
Arzneimittelüberwachung in Deutschland



Aufbau der Überwachung	2
Rechtsgrundlagen	2
Aufgaben	2
Strukturen	3
Personal	5
QM-System	6
Aufgaben der GMP-Kontaktstelle	6
Internationale Koordinierung	7

Aufbau der Überwachung

Rechtsgrundlagen



Die Grundlagen und Anforderungen für die Arzneimittelüberwachung sind in der Europäischen Gemeinschaft von den Zielen und Aufgaben bis hin zu Einzelheiten der Durchführung der behördlichen Tätigkeiten durch [EG-Richtlinien](#), [EG-Verordnungen](#) und technische *Guidelines* weitgehend harmonisiert.

EG-Richtlinien für Human- und Tierarzneimittel treffen Regelungen insbesondere für die Herstellung, die Prüfung, die Einfuhr, den Vertrieb und die Zulassung von Arzneimitteln. Diese Regelungen werden in allen 27 europäischen Mitgliedstaaten durch nationales Recht umgesetzt. Detaillierte Anforderungen an die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln enthält zudem der von Europäischen Kommission veröffentlichte *Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel und Prüfpräparate*, kurz [EG-GMP-Leitfaden](#), dessen Beachtung für die pharmazeutische Industrie verbindlich ist und von den Behörden überwacht wird.

In der sog. **Sammlung der Gemeinschaftsverfahren für Inspektionen und Informationsaustausch** ([Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information](#) - CoCP) werden europaweit u. a. Grundlagen für behördliche Qualitätsmanagementsysteme, den Umgang mit Arzneimittelrisiken, die Durchführung von GMP-Inspektionen, die Fortbildung und Qualifikation von GMP-Inspektoren, die Erteilung und Ausstellung von Herstellungs-/Einfuhrerlaubnissen und GMP-Zertifikaten sowie für die Zusammenarbeit zwischen den Mitgliedstaaten festgelegt.

Zentrale Rechtsvorschrift, mit der in Deutschland die europäischen Vorgaben umgesetzt und ergänzt werden, ist das *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln*, kurz **Arzneimittelgesetz (AMG)**, das wesentliche Vorschriften für die Herstellung und Einfuhr von Arzneimitteln, deren Vertrieb und die behördliche Überwachung enthält. Derzeit über 30 Rechtsverordnungen konkretisieren die Bestimmungen des AMG noch weiter. In 2006 wurde beispielsweise die **Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)** um die Sondervorschriften für Entnahme- und Gewebereinrichtungen sowie für Gewebespendelabore erweitert, welche Details für die Herstellung, Einfuhr, Prüfung und Freigabe von Arzneimitteln und von Wirkstoffen und Stoffen menschlichen Ursprungs festlegt. Mit in Kraft treten des [Gewebegesetzes](#) am 20.07.2007 wurde weiterhin der Umgang mit menschlichen Gewebe und Zellen sowie mit medizinischen Präparaten, die aus menschlichem Gewebe hergestellt wurden, geregelt.

Für die praktische Tätigkeit der Behörden ist ferner die **Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV)** von Belang. Sie wurde vom Bundesministerium für Gesundheit erlassen und richtet sich an die Behörden des Bundes und der Länder. Die **Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan)** trifft Regelungen zur Zusammenarbeit der Behörden bei Arzneimittelrisiken.

Für die einheitliche Auslegung der genannten Rechtsvorschriften haben die Länder 1999 internationalen Standards folgend ein übergreifendes [Qualitätsmanagementsystem](#) etabliert (s. S. 6), das seitdem laufend fortentwickelt wird.

Aufgaben

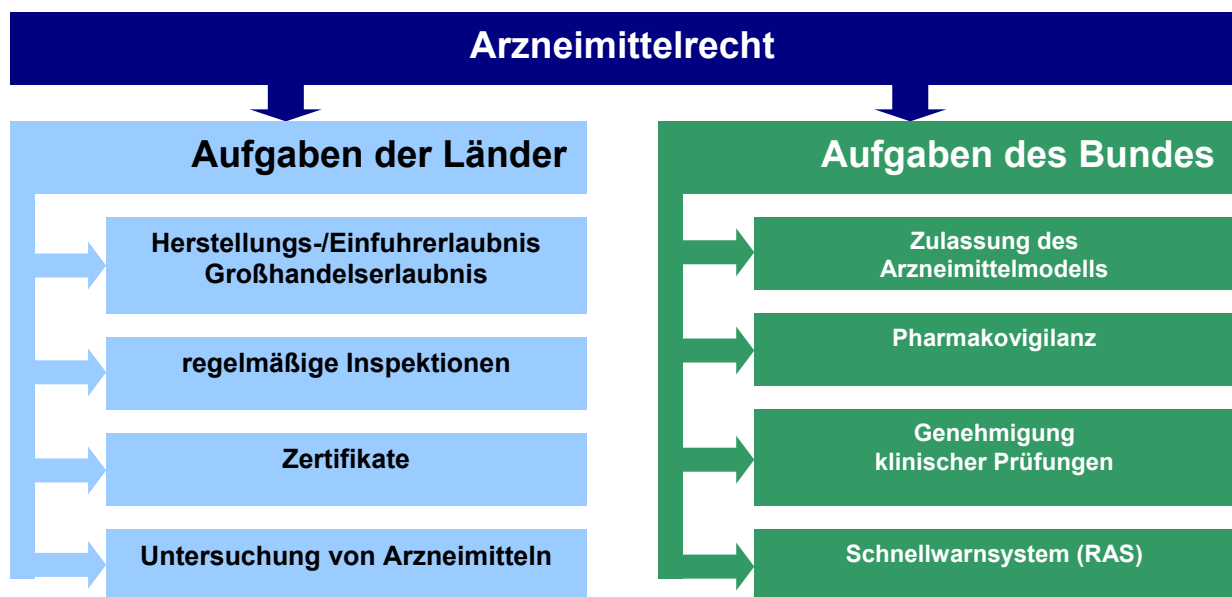


Die [Aufgaben](#) der Länder bei der Arzneimittelüberwachung sind sehr vielfältig. Während der Bund mit drei Zulassungsbehörden insbesondere für die Zulassung des Arzneimittelmodells zuständig ist, obliegt den Ländern die **Überwachung** aller am Arzneimittelverkehr Beteiligten. Schwerpunkte bilden dabei insbesondere:

- die Erteilung von **Erlaubnissen** für die Herstellung, die Einfuhr oder den Großhandel von Arzneimitteln,
- regelmäßige **GMP-Inspektionen** im In- und Ausland, bei denen überprüft wird, ob in den Betriebsstätten die Herstellung und Prüfung der Arzneimittel in Übereinstimmung mit dem EG-GMP-Leitfaden erfolgt,
- die Ausstellung von **Zertifikaten** und
- die **Untersuchung** von Arzneimitteln durch spezielle Arzneimitteluntersuchungsstellen, sog. *Official Medicines Control Laboratories* (OMCL).
- Die Überwachungsbehörden der Länder sind zudem befugt und verpflichtet, bei gravierenden **Verstößen** gegen das Arzneimittelrecht beispielsweise erteilte Erlaubnisse aufzuheben, das Herstellen oder Inverkehrbringen von Produkten zu untersagen oder diese vom Markt zurück zu rufen oder sicher zu stellen.

Ziel des § 1 AMG

Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier



Strukturen



Nach dem Grundgesetz führen die Länder die Bundesgesetze als eigene Angelegenheit aus und regeln dazu den Behördenaufbau und das Verwaltungsverfahren ([Art. 83 GG](#)). Dies trifft für das Arzneimittelrecht zu, für das die Gesetzgebungskompetenz beim Bund, mithin bei Bundestag und Bundesrat liegt. In jedem Land ressortiert die Zuständigkeit für die Arzneimittelüberwachung, bisweilen getrennt für Human- und Tierarzneimittel, in Gesundheits- bzw. Landwirtschaftsministerien. Die Länder verfügen über GMP-Inspektorate, welche die Überwachung von Herstellern und Einführern durchführen, und über Arzneimitteluntersuchungsstellen. Mit der ZLG ist zudem eine gemeinsame Koordinierungsbehörde vorhanden.

Karte der Arzneimittelüberwachung (GMP), Landesbehörden in Deutschland

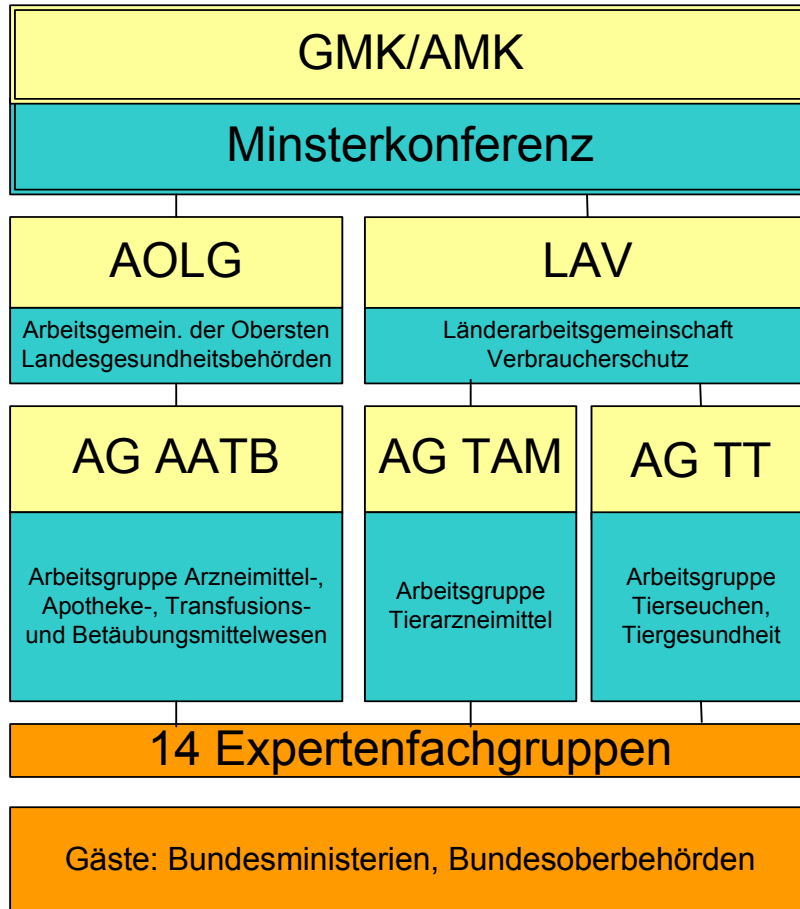


Erreichbarkeit der Arzneimittelbehörden der Länder:

- <http://www.zlg.de/cms.php?mapid=498>

Gremien

Die fachpolitische horizontale Abstimmung der Länder erfolgt im Arzneimittelbereich über verschiedene **Gremien**. Auf Ministerebene befasst sich die [Gesundheitsministerkonferenz](#)



(GMK) mit Themen der Gesundheitspolitik, zu der auch die Arzneimittelsicherheit und -versorgung gehören. Die Tierarzneimittel sind zudem Gegenstand der [Agrarministerkonferenz](#) (AMK).

Die Abteilungsleitererebene stimmt sich für den Humanbereich innerhalb der Arbeitsgemeinschaft der obersten

Landesgesundheitsbehörden (AOLG) und für den Veterinärbereich innerhalb der Länderarbeitsgemeinschaft gesundheitlicher Verbraucherschutz (LAV) ab.

Auf Ebene der Länderreferenten sind die folgenden Arbeitsgruppen eingerichtet: Die Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen (AG AATB) der AOLG, die Arbeitsgruppe für Tierarzneimittel (AG TAM) der LAV und die Arbeitsgruppe für Tierseuchen und Tiergesundheit (AGTT) der LAV, die u.a. die Durchführung der Überwachung fachlich abstimmen sowie die Verantwortung für das Qualitätsmanagementsystem der Arzneimittelüberwachung übernehmen.

Personal



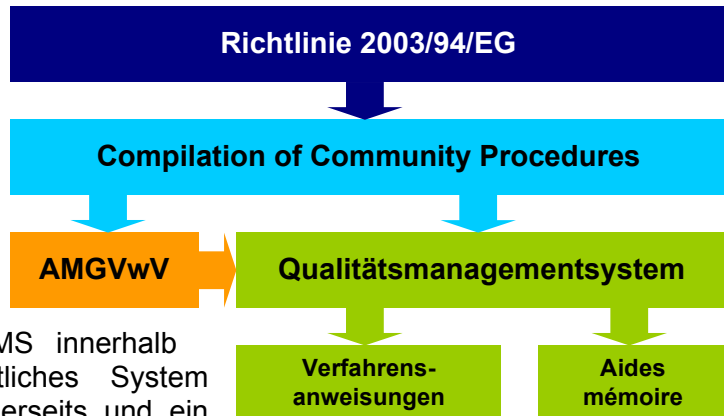
Die Überwachung von Arzneimittel- und Wirkstoffherstellern ist gemäß den in der [CoCP](#) formulierten und in der [AMGVwV](#) umgesetzten [europäischen Standards](#) von speziell **qualifiziertem Überwachungspersonal** der Landesbehörden, so genannten GMP-Inspektoren, durchzuführen. Diese müssen über umfassende Kenntnisse verfügen, etwa über die Einrichtungen und Organisationen des öffentlichen Gesundheitswesens, des Veterinärwesens und der EG, über die Grundzüge des allgemeinen Verwaltungsrechts, über das Arzneimittelrecht, über die allgemeinen Grundlagen von Qualitätsmanagementsystemen sowie über das Heilmittelwerberecht. Erforderlich für Inspektionen sind schließlich Kenntnisse über die in der Arzneimittelherstellung, -prüfung und -lagerung und im Vertrieb eingesetzten Techniken.

QM-System



Bei der Überwachung der Hersteller/Einführer von Arzneimitteln werden an die zuständigen Behörden einheitliche Anforderungen bezüglich eines Qualitätsmanagementsystems (QMS) gestellt. Grundlagen hierfür sind die AMGvV und das Dokument *Quality Systems Framework for GMP Inspektorates* aus der CoCP.

Diese europäisch standardisierten Vorgaben zur Ausgestaltung eines QMS ermöglichen die gegenseitige Anerkennung der Ergebnisse und vereinfacht die Durchführung des europäischen *Joint Audit Programme* (JAP) und des *Re-Assessment Programmes* des Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S). Die nationale Harmonisierung des QMS innerhalb Deutschlands belegt ein einheitliches System gegenüber den Mitgliedstaaten einerseits und ein gleichwertiges System innerhalb der EU-Staaten gegenüber den Partnerstaaten andererseits, mit denen die EG Abkommen über die gegenseitige Anerkennung (MRAs) geschlossen hat.



Die für das Gesundheitswesen zuständigen Obersten Landesbehörden haben bereits im Jahre 2000 grundsätzliche Aussagen zur Qualitätspolitik in der pharmazeutischen Überwachung getroffen und die Einführung eines QMS vereinbart. Die erstmals im Zuge der MRA-Verhandlungen der EG mit Kanada und den USA erarbeiteten Qualitätsdokumente wurden seitdem überarbeitet, ergänzt und erweitert. Das gemeinsame, länder- und ressortübergreifende System umfasst derzeit neben Qualitätsleitlinien [50 Verfahrensanweisungen](#) und [9 Aides mémoire](#) zur Überwachung des GMP- und non-GMP-Bereiches von Human- und Veterinärarzneimitteln einschließlich Tierimpfstoffen, des GCP-Bereiches sowie des Großhandels mit Arzneimitteln. Die Dokumente werden von den [Expertenfachgruppen](#) erstellt und von den jeweils zuständigen Länderreferentengremien AG AATB, AG TAM und AG TT beschlossen. Nach der Genehmigung durch die Obersten Landesbehörden werden die Qualitätsdokumente in den zuständigen Behörden in Kraft gesetzt.

Aufgaben der GMP-Kontaktstelle



Bei der ZLG wurde 1999 eine nationale Kontaktstelle für die europäische und internationale Koordinierung eingerichtet. Zu ihrem Aufgabengebiet zählen u. a. der Informationsaustausch zum GMP-Status von Betriebsstätten, die Koordinierung von Inspektionen im zentralen Zulassungsverfahren sowie beim Probenzug zentral zugelassener Arzneimittel. Grundlage für die Wahrnehmung der Tätigkeit durch die ZLG sind neben der AMGvV Benennungen durch das BMG gegenüber der Kommission, der EMEA und dem EDQM.

GMP-Austausch in der EG / im EWR

Die Behörden der Mitgliedstaaten der EU und des EWR arbeiten im Bereich der Arzneimittelüberwachung administrativ zusammen, insbesondere beim Austausch von Informationen über die GMP-Konformität von inspizierten Herstellungs- und Prüfstätten (Artikel 122 der [Richtlinie 2001/83/EG](#)). Die ZLG fungiert hier als Ansprechpartner für die EU/EWR-Mitgliedstaaten sowie für die EMEA einerseits und für die Überwachungsbehörden der Länder andererseits und stellt den Informationsaustausch zwischen diesen sicher.

MRA-Zertifikate

Im Rahmen der Abkommen der EG mit Drittstaaten über die gegenseitige Anerkennung ist die Kontaktstelle für die MRA-Partner Australien, Kanada und Neuseeland und das BMG für die Abkommen mit Japan und der Schweiz für den Austausch von standardisierten MRA-GMP-Zertifikaten auf Antrag von Behörden, Importeuren oder Exporteuren zuständig.

EMA-Inspektionen

Im Rahmen der Entscheidung über die Erteilung von Zulassungen im zentralen Verfahren bei der Europäischen Arzneimittelagentur ([EMA](#)) nach der [Verordnung \(EG\) Nr. 726/2004](#) ist regelmäßig auch die GMP-Konformität der an der Herstellung des Arzneimittels beteiligten Betriebsstätten nachzuweisen. Dies erfolgt mittels Inspektionen durch die Behörden der Mitgliedstaaten. Liegt der Hersteller oder Einführer des Arzneimittels in Deutschland, so ist die jeweilige Landesbehörde für die Inspektion zuständig. Da solche Inspektionen Teil eines laufenden Zulassungsverfahrens sind, sind sie regelmäßig an kurze Fristen für die Vorbereitung, Durchführung und Berichterstattung gebunden.

Probenahme zentral zugelassener Arzneimittel

Zentral zugelassene Arzneimittel werden regelmäßig nach einem zwischen der EMA und dem EDQM abgestimmten Plan untersucht. Das European *Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* ([EDQM](#)) mit Sitz in Straßburg koordiniert dabei die Untersuchung von Proben durch die Arzneimitteluntersuchungsstellen der Mitgliedstaaten im OMCL-Network. Kontaktstelle für den Probenzug im deutschen Markt ist seit Mai 1999 die ZLG.

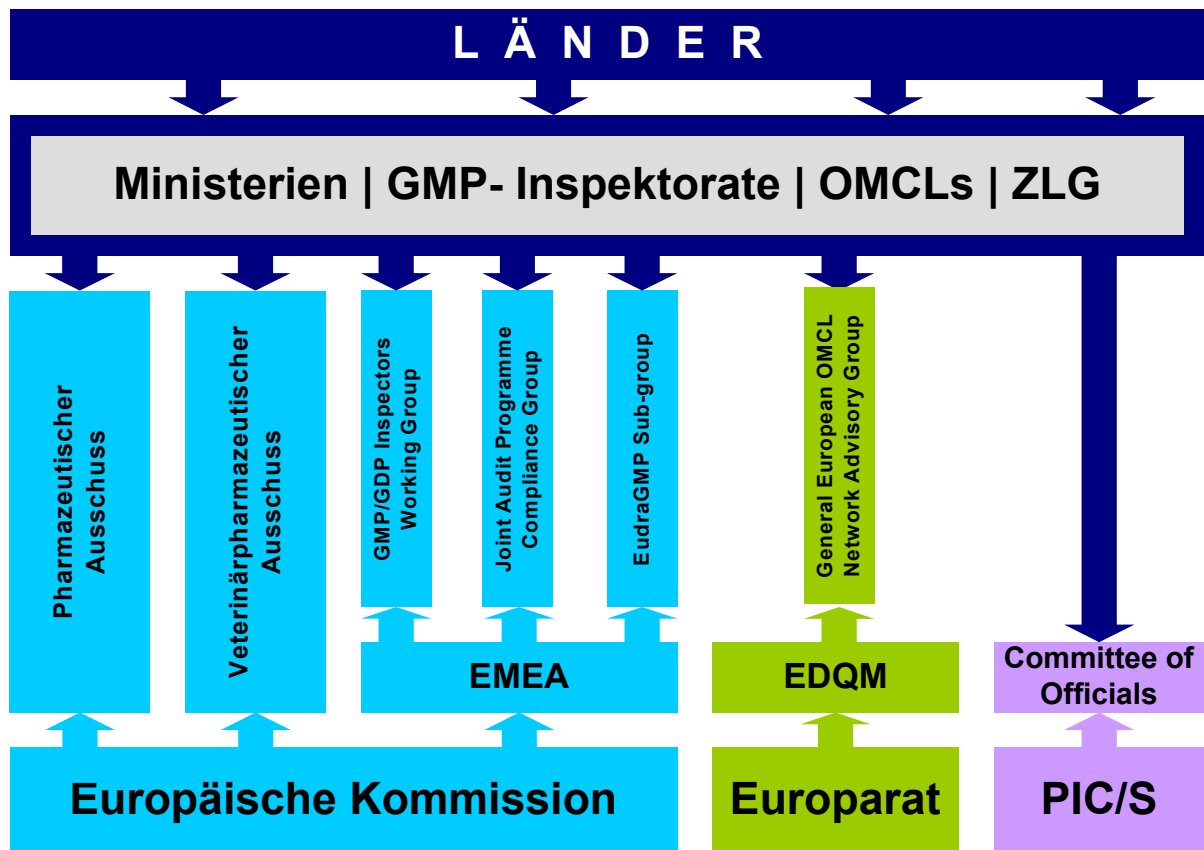
Drittlandinspektionen

Herstellerbetriebe in Drittstaaten, mit denen seitens der EG kein MRA-Abkommen besteht, werden regelmäßig durch die zuständigen Inspektorate der Länder besichtigt. Die Durchführung dieser Inspektionen im Drittland gemäß den Vorschriften des § 72a Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 AMG ist für die inspizierenden Behörden zeit- und kostenaufwändig. Die ZLG verwaltet aus diesem Grund Daten durchgeführter und geplanter Drittlandinspektionen deutscher und EU-Inspektorate und vermittelt an anfragende Behörden Auskünfte hierüber, um doppelte Inspektionen für die Länder zu vermeiden.

Internationale Koordinierung



Auch wenn die Arzneimittelüberwachung in Deutschland regionalisiert ist und von den Behörden auf Landes- oder Bezirksebene durchgeführt wird, findet sie doch gleichzeitig in einem hoch regulierten europäischen und internationalen Kontext statt. Zahlreiche Gremien und Arbeitsgruppen wirken dabei an der Erarbeitung rechtlicher und technischer Vorgaben für die Industrie und die Verwaltungen der Mitgliedstaaten mit. Als exekutiv unmittelbar betroffene staatliche Ebene ist es von Bedeutung, dass die Länder aktiv an den Entscheidungsprozessen im internationalen Bereich teilhaben. Zu diesem Zweck entsenden sie eigene Vertreter, die zum Einen die Aufgabe haben, den Informationsfluss in die und aus den Gremien und Arbeitsgruppen sicherzustellen, und zum Anderen, eine abgestimmte Länderposition in die Verhandlung aktiv einzubringen.



Pharmazeutischer Ausschuss und Veterinärpharmazeutischer Ausschuss

Der Rat der Europäischen Gemeinschaft hat den [Pharmazeutischen Ausschuss](#) sowie den [Veterinärpharmazeutischen Ausschuss](#) zur Beratung der Kommission eingesetzt. Zu den Aufgaben der Ausschüsse gehören: Gemeinsame Prüfung der bei der Durchführung der europäischen Rechtsvorschriften für Humanarzneimittel auftretenden Probleme; insbes. Klärung von Fragen in Bezug auf die Anwendung von Richtlinien, die der Vorsitzende oder ein Vertreter eines Mitgliedstaates anschnidet, Konsultation von Seiten der Kommission anlässlich der Vorbereitung und Änderung von Richtlinienvorschlägen. Ländervertreter im Pharmazeutischen Ausschuss ist *Sigrid Meierkord* (Ministerium für Arbeit und Soziales Baden-Württemberg) und im Veterinärpharmazeutischen Ausschuss *Dr. Dirk Freitag* (Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und Verbraucherschutz (LU) Mecklenburg-Vorpommern).

GMP Inspection Services

Die [GMP/GDP Inspectors Working Group](#) der Mitgliedstaaten bei der [EMEA](#) erarbeitet Dokumente und Empfehlungen zu den Bereichen GMP und Good Distribution Practice (GDP) mit dem Ziel einer europäisch harmonisierten Überwachungspraxis, die gleichzeitig auch der Evaluation der MRA-Partner Stand hält. Die entwickelten GMP/GDP-Guidelines werden der Europäischen Kommission zugeleitet zur Annahme und Veröffentlichung nach Konsultation im Pharmazeutischen bzw. Veterinärpharmazeutischen Ausschuss. Die ZLG vertritt die Länder in der GMP/GDP Inspectors Working Group **der EMEA**.

EudraGMP

In Umsetzung der Richtlinien [2004/27/EG](#) und [2004/28/EG](#) zur Änderung des Human- und Tierarzneimittelkodex wurde von der EMEA eine gemeinschaftliche Datenbank über Herstellungserlaubnisse und GMP-Zertifikate errichtet. Darin sind alle Betriebe und Einrichtungen, die über eine Herstellungserlaubnis und/oder Einfuhrerlaubnis verfügen, sowie GMP-Zertifikate zu führen (EudraGMP). Die EMEA erstellt die Datenbank in Zusammenarbeit mit

den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten. Hierzu ist eine IT-Subgroup eingerichtet worden, in der die ZLG für die Länder mitarbeitet.

EDQM

Beim [EDQM](#), das außerhalb des institutionellen Rahmens der EU und der EG zum Europarat gehört, arbeiten die Arzneimitteluntersuchungsstellen der Mitgliedstaaten im OMCL Network zusammen. Letzteres wird durch die *General European OMCL Network Advisory Group* (AdG-GEON) beraten. Aufgabe der advisory Group ist es, die Weiterentwicklung des EDQM Netzwerkes der OMCL, unter anderem durch Erarbeitung gemeinsamer Verfahren und durch Organisation von Erfahrungsaustauschen voranzubringen. Unterstützt wird die Arbeit vom Sekretariat des EDQM.

PIC/S

Bei [PIC/S](#) handelt es sich um einen informellen Zusammenschluss von GMP-Überwachungsbehörden aus 34 Staaten. PIC/S zielt auf die weltweite Harmonisierung von Inspektionen. Die Länder sind im Committee of Officials des PIC/S durch die ZLG vertreten. Das Committee diskutiert Grundsatzfragen im Zusammenhang mit der Umsetzung des Scheme sowie den Beitritt neuer Mitglieder. Eine der Verpflichtungen, die sich aus der Mitgliedschaft bei PIC/S ergeben, ist die Ausrichtung des PIC/S Seminars im Turnus der Mitglieder.

Joint Audit Programme (JAP)

Mit dem europäischen [JAP](#) haben die Mitgliedstaaten ein Verfahren zur Überprüfung der Einhaltung der Anforderungen an die Überwachungsbehörden geschaffen. Es stellt einen essentiellen Teil des Qualitätssystems der europäischen GMP-Inspektorate dar. Das JAP trägt zur europaweiten Harmonisierung der GMP-Standards, zur Etablierung und Aufrechterhaltung des gegenseitigen Vertrauens sowie gleichzeitig auch zum Training der Inspektoren bei. PIC/S-, JAP- sowie MRA-Audits werden als gleichwertig anerkannt und die Auditpläne der jeweiligen Programme werden abgestimmt. Die ZLG ist Mitglied der *Compliance Group*, einer Untergruppe der *GMP/GDP Inspectors Working Group*, die die Auditdokumente und den Auditplan erstellen sowie Trainings initiieren. Darüber hinaus koordiniert die ZLG die Beteiligung deutscher Inspektoren an Audits und Trainingsmaßnahmen.

Abkommen über die gegenseitige Anerkennung (MRA)

Aufgrund der Abkommen der Europäischen Gemeinschaft mit Drittstaaten über die gegenseitige Anerkennung ([MRA](#)) sind die Länder verpflichtet, Informationen über Betriebsstätten mit den MRA-Partnern auszutauschen. Der Austausch erfolgt für die MRA-Partner Australien, Kanada und Neuseeland über die ZLG, für die MRA-Partner Schweiz und Japan über das Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gleichzeitig sind die Länder verpflichtet, einen jährlichen Bericht an die MRA-Partner zum Stand des Qualitätssicherungssystems, zu internen und externen Audits sowie zu allen Änderungen, die sich aus der Gesetzgebung, dem QS-System oder den Organisationsstrukturen ergeben haben, zu senden. Die ZLG erstellt den Bericht basierend auf den Angaben der Länder. Die ZLG koordiniert die aktive Teilnahme deutscher Inspektoren an Pre-MRA-Trainings sowie Pre-MRA-Audits in den neuen europäischen Mitgliedstaaten.