



B. Sickmüller, B. Thurisch, S. Wallik (Hrsg.)

# Pharmakovigilanz und Maintenance von Arzneimittelzulassungen



EDITIO CANTOR VERLAG

# Pharmakovigilanz und Maintenance von Arzneimittel- zulassungen

Barbara Sickmüller, Boris Thurisch, Sandra Wallik (Hrsg.)

Unter Mitarbeit von A. Banik, C. Dalldorf, M. Dehnhardt,  
T. Emmrich, P. Gerecke, C. Gholaman-Wild, B. Ginnow, R. Goebel,  
M. Hamann, F. Helas, A. F. Hofner, S. Köhler, C. Lemmerhirt,  
C. Matthey, C. M. Moers, C. Mohr, A. Molchanov, N. Mörbt,  
A. Nicolas, J. Nießen-Erkell, A. Pannenbecker, M. Preda, J. Preusche,  
K. Reinecke, N. Rippel, J. Sämann, T. Schlüter, R. Schmeidl,  
J. H. Schmidt, B. Scholz, B. Sickmüller, A. Striebel, A. Thiele,  
B. Thurisch, S. Wallik, D. Wirth-Hamdoune, U. Zumdick



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

# Vorwort

Das vorliegende Buch soll ein praktischer Ratgeber für die in der Pharmakovigilanz, aber auch für die in der Maintenance arbeitenden Kollegen in pharmazeutischen Unternehmen sein. Erfahrungen vieler Autoren sind eingeflossen, die vorhandene europäische und nationale Anforderungen übersichtlich darstellen, aber auch Empfehlungen für praktikable und pragmatische Vorgehensweisen geben.

Die Pharmakovigilanz wurde mit dem sog. Pharmapaket in der EU ab 2012 in vielen Bereichen neu geregelt. Die Änderungen betrafen insbesondere einen erweiterten Nebenwirkungsbegriff, erweiterte Anforderungen an die Meldung von Nebenwirkungen und Zentralisierung der Meldungen bei der europäischen EudraVigilance-Datenbank sowie eine verbesserte Möglichkeit der Meldung von Nebenwirkungen durch Patienten. Es wurden auch neue Anforderungen an periodische Unbedenklichkeitsberichte (PSUR), neue Regelungen für nicht interventionelle Unbedenklichkeitsstudien (PASS) sowie für die Signalerkennung und -bewertung eingeführt. Für alle neu zugelassenen Arzneimittel wurde die Vorlage eines Risikomanagementsystems (RMS) verbindlich. Von Bedeutung ist auch das neue EU-Dringlichkeitsverfahren, zur Bewertung neuer kritischer Daten aus der Pharmakovigilanz und Abstimmung einheitlicher Maßnahmen auf EU-Ebene – ergänzend zu dem bereits vorher im EU-Recht verankerten Standardverfahren (sog. Referrals).

Als zentrales Gremium wurde ein neuer Ausschuss für Risikobewertung (PRAC) bei der EMA eingesetzt. Das PRAC nimmt eine zentrale Stellung bei der Bewertung von Fragen im Rahmen der Pharmakovigilanz für alle in der EU zugelassenen Arzneimittel ein. Viele dieser Maßnahmen resultieren in Änderungen von Packungsbeilagen und Fachinformationen. Hier ist im Rahmen der Maintenance jeweils zu prüfen, ob Änderungen in den informierenden Texten erforderlich sind und wie schnell diese jeweils umzusetzen sind.

Dieses breite Spektrum von Anforderungen wird von den 37 Autoren in 15 Kapiteln praxisbezogen dargestellt – mit viel Know-how und sachdienlichen Vorschlägen für eine angemessene und risikobasierte Umsetzung in einem pharmazeutischen Unternehmen: Aus der Praxis für die Praxis.

In diesem Sinne finden Sie jeweils am Kapitelende eine **Red Box** und eine **Green Box**:

- Die **Red Box** gibt die aktuelle Situation wieder und zeigt auf, durch welche Regularien und z. B. Behörden-Interpretationen Probleme bzw. Herausforderungen entstehen und warum diese eine besondere Belastung für die Beteiligten darstellen.
- Die **Green Box** stellt wesentliche Anregungen und Lösungen in Form rationaler und erreichbarer Handlungsempfehlungen vor.

Berlin, im März 2020

*Barbara Sickmüller, Boris Thurisch, Sandra Wallik*

# Inhalt

Vorwort	.....	5
<b>1 Nebenwirkungen und deren Meldung</b>		
<i>D. Wirth-Hamdoune, C. M. Moers, M. Hamann, F. Helas, C. Lemmerhirt, J. Nießen-Erkel, B. Sickmüller, B. Thurisch, S. Wallik</i>	.....	14
1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen	.....	14
2. Anforderungen an die Meldung von Nebenwirkungen	.....	16
2.1 Definitionen	.....	16
2.2 Meldeverpflichtungen der Zulassungsinhaber	.....	17
2.3 EudraVigilance-Datenbank	.....	18
2.4 Meldung von Nebenwirkungen durch Patienten	.....	18
2.5 Registrierte traditionelle pflanzliche/registrierte homöopathische Arzneimittel: spezielle Anforderungen im AMG	.....	18
3. Meldungen der Fachkreise	.....	20
3.1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	.....	20
3.2 Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	.....	21
4. Herausforderungen/identifizierte Probleme	.....	22
4.1 Umgang mit Follow-ups aus Sicht des Zulassungsinhabers	.....	22
4.2 Fallmeldungen in Reklamationen und/oder medizinisch-wissenschaftliche (MedWiss) Anfragen	.....	24
4.3 Management von Duplikaten	.....	25
4.4 Qualität der Meldungen in der EudraVigilance-Datenbank	.....	28
4.5 Management von Duplikaten in der EudraVigilance-Datenbank	.....	29
<b>2 EudraVigilance</b>		
<i>D. Wirth-Hamdoune, C. Gholaman-Wild, J. Nießen-Erkel, T. Schlüter, S. Wallik, B. Sickmüller, B. Thurisch</i>	.....	33
1. Einleitung	.....	33
2. Überblick über und Historie von EudraVigilance	.....	34
3. Herausforderungen und identifizierte Probleme beim Umgang mit dem EVWEB	.....	38
3.1 Download aus dem EVWEB	.....	38
3.2 L2A vs. L2B Request	.....	41
3.3 Erkennen von Duplikaten	.....	44
3.4 Parallele Verwendung von ICH E2B(R2) und (R3)	.....	46
3.5 Umgang mit Nebenwirkungsmeldungen aus der EudraVigilance-Datenbank	.....	48

### 3 Signale

<i>A. Banik, T. Emmrich, S. Köhler, C. Mohr, J. Nießen-Erkel, S. Wallik,</i>	
<i>B. Sickmüller, B. Thurisch</i>	52
1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen	52
2. Signalmanagement	55
3. Signaldetektion im EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS)	58
3.1 Entscheidungswege und Fristen	61
3.2 Zahlen und Fakten	64
3.3 Signaldetektion bei niedrigen Fallzahlen	64
4. Textanpassungen in Folge von Signalbewertungen durch den PRAC	69
5. Nachverfolgung der Umsetzung von Stufenplanbescheiden und Umsetzung von Signalverfahren	70
6. Überblick und Harmonisierung von Begrifflichkeiten zum Signalmanagement mit Blick auf die GVP-Module V, VII und IX	71
7. BPI-Leitfaden zum Umgang mit Signalen	72

### 4 BPI-Leitfaden zum Umgang mit Signalen

<i>B. Thurisch, T. Schlüter, C. M. Moers, P. Gerecke, B. Sickmüller,</i>	
<i>A. Thiele, S. Wallik</i>	76
1. Einleitung	76
1.1 Rationale	76
1.2 Rechtliche Grundlagen	77
1.3 Definitionen: Begrifflichkeiten und Definitionen	77
2. Signalmanagementprozess im Unternehmen	79
2.1 Signalquellen	79
2.2 Signal-Detektion	80
2.3 Signal-Validierung	82
2.4 Signal-Assessment	83
3. Meldung erkannter Signale und Risiken	84
3.1 Einreichen eines ESIs	84
3.2 Safety Variation	85
3.3 Aufnahme des Signals im PSUR	86
3.4 Standalone Signal Notification	86
4. Umgang mit PRAC-Dokumenten zu Signalen	87
4.1 Für den MAH relevante Dokumente des PRAC	87
5. Qualitätssicherung	88
6. Signal-SOP	90

### 5 Risikomanagementplan

<i>M. Dehnhardt, B. Sickmüller, B. Thurisch, S. Wallik</i>	96
1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen	96
2. Einführung	97
3. Rechtliche Grundlagen für RMP	98
4. Struktur des RMP	99
5. Einreichung eines RMP	102

5.1	Wann muss ein RMP oder ein Update eines RMP eingereicht werden?	102
5.2	Wie muss ein RMP oder ein Update eines RMP eingereicht werden?	103
5.3	Bewertung von RMP in der EU	104
6.	Zusammenfassung eines RMP	104
7.	Aktuelle Entwicklungen generischer RMP: Harmonisation of RMP Project (HaRP)	105
8.	Herausforderungen/identifizierte Probleme und Lösungsansätze	106
<b>6</b>	<b>Periodische Sicherheitsberichte (PSUR)</b>	
<i>M. Dehnhardt, A. Hofner, B. Thurisch, B. Sickmüller, S. Wallik</i>		110
1.	Einleitung und Geschichte	110
1.1	Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)	111
1.2	EU-Pharmapackage	111
1.3	PSUR Single Assessment (PSUSA)	112
2.	Rechtliche/Regulatorische Grundlagen	113
2.1	Für welche Produkte ist ein PSUR einzureichen?	113
2.2	PSUR Single Assessment (PSUSA)	114
3.	PSUR: Inhalt/Format	116
4.	Einreichung von PSUR	117
4.1	Grundsätzliche Anforderungen	117
4.2	Wann ist ein PSUR einzureichen?	118
4.3	Wie ist ein PSUR einzureichen?	120
5.	Bewertung durch die Behörden und Veröffentlichung der Ergebnisse von PSUSA-Verfahren auf der CMDh- bzw. BfArM-Homepage	124
6.	Herausforderungen/identifizierte Probleme und Lösungsansätze	125
6.1	Herausforderungen bei der Planung und Erstellung von PSUR	125
6.2	Herausforderungen bei der PSUR-Einreichung in das Repository – PSUSA	127
6.3	Herausforderungen bei der Umsetzung der Ergebnisse gemäß PSUSA-Bewertungsbericht des PRAC	127
7.	Verknüpfung des PSUR mit anderen PV-Dokumenten	128
8.	PSUR-Formate in ausgewählten anderen Ländern	129
8.1	Schweiz	129
8.2	USA	130
8.3	Eurasische Wirtschaftsunion (EAWU)	130
<b>7</b>	<b>Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC)</b>	
<i>M. Dehnhardt, C. M. Moers, B. Sickmüller, B. Thurisch, S. Wallik</i>		134
1.	Einleitung	134
2.	Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen	136

2.1	Zusammensetzung des PRAC	137
2.2	Organisation	138
2.3	Zuständigkeiten	138
2.4	Verantwortung für die Nutzen-Risiko-Bewertung	140
2.5	Abstimmungen	140
3.	Zuordnung der PRAC-Aufgaben im Pharmakovigilanz-Lebenszyklus eines Arzneimittels	141
4.	Leitlinien zur Guten Pharmakovigilanz-Praxis (GVP-Module) und Funktionen des PRAC	144
5.	PRAC-Veröffentlichungen, die Zulassungsinhaber regelmäßig prüfen sollten	161
5.1	Generelle Referenzartikel	162
5.2	Was ist zu beachten, wenn eine Signalbewertung Wirkstoffe der eigenen Produkte betrifft?	162
6.	Korrespondenz mit dem PRAC	163
7.	Abstimmungsregeln des PRAC: kritische Bewertung	164
8.	Estradiolhaltige Arzneimittel (Artikel-31-Verfahren): Urteil des Europäischen Gerichtshofs vom 27.03.2019	165
<b>8</b>	<b>Referrals</b>	
	<i>P. Gerecke, B. Sickmüller, A. Striebel, B. Thurisch, S. Wallik, C. Mohr, C. M. Moers, J. Preusche</i>	
		170
1.	Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen	170
2.	Referrals mit Relevanz für die Pharmakovigilanz	173
2.1	Artikel-31-Verfahren (Union Interest Referral)	173
2.2	Artikel-107i-Verfahren (Urgent Union Procedure)	176
2.3	Artikel-20-Verfahren (Procedure for Centrally Authorised Products Only)	177
2.4	Empfehlungen des PRAC und mögliche Sofortmaßnahmen der Mitgliedstaaten/der Europäischen Kommission	177
2.5	Weitere Referralverfahren	178
2.6	Umsetzungsdivergenzen in den Mitgliedstaaten	179
2.7	Gerichtlicher Rechtsschutz	179
2.8	Gebühren für Zulassungsinhaber für PV-Referrals	180
3.	Referralstatistiken	180
3.1	Anzahl der Referrals für Humanarzneimittel in der EU	180
3.2	Durchschnittliche Laufzeiten für Artikel-31- und Artikel-107i-Verfahren	181
4.	Folgen eines Referrals	182
4.1	Textanpassungen von Fachinformation (SmPC) und Packungsbeilage	183
4.2	Schulungsmaterial	184
4.3	Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)/ Kommunikationsplan	185
4.4	Beauftragte Studien	185
5.	Möglichkeiten der Koordinierung über die Pharmaverbände als Lösungsansatz	186

## 9 Risikokommunikation

<i>A. Nicolas, C. Dalldorf, J. Sämman, B. Thurisch, J. H. Schmidt,</i>		
<i>M. Preda, R. Goebel, B. Sickmüller, S. Wallik</i>	.....	189
1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen	.....	189
1.1 Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers	.....	189
1.2 Rote-Hand-Briefe	.....	190
1.3 RHB: rechtliche & regulatorische Grundlagen (EU und Deutschland)	.....	191
1.4 Verfahren mit DHPC/RHB	.....	192
1.5 Abstimmung des RHB mit der zuständigen Landesbehörde und der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM bzw. PEI)	.....	193
1.6 Abstimmung zwischen Verbänden und beteiligten Firmen	.....	194
2. Schulungsmaterial	.....	195
2.1 Grundsätzliche Anforderungen	.....	195
2.2 Rechtliche Anforderungen	.....	196
2.3 Inhaltliche Anforderungen	.....	197
3. Umsetzung der Fälschungsschutzrichtlinie und der Delegierten Verordnung EU 2016/161– Erste Erfahrungen	.....	198
4. Herausforderungen/ identifizierte Probleme und Lösungsvorschläge	.....	199
4.1 RHB: praktische Aspekte der Aussendung, firmeninterne Organisation und Lösungsvorschläge	.....	199
4.2 Schulungsmaterial: Herausforderungen/Identifizierte Probleme hinsichtlich Erstellung, Verteilung, Effektivität und Lösungsvorschläge	.....	200
4.3 Optimierte Information und Verfügbarkeit von Schulungsmaterial – Vorschläge	.....	205

## 10 Maintenance

<i>P. Gerecke, B. Ginnow, K. Reinecke, B. Sickmüller, B. Thurisch, S. Wallik</i>	.....	209
1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen	.....	209
2. EU-Variationssystem	.....	210
2.1 Struktur und Änderungstypen	.....	210
2.2 Worksharing-Verfahren	.....	219
3. Kommunikation der EMA-Komitees und der Heads of Medicines Agencies (HMA)/Veröffentlichungen im Internet	.....	221
3.1 PRAC	.....	221
3.2 Textanpassungen in Folge von Signalbewertungen durch den PRAC	.....	222
3.3 Nachverfolgung der Umsetzung von Stufenplanbescheiden und der Umsetzung von Signalverfahren	.....	223
4. Bereitstellung von Informationstexten/elektronische Produktinformation	.....	223
5. Herausforderungen/Identifizierte Probleme und Lösungsvorschläge	.....	224
5.1 Informationstexte wirkstoffgleicher Produkte sind in der EU häufig nicht harmonisiert	.....	225



5.2	Für die Umsetzung eigener sicherheitsrelevanter Erkenntnisse in den Informationstexten erforderliche Typ-II-Variation	225
5.3	Koordinierung der Maßnahmen nach Abschluss eines Referals in den Mitgliedstaaten	226
5.4	Nichtbeachtung neuer Sicherheitsinformationen in Gebrauchs- und Fachinformationen	227
5.5	Implementierung in Unternehmen	227
<b>11</b>	<b>BPI-Empfehlungen zur Erstellung eines Maßnahmenplans für Beanstandungen bei Humanarzneimitteln</b>	
	<i>B. Sickmüller, B. Thurisch, U. Zumdick, B. Ginnow, S. Wallik, C. Mohr, N. Mörbt</i>	
	.....	231
1.	Einleitung	231
1.1	Sinn und Zweck eines Maßnahmenplans	232
1.2	Pharmakovigilanz-Gesetzgebung in der EU	234
2.	Verantwortung des Inhabers der Zulassung oder Registrierung	236
2.1	Arzneimittelrechtliche und weitere Regelungen	236
2.2	Funktion des Stufenplanbeauftragten/QPPV	237
2.3	Empfehlungen zur Berufung eines verantwortlichen Gremiums	238
3.	Gesetzliche Verpflichtungen des Stufenplanbeauftragten	239
3.1	Definition des Arzneimittelrisikos/Sammlung von Arzneimittelrisiken	239
3.2	Umgang mit Arzneimittelrisiken im Unternehmen	240
3.3	Bewertung von Arzneimittelrisiken und Koordination von Maßnahmen	241
3.4	Dokumentationspflichten	241
4.	Erstellung eines Maßnahmenplans	243
4.1	Mindestangaben	243
4.2	Vorschlag für die Einteilung von Beanstandungen	244
4.3	Nebenwirkungen und ihre Klassifizierung	245
4.4	Durchführung beschlossener Maßnahmen	247
4.5	Unterrichtung der zuständigen Landesbehörde	247
4.6	Regelmäßige Anpassungen des Maßnahmenplans	248
5.	Maßnahmenkatalog	248
5.1	Mögliche Maßnahmen und Überprüfung ihrer Effektivität	249
5.2	Kommunikation	250
6.	Fazit	260
7.	Exkurs: Klinische Prüfung: Unterschied Stufenplanbeauftragter vs. QPPV bei der Durchführung	260
7.1	Stufenplanbeauftragter und Regelungen im deutschen Arzneimittelrecht	260
7.2	Regelungen für die QPPV im EU-Recht	262
7.3	Ergebnis: Unterschiede der Verantwortlichkeit zwischen Stufenplanbeauftragten und QPPV	262

## 12 Audits

<i>B. Scholz, C. Matthey, C. Mohr, A. Molchanov, S. Wallik,</i>		
<i>B. Sickmüller, B. Thurisch</i>	.....	266
1. Rechtliche und regulatorische Grundlagen	.....	266
2. Klassifizierung von Mängeln	.....	269
3. Verantwortlichkeiten der QPPV	.....	270
4. Audits im internationalen Umfeld	.....	273
4.1 Planung	.....	273
4.2 Vorbereitung	.....	274
4.3 Durchführung	.....	276
4.4 Nachbereitung/CAPA-Management	.....	277
4.5 Zusammenfassung	.....	278
5. Remote-Audits	.....	279
6. Joint-Audits	.....	281

## 13 Datenschutz

<i>A. Pannenbecker, A. Striebel, B. Thurisch, B. Sickmüller, S. Wallik</i>	.....	287
1. Schutz personenbezogener Daten	.....	287
1.1 Rechtsgrundlagen und Systematik	.....	287
1.2 Personenbezogene Daten	.....	288
2. Verhältnis von Pharmakovigilanz und Datenschutz	.....	289
3. Rechtmäßigkeit der Datenverarbeitung für Pharmakovigilanz-	.....	290
Aufgaben		
3.1 Öffentlicher Gesundheitsschutz als Gesetzesgrundlage für	.....	290
die Verarbeitung von Gesundheitsdaten		
3.2 Grundsätze der Datenminimierung, Speicherbegrenzung	.....	293
und Zweckbindung		
4. Allgemeine datenschutzrechtliche Anforderungen an die Verar-	.....	295
beitung personenbezogener Daten durch den Zulassungsinhaber		
4.1 Schutz von Gesundheitsdaten	.....	295
4.2 Technisch-organisatorische Maßnahmen	.....	296
4.3 Verzeichnis der Verarbeitungstätigkeiten	.....	297
4.4 Datenschutz-Folgenabschätzung	.....	297
4.5 Datenschutzbeauftragter	.....	298
4.6 Datenschutzerklärung	.....	299
4.7 Auftragsverarbeitung	.....	302
5. Dokumentation und Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwir-	.....	302
kungen durch den Zulassungsinhaber		
6. Angeordnete nicht interventionelle Pharmakovigilanz-Studien	.....	306
des Zulassungsinhabers		
7. Problemfelder	.....	308

## 14 Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV) in der EU

<i>N. Rippel, B. Sickmüller, C. Gholaman-Wild, R. Schmeidl, B. Thurisch,</i>		
<i>S. Wallik</i>	.....	315
1. Hintergründe und rechtliche Grundlagen der Pharmakovigilanz mit	.....	315
Anforderungen an die Qualified Person for Pharmacovigilance		
(QPPV)		

1.1	Wesentliche Begrifflichkeiten	315
1.2	Rolle der QPPV bis 2012	318
2.	Wichtige Neuregelungen im EU-Pharmapackage (2012 bis heute)	320
2.1	Verantwortlichkeiten des MAH	320
2.2	Verantwortlichkeiten der QPPV	323
3.	Organisationsstruktur des MAH	325
3.1	Unabhängigkeit der QPPV/des Stufenplanbeauftragten von Geschäftsführung/MAH	325
3.2	Mögliche finanzielle Sanktionen im EU-Recht (zentrale Zulassungen) und Bußgeldtatbestände im AMG (nationale Zulassungen)	325
3.3	Unterschiede zwischen Stufenplanbeauftragtem und QPPV	326
4.	Operative Umsetzung der QPPV-Verantwortlichkeiten	328
4.1	Abwesenheitsregelungen, Delegation und Stellvertreterregelungen	328
4.2	Für die Zusammenarbeit mit Service Providern erforderliche vertragliche Regelungen	331
4.3	Überprüfung der Funktionsfähigkeit des PV-Systems/regelmäßige Audits	332
4.4	Unternehmensinterner Austausch der QPPV in definierten Gremien	332
5.	Herausforderungen/identifizierte Probleme	333
5.1	Neustart als QPPV/Anmeldung in EudraVigilance	333
5.2	Lösungsvorschläge	334
<b>15 Pharmakovigilanz-Verträge</b>		
<i>B. Scholz, S. Wallik, B. Thurisch, B. Sickmüller, A. Thiele</i>		339
1.	Hintergrund	339
2.	Regulatorische Grundlagen	340
3.	Herausforderungen und Probleme	343
3.1	Vertragsaktualisierung	344
3.2	Vertragstypen	344
3.3	Vertragsaufbau	348
3.4	Zusammenschluss, Zukauf, Verkauf (auch: Merger/Acquisitions)	350
3.5	Vertragsbeendigung	351
3.6	Ausgewählte juristische und praktische Aspekte	352
4.	Fazit	352
Abkürzungen / Akronyme		355
Nützliche Weblinks		360
Die Herausgeber		363
Autorenverzeichnis		365
Sachverzeichnis		367

# 1 Nebenwirkungen und deren Meldung

D. Wirth-Hamdoune, C. M. Moers, M. Hamann, F. Helas, C. Lemmerhirt, J. Nießen-Erkel, B. Sickmüller, B. Thurisch, S. Wallik

Meldungen von Nebenwirkungen sind von großer Bedeutung bei der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln. Gerade deshalb sollten sowohl Zulassungs- als auch Registrierungsinhaber genauestens ihre gesetzlichen und regulatorischen Meldeverpflichtungen hinsichtlich der Nebenwirkungen kennen. Neben den unterschiedlichen gesetzlichen Meldeverpflichtungen gibt es aber auch noch diverse Herausforderungen, mit denen sich die Zulassungs- und auch Registrierungsinhaber auseinandersetzen müssen, dazu gehören u. a. das Einholen von Follow-ups und regulatorische Meldeverpflichtungen abhängig davon, aus welcher Quelle (Literaturrecherche, EudraVigilance, Spontanmeldungen) die Nebenwirkungen stammen. Zu allen oben genannten Punkten gibt dieser Beitrag Auskünfte und Lösungsansätze. Ebenso soll daran appelliert werden, dass jeder Einzelne (Arzt, Apotheker, Zulassungs-/Registrierungsinhaber) etwas zu einer besseren Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses beitragen kann (z. B. Arzt/Apotheker: jede Nebenwirkungsmeldung sollte angezeigt werden; Zulassungs-/Registrierungsinhaber: die Qualität der Nebenwirkungsmeldung sollte erhöht werden).

## 1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen

Das oberste Ziel der europäischen Arzneimittelgesetzgebung ist der Schutz der öffentlichen Gesundheit. Wie sich in der Vergangenheit gezeigt hat (z. B. das Contergan-Unglück), ist die Anwendung von Arzneimitteln potenziell mit großen Risiken verbunden. Daher ist es wichtig, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels sowohl durch den Zulassungsinhaber als auch die zuständigen Behörden kontinuierlich überwacht wird. Damit soll gewährleistet werden, dass der Nutzen eines Medikaments deutlich größer als dessen potenzielles Risiko ist. Schwierig hierbei ist, dass sich seltene Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) oft nicht in Studien, die naturgemäß nur eine begrenzte Probandenzahl einschließen, erfassen lassen. Es ist daher erforderlich, das Sicherheitsprofil auch der bereits im Markt befindlichen Arzneimittel permanent zu überwachen und zu bewerten – insbesondere auch im Kontext aktueller alternativer Therapiemöglichkeiten. Hierfür ist das Sammeln und Melden von spon-

tan berichteten schwerwiegenden (d. h. lebensgefährlichen, tödlichen, eine Krankenhausbehandlung erfordernde/verlängernde, eine dauerhafte Behinderung verursachende oder eine zu kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führende Nebenwirkung) und nicht schwerwiegenden UAW dringend erforderlich. Dies gilt für eine Schädigung, die bei der Anwendung innerhalb oder außerhalb (off-label) des zugelassenen Anwendungsbereichs oder die durch die berufsbedingte Exposition des medizinischen Personals aufgetreten ist. Der rechtliche Rahmen für das europäische Pharmakovigilanzsystem wird vorgegeben durch die Richtlinie 2001/83/EG [1], die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [2] sowie die Durchführungsverordnung Nr. 520/2012 [3]. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat zudem 2012 und in den darauffolgenden Jahren sog. Guidelines on Good Pharmacovigilance Practice (GVP) publiziert, die die Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben in die Praxis unterstützen sollten. Diese Guidelines wurden gemeinsam mit den Heads of Medicines Agencies (HMA) erarbeitet (Tab. 1).

Das GVP-Modul VI [4] gibt die konkreten Handlungsanweisungen für die Zulassungsinhaber und die zuständigen Behörden im Hinblick auf den Umgang mit Verdachtsfällen von Nebenwirkungen.

Tab. 1. Rechtsgrundlagen für die Meldung von Nebenwirkungen.

	Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [2] ergänzt durch Verordnung (EU) Nr. 1235/2010		Richtlinie 2001/83/EG [1] ergänzt durch Richtlinie 2010/84/EU		Durchführungsverordnung Nr. 520/2012 [3]		GVP-Modul [4]	AMG [5]
	Ratio-nale	Art.	Rationale	Art.	Ratio-nale	Referenz	Modul	§
Nebenwirkungen	-	28 (Verweis auf Art. 107 + 107a der Richtlinie 2001/83/EG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5</li> <li>• 19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 107</li> <li>• 107a</li> </ul>	13	Kapitel V	VI	§ 63c

Verdachtsfälle zu Nebenwirkungen können aus unterschiedlichen Informationsquellen stammen: Spontanmeldungen erfolgen durch Patienten oder Angehörige der Gesundheitsberufe (z. B. Ärzte oder Apotheker) an Behörden oder Zulassungsinhaber, aber auch in der weltweiten Literatur sind Einzelfallberichte zu Nebenwirkungen publiziert. Nicht zuletzt können Verdachtsfälle zu Nebenwirkungen auch aus Studien resultieren. Alle Meldungen werden an die EudraVigilance-Datenbank übermittelt [2, Art. 24].

koprofil des Arzneimittels einen angemessenen Aufwand bedeutet. Hierzu können entsprechende Filter und Grenzwerte (Thresholds) verwendet werden bzw. Einschluss- oder Ausschlusskriterien definiert werden. Wie auch generell für die Signaldetektion gültig sollten sämtliche Entscheidungen, ob ein valides Signal vorliegt oder nicht, nachvollziehbar und gut dokumentiert sein.

Die Integration des EVDAS zur Verbesserung des Signalmanagementprozesses bedarf zusätzlicher Ressourcen, der Anpassung vorhandener Prozessabläufe und zugehöriger Timelines zwischen den jeweiligen Pharmakovigilanz-Schnittstellen.

Die Entscheidung, ob die spätere kontinuierliche Prüfung des EVDAS intern oder extern erfolgen sollte, ist u. a. sowohl abhängig vom Sicherheitsprofil der Wirkstoffe als auch der Daten- und Qualitätspolitik der jeweiligen Zulassungsinhaber. Unabhängig von dieser Entscheidung empfiehlt sich entweder die frühzeitige EVDAS-Qualifizierung eigener Mitarbeiter und/oder die frühzeitige Auswahl und Qualifizierung von Dienstleistern als interne Back-up-Prozedur im Hinblick auf die Budgetplanung. Zur Einhaltung der Budgetkosten bzw. zur rechtzeitigen Planung einer Budgetaufstockung wird die frühzeitige und kontinuierliche Abstimmung mit den jeweiligen Mitarbeitern/Dienstleistern empfohlen.

### 3.1 Entscheidungswege und Fristen

Das GVP-Modul IX gibt für die Entscheidungswege eine genaue Anleitung und Zeitpläne an die Hand (Abb. 2).

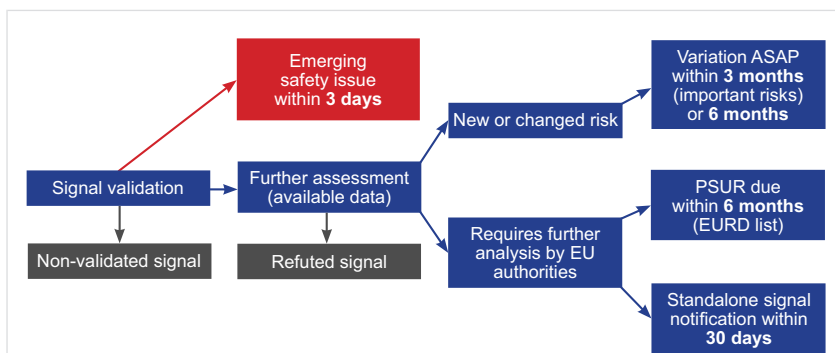


Abb. 2. Umgang mit durch den Zulassungsinhaber detektierten Signalen in der EudraVigilance-Datenbank [4].

Ist ein Signal validiert und stellt ein Urgent Major Safety Issue dar, so ist dieses Signal innerhalb von 3 Tagen als Emerging Safety Issue (ESI) zu melden (s. Kap. 2, S. 55).

Alle weiteren validierten Signale aus dem EVDAS bedürfen einer weiteren Auswertung (Assessment), um über die Notwendigkeit der Erhebung weiterer Daten oder regulatorische/risikominimierende Maßnahmen zu entscheiden. Dabei ergänzt der Zulassungsinhaber die bisherige Bewertung durch weitere Daten, z. B. aus der eigenen Datenbank, Literatur, sowie nicht klinische und klinische Stu-

dien. Als Folge dieser Bewertung wird das Signal in eine der 3 folgenden Kategorien eingeteilt und die entsprechenden Maßnahmen getroffen:

1. Beim Signal handelt es sich um ein neues oder geändertes Risiko. Ein neues oder geändertes Risiko führt über die Einreichung einer sicherheitsrelevanten Variation (safety variation) zu einer Änderung der Summary of Product Characteristics (SmPC, Packungsbeilage) und/oder des RMP. Important Risks müssen innerhalb von 3 Monaten, Non-important Risks innerhalb von 6 Monaten eingereicht werden [16, S. 16].

Beispielhaft werden neue Gegenanzeigen oder Warn- und Vorsichtshinweise als important eingestuft [5]<sup>1</sup>; eine Änderung des Nebenwirkungsprofils ist somit i. d. R. als Non-important anzusehen. Auch Empfehlungen des PRAC zu Signalen führen zur Einreichung von Safety Variations, um die Produktinformationen auf aktuellem wissenschaftlichem Stand zu halten.

2. Für das Signal ist eine weitere Analyse durch die Behörden notwendig. Hier kann das validierte Signal innerhalb des PSUR gemeldet werden, wenn der Wirkstoff auf der List of European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission (EURD-Liste) steht und der nächste PSUR innerhalb von 6 Monaten eingereicht werden muss. Ansonsten muss der Zulassungsinhaber, wenn es sich um ein Signal aus dem Monitoring der EudraVigilance handelt, das Signal über eine Standalone Signal Notification innerhalb von 30 Tagen einreichen. Die zuständige Behörde prüft wiederum innerhalb von 30 Tagen das Signal und bestätigt bzw. lehnt es ab.

3. Das Signal stellt sich während des Assessments als widerlegt heraus. Das widerlegte Signal (Refuted Signal) wird lediglich im nächsten PSUR berichtet. Unabhängig von der Aktivität der Zulassungsinhaber validieren, prüfen und bestätigen auch die Behörden jedes Signal, das sie in EudraVigilance finden. Alle bestätigten Signale finden Eingang in das European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool (EPITT), erhalten eine Nummer und werden vom PRAC weiterbearbeitet. Zulassungsinhaber werden vom Ausgang der Bewertung über die EMA bzw. den PRAC informiert und müssen ggf. mit entsprechenden regulatorischen Maßnahmen reagieren.

Der genaue Wortlaut von Textänderungen und deren Implementierungsfrist, die aus der Überprüfung von Signalen resultieren, sind den PRAC-Empfehlungen auf der EMA-Homepage zu entnehmen. Zudem weist das BfArM auf seiner Homepage im Bereich Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Textanpassung/Empfehlungen des PRAC zu Signalen auf mögliche Textanpassungen hin. Von den MAH wird erwartet, dass sie diese Seite regelmäßig monitorieren und entsprechende Maßnahmen ergreifen.

---

1 *„Important identified risk, important potential risk: An identified risk or potential risk that could impact on the risk-benefit profile of the product or have implications for public health. What constitutes an important risk will depend upon several factors, including the impact on the individual, the seriousness of the risk, and the impact on public health. Normally, any risk that is likely to be included in the contraindications or warnings and precautions section of the product labelling should be considered important.“ [5, S. 35]*

# 8 Referrals

P. Gerecke, B. Sickmüller, A. Striebel, B. Thurisch, S. Wallik, C. Mohr, C. M. Moers, J. Preusche

Referralverfahren dienen dem Ziel, eine im gesamten EU-Binnenmarkt rechtlich verbindliche Position zu Arzneimittelzulassungen herbeizuführen. Verfahren nach Art. 31, Art. 107i und Art. 20 werden zur Klärung von Pharmakovigilanz-Themen gestartet. Weitere Referralverfahren dienen der Klärung von unterschiedlichen Auffassungen in Zulassungsverfahren oder Typ-II-Variations bei Vorliegen eines potenziell schwerwiegenden Risikos für die öffentliche Gesundheit sowie der Harmonisierung von Informationstexten. Aus pharmakovigilanz-relevanten Referrals können Maßnahmen wie Anpassung der Informationstexte, Erstellung von Schulungsmaterialien, Studien (Post-Authorisation Safety Study (PASS) oder Post-Authorisation Efficacy Study (PAES)) bis hin zu Rückrufen wegen Ruhen oder Widerruf der Zulassung resultieren; die Kommunikation der Fachkreise erfolgt via Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) bzw. Rote-Hand-Briefe (RHB). Bestehende Spielräume in Bezug auf Inhalte und Fristen bei der nationalen Umsetzung der europäischen Vorgaben stellen die Zulassungsinhaber vor erhebliche Herausforderungen bei der Koordination aller notwendigen Maßnahmen. Einheitliche Umsetzungsfristen, Übersetzungen für Schulungsmaterial und DHPC/RHB sowie harmonisierte Informationstexte der betroffenen Zulassungen könnten hier Abhilfe schaffen.

## 1. Hintergründe und rechtliche/regulatorische Grundlagen

Referralverfahren (kurz: Referrals) dienen dem Ziel, eine im gesamten EU-Binnenmarkt rechtlich verbindliche Position zu Arzneimittelzulassungen herbeizuführen [1, Art. 16c Abs. 1 Unterabs. c und Abs. 4].<sup>1</sup> Denn in wichtigen, patientenrelevanten Fragen sollen abweichende Einzelentscheidungen der Mitgliedstaaten zu Arzneimitteln nach Möglichkeit unterbleiben. Mithilfe des Referralmechanismus erfolgt eine Verweisung (Referral) und Klärung dieser Fragen auf EU-Ebene. Die rechtlichen Grundlagen für ein Referralverfahren ergeben sich aus Richtlinie 2001/83/EG [1] und Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [4]. Ein solches Verfahren dient der Klärung auftretender sicherheitsrelevanter Fra-

<sup>1</sup> Nicht bindende Referralverfahren bleiben hier außer Acht.



gen, wie z. B. Bedenken hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit oder dem Nutzen-Risiko-Verhältnis, kann aber auch eingeleitet werden, wenn Qualität oder Wirksamkeit von Produkten in Rede stehen oder Meinungsverschiedenheiten zwischen den Mitgliedstaaten bzgl. der Zulassung oder Verwendung des Arzneimittels herrschen (Tab. 1).

**Tab. 1.** Rechtsgrundlagen für Referrals.

	Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ergänzt durch Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 [4]	Richtlinie 2001/83/EG ergänzt durch Richtlinie 2010/84/EU [1]	GVP-Modul	Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 ergänzt durch Verordnung (EU) Nr. 712/2012 [5]	AMG [6]
	Art.	Art.	Modul	Art.	
Referrals	20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 29 Abs. 4</li> <li>• 30</li> <li>• 31 ff.</li> <li>• 107i ff.</li> </ul>	Stattdessen: Notice to Applicants: Volume 2A, Chapter 3 [10]	13	<ul style="list-style-type: none"> <li>• § 25b Abs. 5</li> <li>• § 30 Abs. 1a</li> <li>• § 30 Abs. 2a Satz 1</li> <li>• § 30 Abs. 3</li> <li>• § 63e</li> </ul>

Im Rahmen des Referralverfahrens wird die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) gebeten, im Namen der EU eine wissenschaftliche Beurteilung eines bestimmten Arzneimittels oder einer bestimmten Arzneimittelklasse durch ihre wissenschaftlichen Ausschüsse durchführen zu lassen. Ziel dieses zentralen Ansatzes ist eine Empfehlung für eine EU-weit harmonisierte Position.

Im Falle von sicherheitsrelevanten Fragen, die aus der Bewertung von Pharmakovigilanz-Daten resultieren, ist bei der EMA zunächst der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) mit der wissenschaftlichen Bewertung zu befassen. Die Aufgaben des PRAC erstrecken sich auf alle Aspekte des Risikomanagements in Verbindung mit der Anwendung von Humanarzneimitteln, einschließlich der Ermittlung, Bewertung, Minimierung und Kommunikation der Risiken von Nebenwirkungen, unter gebührender Berücksichtigung des therapeutischen Nutzens des Humanarzneimittels, der Gestaltung und Bewertung der Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung sowie der Pharmakovigilanz-Audits [4, Art. 61a Abs. 6].

Das PRAC gibt – abhängig vom jeweiligen Referralverfahren – Empfehlungen an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralen Verfahren (CMDh), die EMA oder die Europäische Kommission. Abhängig vom Zulassungstyp (zentral, dezentral, gegenseitige Anerkennung oder rein national) der in das EU-Verfahren einbezogenen Arzneimittel werden abschließende Entscheidungen entweder durch die Mitgliedstaaten oder die Europäische Kommission getroffen.

Ist ein zentral zugelassenes Arzneimittel von einem Referral betroffen, ist die PRAC-Empfehlung an den CHMP gerichtet und resultiert stets in einer verbind-

# 11 BPI-Empfehlungen zur Erstellung eines Maßnahmenplans für Beanstandungen bei Humanarzneimitteln

B. Sickmüller, B. Thurisch, U. Zumdick, B. Ginnow, S. Wallik, C. Mohr, N. Mörbt

Europäische und nationale Regelungen bestimmen, dass der Inhaber einer Arzneimittelzulassung die Verantwortung dafür trägt, dass Beanstandungen pharmazeutisch-technischer oder medizinischer Art sachgerecht bearbeitet werden. Wegen der Bedeutung der Verantwortung des Zulassungsinhabers für die Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz) sollte die Bearbeitung der Beanstandungen in standardisierten Vorgehensweisen schriftlich festgelegt und in einem Maßnahmenplan zusammengefasst werden. Der Maßnahmenplan sollte auch einen Alarmplan – als Spezialfall – enthalten, der das Vorgehen in dringenden Fällen beschreibt. Die BPI-Empfehlungen umfassen insbesondere die Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers sowie die Verpflichtungen der Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV) bzw. des Stufenplanbeauftragten nach § 63a AMG. Sie informieren weiterhin über mögliche Maßnahmen, Informationswege sowie Informationsempfänger und zeigen somit auf, welche Bestimmungen und Vorgaben bei der Erarbeitung eines firmenspezifischen Maßnahmenplans zu berücksichtigen sind. Sie stellen Handreichungen für firmenspezifische detaillierte Ablaufschemata dar. Weiterhin ist es erforderlich, in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, dass der unternehmensinterne Maßnahmenplan den maßgeblich Verantwortlichen des Unternehmens bekannt ist und beachtet wird.

## 1. Einleitung

Mit den Empfehlungen des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) für einen unternehmensinternen Maßnahmenplan bei Beanstandun-

gen von Arzneimitteln werden Risiken bei der Anwendung von Humanarzneimitteln beschrieben und deren Umgang durch den Zulassungsinhaber<sup>1</sup> erörtert. Der BPI hatte erstmals mit Hauptversammlungsbeschluss vom 23.11.1973 Empfehlungen für einen Maßnahmenplan bei Beanstandungen von Arzneimitteln zur humanmedizinischen Anwendung verabschiedet. Eine erste Bearbeitung erfolgte nach Erlass der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) 1985 [2]. Hierin wurde festgelegt, dass

*„alle Informationen über Beanstandungen bei Arzneimitteln, insbesondere bei Arzneimittelrisiken, unverzüglich einer der verantwortlichen Personen gemäß § 19 AMG mitzuteilen und von ihr die erforderliche Überprüfung zu veranlassen sowie die notwendigen Maßnahmen zu koordinieren waren“.*

Überarbeitungen der BPI-Empfehlungen für einen Maßnahmenplan erfolgten 1988 [3], 1996 [4] und aufgrund der europäischen Gesetzgebung zur Stärkung der Pharmakovigilanz und ihrer Umsetzung in das deutsche AMG (2012/2013) [5,10] ebenfalls 2015 [6].

Es handelt sich bei diesen Empfehlungen um eine Darstellung genereller Aspekte der Arzneimittelsicherheit und nicht um konkrete firmenspezifische Handlungsanweisungen (SOP). Diese müssen – insbesondere auch aufgrund komplexer globaler Unternehmensstrukturen – für die jeweiligen Unternehmen individuell formuliert und praktiziert werden.

## 1.1 Sinn und Zweck eines Maßnahmenplans

In europäischen und nationalen Regelungen wird bestimmt, dass der Inhaber einer arzneimittelrechtlichen Zulassung die Verantwortung dafür trägt, dass Beanstandungen pharmazeutisch-technischer oder medizinischer Art sachgerecht bearbeitet werden. Wegen der Bedeutung dieser Verantwortung des Zulassungsinhabers für die Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz) sollte die Bearbeitung der Beanstandungen in standardisierten Vorgehensweisen schriftlich festgelegt und in einem Maßnahmenplan zusammengefasst werden. Darüber hinaus sollte der Maßnahmenplan auch einen Alarmplan – als Spezialfall – enthalten, der das Vorgehen in dringenden Fällen beschreibt. In einem solchen

1 Nach deutschem Arzneimittelrecht wird der pharmazeutische Unternehmer als Inhaber der Zulassung definiert. Pharmazeutischer Unternehmer ist nach deutschem Recht aber auch, wer unter seinem Namen Arzneimittel im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes (AMG) in den Verkehr bringt, ohne Zulassungsinhaber zu sein (z. B. sog. Mitvertreiber) [1, § 4 Abs. 18 Satz 1]. Die neue europäische Pharmakovigilanz(PV)-Gesetzgebung (Richtlinie 2010/84/EU [11] und Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 [9]) stellen klar, dass sich die Verpflichtungen an den Inhaber der Zulassung richten. Im Arzneimittelgesetz wird sowohl der Terminus pharmazeutischer Unternehmer als auch Inhaber der Zulassung verwendet. Zu differenzieren zwischen diesen Personen ist nur, sofern – nach deutschem Recht – mehr als ein pharmazeutischer Unternehmer für das Inverkehrbringen verantwortlich ist. Sofern in der PV-Gesetzgebung zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Inhaber der Zulassung unterschieden werden soll, stellt der nationale Gesetzgeber dies klar (z. B. § 63c Abs. 4 AMG).

**Wichtig:** Um Packages, die man als QPPV via EudraVigilance erhält, abrufen zu können, muss man separat einen EudraLink-Zugang über den EMA-Helpdesk beantragen. Dieser Zugang ist tatsächlich nicht bei der EMA-Registrierung als QPPV enthalten. Um den gesamten Prozess zu erleichtern bietet die EMA Schulungen an: Extended EudraVigilance medicinal product dictionary (XEVMPPD) training [25] z. B. mit eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (XEVMPPD) e-learning.

Worauf die Firma/die QPPV auch achten sollte ist, dass es immer

- sowohl einen Mitarbeiter innerhalb der Firma geben muss, der ein Zertifikat für das EudraVigilance User Training besitzt,
- als auch einen Mitarbeiter, der den Nachweis über die *successful completion of the eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (XEVMPPD) knowledge evaluation* besitzt.

Diese Nachweise müssen bei der Ummeldung der QPPV erbracht werden, wobei die QPPV nicht zwangsläufig selbst diese Zertifikate besitzen muss. Die Zertifikate sind personen- und nicht firmengebunden. Wissensweitergabe innerhalb der Firma ist ausdrücklich erlaubt.

Vor allem kleine Firmen könnten schnell durch Personalwechsel in Bedrängnis geraten, da solche Zertifikate nicht innerhalb einer Woche erbracht werden können. Während man das Zertifikat für die XEVMPPD-Datenbank durch eine online Schulung mit anschließendem Online-Test im Rahmen eines Selbststudiums durchführen kann (**Achtung:** Der Erhalt der Zugangsdaten für die Testumgebung kann bis zu 2 Wochen dauern), handelt es sich bei den Schulungen für das ICSR User Training Zertifikat um eine mehrtägige Präsenzsulung, die turnusweise in unterschiedlichen europäischen Ländern stattfindet.

## 5.2 Lösungsvorschläge

Einen guten ersten Überblick erhält die QPPV zunächst durch den PSMF. Hier sind alle Partner sowie relevante Studien aufgeführt. Eine Einschätzung der Stärken und Schwachstellen des übernommenen PV-Systems erhält man über die Begutachtung der Key Performance Indicators (KPI) im PSMF und über die signifikanten Inspektions- und Auditfindings. Generell sollte(n) der/die letzten Inspektionsberichte genauer in Augenschein genommen werden. Einen weiteren Überblick bekommt man durch die aktuellsten Protokolle der Teamsitzungen/Jour fixes aus den einzelnen Bereichen Case Processing, Signalmanagement, abteilungsübergreifende Meetings usw. Des Weiteren wichtig zu wissen sind zusätzliche PV-Aktivitäten und Risikominimierungsmaßnahmen aus RMP. Man sollte sich recht schnell bei den Abteilungen wie Marketing, international Division, Qualitätsmanagement, Zulassung, Qualitätskontrolle vorstellen, um die Ansprechpartner wichtiger Schnittstellen kennenzulernen und um PV-fernen Abteilungen bei der Gelegenheit die gesetzlichen Vorschriften in Erinnerung zu rufen.

Bewährte Methoden, um im Alltagsgeschäft den Überblick zu behalten und die Kontrolle zu haben sind E-Mails und regelmäßige Teambesprechungen/Jour fixes. Einen Überblick erhält man auch, wenn man wochenweise oder am Monatsende ICSR-Listings zieht, wenn Tracking-Listen für Signale oder Projekt-Protokolle, z. B. bei Schulungsmaterialien, geführt werden oder wenn in einem Jour fixe die Findings der Partner-Audits zusammengefasst werden. RMP und PSUR müssen nicht zwangsläufig durch die QPPV unterschrieben werden. Dies kann auch eine Person machen, an die diese Aufgabe delegiert wurde. Dennoch bietet es der QPPV die Möglichkeit, in der Routine in diesen Bereichen involviert zu sein und sog. Oversight zu haben. Kontrolle über die PV-Prozesse hat die QPPV, indem sie SOP schreibt oder ändert (optional) oder diese zumindest freigibt.

### Red Box

- Häufiger Wechsel der QPPV, da der MAH kurzfristig, d. h. innerhalb von 10 Tagen, eine neue QPPV bei der EMA benennen muss.
- Formalien für QPPV-Wechsel können zeitlich und inhaltlich unterschätzt werden; hier müssen mehrere Anleitungen berücksichtigt und verschiedene Dokumente verwendet werden.
- Initialen Überblick bekommen – ein Mammutprojekt: Verfahren sind z. T. unübersichtlich, auch im Hinblick auf die Zusammenarbeit mit anderen Abteilungen beim MAH, z. B. der Zulassungsabteilung und um als QPPV Informationen via EudraVigilance abrufen zu können. Hier ist ein separater Eudralink-Zugang erforderlich.
- Risiko der nicht von der QPPV verschuldeten, aber von QPPV verantworteten Non-Compliance in der EU, aus denen Strafzahlungen/Bußgelder des MAH oder auch der Verlust von Zulassungen resultieren können.
- Anpassung der deutschen Besonderheiten hinsichtlich der Anforderungen an den Stufenplanbeauftragten an die europäischen Regelungen zur QPPV
- In Fällen, in denen die Zulassung nicht mehr besteht: Anpassung der Anzeigepflichten des MAH für national zugelassene oder registrierte Arzneimittel bezüglich der Sammlung und Meldung von Nebenwirkungen sowie der Durchführung von Literaturrecherchen an das EU-Recht.

### Green Box

- Notwendige Unterlagen für QPPV-Wechsel können immer vorbereitet sein.
- Fertige Dokumente wie PSMF und Protokolle für den Überblick verwenden.
- Generische E-Mail-Adresse/E-Mail-Verteiler für QPPV und Deputy verwenden.
- Global agierende Unternehmen: Zumindest eine multinational verantwortliche QPPV sollte ständiges Mitglied des globalen PV-Gremiums sein

*Forts. nächste Seite*