dabei auf die Harmonisierung der Einreichungs-Stichtage für mittlerweile weit über 800 Wirkstoffe auf nationale und europäische Ebene zurück.

Ob im Einzelfall die Möglichkeit zur Partizipation an PSUR-Pools für bekannte Wirkstoffe den Ausschlag gibt oder ob das Abfangen zusätzlicher Arbeitsbelastungen im Vordergrund steht: Die Erstellung von PSURs wird vom Zulassungsinhaber häufig an spezialisierte Dienstleister ausgelagert. Gerade für mittelständische Unternehmen mit einer geringen Zahl von Zulassungen liegt es nahe, aufgrund der hohen Kostenbelastung keine eigene Abteilung für die alle 6, 12 bzw. 36 Monate wiederkehrende Erstellung der entsprechenden PSURs aufzubauen. In diesem Fall sollte in einer SOP für die PSUR-Erstellung klar definiert sein, wer wann die erforderlichen zulassungsrelevanten Daten, UAW-Meldungen, Verkaufszahlen und ggf. Studiendaten liefert. Übernimmt der Dienstleister auch die Literaturrecherche? Wie wird die Einhaltung des Zeitablaufs geregelt? Auch diese Punkte müssen in der SOP definiert werden.

2.4. Datenbanken

Der pharmazeutische Unternehmer hat ein System – üblicherweise eine validierte Datenbank – vorzuhalten, um die Erfassung, die Einordnung und ggf. den weltweiten Abruf aller UAW, die dem pharmazeutischen Unternehmer gemeldet werden, sicherzustellen. Ziel ist eine verlust- und fälschungssichere Handhabung und Aufbewahrung der Daten und die Rückverfolgbarkeit von Änderungen (Audit-Trail). Eine Struktur des Aufzeichnungssystems ist nicht vorgeschrieben, beim Umgang mit personenbezogenen (Patienten-)Daten sind aber Daten-

schutzbestimmungen zu berücksichtigen.

Da Datenbankenlösungen im Regelfall extern eingekauft werden, ist in der Systembeschreibung auf eine klare Definition der Verantwortlichkeiten zwischen Unternehmen und IT-Dienstleister zu achten. Hier sind neben Datenbankaufbau und Datensicherung auch Compliance mit UAW-Übermittlungsstandards, EudraVigilance-Registrierung, Aktualisierung und Validierung zu berücksichtigen.

Alternativ kann bei Unternehmen mit geringem UAW-Aufkommen auch eine traditionelle papiergestützte Aufzeichnung zum Einsatz kommen. Allerdings wird in der DDPS, beziehungsweise den begleitenden SOPs, dann zu erläutern sein, wie eine systematische Bearbeitung und Dokumentation der UAWs erfolgt und auf welchen Wegen eine UAW gemeldet wird. Zu berücksichtigen ist z. B., dass auch für nur national in Deutschland zugelassene Arzneimittel schwerwiegende und unerwartete Nebenwirkungen (verdachts)fälle aus Nicht-EU-Staaten zwingend elektronisch und von speziell geschultem Personal an die EudraVigilance-Datenbank der EMEA zu senden sind. Im Bedarfsfall ist dies ein weiteres Einsatzgebiet für PV-Dienstleister.

2.5. Verbindungen zu anderen Firmen

Zu den in der DDPS offenzulegenden Punkten zählen auch vertragliche Vereinbarungen mit Personen oder Unternehmen, soweit sie die Überwachung der Arzneimittelsicherheit betreffen. Dies können beispielsweise Co-Marketing-Verträge sein, in denen eine vertragliche Regelung der Meldung von Spontanfällen getroffen wird. Auch Verträge mit PV-Dienstleistern, etwa für die Aufgabe der QPPV, für das elektronische Reporting, die Pflege von Datenbanken, die Literaturrecherche oder die PSUR-Erstellung fallen darunter. Die Behörden erwarten jeweils eine kurze Beschreibung der Natur dieser Vereinbarungen mit den jeweiligen Verantwortlichkeiten.

2.6. Schulungen

Aufzeichnungen über die regelmäßige Aus- und Weiterbildung der mit PV-Aktivitäten betrauten Mitarbeiter sind zu führen. Zu archivieren sind Stellenbeschreibungen, Lebensläufe, Trainingsdokumentationen sowie gegebenenfalls Tests der Trainingsinhalte.

2.7. Dokumentation

Selbstverständlich gehört auch die Aufbewahrung der erstellten Dokumente zum PV-System. In der DDPS ist dann darzulegen, wo und wie dies geschieht – ggf. durch Angabe des Namens und der Anschrift eines damit beauftragten Dienstleisters. Eine vorgegebene Aufbewahrungsdauer ist in Deutschland nicht definiert. In Großbritannien ist die Rechtslage ähnlich, dort empfiehlt die britische Behörde MHRA: „pharmacovigilance records should be kept indefinitely“⁴⁾. Entsprechend langfristig sollte die Archivierungsplanung angelegt sein.

2.8. Qualitätsmanagementsystem

Auch eine Kurzbeschreibung des Qualitätsmanagementsystems ist einzureichen. Hier sollen vor allem die Verantwortlichkeiten im Vordergrund stehen. Ein besonderes Augenmerk ist auf die Qualitätssicherung des PV-Systems sowie auf die Auditierung von externen Dienstleistern zu richten.

2.9. Unterstützende Dokumentationen

Die DDPS kann durch unterstützende Dokumentationen vervollständigt werden, die eine einwandfreie Funktion des PV-Systems belegen und ggf. Aufschluss über Veränderungen oder Überarbeitungen des Systems geben. Diese zusätzlichen Informationen können insbesondere für das Assessment oder bei Inspektionen wichtig sein.

⁴⁾ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), „Frequently asked questions for Good Pharmacovigilance Practice“ vom 5. 3. 2007. <http://www.mhra.gov.uk>.

3. Pharmakovigilanz-Inspektionen

Seit dem Inkrafttreten der 14. AMG-Novelle haben BfArM und PEI die Möglichkeit, die PV-Systeme der pharmazeutischen Unternehmer vor Ort zu inspizieren. Von dieser Möglichkeit wird zunehmend Gebrauch gemacht. Das Volume 9A stellt dabei gewissermaßen die Voraussetzungen dar, auf deren Basis die Prüfungen durchgeführt werden⁵⁾. Eine zuständige Landesbehörde kann die Inspektion begleiten.

Eine Routine-Inspektion wird im Regelfall etwa 2 Monate vor dem Termin angekündigt. Im Allgemeinen hat das zu auditierende Unternehmen spätestens 14 Tage vor dem Audittermin der Behörde neben der DDPS diverse zusätzliche Dokumente bereitzustellen. Dazu gehören unter anderem „detailliertere Ausführungen bspw. zum Produktspektrum, den SOPs, zu weitergehenden Trainingsunterlagen oder weiteren Anlagen“⁶⁾. Eine Übersicht der regelmäßig angeforderten Unterlagen – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – steht beim BfArM zum Download bereit⁷⁾.

Bei einer solchen, zumeist eintägigen Inspektion erhält der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, sein PV-System zu präsentieren. Die Inspektoren prüfen weiterhin einzelne Elemente wie z. B. die Erfassung, Verarbeitung und Qualität von Einzelfallmeldungen, das Datenerfassungssystem

oder Arbeitsplatzbeschreibungen von Mitarbeitern, die an der Erstellung von PV-Dokumenten beteiligt sind (§ 4 AMWHV).

Der Unternehmer erhält nach der Inspektion einen Entwurf des Inspektionsberichts mit Kritikpunkten und identifizierten Mängeln zur Kommentierung. Im Rahmen der nationalen Rechtslage können die Behörden bei unbefriedigenden Ergebnissen ggf. Sanktionen verhängen. Die Kosten einer Inspektion trägt in jedem Fall der pharmazeutische Unternehmer: In Deutschland werden Inspektionen des BfArM nach der noch zu überarbeitenden AMG-Kostenverordnung berechnet.

Audits von internen oder erfahrenen externen Auditoren sind in der Vorbereitung auf behördliche PV-Inspektionen hilfreich. Externe Audits aus einem firmenfremden Blickwinkel ermöglichen den Abgleich mit einer idealen Situation, wie sie zumeist von den Behörden gewünscht wird. Eventuell aufgedeckte Optimierungspotentiale lassen sich jedoch nur selten kurzfristig und ohne Reibungsverlust im Vorfeld behördlicher Inspektionen in ein bestehendes System einfügen. Empfehlenswert sind daher turnusmäßige Audits.

4. Fazit

In praktisch allen Prozessen der Arzneimittelsicherheit können externe Dienstleistungs- und Beratungsunternehmen involviert werden. Die Angebote der Dienstleister spezialisieren sich dabei immer weiter. Von der Auditierung über eine fallweise Beauftragung von elektronischen UAW-Meldungen an die EMEA bis hin zur Bereitstellung von Qualified Persons for Pharmacovigilance oder der Implementierung kompletter PV-Systeme hat sich ein breites Portfolio an fachlich hochwertigen Angeboten im Markt etabliert. Auch die Pharmaverbände sind hier aktiv.

Einige Unternehmen lagern PV-Aufgaben komplett aus, um sofort ein funktionsfähiges PV-System sicherzustellen. Andere fangen durch

die Einbindung von Dienstleistern für Spezialaufgaben lediglich Lastspitzen ab oder nutzen externes Know-how, um Compliance mit den sich ändernden gesetzlichen Anforderungen sicherzustellen.

Als möglicher Nachteil dieses Outsourcings kann dabei eine potentielle Abhängigkeit von externen Dritten und von der Zuverlässigkeit ihrer Arbeit identifiziert werden. Dabei ist zu bemerken, dass sich die vertragliche Bindung an einen Dienstleister nicht grundsätzlich von der arbeitsrechtlichen Bindung an (wechselnde) Mitarbeiter unterscheidet. Vorteil des Outsourcings ist jedenfalls eine kontinuierliche Sicherstellung der Qualität durch Einbindung hochspezialisierter und erfahrener PV-Teams.

Auf neue Entwicklungen im Bereich der Gesetzgebung können spezialisierte Dienstleister oft schneller reagieren und so zeitnah die darauf zugeschnittenen Lösungen anbieten. In diesem Sinne ist Outsourcing auch eine effektive und konsequente Reaktion der pharmazeutischen Industrie auf den kontinuierlichen Anpassungsdruck seitens der Politik und des Marktes.

Korrespondenz:

Dr. Anja op de Bekke,
DiapharmGruppe –
Dr. Stefan Sandner GmbH,
Lingener Str. 12,
48155 Münster (Germany),
e-mail: anja.opdebekke@diapharmgruppe.de

⁵⁾ Kroth, Elmar, „Pharmakovigilanz – BfArM präzisiert Anforderungen an die Pharmakovigilanz-Inspektionen“, *Pharm. Ind.* **69**, Nr. 3, 311–312 (2007).

⁶⁾ Bornern, Mechthild et al., „Pharmakovigilanz – Firmeninternes Pharmakovigilanz-System im Rahmen des Antrags zur Arzneimittelzulassung / Vorschlag zur Erstellung einer Systembeschreibung“, *Pharm. Ind.* **68**, Nr. 10, 1160–1166 (2006)

⁷⁾ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), „Mitteilung zu Pharmakovigilanz-Inspektionen“ vom 15. 1. 2007. <http://www.bfarm.de>.