

**Impfstoffe für den Menschen**  
**Ein Leitfaden über die besonderen arzneimittelrechtlichen Regelungen aus**  
**dem Arzneimittelgesetz.**

Wissenschaftliche Prüfungsarbeit

Zur Erlangung des Titels

**„Master of Drug Regulatory Affairs“**

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von  
Lena Gebert

aus Tscheljabinsk (Russland)

Bonn 2007

Betreuer und Erster Referent: Prof. Dr. Rainer Seitz  
Zweite Referentin: Dr. Christa Schröder

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>6</b>
2.1	Was sind Impfstoffe? .....	6
2.2	Zielsetzung der Arbeit.....	7
2.3	Warum sind die gesonderten Regelungen für Impfstoffe notwendig?.....	8
<b>3.</b>	<b>Geschichtliche Entwicklung der Regularien in Deutschland.....</b>	<b>9</b>
<b>4.</b>	<b>Das Paul-Ehrlich-Institut.....</b>	<b>12</b>
<b>5.</b>	<b>Zulassung von Impfstoffen.....</b>	<b>15</b>
5.1	Allgemeines .....	15
5.2	Zulassungsverfahren nach §§ 21ff des Arzneimittelgesetzes.....	17
5.2.1	Allgemeiner Verlauf nach dem AMG.....	17
5.2.1.1	Die Vorprüfung.....	17
5.2.1.2	Das Hauptverfahren.....	18
5.2.2	Bewertung der Zulassungsanträge beim PEI.....	20
5.2.3	Zulassungsantrag.....	23
5.2.4	Elektronische Einreichung.....	24
5.2.5	Rechtsgrundlagen für die Entscheidung der Behörden über die Zulassung.....	25
5.2.6	Ausnahmen von der Zulassungspflicht.....	26
5.3	Grundzüge des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (MRP).....	27
5.4	Grundzüge des dezentralisierten Verfahrens (DCP).....	29
5.5	Beteiligung des PEI als Reference Member State am MRP/DCP.....	30
5.6	Beteiligung des PEI als Concerned Member State am MRP/DCP.....	32
5.7	Grundzüge des zentralisierten Verfahrens.....	34
5.8	Beteiligung des PEI am zentralisierten Verfahren.....	35
<b>6.</b>	<b>Staatliche Chargenprüfung.....</b>	<b>39</b>
6.1	Zweck einer staatlichen Kontrolle der Impfstoffchargen .....	39
6.2	Das Prinzip der gegenseitigen Anerkennung der experimentellen Prüfung.....	39
6.3	OCABR-/OMCL- Netzwerk. Wo liegt der Unterschied?.....	41
6.4	Das europäische Verfahren der staatlichen Chargenfreigabe.....	42
6.4.1	die OCABR- Prozedur für nicht durch das zentralisierte Verfahren zugelassene Impfstoffe.....	43
6.4.2	Die OCABR- Prozedur für Impfstoffe im zentralisierten Zulassungsverfahren .....	45
6.5	Die staatliche Chargenfreigabe in Deutschland.....	46
6.5.1	Rahmenbedingungen.....	46
6.5.2	Ermächtigung zur Freistellung von der staatlichen Chargenprüfung....	48
6.5.3	Widerruf oder Rücknahme einer Chargenfreigabe.....	49
<b>7.</b>	<b>Besondere Regelungen bei der Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln...49</b>	

<b>8.</b>	<b>Besondere Regelungen für die Erteilung der Herstellungs- und Einfuhrerlaubnis.....</b>	<b>51</b>
<b>9.</b>	<b>Kennzeichnung der Impfstoffe.....</b>	<b>53</b>
<b>10.</b>	<b>Erhebung der Kosten für Amtshandlungen.....</b>	<b>57</b>
<b>11.</b>	<b>Regelungen zu Vertriebswegen.....</b>	<b>58</b>
<b>12.</b>	<b>Schlusswort.....</b>	<b>59</b>
	<b>Tabelle 1: Auflistung der speziellen Vorschriften aus dem AMG .....</b>	<b>63</b>
	<b>Literaturliste.....</b>	<b>69</b>
<b>Anhang 1:</b>	<b>Amtsaufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts.....</b>	<b>75</b>
<b>Anhang 2:</b>	<b>Organigramm des Paul-Ehrlich-Instituts.....</b>	<b>88</b>
<b>Anhang 3:</b>	<b>OCABR Decision Flowchart.....</b>	<b>89</b>
<b>Anhang 4:</b>	<b>Merkblatt: Voraussetzungen zur Erteilung einer Herstellungserlaubnis gemäß §13 Abs.1 i.V.m. §14 AMG unter Maßgabe der Begrenzungen nach § 16 AMG.....</b>	<b>90</b>
<b>Anhang 5:</b>	<b>Merkblatt: Voraussetzungen zur Erteilung einer Einfuhrerlaubnis gemäß § 72 AMG.....</b>	<b>93</b>

## Abkürzungsverzeichnis:

<b>AMG</b>	Arzneimittelgesetz
<b>AMG- EV</b>	Arzneimittelgesetz- Einreichungsverordnung
<b>AMGVwV</b>	Allgemeine Verwaltungsvorschrift. zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes
<b>BfArM</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
<b>BOB</b>	Bundesoberbehörde
<b>BMG</b>	Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung
<b>BWP</b>	Biologics Working Party
<b>CHMP</b>	Committee for Medicinal Products for Human Use
<b>CMDh</b>	Coordination group for mutual recognition and decentralized procedure (human)
<b>CMS</b>	Concerned Member State
<b>CP</b>	Centralised Procedure
<b>DCP</b>	Decentralised Procedure
<b>DRM</b>	Drug Regulatory Manager
<b>EC</b>	European Commission
<b>EDQM</b>	European Department for the Quality of Medicines
<b>EMA</b>	European Medicines Evaluation Agency
<b>EPAR</b>	European Public Assessment Report
<b>EU</b>	European Union
<b>EWG</b>	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
<b>EWP</b>	Efficacy Working Party
<b>FI</b>	Fachinformation
<b>LoQ</b>	List of Questions
<b>MRP</b>	Mutual Recognition Procedure
<b>MS</b>	Member State
<b>NtA</b>	Notice to Applicants
<b>OCABR</b>	Official Control Authority Batch Release
<b>OMCL</b>	Official Medicines Control Laboratories
<b>PCWP</b>	Patients´ and Consumers´ Working Party
<b>PEG</b>	Paediatric Working Party
<b>PEI</b>	Paul- Ehrlich-Institut
<b>PhEur</b>	Europäische Pharmakopöe
<b>PhVWP</b>	Pharmacovigilance Working Party
<b>PIL</b>	Product Information Leaflet
<b>PRG</b>	Peer Review Group
<b>PU</b>	pharmazeutischer Unternehmer
<b>QRD</b>	Quality Review of Documents
<b>QWP</b>	Quality Working party
<b>RL</b>	Richtlinie
<b>RMS</b>	Reference Member State
<b>SAG</b>	Scientific Advisory Group
<b>SmPC</b>	Summary of Product Characteristics
<b>SOP</b>	Standard Operating Procedure
<b>SWP</b>	Safety Working Party
<b>VwGO</b>	Verwaltungsgerichtsordnung
<b>VWP</b>	Vaccine Working Party
<b>ZLG</b>	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten

## 2. Einleitung

### 2.1 Was sind Impfstoffe?

Impfungen sind aus der Medizin nicht mehr wegzudenken. Sie stellen eine der wichtigsten präventiven Maßnahmen dar, um Krankheiten zu verhindern, bzw. um sie gar nicht erst entstehen zu lassen. (1)

Bereits im 6. Jahrhundert v. Chr. soll es in der chinesischen Medizin Impfungen gegen Pocken gegeben haben. Dem englischen Arzt E. Jenner gelang es am Ende des 18. Jahrhunderts einen Jungen erfolgreich durch eine Impfung vor einer Pockeninfektion zu schützen. Er hatte dem Jungen Kuhpockenerreger verabreicht und den Vorgang als „vaccination“ bezeichnet, abgeleitet von dem lateinischen Wort „vacca“ für „Kuh“. Mittlerweile gelten Pocken als ausgerottet und es sind Impfstoffe gegen mehr als 25 Krankheiten entwickelt worden. (1,2)

Das in der deutschen Sprache benutzte Wort „Impfen“ leitet sich von dem in der Fachsprache der Gärtner benutzten Begriff „imputare“ = einschneiden, pflöpfen ab. (3)

Wenn von einer Impfung gesprochen wird, so ist im allgemeinen das Verabreichen eines Impfstoffes oder eines Immunsersums zum Schutze gegen eine Infektion (Immunisierung) gemeint. (4)

Sera enthalten Antikörper und dienen einer passiven Immunisierung. (1,5) Das Prinzip der passiven Immunisierung basiert darauf, dass die dem Patienten verabreichten Antikörper die eingedrungenen Erreger neutralisieren. Die Sera können akut und auch prophylaktisch verabreicht werden. Der Schutz hält allerdings nicht länger als 3 Monate an. Die Impfstoffe hingegen, enthalten Antigene und dienen einer aktiven Immunisierung. (1,5) Durch die aktive Immunisierung wird die körpereigene Antikörperbildung sowie die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses induziert. Letzteres ist für den über Jahre andauernden Impfschutz verantwortlich(1).

Impfstoffe werden in §4 Abs.4 AMG definiert, welches besagt:

*“ Impfstoffe sind Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs.1 , die Antigene enthalten und die dazu bestimmt sind, bei Mensch und Tier zur Erzeugung von spezifischen Abwehr- und Schutzstoffen angewendet zu werden,“...*

Es gibt viele verschiedene Arten von Impfstoffen. Im allgemeinen können diese in folgende Gruppen eingeteilt werden:

- Einteilung nach Herkunft in bakterielle und virale Impfstoffe,
- Einteilung nach Art des applizierten Antigens in Lebend-, Totimpfstoffe sowie Toxoidimpfstoffe,
- Einteilung nach Art der Herstellung in nach herkömmlichen Verfahren oder durch DNA-Rekombinationstechnik hergestellten Impfstoffen,
- Einteilung nach Art der Zusammensetzung in „einfache“ und kombinierte Impfstoffe,
- Einteilung nach Art der Anwendung in prophylaktische und therapeutische Impfstoffe,
- Einteilung nach Art der Applikation, wie Schluckimpfung oder durch eine Injektion verabreichte Impfstoffe. (6)

## **2.2 Zielsetzung der Arbeit**

Die heute geltende 14. AMG- Novelle enthält eine Vielzahl der besonderen arzneimittelrechtlichen Regelungen für Impfstoffe.

In meiner Arbeit gehe ich auf diese Regelungen ein und stelle die Unterschiede zu den für die übrigen Arzneimittel geltenden Vorschriften, sowie die Eingebundenheit der speziellen Vorschriften für Impfstoffe aus dem AMG in die harmonisierten EU- Regelungen und Prozesse dar.

Im Abschnitt 5 gehe ich detailliert auf den Ablauf des nationalen Zulassungsverfahrens für Impfstoffe nach §§21ff des AMG ein. Durch eine Darstellung der Grundprinzipien des zentralisierten, sowie des dezentralisierten Verfahrens (CP, DCP), ebenso wie des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (MRP), sollen neben den Unterschieden zwischen nationalem und europäischen Verfahren auch die Rolle der deutschen Behörde, sowie die

impfstoffspezifischen Problematiken in den europäischen Zulassungsverfahren deutlich gemacht werden.

Darüber hinaus enthält meine Arbeit eine tabellarische Auflistung aller speziellen arzneimittelrechtlichen Vorschriften für Impfstoffe aus dem AMG (siehe Tabelle 1).

### **2.3 Warum sind die gesonderten Regelungen für Impfstoffe notwendig?**

Impfstoffe sind biologische Arzneimittel. Neben den Impfstoffen gehören u.a. auch Blutprodukte, Sera, Allergene, somatische und xenogene Zelltherapeutika, biotechnologisch hergestellte Arzneimittel sowie Gentransfermaterialien oder Gentherapeutika zu dieser Arzneimittelgruppe.

Biologische Arzneimittel werden aus biologischem Gewebe oder von lebenden Zellen gewonnen und zeichnen sich durch große, komplexe Moleküle aus. ( 7,8)

Die erste gesetzliche Definition der biologischen Arzneimittel gab die Richtlinie 2003/63/EC. (9)

Demnach ist

*„...ein biologischer Stoff ein Stoff, der biologischen Ursprungs ist oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt wird und zu dessen Charakterisierung und Qualitätsbestimmung physikalische, chemische und biologische Prüfungen und die Beurteilung des Produktionsprozesses und seiner Kontrolle erforderlich sind. Biologische Arzneimittel umfassen immunologische Arzneimittel( Impfstoffe, Toxine, Seren sowie Allergene), aus menschlichem Blut und Plasma gewonnene Arzneimittel...“(10)*

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Unbedenklichkeit der Impfstoffe hängt stark vom Herstellungsprozess ab. (8)

Während die chemisch- physikalischen Verfahren durch entsprechende Validierung der Methoden einen sehr hohen Grad an Gleichförmigkeit der hergestellten Chargen erreichen, unterliegen die biologischen Herstellungsverfahren naturbedingten Schwankungen. Es sind beispielsweise die Qualität der Hühnereier oder die „Laune“ der Zuchtzellen, die nicht nur die Ausbeute, sondern auch die Art und den Umfang von Nebenprodukten beeinflussen

können. Außerdem bieten die für die Züchtungsprozesse eingesetzten Materialien hervorragende Bedingungen für den Wachstum anderer, nicht erwünschter, also verunreinigender Viren und Bakterien. Auch die biologischen Analyseverfahren, die zur Prüfung der Produkte benutzt werden, unterliegen größeren Schwankungen als die physikalisch- chemischen Untersuchungsmethoden. (11) So legt das AMG z.B. in § 29 Abs.2a Nr.3 fest, dass jede Änderung im Herstellung- oder Prüfverfahren der Impfstoffe einer Zustimmung durch das PEI bedarf.

Aber nicht nur die Tatsache, dass Impfstoffe biologische Arzneimittel sind, sondern auch der politische Druck tragen dazu bei, dass an die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Impfstoffe und Sera besonders hohe Anforderungen gestellt werden. (12) Dies äußert sich z.B. in der staatlichen Kontrolle jeder einzelnen Charge.

Impfstoffe und Sera werden oft an Gesunden angewendet und meistens werden Impfstoffe schon im Kindesalter verabreicht. Die Impfungen werden von staatlichen Institutionen, in Deutschland von der Ständigen Impfkommision des Robert–Koch-Instituts, offiziell empfohlen und dienen oft nicht nur dem Geimpften direkt, sondern haben die Ausrottung bestimmter Erkrankungen als Ziel und somit eher einen Gruppennutzen. (7,12,13)

### **3. Geschichtliche Entwicklung der Regularien in Deutschland**

Die Entwicklung der Impfstoffe kann auf eine 3000 Jahre alte Geschichte zurückblicken. (3) Die Entstehung der ersten gesetzlichen Vorschriften zur Gewährleistung der Wirksamkeit und Unschädlichkeit der Impfstoffe und Sera geht jedoch erst auf das 18. Jahrhundert zurück. Oft waren es Katastrophen, wie Todesfälle durch Impfungen sowie Impf-Misserfolge, welche die Notwendigkeit der Regulierung und staatlicher Kontrolle der Impfstoffe und Sera bewusst machten und deren Entwicklung vorantrieben. (14)

Die ersten dokumentierten Prüfungen wurden Ende des 16. Jahrhunderts von *Edward Jenner* durchgeführt, der Impfstoffe, damals noch nicht-standardisierte Naturprodukte, durch eine „Gegenprobe“ testete. Die Zielsetzung war in erster Linie, die Wirksamkeit des Impfstoffes zu zeigen. Erst im Jahre 1886 impfte Pasteur gezielt einen nicht durch Tollwut gefährdeten Arzt gegen Tollwut, um die Unbedenklichkeit des Impfstoffes zu erforschen. (3)

Es waren die Ergebnisse der wissenschaftlichen Arbeit von *Koch, Behring, Ehrlich* und *Roux* die dazu führten, dass die Diphtherie- Heilseren durch eine Kaiserliche Verordnung aus dem Jahre 1894 der Apothekenpflicht sowie in folgenden Jahren Tetanus- Heilserum und Tuberkulin der staatlichen Prüfungspflicht unterstellt wurden. (3)

Schließlich mussten nach einem Erlass des preußischen Ministers im Jahr 1904 alle zu Heil- und Immunisierungszwecken hergestellten Sera die Ergebnisse der staatlichen Prüfung vorweisen.

Der richtige Durchbruch in der Regulierung der Herstellung und Prüfung der Impfstoffe war mit dem Inkrafttreten der „Vorschriften über Impfstoffe und Sera“ im Jahr 1929 gelungen. Diese regelten „die gewerbsmäßige Herstellung, Aufbewahrung und den gewerbsmäßigen Vertrieb von Impfstoffen...“. Des weiteren legte diese Verordnung fest, welche Produkte der staatlichen Prüfung unterlagen sowie welche Prüfverfahren dabei durchzuführen sind. (14)

Im Jahr 1961 trat in Deutschland das erste Arzneimittelgesetz in Kraft. Das Ziel dieses Gesetzes war es zunächst, durch die Eintragung der Arzneimittelspezialitäten<sup>1</sup> in das Spezialitätenregister beim BGA (Bundesgesundheitsamt) einen vollständigen Überblick über alle Arzneimittel zu bekommen und damit die Grundlagen für die behördlichen Überwachungsmaßnahmen zu schaffen. Es mussten zwar vom Hersteller bestimmte Angaben über das Arzneimittel gemacht werden, ein genereller Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit war jedoch nicht vorgesehen. (14,15)

Paragraph 19 des AMG 1961 enthielt aber schon die gesonderten Vorschriften für die Erteilung der Herstellungserlaubnis an die Betriebe, „die Sera, Impfstoffe oder Blut- oder Serumkonserven zum Zwecke der Abgabe an anderen herstellen.“ und schaffte die rechtliche Grundlage für den Erlass einer Verordnung, welche die Herstellung, Aufbewahrung und das Inverkehrbringen von Impfstoffen, Sera und Blut- oder Serumkonserven regeln sollte. (16)

Diese Verordnung trat fast gleichzeitig mit dem „Gesetz über die Errichtung eines Bundesamtes für Sera und Impfstoffe im Jahr 1972 in Kraft und brachte fundamentale Neuerungen mit sich. Seitdem durften Impfstoffe und Sera grundsätzlich erst in Verkehr

---

<sup>1</sup> Arzneimittelspezialitäten sind Arzneimittel, die in gleichbleibender Zusammensetzung hergestellt und in abgabefertigen Packungen unter einer besonderen Bezeichnung in den Verkehr gebracht werden, so §4 AMG 1961

gebracht werden, wenn sie vom Paul- Ehrlich-Institut zugelassen worden sind, während für alle anderen Arzneimittel die formelle Registrierung immer noch genügte. (14,17)  
Für die Zulassungserteilung durfte das PEI vom Hersteller alle Angaben über die Ausgangssubstrate, alle Herstellungsschritte und über alle Kontrolluntersuchungen verlangen (14).

Am 28. Oktober 1975, drei Jahre nach dem Gesetz über die Errichtung eines Bundesamtes für Sera und Impfstoffe, trat eine Richtlinie in Kraft, welche die allgemeinen Anforderungen an die Herstellung und Prüfung von Sera, Impfstoffen und Testantigenen festlegte. Neben den allgemeinen Anforderungen an die Prüfung während des Herstellungsganges und an das Fertigprodukt, beinhaltete diese Leitlinie auch die Anforderungen an Herstellungsräume, Ausstattung und Personal sowie an die Kennzeichnung der Immunbiologika. (18)

Stetig wachsender Arzneimittelverbrauch, wissenschaftlicher Fortschritt, sowie die Verpflichtung Deutschlands aus dem EWG- Vertrag, die europäischen Richtlinien 65/65/EWR, 75/316/EWR sowie 75/318/EWR ins nationale Recht umzusetzen, beschleunigten eine komplette Reformierung des damals bestehenden Arzneimittelrechts. (15)

Im Jahr 1976 wurde das „neue“ AMG verfasst. Seitdem dürfen Arzneimittel erst in Verkehr gebracht werden, wenn sie nach einer präventiven Überprüfung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit staatlich zugelassen sind. Darüber hinaus schaffte dieses Gesetz die Rahmenbedingungen für die Übernahme der GMP-Richtlinien der WHO sowie der Monographien des Europäischen Arzneibuches. (15)

Da vielerlei Regelungen, auch solche wie die Zulassungspflicht, für Impfstoffe und Sera bereits seit der Verordnung über Sera und Impfstoffe aus dem Jahr 1972 galten, brachte das AMG 76 für diese Arzneimittel nicht viel Neues. (14)

Seit dem In-Kraft-Treten wurde das AMG 1976 mehrfach geändert. Die mittlerweile 14. AMG- Novelle enthält eine Vielfalt besonderer Regelungen, welche neben den allgemeinen Bestimmungen für Impfstoffe gelten. Auf diese spezielle Regelungen gehe ich im weiteren Verlauf dieser Arbeit ein.

Obwohl mir bewusst ist, dass vielerlei Vorschriften ebenfalls auch für Sera und Allergene gelten, beschränke ich mich in dieser Arbeit bewusst nur auf die Impfstoffe.

Das PEI spielt eine zentrale Rolle bei allen weiteren Darstellungen in meiner Arbeit. Aus diesem Grund fahre ich mit den Bestimmungen aus dem § 77 AMG fort.

#### **4. Das Paul-Ehrlich-Institut**

Die Zuständigkeiten der Bundesoberbehörden regelt der fünfzehnte Abschnitt des AMG. Gemäß § 77 Abs.2 ist das Paul-Ehrlich-Institut für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Knochenmarkzubereitungen, Gewebezubereitungen, Allergene, Testsera, Testantigene, Gentransfer-Arzneimittel, somatische Zelltherapeutika, xenogene Zelltherapeutika und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile zuständig.

Die Geschichte des Paul- Ehrlich- Instituts beginnt im Jahr 1896 mit der Gründung des Instituts für Serumforschung und Serumprüfung in Berlin- Steglitz unter der Leitung von *Paul Ehrlich*. Nach mehreren Umbenennungen und dem Umzug nach Langen bekam das Institut zu Ehren seines Gründers im Jahr 1947 die Bezeichnung „Paul-Ehrlich-Institut“. Damals war das noch eine öffentlich- rechtliche Anstalt des Landes Hessen und ist erst mit dem „ Gesetz zur Errichtung eines Bundesamtes für Sera und Impfstoffe“ im Jahr 1972 eine selbständige Bundesoberbehörde. (19)

Neben Artikel 1 Abs.2 dieses Gesetzes und Vorschriften aus dem AMG tragen die folgenden Regularien zu der Gesamtheit der Amtsaufgaben des PEI bei: Transfusionsgesetz (TFG), das Medizinproduktegesetz (MPG), das Tierseuchengesetz (TierSG), die Tierimpfstoffverordnung ( TierimpfstoffVO), sowie Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 (Anhang 1).(26)

Die wesentlichen Aufgaben im Bezug auf die Impfstoffe waren und sind heute noch die Zulassung, Chargenfreigabe, Mitwirkung bei der Genehmigung von Herstellungs- und Einfuhrerlaubnissen, sowie bei der Arzneimittelüberwachung durch die Landesbehörde, Risikoüberwachung, Genehmigung klinischer Prüfungen sowie Forschung auf dem Gebiet der Prüfungsverfahren. (20)

Das PEI besteht aus insgesamt 7 Fachabteilungen: Bakteriologie, Virologie, Immunologie, Veterinärmedizin, Allergologie, medizinische Biotechnologie, Hämatologie/Transfusionsmedizin. Ergänzt werden diese Fachabteilungen von Abteilung S: Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten; sowie der Abteilung Z: Verwaltung und

Referaten L1-L5, welche Aufgaben sehr unterschiedlicher Natur und einiger Fachgebiete, welche sich nur mit Forschung beschäftigen, übernehmen.

Die Fachabteilungen arbeiten produktgruppenspezifisch. Die Zuständigkeiten für Impfstoffe sind folgendermaßen aufgeteilt: (21)

-Fachgebiet 1/1: Polysaccharidimpfstoffe (Haemophilus influenzae Typ b-, Meningokokken- und Pneumokokken-), Cholera-, Typhus-, antimykotische-, enterotoxische E.Coli-, und Helicobacter pylori- Impfstoffe

-Fachgebiet 1/ 2: Toxoid- und Toxoidmischimpfstoffe, multibakterielle Immunstimulantien, BCG- Impfstoffe, Tuberkuline

-Fachgebiet 2/1: Lebendvirusimpfstoffe solche wie: Gelbfieber Impfstoffe, Masern- Monoimpfstoffe, Mumps- Monoimpfstoffe, Masern- Mumps- Kombinationsimpfstoffe, Masern- Mumps-Röteln- Kombinationsimpfstoffe, Orale Polio Impfstoffe, Röteln- Monoimpfstoffe, Vaccinia Virus Impfstoffe, Varizella- Monoimpfstoff; Totimpfstoffe wie Tollwut Impfstoff; inaktivierte Virusimpfstoffe wie Influenza, Polio, Hepatitis A sowie Hepatitis B

-Fachgebiet 2/2: HIV- Impfstoffe

-Fachgebiet 3/ 4: Tumorimpfstoffe

Die Fachabteilungen übernehmen alle Aufgaben, die Produkte in ihrer Zuständigkeit betreffen. Meistens wird ein bestimmtes Arzneimittel einem Assessor zugeteilt, welcher diesen Impfstoff über dessen gesamte Lebensdauer begleitet. Der Assessor bearbeitet den Zulassungsantrag, Änderungsanzeigen, führt die Chargenfreigabe durch, wirkt bei den Inspektionen mit, sowie bei der Bearbeitung und Verwaltung von Vorlagen gemäß § 40 AMG.

Darüber hinaus nehmen die Leiter sowie Mitarbeiter der einzelnen Abteilungen an zahlreichen Gremien und Arbeitsgruppen der EMEA, EU- Kommission sowie der WHO teil.

Bei der administrativen und regulatorischen Bewältigung der Aufgaben werden die Fachabteilungen vor allem durch das Referat L5: „Europäische Verfahren“, Fachgebiet 7/5: „Inspektionen: Schulung, Koordination und Durchführung“ sowie durch das Referat S5: „Klinische Prüfungen“ unterstützt.

Das Referat L5 ist die zentrale Schnittstelle des Paul-Ehrlich-Instituts im Rahmen europäischer Zulassungsverfahren. Dieses Referat besteht aus dem Kernreferat und aus diesem Kernreferat assoziierten Mitarbeitern. Das Kernreferat übernimmt im wesentlichen folgenden Aufgaben:

- zentraler Ansprechpartner für regulatorische Verfahrensfragen,
- Unterstützung der Europäischen und internationalen Gremienarbeit des PEI,
- Aktive Mitarbeit in verschiedenen regulatorischen Gremien (z.B. QRD; CMDh; NtA),
- Weitergabe der neuen regulatorischen Informationen an die Fachabteilungen z.B. in Form der SOPs.

Die assoziierten Mitarbeiter unterstützen das Kernreferat auf der Ebene der Fachabteilungen. Diese Mitarbeiter sind in die Fachabteilungen integriert und übernehmen dort abteilungsintern administrative Aufgaben wie die formale Eingangsprüfung der eingereichten Dokumentation, die Fristenüberwachung, Datenbankenpflege und die Umsetzung der GRP innerhalb der Fachabteilung. (22)

Das wesentliche Ziel dieser Struktur ist es, die Assessoren des PEI vom regulatorischen sowie administrativen Arbeitsaufwand zu entlasten, damit diese sich nur auf das wissenschaftliche Arbeiten, wie beispielsweise die inhaltliche Bewertung der Zulassungsanträge konzentrieren können.

Generell lässt sich feststellen, dass jede Fachabteilung seine eigenen „Geflogenheiten“ besitzt. In der einen ist es so, dass bestimmte Mitarbeiter nur für das Verfahrensmanagement zuständig sind, in den anderen gehört das Verfahrensmanagement nur zu einer „Zusatzaufgabe“ des Assoziierten und die regulatorische Kompetenz, solche wie Fristenüberwachung, Verantwortlichkeiten im Verfahren, Umsetzung und Nutzen der aktuellen Regularien doch noch vielerlei in der Verantwortung jedes einzelnen Sachbearbeiters (=Assessors) liegt.

Das Fachgebiet 7/5 ist der zentrale Ansprechpartner für alle Fragestellungen im Bezug auf die Inspektionen. Dieses Fachgebiet unterstützt die Fachabteilungen im Rahmen der Ausrichtung der Inspektionen und übernimmt dann hauptsächlich solche Aufgaben wie Terminplanung, Koordination der Zusammenstellung des Inspektionsteams, der Information der zuständigen Behörde der Bundesländer sowie Inspektionsberichtserstellung. (23)

Das Referat S5: klinische Prüfungen ist die zentrale Schnittstelle für die Verfahren zur Genehmigung der klinischen Prüfungen nach § 40 AMG. Dieses Referat übernimmt im wesentlichen folgenden Aufgaben:

- Validierung der eingereichten Dokumentation,
- Weiterleitung der eingereichten Dokumentation an die in die Bewertung involvierten Fachabteilungen im PEI,
- Überwachung der fristgerechten Bearbeitung der Anträge durch die Fachabteilungen sowie die Einhaltung der vorgegebenen Fristen durch den Antragsteller,
- Ausstellung von Genehmigungen, Bescheiden etc.,
- zentraler Ansprechpartner für Antragsteller, Probanden und Sponsoren. (24)

Die Organisation des PEI unterliegt einem steten Wandel bedingt durch die Erweiterungen der Zuständigkeiten, durch den immer wachsenden administrativen Aufwand, sowie durch die Erfahrungen und die Suche nach einer optimalen Aufstellung. Das aktuelle Organigramm befindet sich im Anhang 2 meiner Arbeit.

## **5. Zulassung von Impfstoffen**

### **5.1 Allgemeines**

Die Europäische Gemeinschaft ist mit der Unterzeichnung der Römischen Verträge im Jahr 1957 entstanden. (25) Diese bestand damals noch aus 17 EU- Mitgliedstaaten. Heute gehören zur EU 27 Länder. Darüber hinaus hat die EU ein Abkommen über den Europäischen Wirtschaftsraum mit Island, Norwegen und Lichtenstein abgeschlossen. Seitdem setzten auch

diese 3 Staaten die europäischen Regelungen im Arzneimittelbereich in nationales Recht um und nehmen an europäischen Zulassungen als gleichwertige Partner teil. (25,27)

Seit ihrer Gründung hat die EU an der Vereinheitlichung der Arzneimittelgesetzgebung in allen EU-Ländern gearbeitet. Die Zielsetzung dabei war, die einzelstaatlichen unharmonisierten Anforderungen abzuschaffen, damit der Arzneimittelhandel in der EU dadurch nicht behindert wird. Ein weiteres wichtiges Ziel war, die einzelstaatlichen Behörden von dem Arbeitsaufwand der Arzneimittelbewertung jedes auf den nationalen Markt kommendes Arzneimittels zu entlasten. (28)

Die erste EU- Arzneimittelrichtlinie, RL 65/65/EWR erschien im Jahr 1965. Die zusätzlichen Vorschriften für Impfstoffe sind erstmalig im Jahr 1989 in Richtlinie 89/342/EWR festgelegt worden. (29,5) Die Richtlinie enthielt unter anderem in Artikel 4 Nr.3 die Regelung zur staatlichen Prüfung der Impfstoffchargen vor dem Inverkehrbringen. (30) Die Anforderungen an die analytische, pharmakologisch- toxikologischen und klinischen Versuche der immunologischen Arzneimittel sind erst im Jahre 1991 mit der Richtlinie 91/507/EWG beschrieben worden. (31) Demgegenüber gab es derartige Vorschriften für chemisch definierte Arzneimittel schon im Jahr 1975 (32).

Ein bedeutender Meilenstein in der arzneimittelrechtlichen EU- Geschichte war die Errichtung der Europäischen Arzneimittelagentur im Jahr 1995. Zwei Jahre zuvor ist in der Verordnung 2309/93/EWG das zentralisierte Verfahren und in der Richtlinie 93/39/EWG das MR- Verfahren beschrieben worden. Nach dem In-Kraft-Treten der Verordnung bzw. Umsetzung der Richtlinie in nationales Recht konnten beide Verfahren ab dem 01.01 1995 genutzt werden. Relativ neu ist das dezentralisierte Verfahren. Dieses Verfahren ist zum ersten Mal in der Direktive 2004/27/EC beschrieben worden. Diese Direktive ist im Zuge der Revision der EU- Gesetzgebung in die Richtlinie 2001/83/EC übernommen worden und musste bis zum 30 Okt. 2005 von EU- Mitgliedstaaten in nationales Recht umgesetzt werden.

Heute stehen also dem pharmazeutischen Unternehmen für die Zulassung der Impfstoffe vier Zulassungsverfahren zur Verfügung:

- das unabhängige staatliche Verfahren ( oder das nationale Verfahren),
- das zentralisierte Verfahren,
- das dezentralisierte Verfahren,
- sowie das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung.

Im zentralisierten Zulassungsverfahren wird eine Zulassung durch die Europäische Kommission für die gesamte EU erteilt. Durch DCP und MRP kann der Antragsteller in von ihm frei ausgesuchten Mitgliedstaaten einzelstaatliche Zulassungen erwirken. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen der Impfstoffe in Deutschland wird vom Paul-Ehrlich-Institut erteilt.

Durch die Wahl des nationalen Verfahrens kann der Impfstoff nur in einem EU- Land vermarktet werden.

Die allgemeinen Grundprinzipien und spezifische Merkmale der Zulassungsverfahren der Impfstoffe sowie die Beteiligung des PEI an diesen Verfahren soll in den folgenden Kapiteln näher beleuchtet werden.

## **5.2 Zulassungsverfahren nach §§ 21ff des Arzneimittelgesetzes**

### **5.2.1 Allgemeiner Verlauf nach dem AMG**

#### **5.2.1.1 Vorprüfung**

Paragraph 25a AMG sieht die Möglichkeit der sogenannten „Vorprüfung“ vor. Dabei handelt es sich um eine formelle Prüfung des Zulassungsantrages durch unabhängige Sachverständige. Geprüft wird die Vollständigkeit des Antrages sowie die Übereinstimmung der Angaben im Zulassungsdossier mit den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen.

Die Zweckmäßigkeit der Vorprüfung liegt darin, dass die Verfahren durch eine lange Validierungsphase nicht belastet werden und somit die 7-monatige Frist für das Hauptverfahren eingehalten werden kann. (34)

Die Dauer einer solchen Vorprüfung liegt im Ermessen der Behörde. Die Mängelbeseitigungsfrist, die der Antragsteller hat, ist gesetzlich festgelegt und darf 3 Monate nicht überschreiten. Am Ende der Vorprüfung geben die Sachverständigen eine Stellungnahme ab, auf dessen Grundlage der Antrag entweder abgelehnt oder zur Weiterbearbeitung durch die zuständige Behörde freigegeben wird.

Die Vorprüfung des Antrages ist nicht zwingend, eher kann die zuständige Behörde nach eigenem Ermessen entscheiden, ob eine solche Vorprüfung notwendig ist. Nach meiner

Kenntnis hat das Paul-Ehrlich–Institut von dieser gesetzlichen Option noch nie Gebrauch gemacht.

### **5.2.1.2 Das Hauptverfahren**

Im Hauptverfahren wird das Zulassungsdossier durch die zuständige Bundesoberbehörde inhaltlich geprüft. Für das Hauptverfahren sieht der Gesetzgeber eine 7-monatige Frist vor (§ 27 Abs.1 Satz 1 AMG. Diese Bestimmung diente der Umsetzung der Richtlinie 93/39/EWG, welche eine Regelbearbeitungszeit von nicht länger als 210 Tage vorsah und entspricht der heute geltenden Bestimmung aus Artikel 17 Dir 2001/83. (34)

Diese Frist kann nur gehemmt werden, wenn der Zulassungsantrag aus der Sicht der Behörde Mängel aufweist, die der Antragsteller innerhalb eines angemessenen Zeitraums beheben kann. Die Frist zur Mängelbeseitigung legt die Behörde nach eigenem Ermessen fest.

Allerdings enthält das AMG eine Klausel, dass diese Zeitspanne 6 Monate nicht überschreiten darf.

Die durch die Behörde angeordneten kürzeren Fristen können verlängert werden. Hat der Antragsteller die 6-monatige Frist für die Mängelbeseitigung ausgeschöpft und die Mängel innerhalb dieses Zeitraumes nicht beheben können, kann diese Tatsache zur Zulassungsversagung führen. Demgegenüber steht die Tatsache, dass die Dauer zur Mängelbeseitigung des Antrages auf der europäischen Ebene durch die Empfehlungen der EU- Kommission geregelt ist. Das bedeutet, dass ein Nicht-Einhalten der für die Bearbeitung der Einwände festgesetzten Zeitdauer, nicht zwingend zur Versagung der Zulassung führt, falls der Antragsteller und die beteiligten Behörden sich einigen können, dass mehr Zeit für die Bearbeitung des Mängelschreibens notwendig wäre.

Um eine objektive, sowie wissenschaftlich fundierte Entscheidung über die Zulassung eines Arzneimittels sicherzustellen, sieht der Gesetzgeber die Beteiligung einer sog. Zulassungskommission am Zulassungsverfahren vor. Die Mitglieder dieser Kommission werden vom Bundesgesundheitsministerium berufen und sind unabhängige Experten, die ihre Tätigkeit freiberuflich ausüben. (34) Die Beurteilung dieser Kommission ist zwar nicht ausschlaggebend für die Entscheidung der Behörde, muss aber von dieser berücksichtigt

werden. Darüber hinaus muss die abweichende Entscheidung von der BOB auch im Zulassungsbescheid begründet werden. (34, 35)

Zusätzlich zu der Bewertung durch die Zulassungskommission, sollen die Arzneimittel, welche auch für die Anwendung bei Kindern zugelassen werden, durch eine Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche („Kinder- Kommission“) bewertet werden (§25 Abs. 7a AMG). Auch bei der Entscheidung über die Zulassung eines AM, für welches gegenwärtig vom Antragsteller keine Zulassung für Jugendliche und Kinder beantragt worden ist, deren Anwendung jedoch aufgrund des Wissensstands ebenfalls bei Jugendlichen und Kinder in Erwägung kommt, kann die Bundesoberbehörde die Kinder-Kommission beteiligen. Eine weitere wichtige Aufgabe dieser Kommission stellt die Verifizierung dar, ob die schon zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Arzneimittel bei Kinder eingesetzt werden können. (35)

Die Prüfung der Arzneimittel an Kindern ist ein wichtiges Diskussionsthema in den letzten Jahren gewesen. Mit dem Inkrafttreten der europäischen Kinderarzneimittel-Verordnung am 1. Januar 2007 ist ein wichtiger Schritt zur Verbesserung der Arzneimittelversorgung für Kinder getan worden. Kurz darauf hat auch die „Kinder- Kommission“ beim BfArM ihr Amt aufgenommen. Die europäische Kinderarzneimittel- Verordnung sieht eine Vorlage eines *Paediatric Investigation Plan* (PIP) für Neuzulassungen vor. Da es sich um eine Verordnung handelt, gilt diese unmittelbar für alle EU- Mitgliedsstaaten und bedarf nicht der Umsetzung in nationales Recht. Wie sich diese Entwicklungen auf nationale Zulassungen der Impfstoffe auswirken, muss noch abschließend geklärt werden.

Das AMG sieht zumindest während des nationalen Zulassungsverfahrens von Impfstoffen weder die Beteiligung einer Zulassungs-, noch einer Kinder-Kommission vor. ( 35)

Der Gesetzgeber begründet dies dadurch, dass das PEI ausreichendes Wissen über die Zulassung von in seinem Zuständigkeitsbereich angesiedelten Arzneimitteln hat, welches die gesetzlich festgelegte Beteiligung der unabhängigen Sachverständigen am Verfahren überflüssig macht. Dasselbe gilt für die Zulassung von Arzneimitteln für Kinder, weil die Impfstoffe schon immer hauptsächlich für Kinder zugelassen worden sind. (36)

Nach dem erfolgreichen Abschluss des Verfahrens, wird dem PU schriftlich ein Zulassungsbescheid erteilt. Der Bescheid bestimmt das zugelassene Arzneimittel, die anzugebende Zulassungsnummer und ggf. die Auflagen nach § 28, die bei seinem Inverkehrbringen zu beachten sind. (34)

### **5.2.2 Bewertung der Zulassungsanträge beim PEI**

Der grundsätzliche Ablauf des nationalen Verfahrens entspricht den oben beschriebenen Vorgaben aus dem AMG. Die hauseigene Besonderheit des PEI ist, dass die Entscheidungen über die Zulassung sowie über die Erstellung eines Mängelschreibens durch die *Peer Review Group* (PRG) begutachtet werden. Der Einsatz der PRG dient der Sicherstellung der Qualität der Entscheidungen in Zulassungsverfahren. Die PRG setzt sich zusammen aus den PEI-Mitarbeitern, die nicht direkt in die Bewertung des Antrages involviert sind, welche jedoch über die Expertise in dem betroffenen wissenschaftlichen Gebiet verfügen. Die Einberufung der PRG hängt von der Verfahrensart ab. Im nationalen Verfahren wird die Gruppe in den meisten Fällen einberufen (bis auf einige Ausnahmen wie z.B. Zulassungen von Parallelimporten), in MRP/DCP und zentralisierten Verfahren ist der Einsatz der PRG indiziert, wenn das PEI sich als CMS am Verfahren beteiligt und dabei die fachlichen Differenzen mit RMS bzw. (Co)-Rapporter-Bewertung auftreten, die den Ausgang des Verfahrens beeinflussen könnten. (38)

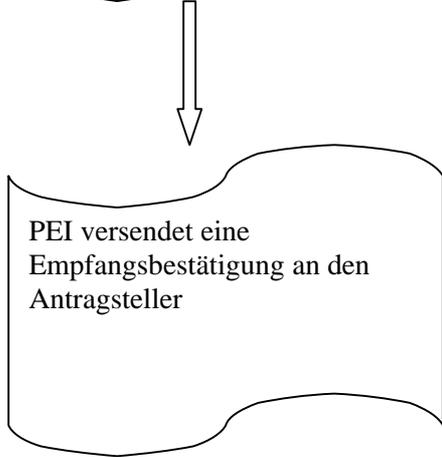
Der Ablauf des PEI- internes Bewertungsverfahrens lässt sich folgendermaßen schematisch darstellen:



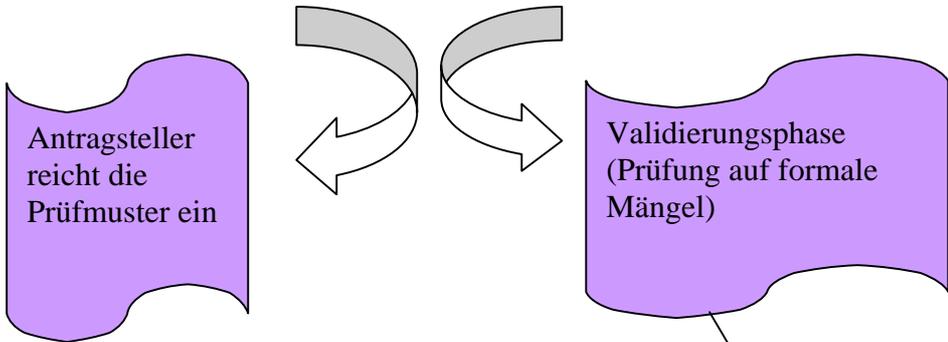
**Der Zulassungsantrag besteht aus:**

- Anschreiben,
- Dossier im CTD- Format. (siehe Abschnitt 5.2.3)

Die elektronische Einreichung besteht aus: Modul1 (PIL, SPC, FI, Gebrauchsinformation, Gutachten. Falls anschließend MRP-Verfahren geplant ist, soll auch Modul 2 eingereicht werden.(siehe Abschnitt 5.2.4)

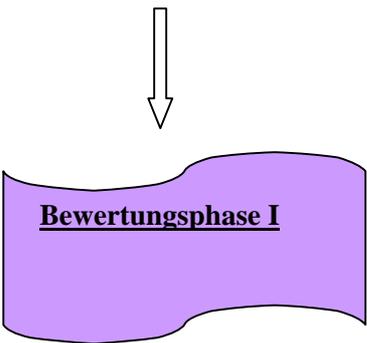


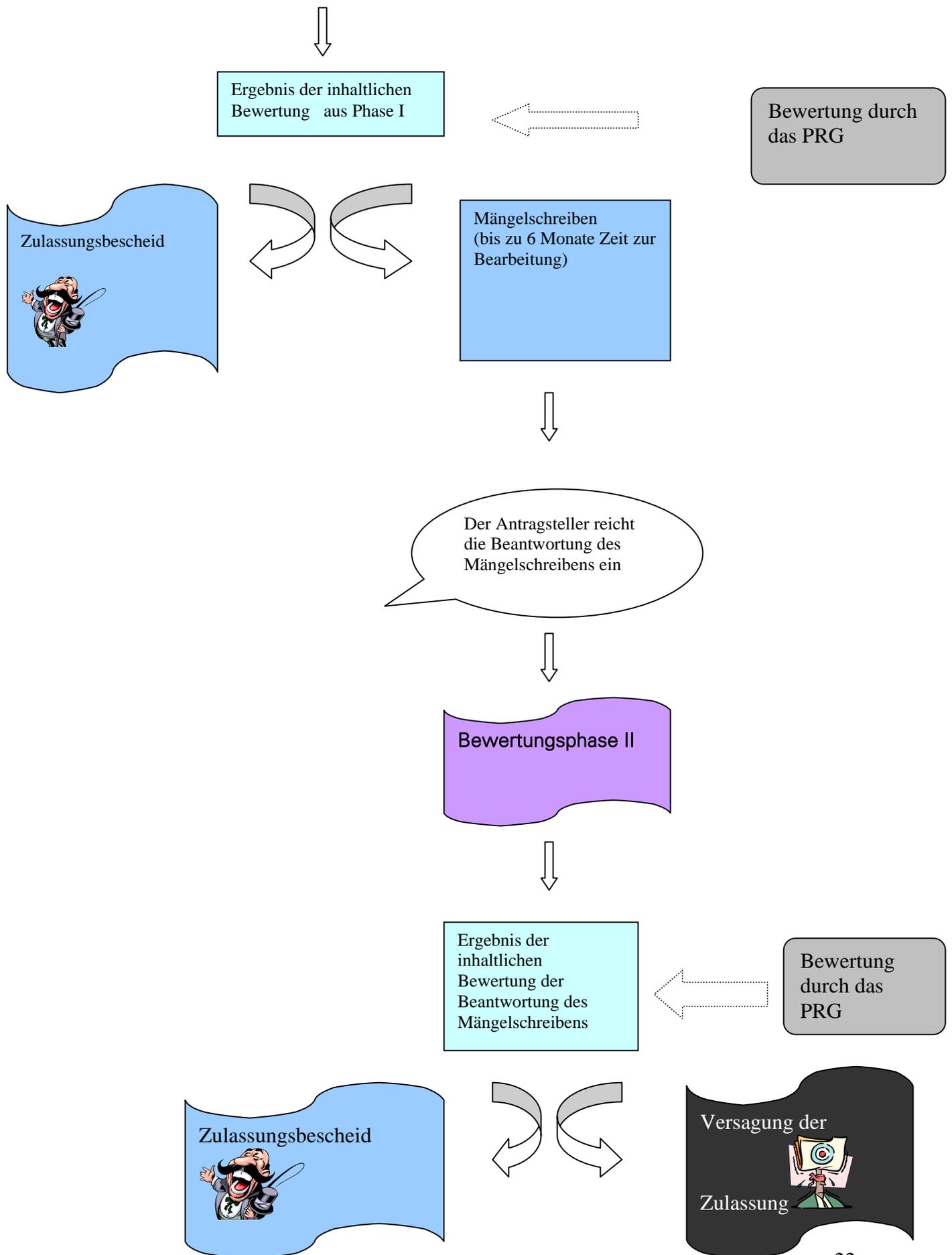
Diese Empfangsbestätigung ist nicht als Bestätigung des gültigen Antrages zu betrachten, da die Versendung vor der formellen sowie inhaltlichen Prüfung erfolgt. In der Regel enthält diese die Information über die erforderliche Anzahl und Art an Prüfmustern, die der Antragsteller für die experimentelle Prüfung durch das PEI zur Verfügung stellen soll.



geprüft wird:

- ob die Papier-Einreichung vollständig ist und den Anforderungen aus den §§22-24 AMG entspricht,
- ob die elektronische Einreichung gemäß AMG-Einreichungsverordnung (AMG-EV) erfolgt und vollständig ist,
- ob die Angaben im Antrag richtig und wahrheitsgemäß sind und ob der Antrag ordnungsgemäß unterschrieben ist,
- ob die beantragte Arzneimittelbezeichnung nicht irreführend ist,
- ob eine Zulassung mittels nationalen Zulassungsverfahrens für das betroffene Arzneimittel nicht gesetzwidrig ist.





(Lit: 39)

### 5.2.3 Zulassungsantrag

Die Zulassung muss durch den pharmazeutischen Unternehmer formell beantragt werden, dafür stellt dieser einen Antrag beim PEI. (34)

Für den Aufbau des Dossiers gilt das CTD-Format (Common Technical Document)<sup>2</sup>.

Die Angaben nach §§ 22 bis 24 AMG sollen in Form von 5 Modulen präsentiert werden.

Modul 1 beinhaltet administrative Angaben, Modul 2 besteht aus Zusammenfassungen zu Qualität, Präklinik und Klinik, Modul 3 enthält chemische, pharmazeutische und biologische Informationen, in Modul 4 sind alle Informationen zu präklinischen Untersuchungen gesammelt und das Modul 5 enthält Berichte über die durchgeführten klinischen Prüfungen.

( 37) Die Anforderungen, die an die in den §§ 22 bis 24 bezeichneten Angaben, Unterlagen und Gutachten und deren Prüfung sowie an das Format des Zulassungsdossiers zu stellen sind, werden in den Arzneimittelprüfrichtlinien nach § 26 AMG konkretisiert. (25)

Die in Deutschland geltenden Anforderungen an die Herstellung und Prüfung sind an die europäischen Vorgaben vollständig angepasst. Im Bereich der klinischen Prüfung werden allerdings in Deutschland die placebo- kontrollierten klinischen Studien an Kindern nicht in jedem Fall akzeptiert.

Bei Qualitätsprüfungen wird dem Tierschutz ein ganz hoher Stellenwert beigemessen. Ein wichtiger Teil der Forschungsbemühungen des PEI hat die Zielsetzung, experimentelle Methoden zu entwickeln, welche die Prüfungen an Tieren ersetzen können, oder durch welche ein geringerer Einsatz der Tiere bei den Untersuchungen notwendig wird. Diese Ansicht vertritt das PEI auf der internationalen Ebene und setzt sich dafür ein, dass auch bei der Prüfung der Impfstoffe, wenn es logisch erscheint, unnötige Prüfungen an Tieren vermieden werden können. (19)

Darüber hinaus bietet die EU- Kommission im Rahmen der „Mitteilungen an die Antragsteller (NtA)“ einen Leitfaden für die Zusammenstellung eines Zulassungsdossiers an.

---

<sup>2</sup> Die Vorgabe zum Aufbau des Dossiers im CTD-Format gilt auch für alle anderen Arzneimittel und dient an dieser Stelle zur Konkretisierung der Angaben in der schematischen Darstellung.

Die Anzahl der einzureichenden Kopien sowie die nationalen Besonderheiten werden z. B. im Volume 7 des NtA dargestellt. Volume 7 enthält auch eine Checkliste, die für die Zusammenstellung des Antrages hilfreich sein kann.

#### **5.2.4 Elektronische Einreichung**

Bei der Einreichung der Zulassungsanträge beim PEI im Rahmen eines nationalen Verfahrens sowie im MRP oder DCP ist die Verordnung über die Einreichung von Unterlagen in Verfahren für die Zulassung und Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln (AMG-Einreichungsverordnung- AMG- EV) zu berücksichtigen.<sup>3</sup> Demnach ist der Antragsteller verpflichtet die Entwürfe für die Kennzeichnung nach § 10, die Packungsbeilage nach § 11 und die Fachinformation nach § 11a, sowie Sachverständigengutachten nach § 24 des Arzneimittelgesetzes elektronisch einzureichen.

Anforderungen an die elektronische Signatur, Datei-Typ sowie weitere Modalitäten der elektronischen Einreichung sind in Erläuterungen zum Vollzug der Verordnung über die Einreichung von Unterlagen in Verfahren für die Zulassung und Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln beschrieben.

Nicht nur der Ablauf des Zulassungsverfahrens, sondern auch die Bewertungsmöglichkeiten der Zulassungsanträge für die sich in der PEI- Zuständigkeit befindlichen Produkte weichen von denen der übrigen Arzneimittel ab und sollen im Folgenden vorgestellt werden.

#### **5.2.5 Rechtsgrundlagen für die Entscheidung der Behörden über die Zulassung**

Für die in den Zuständigkeitsbereich des BfArMs fallenden Arzneimittel wird die Entscheidung über die Zulassung im wesentlichen auf Grund der Aktenprüfung der mit dem Zulassungsantrag nach §§ 22- 24 eingereichten Unterlagen gefällt. Daneben kann die Behörde Sachverständige heranziehen oder Gutachten einholen, eigene wissenschaftliche

---

<sup>3</sup> Die Verpflichtung zur elektronischen Einreichung gilt auch für alle anderen Arzneimittel und dient der Erläuterung der schematischen Darstellung sowie dem Verweis auf die in Deutschland geltende AMG-Einreichungsverordnung.

Ergebnisse verwerten (dabei handelt es sich hauptsächlich um allgemeine wissenschaftliche Erkenntnisse), aber auch zulassungsbezogene Inspektionen nach § 25 (5) AMG durchführen. (34)

Demgegenüber steht der weiterreichende Spielraum bei der Entscheidungsfindung über die Erteilung einer Zulassung für die im Zuständigkeitsbereich des PEI liegenden Arzneimittel.

Durch § 25 Abs. 8 AMG stehen dem PEI bei der Entscheidung über die Zulassung eines Impfstoffes grundsätzlich drei Möglichkeiten offen:

- Prüfung der Unterlagen des Antragstellers,
- Experimentelle Prüfung,
- Prüfung beim Hersteller.

Dabei liegt es in der Hand der Behörde zu entscheiden, ob die Optionen einzeln oder in Kombination für die Erteilung einer Zulassung ausreichen. Das bedeutet, dass das PEI einem Impfstoff eine Zulassung erteilen könnte, ohne eine vorausgehende Dossier-Prüfung. Die Aktenprüfung wird aber in der Praxis immer durchgeführt und wird fast immer von der experimentellen Prüfung begleitet.

Bei der experimentellen Prüfung bedient sich das PEI nicht nur in der Pharmakopöe oder der vom Hersteller beschriebenen Methoden, sondern kann auch eigenst entwickelte Methoden nutzen. Oft wurde dies genutzt, um die von zwei oder mehr unterschiedlichen Herstellern beschriebenen Prüfmethode für einen identischen Impfstoff durch eine weitere, vom PEI entwickelte Methode bewerten und vergleichen zu können.

Als Beispiel dafür führt der Autor die Entwicklung eigener Prüfmethode für die neu eingeführte und noch nicht in der Pharmakopöe beschriebene azelluläre Pertissiskomponente durch das Paul- Ehrlich Institut an. (40)

Während es sich bei den Inspektionen nach § 25(5) um produkt- oder verfahrensbezogene GMP-Inspektionen handelt, wobei eher stichprobenartig die Übereinstimmung der Herstellungs- und Prüfverfahrens mit den Angaben im Zulassungsdossier geprüft wird, handelt es sich bei den Inspektionen nach § 25 (8) AMG um eine detaillierte Prüfung beim Hersteller durch das PEI und beinhaltet unter anderem auch die Teilnahme der PEI- Experten an experimentellen Prüfungen des Herstellers. Die Prüfung muss solchermaßen weitreichend gestaltet sein, dass auf ihrer Grundlage eine Zulassungserteilung möglich ist. Neben der

Kontrolle des Herstellers, findet eine derartige Überprüfung ihre Begründung darin, dass dadurch Doppelprüfungen vermieden werden können, was vor allem bei den aufwendigen Prüfverfahren sowie im Sinne des Tierschutzes eine erhebliche Bedeutung hat.

Als ein Beispiel für diese Art der Prüfung führt der Autor die Neurovirulenzprüfung an Affen für orale Polioimpfstoffe an, die unter Beobachtung der Wissenschaftler aus dem PEI direkt beim Hersteller durchgeführt worden ist.

Die durch den deutschen Gesetzgeber in § 25 Abs.8 AMG festgelegten erweiterten Möglichkeiten der Entscheidung der Behörden über die Zulassung sowie die Art der Überprüfung der Angaben des Antragstellers vor der Zulassung<sup>4</sup> sind für die Bewertung der Anträge im zentralisierten Zulassungsverfahren nicht vorgesehen und stellen somit nicht nur eine Besonderheit in den Befugnissen des PEI auf der nationaler Ebene, sondern sogar eine „nationale“ Besonderheit im europäischen Kontext dar. (40)

### **5.2.6 Ausnahmen von der Zulassungspflicht**

Die Zulassungspflicht regelt § 21 (1) des Arzneimittelgesetzes. Demnach dürfen Arzneimittel in der Bundesrepublik Deutschland in Verkehr gebracht werden, wenn diese entweder durch die zuständige Bundesoberbehörde oder durch die EU- Kommission zugelassen sind.

Durch die Definition des Fertigarzneimittels unterstehen alle Arzneimittel, die industriell und im Voraus hergestellt worden sind der Zulassungspflicht, es sei denn, diese sind durch die besonderen Bestimmungen aus dem AMG von der Zulassungspflicht befreit. (35)

Folgende Ausnahmen bzw. Rückausnahmen gelten speziell für Impfstoffe:

Gemäß § 21 Abs.2 Nr.1c AMG ist es Apotheken vorbehalten, im Falle der Ausbreitung einer Pandemie auch Impfstoffe (z.B. Pocken- Impfstoff) über den Rahmen der 100er-Regel hinaus, zulassungsfrei herzustellen. Die zulassungsfreie Herstellung ist an bestimmte Kriterien gebunden, dies sind im einzelnen:

- es handelt sich um eine bedrohliche übertragbare Krankheit,

---

<sup>4</sup> Detaillierte Prüfung durch das PEI in nationalen Verfahren versus eine GMP- Inspektion im zentralisierten Verfahren.

- das Ausmaß der Ausbreitung erfordert eine sofortige und das übliche Maß erheblich überschreitende Bereitstellung von spezifischen Arzneimitteln,
- die Herstellung erfolgt aus den Wirkstoffen, die von den Gesundheitsbehörden bevorratet werden, sowie in Übereinstimmung mit der bestehenden Apothekenbetriebslaubnis oder zur Abgabe an andere Apotheken.

In diesem Zusammenhang ist ebenfalls die Regelung aus § 21 Abs.2 Nr.1a AMG zu erwähnen, die im Zuge der 14. AMG- Novelle ins AMG aufgenommen worden ist und die Rückausnahme der Impfstoffe der Freistellung von der Zulassungspflicht für die bestimmten industriell hergestellten Arzneimittel enthält. Und zwar können die Arzneimittel, welche aus Stoffen menschlicher Herkunft und auf Grund einer Einzelrezeptur hergestellt werden sowie zur autologen oder gerichteten Anwendung für eine bestimmte Person bestimmt sind, ohne vorherige Zulassung durch die BOB in Verkehr gebracht werden. Da auch bestimmte Impfstoffe (z.B. bestimmte Krebs-Impfstoffe) unter diese Regelung fallen könnte, war die explizite Rückausnahme durch den Gesetzgeber notwendig. (12)

### **5.3 Grundzüge des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (MRP)**

Das MR-Verfahren basiert, wie der Name schon sagt, auf dem Prinzip der gegenseitigen Anerkennung und setzt eine national erteilte Zulassung voraus.

Die wesentliche Zielsetzung des MRP ist die Herbeiführung der Harmonisierung einzelstaatlicher Zulassungen und die Vermeidung von Doppelbewertungen und somit die Verringerung des Arbeitsaufwandes der nationalen Behörden.

Dem Antragsteller soll das MR-Verfahren eine beschleunigte Zulassung eines Impfstoffes, der bereits eine nationale Zulassung hat, in mehreren EU-Ländern seiner Wahl möglich machen. (40,33)

Ein vom Antragsteller ausgewählter Mitgliedstaat, der die nationale Zulassung erteilt hat, übernimmt im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung die Rolle des Referenzmitgliedstaates (RMS). Auf die Anfrage des Antragstellers erstellt dieser MS innerhalb von 90 Tagen einen aktuellen Bewertungsbericht zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels. Die vom Antragsteller ausgewählten Mitgliedstaaten (CMS), führen die Bewertung des Zulassungsantrages nicht noch einmal durch (so sollte es zumindest sein), sondern treffen ihre Entscheidung über die Erteilung der nationalen

Zulassung innerhalb von 90 Tagen auf der Grundlage des Beurteilungsberichts des RMS. Dementsprechend soll der Bewertungsbericht so umfangreich sein, dass die betroffenen Mitgliedstaaten sich daraus ein Bild machen können, warum das Nutzen-Risiko-Verhältnis für dieses Arzneimittel als günstig zu beurteilen ist. (41)

Der Antragsteller reicht in den betroffenen Mitgliedstaaten ein identisches Dossier ein, ebenso die vom RMS genehmigten Texte für das SmPC (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), das PIL ( Packungsbeilage) und die Etikettierung, sowie den Beurteilungsbericht des RMS, welcher die Grundlage für die Anerkennung der Erstzulassung darstellt.

Die CMSs haben 90 Tage Zeit den Antrag zu genehmigen oder abzulehnen, wobei eine Ablehnung nur aus Gründen einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit erfolgen darf (10). Kann ein CMS den Antrag aus solchen Gründen nicht genehmigen, so wird der Antrag der Koordinierungsgruppe (CMDh) vorgelegt. Diese Gruppe setzt sich aus Vertretern der EU- Mitgliedstaaten sowie aus Sachverständigen in entsprechendem Fachgebiet zusammen(10), die sich mit den erhobenen Einwänden beschäftigen und versuchen die Probleme innerhalb von 60 Tagen zu lösen.

Kann keine Einigung erzielt werden, wird von der EMEA ein Widerspruchsverfahren eingeleitet, welches mit einer weiteren Bewertung des Antrages im CHPM- Gremium verbunden ist. (10)

Das CHMP hat maximal 90 Tage Zeit für die Erstellung des Gutachtens. Die EMEA übermittelt das endgültige Gutachten des CHMP an die Mitgliedstaaten, die Kommission und den Antragsteller. Am Ende des Verfahrens spricht die EU- Kommission die endgültige Entscheidung („ binding decision“) aus, die von den Mitgliedstaaten innerhalb von 30 Tagen umgesetzt werden soll. (10)

Das MRP kann grob in folgende Phasen eingeteilt werden:

- Bewertung des Zulassungsantrages durch das RMS ( bis zu 210 Tage),
- Vorbereitung des Bewertungsberichtes, falls dieser mit der Erteilung der nationalen Zulassung nicht vorlag, oder: Aktualisierung des Bewertungsberichtes, falls dieser nicht dem aktuellen Stand des Dossiers entspricht ( bis zu 90 Tage),
- Verfahren der Annerkennung des RMS-Beurteilungsberichtes durch CMS (bis zu 90 Tage),

- Diskussion in der Koordinierungsgruppe (falls notwendig) ( bis zu 60 Tage),
- Erteilung der nationalen Genehmigungen durch die zuständigen Behörden der einzelnen EU- Länder. (bis zu 30 Tage) (42)

#### **5.4 Grundzüge des dezentralisierten Verfahrens (DCP)**

Mit der Wahl des dezentralisierten Verfahren kann der Antragsteller so wie durch das MRP die nationalen Zulassungen in den von ihm ausgewählten EU/EWR- Mitgliedstaaten erlangen. Der Unterschied zum MR-Verfahren besteht darin, dass zum Zeitpunkt der Antragstellung, noch keine nationale Zulassung in einem EU/EWR- Land erteilt worden ist.

Im allgemeinen kann das DCP in folgende Phasen eingeteilt werden:

- Bewertungsphase I: Vorbereitung des vorläufigen Beurteilungsberichtes (bis zu 120 Tage),
- Bewertungsphase II: Verfahren der gegenseitigen Annerkennung gemäß Art. 28(4) RL 2001/83/EC ( bis zu 90 Tagen),
- Diskussion in der Koordinierungsgruppe (falls notwendig) ( bis zu 60 Tage),
- Nationale Phase ( bis zu 30 Tage).

Die Federführung des Verfahrens liegt in der Hand eines vom Antragsteller ausgewählten Mitgliedstaates (RMS), der die Bewertung des Zulassungsdossiers übernimmt und innerhalb von 120 Tagen einen vorläufigen Bewertungsbericht erstellt. Die Konzeption dieses Verfahrens ermöglicht jedoch, dass die betroffenen Mitgliedstaaten schon in der Phase der Erstellung des vorläufigen Beurteilungsberichtes durch das RMS miteinbezogen und gehört werden.

Dieses Faktum eröffnet die Möglichkeit, dass das DCP schon in 135 Tagen abgeschlossen werden kann. (42)

Die Bewertungsphase II entspricht der Vorgabe aus Art. 28(4) der RL 2001/83/EC. Demnach können weitere Diskussionen zwischen den Mitgliedstaaten über die Anerkennung der (vorläufigen) Bewertungsberichtes noch bis zu 90 Tage andauern, wobei die Ablehnung nur aus Gründen einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit

erfolgen darf. (10) Wenn keine Einigung innerhalb von diesen 90 Tagen erzielt werden konnte, ist ebenso wie im MRP eine weitere Diskussion in der Koordinierungsgruppe vorgesehen und gegebenenfalls auch ein Widerspruchsverfahren bei der EMEA.

Im Anschluss haben die nationalen Behörden noch 30 Tage Zeit für die Prüfung der Übersetzungen der SmPC, der Packungsbeilage und der Etikettierung und für die Erteilung einer nationalen Zulassung.

Das Ausmaß der Beteiligung des PEI am MR/DCP- Verfahren hängt davon ab, ob das PEI die Bundesrepublik Deutschland als federführenden Mitgliedstaat (Reference Member State), oder als betroffenen Mitgliedstaat (Concerned Member State) vertritt. Beide Möglichkeiten sollen im Folgenden dargestellt werden.

## **5.5 Beteiligung vom PEI als Reference Member State am MRP/DCP**

Als RMS übernimmt das PEI folgenden Aufgaben:

- wissenschaftliche Bewertung des Zulassungsantrages sowie Fertigstellung des Bewertungsberichtes zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels,
- Koordination und regulatorische Überwachung des Verfahrens,
- Koordination des Austausches aller Beteiligten an dem Verfahren (CMC ↔ CMC; CMS ↔ Antragsteller),
- Zentraler Ansprechpartner für den Antragsteller,
- Pflege des CTS- Clients (Communication and Tracking systems). (42,43)

Eine wichtige Aufgabe des RMS ist es, zwischen allen Parteien zu vermitteln, damit am Ende des Verfahrens ein für alle Beteiligten akzeptables Ergebnis erzielt wird.

Die unterschiedliche epidemiologische Situation der EU-Länder, unterschiedliche nationale Impfschemata und Impftraditionen aber auch indirekt, die Bereitschaft der Länder zur Kostenübernahme erschweren solche Diskussionen. (40,44) Wie unterschiedlich die Impfeempfehlungen in Europa sind, zeigt im Detail *Abbildung 1*. Dass bestimmte EU- Länder sich schon im Zulassungsverfahren Gedanken über die Kostenübernahme machen, hängt mit den unterschiedlichen Gesundheitssystemen verschiedener EU- Staaten zusammen. Im

Groben kann man diese in zwei Gruppen einteilen: zentralisierte und dezentralisierte Impfvorsorgung. In einem zentralisierten Impfsystem (Bsp.: England, Finnland) werden die Impfstoffe in sehr großen Mengen vom Staat eingekauft und den Patienten kostenlos zur Verfügung gestellt. In einem dezentralisierten Impfsystem (Bsp. Deutschland, Frankreich) werden die Kosten für Impfungen von Krankenversicherungen, den Arbeitgebern, dem öffentlichen Gesundheitsdienst oder von Patienten selbst getragen. (45)

Gerade bei Ländern mit einer zentralisierten Impfstoffversorgung, spielte die Frage der Finanzierung des Impfstoffes im nationalen Impfprogramm eine große Rolle. (40)

Es wurde in erster Linie nicht die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bewertet, sondern die Übereinstimmung des beabsichtigten Anwendungsgebietes des Impfstoffes mit den nationalen Impfempfehlungen geprüft. (44)

Die Länder deklarierten dann solche Differenzen als „ Serious public Health Concerns“ und lehnten den Antrag ab.

In MR/DCP-Verfahren, kann die Erteilung der Zulassung nur aufgrund schwerwiegender Gefahr für die öffentliche Gesundheit (“Serious Public Health Concerns”) abgelehnt werden. (10)

Da dieser Begriff bis zum Inkrafttreten der Leitlinie zur Definition einer potentiellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit im März 2006 nicht definiert war, war eine solche Ablehnung möglich.

Diese Leitlinie besagt:

*„ ...Einwände auf Grund einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit können nicht mit unterschiedlichen nationalen administrativen oder nationalen wissenschaftlichen Anforderungen oder internen nationalen Politiken begründet werden... “*

Insofern dürften in Zukunft die gesundheitspolitischen Aspekte bei der Bewertung eines Impfstoffes keine Rolle mehr spielen.

Auch nicht jede vom PEI erteilte Zulassung wurde von CMSs bedingungslos akzeptiert.

Durch das PEI erteilte nationale Zulassungen für Tetanus, Diphtherie und den Polio-Auffrischimpfstoff erlaubten den Einsatz zur Grundimmunisierung gegen Tetanus, Diphtherie und Polimyelitis. Da die Anwendung zur Grundimmunisierung bisher ungeimpfter Personen nicht von allen CMSs akzeptiert wurde, musste das PEI die Anwendung zur Grundimmunisierung bisher ungeimpfter Personen wieder zurückziehen, obwohl laut klinischer Daten diese Anwendung möglich wäre. (44)

## **5.6 Beteiligung des PEI als Concerned Member State am MRP/DCP**

Als CMS übernimmt das PEI im wesentlichen folgende Aufgaben:

- Evaluierung und ggf. Kommentierung des RMS- Bewertungsberichtes,
- Annahme oder Ablehnung der Entscheidung der RMS über die Zulassung,
- Erteilung einer nationalen Zulassung nach Abschluss des MRP.

In dieser Position überprüft das PEI die Bewertung und die Entscheidung über die Zulassung von einem anderen Mitgliedstaat. (42)

Als Beispiel für ein MR-Verfahren mit dem das PEI in seiner CMS-Rolle zur Änderung der ursprünglichen RMS-Zulassung beigetragen hat, führt der Autor die Zulassung eines adjuvantierten Grippe- Impfstoffes auf, für den eine erste nationale Zulassung in Italien erfolgte. Die Zulassung des Impfstoffes galt für alle Altersgruppen. Einige CMS- Länder, darunter auch das PEI, beschränkten den Anwendungsbereich auf Personen über 65 Jahre und setzten ihre Ansicht durch. So wurde der Anwendungsbereich für diesen Impfstoff am Ende des Verfahrens geändert. (44)

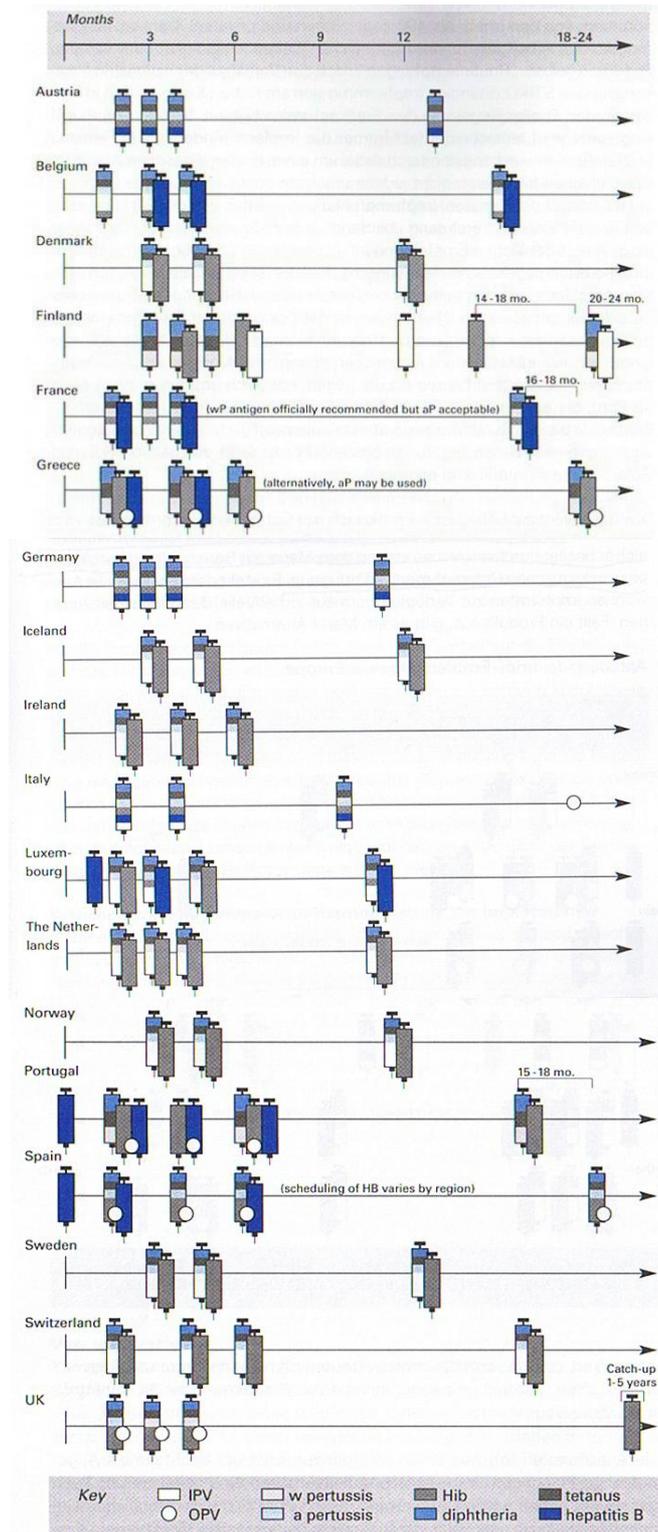


Abbildung 1: Impfpfehlungen in Europa (Stand 2002)<sup>5</sup>

<sup>5</sup> Abbildung entnommen aus: Heikki Peltola Impfsysteme in Europa- warum funktionieren einige, andere nicht? „Waldhausen III“ Alte und neue Impfstoffe in Deutschland. Grundlagen für künftige Entscheidungen . Impffdefizite in Deutschland- was ist zu tun? Berichtsband vom 3. Symposium Schloss Waldhausen, 16.-17. Mai 2003 Infomed Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Berlin 2003

## 5.7 Grundzüge des zentralisierten Verfahrens

Die zentrale gesetzliche Vorschrift zur Regulierung des zentralisierten Verfahrens ist die Verordnung (EG) Nr. 726/2004/EG. Artikel 3 dieser Verordnung legt fest, für welche Arzneimittel das Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung obligatorisch ist und für welche Arzneimittel fakultativ.

Das zentralisierte Verfahren ist ein „Muss“ für alle Arzneimittel, die im Anhang I der o.g. Verordnung aufgelistet sind. Dies sind im Einzelnen:

1. biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, deren Herstellung durch die Technologie der rekombinierten DNS oder durch kontrollierte Expression in Prokaryonten und Eukaryonten, oder durch Verfahren auf der Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern erfolgte;
2. Arzneimittel, die neue Wirkstoffe enthalten und zur Behandlung von AIDS, Krebs, neurodegenerativen Erkrankungen, Diabetes sowie ab dem 20.Mai 2008 auch zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen und Viruserkrankungen bestimmt sind;
3. „Orphan drugs“ (Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung(EG) Nr. 141/2000);
4. Tierarzneimittel zur Leistungssteigerung.

Andere als im Anhang I aufgelistete AM können zwischen dem zentralisierten und anderen Zulassungsverfahren wählen, wenn:

- „ a) das Arzneimittel einen neuen Wirkstoff enthält, der bei Inkrafttreten dieser Verordnung nicht in der Gemeinschaft genehmigt war, oder*
- b) der Antragsteller nachweist, dass das Arzneimittel eine bedeutende Innovation in therapeutischer, wissenschaftlicher oder technischer Hinsicht darstellt oder dass die Erteilung einer Genehmigung gemäß dieser Verordnung auf Gemeinschaftsebene im Interesse der Patienten oder der Tiergesundheit ist.“ ( 46)*

Im zentralisierten Verfahren wird die Genehmigung für das Inverkehrbringen von der Europäischen Kommission erteilt und gilt für die gesamte europäische Union. Die Europäische Arzneimittel- Agentur(EMA) übernimmt die Koordination des Verfahrens und für die wissenschaftliche Beurteilung von Anträgen auf Erteilung der europäischen

Genehmigung für das Inverkehrbringen von Humanarzneimitteln ist der an der EMEA angesiedelte wissenschaftliche Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) zuständig.

Die Vorgehensweise des CHMP bei der Bewertung der Zulassungsanträge kann man im Groben folgendermaßen beschreiben: Ein Mitglied des CHMP wird zum Berichtersteller und ein weiterer zum Mitberichtersteller (falls notwendig) ernannt. Jeder stellt sich jeweils ein Expertenteam zusammen, welche die wissenschaftliche Begutachtung des Zulassungsantrages übernehmen. (CHMP) Alle weiteren CHMP Mitglieder geben ihre Kommentare zu Ergebnissen dieser Begutachtungen ab.

Für die Erstellung des endgültigen Gutachtens kann sich die CHMP die Meinung der Experten aus den ständigen und nicht ständigen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen (standing or temporary working parties) der CHMP sowie der wissenschaftlichen Beratergruppen (SAG) einholen. Zu diesem Zweck wird der vom Berichtersteller oder Mitberichtersteller ausgearbeitete Entwurf des Beurteilungsberichts den Arbeitsgruppen zur Kommentierung vorgelegt. (46,27) Die Erstellung des wissenschaftlichen Gutachtens durch das CHMP soll 210 Tage nicht überschreiten (clock stops werden nicht mitgezählt). Dieses Gutachten wird der EU- Kommission übermittelt, die dann auf dieser Grundlage eine endgültige Entscheidung über den Ausgang des Verfahrens trifft. (46)

## **5.8 Beteiligung des PEI am zentralisierten Verfahren**

Im zentralisierten Verfahren kann sich das PEI als Berichtersteller (Rapporteur), Co-Berichtsersteller (Co- Rapporteur) oder als betroffener Mitgliedstaat beteiligen. (44)

Falls das CHMP-Mitglied des PEI zum Rapporteur ernannt wird, übernimmt das PEI im wesentlichen folgenden Aufgaben:

- wissenschaftliche Bewertung des Zulassungsdossiers und Erstellung eines Bewertungsberichtes,
- nimmt Änderungen am Bewertungsbericht vor unter der Berücksichtigung der Kommentare anderer CHMP-Mitglieder im Laufe des Verfahrens,
- Verfasst LoQ,

- bewertet die Antwort des Antragstellers zum LoQ und verfasst darüber einen Bewertungsbericht (Draft Joint Response Assessment Report),
- kommentiert die englischen Entwürfe der SmPC, Packungsbeilage und Etikettierung,
- gibt seine Stellungnahme zu den deutschen Texten der SmPC, Packungsbeilage und Etikettierung sowie zum EPAR ab.

Falls das CHMP- Mitglied des PEI zum Rapporteur ernannt wird, übernimmt das PEI im wesentlichen folgende Aufgaben:

- wissenschaftliche Bewertung des Zulassungsdossiers und Erstellung eines Bewertungsberichtes,
- Kommentierung des vom Rapporteur erstellten Draft Joint Response Assessment Report,
- kommentiert die englischen Entwürfe der SmPC, Packungsbeilage und Etikettierung,
- gibt seine Stellungnahme zu den deutschen Texten der SmPC, Packungsbeilage und Etikettierung sowie zum EPAR ab.

Falls das CHMP- Mitglied des PEI nicht zum (Co-) Rapporteur ernannt wird, beteiligt sich das PEI als betroffener Mitgliedstaat am Verfahren und übernimmt im wesentlichen folgenden Aufgaben:

- Kommentierung der Bewertungsberichte des (Co-) Rapporteurs im Laufe des Verfahrens,
- gibt seine Stellungnahme zu den deutschen Texten der SmPC, Packungsbeilage und Etikettierung sowie zum EPAR ab. (27,47,48)

Des weiteren beteiligen sich die PEI- Experten am Verfahren, durch ihre Mitarbeit in den wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der EMEA.

Die Bewertungsvorgänge im zentralisierten Verfahren erscheinen komplexer als die des dezentralisierten Verfahrens sowie des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung, weil

mehrere Expertengruppen der EMEA und EU-Kommission sich an dem Verfahren beteiligen können. Die Unterschiede in der Anzahl an der Entscheidung über die Erteilung einer Zulassung im MRP/DCP /CP beteiligten Parteien veranschaulicht *Abbildung 2*.

Aber gerade diese Tatsache macht es möglich, dass die wissenschaftlichen Grundlagen zur Anwendung der Impfstoffe sich am Ende des Verfahrens auch tatsächlich in der genehmigten SmPC/PIL wiederfinden. Da aber die epidemiologische Situation der Länder nicht unberücksichtigt bleiben darf, wird in die SPC/PIL der Hinweis aufgenommen, dass die Anwendung des Impfstoffes

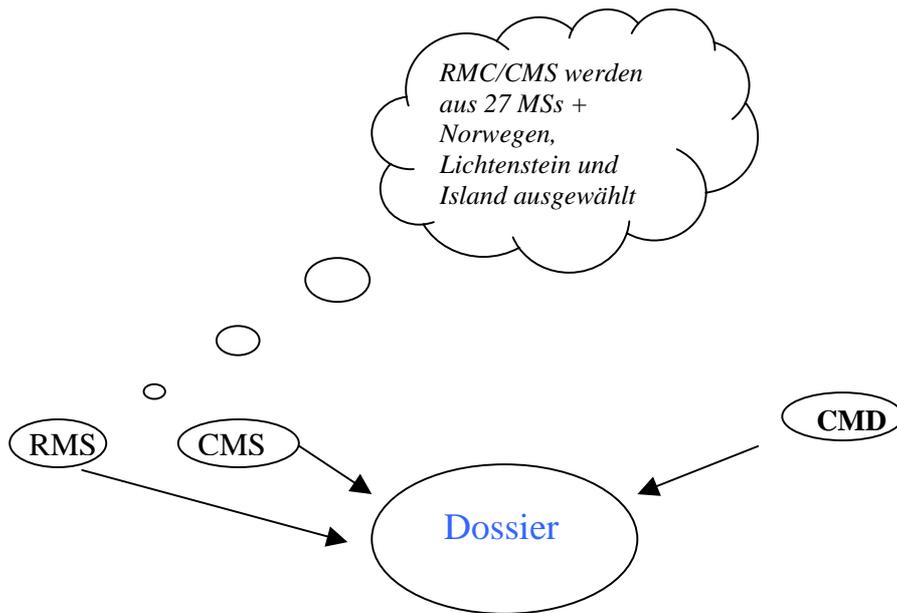
auf der Basis der öffentlich empfohlenen Impfschemata sowie unter der Berücksichtigung der jeweiligen epidemiologischen Situation des Landes erfolgen soll.

Dass die Zusammensetzung und das zugelassene Impfschemata eines im zentralisierten Verfahren zugelassenen Impfstoffes nicht den Impfeempfehlungen aller EU-Länder entspricht, kann am Beispiel der Kombinations- Impfstoffe am deutlichsten gezeigt werden. (44)

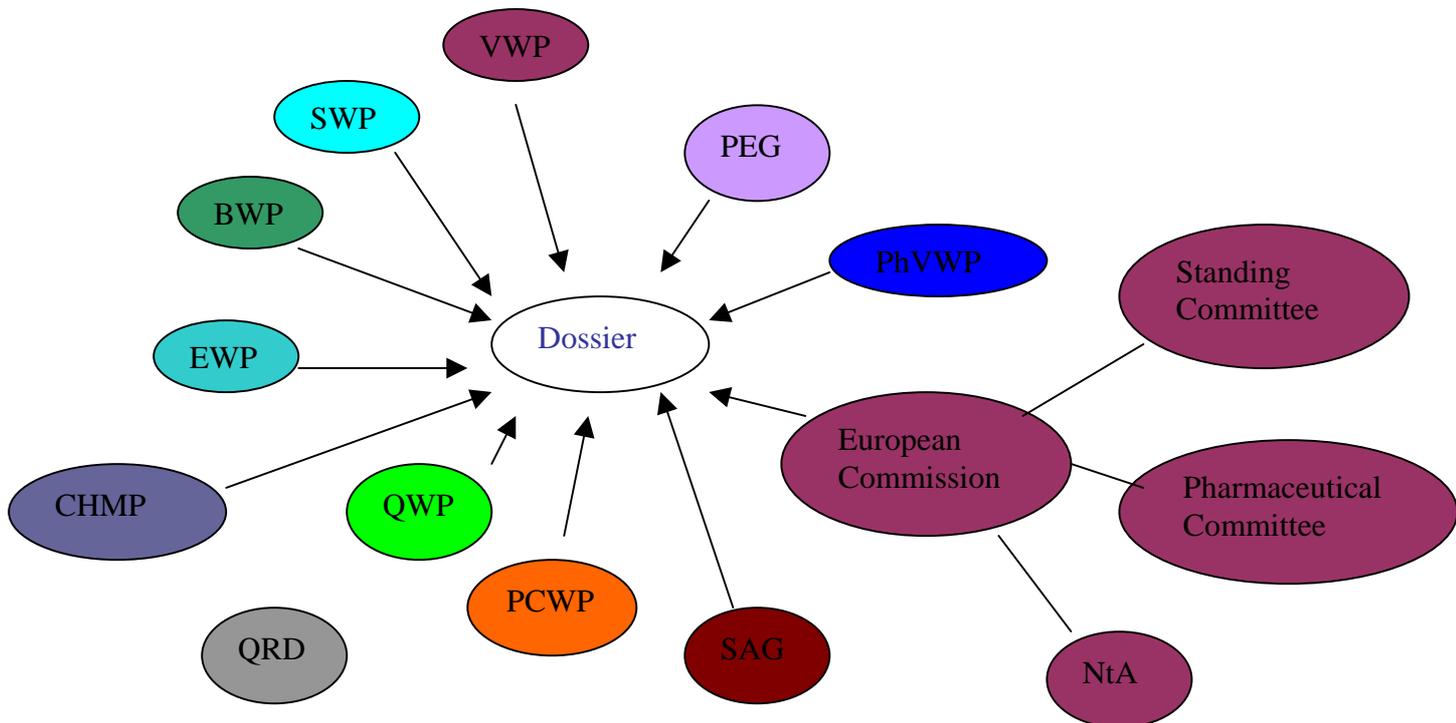
Folgende nationale Gegebenheiten mussten im Zulassungsverfahren hexavalenter Impfstoffe egalisiert werden:

- Unterschiedliche Impfschemata: Bsp:           englisches Immunisierungsschema: 3,5,7  
Monate;  
skandinavisches Immunisierungsschema: 3, 5,  
11-12 Monate;  
deutsches Immunisierungsschema: 3,4,5  
Monate(Grundimmunisierung) und zusätzlich  
eine Boosterimpfung im zweiten Lebensjahr,
- Einsatz der Ganzzell-Pertussisimpfstoffe in einigen Ländern sowie Kombinationsimpfstoffe mit azellulärer Pertussis-Komponente in den anderen,
- Einsatz der oralen Polioimpfstoffe versus IPV- Impfung,
- Unterschiedliche Impfeempfehlungen zur Hepatitis B Impfung.

Nach der Beteiligung weiterer wissenschaftlicher Expertengremien mussten einige Länder einen Kompromiss eingehen und eine Einigung konnte erzielt werden. (44)



1. Die Konstellation der beteiligten Parteien, welche Einfluss auf die Bewertung eines Zulassungsantrages im MRP/DCP nehmen.



2. Die Konstellation der beteiligten Parteien, welche Einfluss auf die Bewertung eines Zulassungsantrages im zentralisierten Verfahren nehmen.

## **6. Staatliche Chargenprüfung**

### **6.1 Zweck einer staatlichen Kontrolle der Impfstoffchargen**

Nach einem erfolgreich abgeschlossenen Zulassungsverfahren gelten die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Impfstoffe im allgemeinen als nachgewiesen. Es sind jedoch Unterschiede in den biologischen Eigenschaften von Charge zu Charge nicht auszuschließen. Zum einen kann die Empfindlichkeit der Herstellung mittels biologischer Verfahren die Ursache dafür sein, zum anderen können auch die durch den Hersteller vorgenommenen Änderungen im Herstellungsprozess nach der erteilten Zulassung Einfluss darauf nehmen. Darüber hinaus trägt auch die Tatsache, dass die Impfstoffe an Gesunden und auch oft bei Kindern eingesetzt werden dazu bei, dass an deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit besonders hohe Anforderungen gestellt werden. (12)

Eine staatliche Chargenfreigabe bietet eine zusätzliche Absicherung, dass jede Impfstoff-Charge der im Zulassungsverfahren genehmigten Spezifikationen und somit der geprüften und nachgewiesenen Qualität, Sicherheit und Unbedenklichkeit entspricht. (5)

### **6.2 Das Prinzip der gegenseitigen Anerkennung der experimentellen Prüfung**

Artikel 114 RL 2001/83/EC legt fest, dass die Mitgliedstaaten, wo sie dies im Interesse der öffentlichen Gesundheit für erforderlich halten, verlangen können, dass Proben von jeder Charge der folgenden Arzneimittel einem staatlichen oder einem zu diesem Zweck bezeichneten Laboratorium zur Prüfung vorgelegt werden müssen:

- Lebend- Impfstoffe,
- immunologische Arzneimittel für die Erstimmunisierung von Kleinkindern oder anderen Risikogruppen,
- immunologische Arzneimittel für Impfprogramme des öffentlichen Gesundheitswesens,

- immunologische Arzneimittel, die neu sind oder mit Hilfe neuartiger oder veränderter Techniken hergestellt werden oder für einen bestimmten Hersteller neu sind, während einer im allgemeinen in der Zulassung festgelegten Übergangszeit. (10)

Des Weiteren führt Art. 114 RL 2001/83/EC fort, dass die experimentelle Prüfung nicht wiederholt werden soll, falls die betroffene Charge schon von der zuständigen Behörde eines anderen Mitgliedstaates geprüft und für das Inverkehrbringen freigegeben worden ist. (10,49)

Wie im Bereich der Arzneimittelzulassung sind die Bemühungen der EU- Kommission auch im Bereich der Chargenfreigabe dahingehend, Bedingungen zu schaffen, in denen auch dieses Verfahren durch die Doppelbewertungen der nationalen Behörden nicht belastet wird, ohne dass dabei die Gesundheit des Patienten darunter leidet.

So bemühte sich die EU-Kommission ein europäisches Verfahren zur Chargenfreigabe sowie die Rahmenbedingungen für eine enge fachliche und administrative Zusammenarbeit zwischen den zuständigen EU- Behörden zu schaffen, damit auch die Basis für das gegenseitige Vertrauen gegeben ist.

Im Jahr 1992 entstand die Leitlinie III/3589/92, in der die Prozedur zur Durchführung der amtlichen Chargenfreigabe durch die Kontrollbehörde ( Official Control Authority Batch Release) zum ersten mal beschrieben worden ist. Im Jahre 1995 wurde das OCABR- Netzwerk in das europäische Netzwerk der amtlichen Arzneimittelkontrolllabore (OMCL: Official Medicines Control Laboratories) integriert. (50)

Dem OCABR-Netzwerk gehören alle 27 EU- Mitgliedstaaten an + EWR-Länder: Island, Norwegen und Lichtenstein.

Darüber hinaus besteht im Rahmen der Vereinbarungen über die gegenseitige Anerkennung von Überwachungs- und Konformitätsbewertungsverfahren (Mutual Recognition Agreements) die gegenseitige Annerkennung der staatlichen Chargenprüfung zwischen EU/EWR- Länder und der Schweiz. Die Schweiz ist somit das einzige Nicht- EU- Land das dem OCABR- Netzwerk angehört. (51)

Die Vertreter des OCABR- Netzwerkes treffen sich regelmäßig und arbeiten an neuen Verfahren und Leitlinien bzw. an der Verbesserung der schon bestehenden Richtlinien für die Harmonisierung der experimentellen Prüfungen in der Chargenfreigabe.

Dieses Netzwerk wird überwacht durch eine Advisory Group, die aus 6 Mitgliedern verschiedener EU-Länder besteht, wobei 3 Vertreter aus dem Bereich Impfstoffe und 3 Vertreter aus dem Bereich Blutprodukte kommen und alle 2 Jahre neu gewählt werden. Die Verantwortlichkeiten für die Koordination dieses Netzwerkes, sowie der Entwicklung und Pflege notwendiger Verfahren und Leitlinien, hat die EU- Kommission der EDQM (Europäische Direktion für die Qualität von Arzneimitteln) übertragen. (50)

### **6.3 OCABR-/OMCL- Netzwerk. Wo liegt der Unterschied?**

Das OCABR- Netzwerk soll als eine Untergruppierung des OMCL- Netzwerkes betrachtet werden.

Die Arzneimitteluntersuchungsstellen des OMCL- Netzwerkes befassen sich mit den unterschiedlichen Aufgaben im Bereich der Arzneimittelprüfung. Die staatliche Chargenfreigabe dürfen nur ausgewählte OMCLs durchführen. Die Liste der Labore, die dem OCABR- Netzwerk angehören und zur staatlichen Chargenprüfung befugt sind, sind in Anhang III der Leitlinie „EC Administrative Procedure For Official Control Authority Batch Release“ aufgeführt.

Zu den Prüfungen außerhalb der Chargenfreigabe gehören bspw. „Pre- authorization“- Testungen, Prüfungen der Arzneimittel im Rahmen der Pharmakovigilanzuntersuchungen sowie im Rahmen der Ringversuche der EMEA. Im Unterschied zu den Testmethoden bei der Chargenfreigabe, welche angesichts der hohen Anforderungen an die Arzneimittelsicherheit, die durchzuführenden Prüfungen eindeutig für jedes Produkt festgelegt sind, greifen die Labore bei anderen experimentellen Prüfungen auf PhEur oder Prüfmethoden aus den Zulassungsunterlagen, oder auf eigenständig entwickelte Prüfmethoden zurück. (52)

Allein in Deutschland sind 9 Arzneimittelkontrolllabore vertreten, welche die Untersuchung der Arzneimittelproben für nationale und europäische Behörden übernehmen und ebenfalls dem OMCL- Netzwerk angehören.

Dies sind im einzelnen: CVUA Karlsruhe; LGL Oberschleißheim; Berliner Betrieb für zentrale gesundheitliche Aufgaben (ILAT), Berlin; AMI-Nord GmbH, Bremen;

Arzneimittelüberwachungs- und Prüfstelle Schwerin; LÖGD Münster; LUA Rheinland-Pfalz, ILCA Mainz; LUA Sachsen, Dresden; Hygieneinstitut Sachsen-Anhalt, Magdeburg. (54)

Zum OCABR- Netzwerk gehört nur das PEI, weil nur dieses zur staatlichen Chargenfreigabe der Impfstoffe in der Bundesrepublik Deutschland befugt ist. Darüber hinaus übernimmt das PEI auch andere experimentelle Untersuchungen der in seinem Zuständigkeitsbereich liegenden Produkte.

#### **6.4 Das europäische Verfahren der staatlichen Chargenfreigabe**

Die “ EC Administrative Procedure For Official Control Authority Batch Release” ist die grundlegende Leitlinie für die Durchführung der gegenseitigen Annerkennung der Chargenfreigabe. Die aktuelle Version dieser Richtlinie gilt seit dem 1 Januar 2007. Die Aktualisierung ist notwendig geworden, um die Anforderungen an die im Jahr 2005 revidierte Europäische Gesetzgebung anzupassen.

Diese Leitlinie beschreibt die gesetzlichen Grundlagen, Zweck, Grundprinzipien, sowie den Ablauf des OCABR- Verfahrens.

Zusätzlich zu den Beschreibungen der administrativen Prozeduren hat das OMCL- Netzwerk 52 produktspezifische Leitlinien ausgearbeitet. Diese OCABR- Leitlinien legen produktbezogen fest, welche Tests die OMCL und der Antragsteller durchführen sollen, sowie die Angaben dazu, was die Protokolle über die Herstellung und Kontrolle beinhalten müssen, sowie die Menge und Art der einzureichenden Prüfmuster der hergestellten Charge.

Im allgemeinen wird zwischen dem OCABR- Verfahren für die Arzneimittel, die im zentralisierten Verfahren zugelassen sind und einem OCABR- Verfahren für die Arzneimittel, die nicht im zentralisierten Verfahren zugelassen sind unterschieden. Dementsprechend gibt es 2 EC-Verfahrensanweisungen für diese 2 Arzneimittelgruppen.

#### **6.4.1 Die OCABR-Prozedur für nicht durch das zentralisierte Verfahren zugelassene Impfstoffe**

Generell kann das OCABR-Verfahren in 2 Stufen eingeteilt werden:

- Stufe 1: Ausstellung eines EU- Zertifikats durch ein vom Antragsteller ausgewähltes OMCL,
- Stufe 2: Anerkennung des EU- Zertifikates durch die zuständige Zulassungsbehörde des Landes vor dem Inverkehrbringen.

##### **Stufe 1:**

Nach Vorgabe der OCABR- Leitlinie beginnt das Verfahren mit der Mitteilung der Behörde an den Antragsteller, dass das betroffene Arzneimittel vor dem Inverkehrbringen einer staatlichen Chargenfreigabe nach Artikel 114 Dir. 2001/83/EC unterliegt (49)  
Daraufhin soll der Zulassungsinhaber der Behörde mitteilen, welches OMCL die Chargenprüfung des betroffenen Arzneimittels übernehmen soll.

Die Einreichung zu den OMCLs enthält im Allgemeinen:

- Anschreiben (formlos)
- Prüfmuster ( Anzahl und Art der Proben geben die produktspezifischen Leitlinien an)
- Herstellungs-, sowie Kontrollprotokoll ( die Form wird durch die produktspezifischen Leitlinien vorgegeben)

Im Einzelnen hat der Antragsteller folgendes zu beachten:

Die mit dem Antrag eingereichten Unterlagen über die Herstellung sowie die Ergebnisse aller Qualitätskontrolltests müssen deutlich machen, dass die Charge den Anforderungen aus PhEur – Monographien (falls dies zutrifft) sowie mit den Angaben in der Zulassung übereinstimmen. (49)

Die Beschriftung der eingereichten Behältnisse muss der marktfähigen Etikettierung entsprechen. Falls dies nicht möglich ist, muss ein Papierentwurf der marktfähigen Beschriftung miteingereicht werden. Die Behältnisse müssen eine Mindestbeschriftung

vorweisen, die folgende Angaben enthält: Name des Produkts, Chargennummer, Dosierung, sowie den Namen des Zulassungsinhabers. Die während des Herstellungsvorganges eingesammelten Prüfmuster müssen ebenfalls eine eindeutige Beschriftung vorweisen, aus der hervorgeht, welcher Herstellungsstufe dieses Muster zuzuordnen ist.

Des Weiteren muss der Zulassungsinhaber sicherstellen, dass dem OMCL alle notwendigen Informationen zur Verfügung stehen, u.a. Auszüge aus dem Zulassungsdossier, welche Informationen zur in-process-Kontrolle, Spezifikation und der Kontrollmethoden des Endproduktes enthalten.

Die Arzneimitteluntersuchungsstelle (OMCL) bewertet die eingereichten Herstellungs- sowie Kontrollprotokolle zur betroffenen Charge und führt eine experimentelle Testung der eingereichten Proben durch. Dabei soll die Testung mindestens die Untersuchungen einschließen, die von der produktspezifischen Leitlinie vorgegeben sind.

Weitere Prüfungen aus der Ph. Eur.- Monographie können unter den nachstehend aufgeführten besonderen Umständen erforderlich werden:

- größere Änderungen im Impfstoff- Herstellungsverfahren,
- Änderung des Herstellungsortes,
- Auftreten von unerwarteten Nebenwirkungen,
- Veränderungen in den Prüfverfahren des Herstellers,
- Feststellung unerwarteter Schwankungen in den Prüfergebnissen des Herstellers und des OMCLs,
- kritischer Inspektionsbericht seitens des Inspektorates.

Die Dauer der Überprüfung soll den Zeitraum von 60 Tagen nach dem Erhalt der kompletten Unterlagen durch das OMCL nicht übersteigen und wird mit der Ausstellung eines EU-OCABR- Zertifikates für die betroffene Charge ( 10,49) abgeschlossen.

## **Stufe II**

Vor dem Inverkehrbringen in einem EU/EWR-Mitgliedsstaat reicht der Zulassungsinhaber der zuständigen Behörde des Mitgliedsstaates folgenden Dokumente ein:

- das EU-Zertifikat (ausgestellt durch das OMCL)
- die *marketing information form* (Anhang IV OCABR-RL)

Nach der Zusendung des Antrages, kann der Antragsteller das Arzneimittel auf den Markt bringen, wenn die zuständige Behörde dieses MS- Staates innerhalb von sieben Tagen keine Einwände erhoben hat. Diese Vorgabe der Leitlinie kollidiert mit der im AMG gesetzlich festgelegten Anforderung zur einer obligatorischen Freigabe jeder Impfstoff -Charge durch die zuständige Bundesoberbehörde. In Deutschland gilt eine Charge erst mit der Ausstellung eines Freigabebescheides durch das PEI als freigegeben.

Den Ablauf der OCABR-Prozedur zeigt schematisch Anhang 3 dieser Arbeit.

#### **6.4.2 Die OCABR- Prozedur für Impfstoffe im zentralisierten Zulassungsverfahren**

Da es für Impfstoffe, die im zentralisierten Verfahren zugelassen werden im allgemeinen noch keine produktspezifischen OCABR-Leitlinien gibt, müssen diese erst ausgearbeitet werden. Deswegen empfiehlt die OCABR-Richtlinie für die im zentralen Verfahren zugelassenen Immunologika, dass der Antragsteller spätestens zum Zeitpunkt der Antragstellung bei der EMEA eine OMCL vorschlägt, welche das OCABR-Verfahren für sein Produkt durchführen soll. Die EMEA informiert unmittelbar das EDQM, welches die Koordination der Entwicklung der benötigten produktspezifischen Leitlinien übernimmt. Die vom Antragsteller ausgewählte OMCL und die Vertreter des EU/EWR-OMCL-Netzwerks erarbeiten in enger Zusammenarbeit mit Rapporteur und Co-Rapporteur einen Vorschlag mit einer Liste von durchzuführenden Tests. Auf der Basis dieses Vorschlags wird eine produktspezifische Leitlinie ausgearbeitet.

Der Entwurf dieser OCABR-Leitlinie soll spätestens zum Zeitpunkt der Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission vorliegen.

Der weitere Ablauf des Verfahrens entspricht dem für die nicht durch das zentralisierte Verfahren zugelassenen Arzneimittel. (73)

## 6.5 Die staatliche Chargenfreigabe in Deutschland

### 6.5.1 Rahmenbedingungen

Im Gegensatz zur Art 114 RL 2001 / 83/ EC, macht das AMG die Notwendigkeit zur Chargenfreigabe nicht von bestimmten Kriterien abhängig, sondern unterstellt grundsätzlich alle Impfstoffe durch § 32 Abs.1 der staatlichen Chargenfreigabe vor dem Inverkehrbringen. Es ist verboten, Impfstoffchargen auf dem deutschen Markt zu platzieren, ohne eine ausdrückliche Genehmigung des PEIs.

Dieses Erfordernis bezieht sich dabei nicht nur auf die national zugelassenen Arzneimittel, sondern betrifft auch die durch das zentralisierte Verfahren sowie durch DCP oder MRP zugelassenen Produkte.

Die Vorgehensweisen bei der Bewertung der Anträge zur Chargenfreigabe hängt von der Art des Antrages ab. Im allgemeinen kann unterschieden werden zwischen:

- A) Anträgen auf Chargenfreigabe gemäß § 32 AMG
- B) Anträgen auf Chargenfreigabe gemäß § 32 Abs.1 Satz 3 AMG oder bezugnehmende Anträge (Anerkennung eines OMCL- Zertifikates)
- C) Anträge zur Ausstellung eines OMCL- Zertifikates gemäß Note for Guidance III/3859/92(Certificate)

Zu A) Hier handelt es sich um die Freigabe einer Charge für das Inverkehrbringen nur innerhalb des Geltungsraums des AMGs. In der Regel soll der Antrag die selben Anforderungen erfüllen, die auch für einen zur Erstellung eines OMCL- Zertifikates einzureichendes Antrag gelten.

Während für die Anträge, die unter Punkt B fallen, die Entscheidung über die Freigabe einer Charge nur auf der Basis einer Aktenprüfung getroffen wird und die Prüfung der Anträge aus Punkt C auf jeden Fall eine experimentelle Prüfung und eine Aktenprüfung einschließen, kann das PEI bei Bewertung der Anträge nach § 32(1) zwischen den Bewertungsmöglichkeiten aus § 25 Abs.8 AMG wählen.

Die Chargenfreigabe kann dann entweder auf Grund eigener Untersuchungen oder auf Grund einer beim Hersteller durchgeführten Inspektion oder auf Grund der Prüfung der eingereichten Unterlagen erfolgen. Das dadurch nicht zwingend experimentelle Untersuchungen durchzuführen sind, bedeutet eine Arbeitsaufwands erleichterung für das PEI und ist in vielerlei Hinsicht auch sinnvoll. Während für die experimentellen Untersuchungen der Chargen und für die Ausstellung des OCABR- Zertifikates nur genau festgelegte und akkreditierte Prüfungen durchgeführt werden, kann das PEI bei Anträgen zur Chargenfreigabe nach § 32 Abs.1 auch eigene Prüfmethoden nutzen (53).

Zu B) Mit dem Antrag sollen mindestens folgende Dokumente eingereicht werden:

- durch ein OMCL ausgestelltes EU-Zertifikat,
- die „marketing information form“ (Diese enthält im einzelnen folgende Angaben: Bezeichnung des Arzneimittels, Zulassungsnummer, Chargenbezeichnung, Anzahl der Behältnisse, Angaben zur Haltbarkeit, Behältnis -Typ (z.B. vorgefüllte Spritze oder Glasfläschchen) sowie Name und Adresse des Herstellers),
- Verkaufsmuster mit marktfähiger Beschriftung,
- Erklärung der *Qualified Person*, dass die Charge entsprechend der in der Zulassung festgelegten Herstell- und Prüfmethoden hergestellt worden ist und die Charge tatsächlich der Charge entspricht, für die ein EU- Zertifikat ausgestellt worden ist.

Gemäß § 32 (1) Satz 3 soll bei solchen Anträgen keine experimentelle Prüfung mehr durchgeführt werden. In der Regel erfolgt eine Aktenprüfung sowie eine Prüfung der Vollständigkeit der Beschriftung bevor ein nationaler Freigabebescheid ausgestellt wird.

Zu C) Wenn der Antragsteller sich die Ausstellung eines EU-Zertifikates wünscht, ist das PEI in die Pflicht genommen, nicht nur Aktenprüfung, sondern auch auf jedem Fall die experimentelle Prüfung durchzuführen. Des weiteren darf die Prüfung nur nach ISO 17025 akkreditierte Prüfmethoden einschließen. (52)

Die Einreichung zu den OMCLs enthält im Allgemeinen:

- Anschreiben (formlos),
- Prüfmuster ( Anzahl und Art der Proben geben die produktspezifischen Leitlinien an),
- Herstellungs- sowie Kontrollprotokolle ( die Form wird durch die produktspezifischen Leitlinien vorgegeben).

Falls der Antragsteller auch einen nationalen Freigabebescheid nach § 32 benötigt, soll auch eine „marketing information form“ miteingereicht werden.

Für alle Arten der Chargenfreigabe sieht § 32 Abs.1a AMG eine 60-tägige Frist für die Entscheidung der Behörde vor.

### **6.5.2 Ermächtigung zur Freistellung von der staatlichen Chargenprüfung**

Das PEI kann gemäß § 32 Abs.4 AMG ein Arzneimittel von der Verpflichtung zur staatlichen Chargenprüfung freistellen.

Die Ermächtigung zur Freistellung von der staatlichen Chargenprüfung nach § 32 Abs.4 AMG durch das PEI bezieht sich immer auf einen bestimmten Impfstoff eines Herstellers, wenn die Herstellungs- und Kontrollmethoden des Herstellers einen Entwicklungsstand erreicht haben, bei dem die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gewährleistet ist. Dem gegenübergestellt ist die Vorschrift aus § 35 Abs.4 AMG, die eine Freistellung von der Chargenfreigabe für eine ganze Arzneimittelgruppe möglich macht. Die Ermächtigung zu einer derartigen Freistellung liegt in der Hand des BMG. Nach § 35 Abs.4 kann das BMG durch den Erlass einer Rechtsverordnung eine ganze Arzneimittelgruppe von der staatlichen Chargenprüfung befreien. Eine Gegenbestimmung dazu stellt § 35 Abs.1 Nr.3 dar, welcher das BMG dazu ermächtigt, die Vorschriften über die Freigabe einer Charge und die Staatliche Prüfung auszudehnen. Diese Möglichkeit wurde z. B. genutzt, um die Blutzubereitungen im Jahre 1994 einer staatlichen Chargenprüfung zu unterstellen (“Verordnung über die Einführung der staatlichen Chargenprüfung der Blutzubereitungen”).(5,35)

### **6.5.3 Widerruf oder Rücknahme einer Chargenfreigabe**

Eine Chargenfreigabe ist nach § 32 Abs. 5 AMG zurückzunehmen oder zu widerrufen, wenn nachträglich bekannt wird, dass die gesetzlichen Voraussetzungen von Anfang an gefehlt haben oder wenn ein Versagungsgrund nachträglich eingetreten ist.

Die Anordnung der Rücknahme und Widerrufs untersagt allen Beteiligten (Großhändler, Apotheker, Ärzten) das weitere Inverkehrbringen der betroffenen Charge.

Im Gegensatz zu Rücknahme bzw. Widerruf der Zulassung nach § 30 Abs.3 AMG erfolgt keine vorherige Anhörung der Betroffenen. (5)

Zusätzlich zu dem Widerruf einer Chargenfreigabe kann das PEI dem PU einen Rückruf aller im Verkehr befindlichen Chargen nach § 69 Abs.1 Satz 3 AMG in Verbindung mit der Anordnung der sofortigen Vollziehung der Maßnahme/n nach § 80 Abs.2 Satz 4 Verwaltungsgerichtsordnung (VwGO) auferlegen, falls ein Verdacht besteht, dass bei mehreren Chargen des Arzneimittels die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Frage zu stellen ist.

Ob gegebenenfalls sogar eine Rücknahme bzw. Widerruf der Zulassung nach § 30 Abs.3 AMG angeordnet werden soll, hängt von der Tragweite der aufgetretenen Mängel ab. (55)

Den Rückruf oder den Widerruf einer Charge soll die zuständige Bundesoberbehörde im Bundesanzeiger veröffentlichen. ( 35)

## **7. Besondere Regelungen bei der Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln**

Die regelmäßige Überwachung der Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel herstellen, prüfen, lagern, verpacken, klinisch prüfen oder in den Verkehrbringen wird durch die Europäische und nationale Gesetzgebung gefordert. Das Hauptziel der entsprechenden Überwachungsmaßnahmen (Inspektionen sowie regelmäßige Probenahme und Untersuchung

der Arzneimittel) ist die Sicherstellung der einwandfreier Qualität der in Verkehr befindlichen Arzneimittel und somit der Schutz der Verbraucher.

Die Überwachung des Arzneimittelmarktes liegt in der Bundesrepublik Deutschland in der Kompetenz der Bundesländer. (5,35,56)

Jedoch sieht die föderative Struktur des AMG die Beteiligung und sogar die Übernahme der federführenden Funktion durch die BOB für bestimmte Bereiche des Überwachungswesens vor.

Im allgemeinen lässt sich zusammenfassen, dass die Verwaltungskompetenzen zwischen Bund und Ländern im Bereich der Arzneimittelsicherheit folgendermaßen aufgeteilt sind: die BOB ist für die Rechtsakte zuständig, die den Rechtstatus der Verkehrsfähigkeit des Arzneimittels tangieren sowie für die Koordination der nach Zulassung des Arzneimittels erforderlicher Risikoüberwachung, während die Länder die Betriebsüberwachung sowie Produktüberwachung federführend übernehmen. (56)

Dementsprechend übernimmt das PEI für die Inspektionen nach § 25 Abs.5, sowie § 25 Abs.8 AMG im Zusammenhang mit der Entscheidung über die Zulassungserteilung sowie über die staatliche Chargenfreigabe nach § 32 Abs.1 AMG und für die Inspektionen nach § 63b Abs. 5a AMG zur Überprüfung, ob die Vorschriften über die Pharmakovigilanz eingehalten werden, die führende Rolle. Die Landesbehörde hingegen ist für die Routineinspektionen nach § 64 Abs.3AMG, Abnahmeinspektionen nach §13 oder § 72 AMG sowie Inspektionen nach § 72a in Drittländern und für die Probenahme für die Arzneimitteluntersuchung zuständig. (35,57)

Das Bundesministerium für Gesundheit gibt die für die Durchführung des Arzneimittelgesetzes zuständigen Behörden und Stellen des Bundes und der Länder in einem Verzeichnis nach § 13 Abs.2 der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (57) bekannt.

Gemäß des § 64 Abs. 2 AMG kann die zuständige Landesbehörde bei der Durchführung der Überwachungsmaßnahmen Sachverständige beteiligen. Soweit die Expertise für die in der Zuständigkeit des PEI liegenden Produkte wie Impfstoffe, Sera usw. gefragt ist, ist die obligatorische Beteiligung der Angehörigen des Paul- Ehrlich Instituts vorgesehen. (§64 Abs.2 AMG, § 4 Abs.1 AMGVwV)

Eine derartige Beteiligung des BfArMs bei der Überwachung ist für die in der Zuständigkeit des BfArMs liegenden Arzneimittel nicht vorgesehen.

Die Zusammenarbeit zwischen dem PEI und der Landesbehörde geht über die Beteiligung des PEI an Inspektionen hinaus.

Durch § 13 AMGvV ist das PEI gehalten, der Landesbehörde alle relevanten Unterlagen zur Verfügung zu stellen, welche diese zum Zwecke der Überwachung benötigt. Solche Unterlagen können z.B. Auszüge aus vom Antragsteller vorgelegten Zulassungsunterlagen sowie Informationen über den Zulassungsstatus sein. Darüber hinaus übernimmt das PEI die Begutachtung der amtlichen Proben im Rahmen der Arzneimittelüberwachung gemäß § 65 AMG für die in seiner Zuständigkeit liegenden Spezialprodukte. (12,58)

## **8. Besondere Regelungen für die Erteilung der Herstellungs- und Einfuhrerlaubnis**

Auch die Entscheidung über die Erteilung der Herstellungserlaubnis nach § 13 sowie der Einfuhrerlaubnis nach § 72 für biologische Arzneimittel bzw. Wirkstoffe soll die zuständige Landesbehörde im Benehmen mit dem PEI treffen ( § 13 Abs.4; § 72 Abs.1 Satz 1 AMG).

Die Einfuhrerlaubnis nach § 72 ist das Pendant zur Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG. Bei der Beantragung der Einfuhrerlaubnis nach § 72 AMG ist neben den zur Erteilung der Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG erforderlichen Angaben zusätzlich das Zertifikat nach § 72a AMG vorzulegen. ( Vergleiche auch Anhänge 4 und 5)

Die Vorschriften der §§ 72 und 72a sollen sicherstellen, dass Arzneimittel, die aus Drittstaaten<sup>6</sup> nach Deutschland verbracht werden, den gleichen Sicherheitsstandards entsprechen, wie Arzneimittel, die in Deutschland hergestellt worden sind. (5)

Die Wortwahl „im Benehmen“ wird nicht näher definiert. Die Landesbehörde wird jedoch durch das AMGvV verpflichtet, sich „rechtzeitig zur Terminabsprache für die Abnahmeinspektion nach § 64 Abs.3 AMG“ mit dem PEI in Verbindung zu setzen. Die weitere Gestaltung der Zusammenarbeit wird hauptsächlich in den Arbeitsanweisungen des ZLG sowie in PEI-internen Arbeitsanweisungen konkretisiert.

In der Regel beteiligen sich die Sachverständigen des PEI an den Inspektionen der Herstellungs- und Prüfeinrichtungen oder/und wirken bei der Erstellung der Gutachten auf der Grundlage der durch den PU mit dem Antrag eingereichten Unterlagen. Die Sichtweise

---

<sup>6</sup> Drittstaaten sind die Länder, die nicht Mitglieder der Europäischen Union oder des Europäischen Wirtschaftsraumes sind.

der PEI- Experten soll zwar Einfluss auf die Entscheidung der zuständigen Behörde nehmen, eine formelle Zustimmung des PEI ist jedoch nicht erforderlich. (5)

Die fehlende Beteiligung des PEI an der Entscheidung hat jedoch rechtliche Folgen, die im VwVfG geregelt sind.

Paragraph 44 Abs.3 Nr.4 VwVfG:

“(3) Ein Verwaltungsakt ist nicht schon deshalb nichtig, weil...

... 4. die nach einer Rechtsvorschrift erforderliche Mitwirkung einer anderen Behörde unterblieben ist.”

Paragraph 45 Abs. 1 Nr. 5 VwVfG:

“(1) Eine Verletzung von Verfahrens- oder Formvorschriften, die nicht den Verwaltungsakt nach § 44 nichtig macht, ist unbeachtlich, wenn...

...5. die erforderliche Mitwirkung einer anderen Behörde nachgeholt wird.”

Auch die Voraussetzungen für die Erteilung der Herstellungs-/Einfuhrerlaubnisse für Biologika wie Impfstoffe, Sera etc. differieren von denen für die übrigen Arzneimittel. Bei der Erteilung einer Herstellungs-/ Einfuhrerlaubnis wird im wesentlichen überprüft, ob alle Schritte der Herstellung und Prüfung nach den Grundregeln der Guten Herstellungspraxis (englisch: Good Manufacturing Practice- GMP) erfolgen. Das Hauptaugenmerk wird dabei auf die Eignung der Räume, die Eignung der verantwortlichen Personen sowie auf die Überstimmung der Methoden der Herstellung und Prüfung mit dem Stand von Wissenschaft und Technik gelegt. (§ 14 AMG)

Der Erteilung der Genehmigung für Biologika werden neben den allgemeinen Anforderungen, ergänzende Anforderungen an die Herstellung der biologischen pharmazeutischen Produkte aus dem Anhang II der GMP (“Manufacture of biological medicinal products for human use“) zugrunde gelegt.

Auch an die Qualifikation der sachkundigen Person nach § 14 AMG und an den Leiter der Herstellung sowie Kontrollleiter werden wesensgemäße Anforderungen gestellt.

Ausreichend qualifiziert sind approbierte Apotheker. Auch Absolventen des Hochschulstudiums der Pharmazie, Chemie, Biologie sowie der Human- oder der Veterinärmedizin weisen eine ausreichende Sachkenntnis vor, wenn diese ausreichende

Kompetenzen in folgenden Grundfächern nachweisen können: experimentelle Physik, allgemeine und anorganische Chemie, organische Chemie, analytische Chemie, pharmazeutische Chemie, Biochemie, Physiologie, Mikrobiologie, Pharmakologie, pharmazeutische Technologie, Toxikologie und Pharmazeutische Biologie. (§ 15 Abs.1 und 2 AMG)

Darüber hinaus ist der Nachweis einer mindestens dreijährigen Tätigkeit auf dem Gebiet der medizinischer Serologie oder der medizinischen Mikrobiologie vorgeschrieben. (§ 15 Abs.3 AMG) Der Erfordernis eines derartigen Nachweises gilt für alle Berufsgruppen. Nach *Kloesel/Cyran* reicht das Arbeiten in o.g.. Gebiet alleine nicht aus. Die praktische Tätigkeit hat speziell die Bereiche Herstellung oder Arzneimittelprüfung zu betreffen.

## **9. Kennzeichnung der Impfstoffe**

Das Arzneimittelgesetz legt in den §§ 10-11a den gesetzlichen Rahmen fest, für die Angaben, die in der Kennzeichnung der Fertigarzneimittel, der Fachinformation sowie in der Packungsbeilage vorkommen müssen.

Ungeachtet davon sind die Angaben nicht konkret und detailliert genug, um eine praxisbezogene Umsetzung zu erzielen.

Oft haben Gerichtsurteile die Anforderungen an die Gestaltung der PIL sowie der FI definiert. Allein für die Festlegung der geeigneten Schriftgröße gab es mehrere Entscheidungen: Das bayrische Oberlandesgericht hielt die Schriftgröße von 0,9 für zu klein ( BayObLG vom 24.8.56, DLR 1957 S.87; 23.2.56, Az.3 St 107/56), auch die Schrift von 1 mm war zu klein ( LG Stuttgart vom 1.12.75, Az. 1 Ns 104/75; LG Konstanz vom 18.5. 84, Az. 1 HO 117/83), schließlich wurde die Schriftgröße vom 2 mm als geeignet angesehen ( AG Bonn LD Nr.10 vom Oktober 1964)

Des weiteren gaben auch die Länderüberwachungsbehörden Empfehlungen heraus, zu den Anforderungen, die an die „gute Lesbarkeit“ der Pflichtangaben nach § 10,11,11a AMG in Deutschland gestellt werden. (5)

Auch das BfArM hat eine Vielzahl an Bekanntmachungen herausgegeben, um die Vorgaben aus dem AMG zu konkretisieren.

Mit der 14. AMG Novelle, die am 6. September 2005 in Kraft getreten ist, sind die in Deutschland geltenden Vorgaben an die Direktive 2001/83/EC angepasst worden. Auch auf der europäischen Ebene ausgesprochene Empfehlungen für die Gestaltung und den Inhalt der Packungsbeilage sind bei der Beantragung einer auf der nationaler Ebene erteilten Zulassung anzuwenden. (59) Abgesehen davon, dass diese Empfehlungen den aktuellen Stand der Wissenschaft wiedergeben, (37) gibt es in Deutschland für bestimmte Arzneimittelgruppen, so auch für Impfstoffe keine speziellen Richtlinien, die auf die Besonderheiten der Impfstoffe z. B. in der Zusammensetzung näher eingehen.

Beispielhaft sollen die Auszüge (Abschnitte 1 und 2) aus SmPCs eines nasschemischen Arzneimittels und zweier Impfstoffe die Unterschiede im Informationsumfang verdeutlichen.

*QRD- Template, Version 7.2, 10/2006 gibt für SmPC vor:*

#### **Abschnitt 1: Bezeichnung des Arzneimittels**

{Name(Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels Stärke Darreichungsform }

#### **Abschnitt 2: Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

<Sonstige(r) Bestandteil(e): >

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. (69)

#### Die Präsentation der Angaben bei chemisch- definierten Arzneimitteln:

**Beispiel 1: AVAGLIM<sup>®</sup>**

#### **Abschnitt 1: Bezeichnung des Arzneimittels**

AVAGLIM 4mg/4mg Filmtabletten

#### **Abschnitt 2: Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jede Tablette enthält Rosiglitazonmaleat entsprechend 4 mg Rosiglitazon und 4 mg Glimperid

Sonstiger Bestandteil:

- enthält Lactose (etwa 104 mg)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. (70)

Beispiel 1: ROTARIX®

**Abschnitt 1: Bezeichnung des Arzneimittels**

Rotarix, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Rotavirus- Lebendimpfstoff

**Abschnitt 2: Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Nach der Rekonstitution enthält 1 Dosis(1 ml):

Humanes Rotavirus, RIX4414- Stamm, lebend attenuiert\*

mindestens  $10^{6,0}$

ZKID<sub>50</sub>

\*Hergestellt in Vero- Zellen

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. (71)

Beispiel 2: PREVENAR®

**Abschnitt 1: Bezeichnung des Arzneimittels**

Prevenar® Injektionssuspension in Fertigspritze  
Pneumokokkensaccharid- Konjugatimpfstoff, adsorbiert

**Abschnitt 2: Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jede 0,5 ml Dosis enthält:

Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 4*	2 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 6B*	4 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 9V*	2 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 14*	2 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 18C*	2 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 19F*	2 Mikrogramm
Pneumokokkenpolysaccharid, Serotyp 23F*	2Mikrogramm

\* konjugiert an das CRM<sub>197</sub> - Trägerprotein und adsorbiert an Aluminiumphosphat (0,5 mg)  
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. (72)

Das AMG sieht in § 10 Abs.3, § 11 Abs.3a, § 11a Abs.1a vor, dass bei Virusimpfstoffen das Wirtssystem, das zur Virusvermehrung gedient hat, in der Fachinformation, Gebrauchsinformation und bei der Kennzeichnung anzugeben ist.

Bei allen weiteren Fragestellungen, kann man auch die BfArM- Bekanntmachungen zur Gestaltung der Fachinformation/ PIL zu Rate ziehen, soweit diese anwendbar sind (59), oder man greift direkt zu CHPM- Leitlinien, solchen wie „Note for Guidance on the clinical evaluation“ und „Guideline on pharmaceutical aspects of the product information for human vaccines“.

Einleitend weist die „Guideline on pharmaceutical aspects of the product information for human vaccines“ darauf hin, dass es sich hierbei nur um weiterführende impfstoffspezifische Ergänzungen handelt, sowie dass die allgemeinen Leitlinien bei der Konzeption der SmPC, PIL sowie der Kennzeichnung für die Impfstoffe ebenfalls zu berücksichtigen sind. Diese sind auch im einzelnen aufgelistet.

Weiterführend beschäftigt sich „Guideline on pharmaceutical aspects of the product information for human vaccines“ mit den Angaben zur Bezeichnung und der Darreichungsform, der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung und den pharmazeutischen Angaben zu Haltbarkeit und Aufbewahrung. Des weiteren geht diese Leitlinie auf die Gestaltung des sogenannten „*peel-off labeling*“ ein, welches für die Erfüllung der Dokumentationspflicht durch Ärzte notwendig ist.

(60).

Der Abschnitt 6 der „Note for Guidance on the clinical evaluation“ ist der SPC gewidmet. Dieser enthält Beschreibungen, wie die klinisch relevanten Angaben, solche wie Indikation, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Wechselwirkungen, sowie Kontraindikationen, als auch pharmakologische Eigenschaften in der SmPC, zu präsentieren sind. (61)

Auf die speziellen Anforderungen bei der Kennzeichnung der Influenza – Impfstoffe geht CPMP- Dokument: „Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines“(CPMP/BWP/214/96) ein.

Darüber hinaus liegen derzeit COR- SPCs für saisonale und pandemische Influenza vor. Die COR- SPCs enthalten *produktgruppenübergreifende* Angaben, die für alle Abwandlungen der o.g. Influenza- Impfstoffe gelten und für PUs verbindlich sind. Dabei handelt es sich um Mindestanforderungen, die von PUs *produktspezifisch* zu ergänzen sind. Das hauptsächliche Ziel solcher COR- SPCs ist die Vereinheitlichung bestimmter Aussagen in der SPCs verschiedener Zulassungsinhaber. Solche Cor- SPCs sind vor allem indiziert für ältere Produkte, die bereits seit sehr langer Zeit auf dem Markt sind, so wie bspw. Influenza- Impfstoffe, deren Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit eher auf empirischen Daten basiert. (62,63,64).

Dem gegenübergestellt sind die BfArM- Mustertexte, die zwar ebenfalls der Harmonisierung der Informationen in FI/PIL dienen, jedoch nicht produktgruppenübergreifend, sondern *wirkstoffbezogen* konzipiert sind. Die Mustertexte haben eher einen empfehlenden Charakter, können aber durch eine Auflage nach § 28 Abs.2 AMG verbindlich gemacht werden. (65)

## **10. Erhebung der Kosten für Amtshandlungen**

Die Kosten, die für die Amtshandlungen durch das PEI erhoben werden, sind in der vom Bundesministerium erlassenen Kostenverordnung festgesetzt. (66)

Die Kosten für die Verfahren werden erst mit der Ausstellung eines Bescheides, d.h. erst nach Abschluss des Verfahrens erhoben. Dem gegenübergestellt, ist die Tatsache, dass die Behörden der meisten EU-Länder die Kosten schon vor Beginn des Verfahrens erheben und die Bewertung ohne die Bestätigung der Kostenbegleichung gar nicht erst starten. Es ist also

hilfreich, mit einzelnen Ländern schon rechtzeitig vor einer Antrageinreichung diese Fragestellung abzuklären.

Auch das zentralisierte Verfahren wird von der EMEA erst dann gestartet, wenn die Kosten durch den Antragsteller beglichen sind.

Die Gebühren für das Verwaltungsverfahren der Erteilung der Herstellungs- bzw. Einfuhrerlaubnis werden nach dem Gebührenrecht des jeweiligen Bundeslandes von der zuständigen Bundeslandbehörde erhoben. Die Gebührenordnung setzt in der Regel einen Gebührenrahmen, innerhalb dessen ein Ermessen je nach Aufwand der Verwaltung eingeräumt wird. (34)

## **11. Regelungen zu den Vertriebswegen**

Impfstoffe sind durch § 43 AMG der Apothekenpflicht unterstellt und dürfen deswegen nicht unter Umgehung der Apotheken für den Endverbrauch abgegeben werden. Diese Regelung gilt auch nicht ohne Ausnahmen.

Impfstoffe können direkt an Ärzte, Gesundheitsämter und Krankenhäuser geliefert werden, wenn die Landesgesundheitsbehörde die unentgeltliche Durchführung einer Schutzimpfung zur Prophylaxe gegen eine übertragbare lebensbedrohliche Krankheit anordnet. (§ 47Abs.1 Nr. 3 AMG;

§ 20 Abs. 5 des Infektionsschutzgesetzes)

Des Weiteren soll der Gelbfieberimpfstoff direkt an die Impfzentren geliefert werden. Diese AMG-Vorschrift entspricht der WHO- Leitlinie, welche kurze Transportwege für diesen Impfstoff obligatorisch macht. Dies soll die Qualität des Impfstoffes sichern, weil Gelbfieberimpfstoff sehr temperaturempfindlich ist. Der Weg über die Apotheke könnte die Kühlkette gefährden. (5, § 47Abs.1 Nr. 3a AMG)

Im Falle einer Epidemie, können das BGM, sowie unter bestimmten Umständen auch die Landesregierungen oder die obersten Landesgesundheitsbehörden gemäß § 20 Abs.6,7 des Infektionsschutzgesetzes die gefährdete Bevölkerung dazu verpflichten, an einer Impfung oder an einer anderen Schutzmaßnahme teilzunehmen. Zu diesem Zweck

dürfen Impfstoffe unter der Umgehung der Apothekenpflicht direkt an Krankenhäuser sowie Gesundheitsämter geliefert werden. (67,68, § 47 Abs.1 Nr. 3b AMG)

Schließlich dient die Vorschrift des § 47 Abs.1 Nr. 3c AMG der Implementierung des Nationalen Influenza Pandemieplans. Damit ist die gesetzliche Grundlage dafür geschaffen worden, dass die nach dem Maßnahmenplan zuständigen Dienststellen auch Impfstoffe für den Fall der Ausbreitung einer Influenza Pandemie einlagern können. (68)

## **12. Schlusswort**

Das Arzneimittelgesetz enthält eine Vielfalt an Sonderregelungen, die für Impfstoffe gelten. Viele dieser Regelungen finden ihre Begründung in der Tatsache, dass Vakzine biologische Arzneimittel sind, aber auch in gesundheitspolitischen Überlegungen.

So gelten für Impfstoffe besondere Vorschriften für die Kennzeichnung, im Herstellungsbereich, bei der Chargenfreigabe, bei der Festlegung der Vertriebswege sowie in der Überwachung.

Auch das Zulassungsverfahren in Deutschland für die sich in der PEI- Zuständigkeit befindlichen Arzneimittel weicht von dem Verfahren für die übrigen Arzneimittel ab. Das hängt mit den beim PEI vorhandenen Kompetenzen bei der Bewertung dieser Arzneimittel zusammen, sowie mit den im AMG gesetzlich verankerten erweiterten Befugnissen bei der Prüfung von Angaben im Zulassungsdossier vor der Erteilung der Zulassung durch das PEI.

Die durch den deutschen Gesetzgeber in § 25 Abs.8 AMG festgelegten erweiterten Möglichkeiten der Überprüfung der Angaben des Antragstellers vor der Zulassung unterscheiden sich nicht nur von denen für die übrigen Arzneimittel, sondern weichen auch von den Bewertungsmöglichkeiten durch die Behörde im zentralisierten Zulassungsverfahren ab. (40)

Bei den europäischen Zulassungsverfahren stellt eher die Festlegung eines Anwendungsgebietes für die Impfstoffe eine besondere Herausforderung dar. Für den Ausgang der wissenschaftlichen Bewertung der Impfstoffe spielen die gesundheitspolitischen Strukturen und Empfehlungen der einzelnen EU-Länder eine so bedeutende Rolle wie bei sonst keiner anderen Arzneimittelgruppe.

Innerhalb eines PEI-Fachgebietes werden die Zuständigkeiten meistens produktbezogen aufgeteilt. Ein Assessor begleitet einen bestimmten Impfstoff über dessen gesamte Lebensdauer. Das schließt die Bearbeitung des Zulassungsantrages, der Änderungsanzeigen, Durchführung der staatlichen Chargenfreigabe, Beteiligung an den Inspektionen, sowie die Bearbeitung und Verwaltung von Vorlagen gemäß § 40 AMG ein.

Da die Zulassung eines Impfstoffes nicht erst mit der Einreichung eines Zulassungsdossiers beginnt, sondern auch schon mit der Anmeldung der ersten klinischen Studie, sowie mit den ersten Absprachen zwischen dem PU und der Behörde z.B. über die geeigneten Prüfmethoden, beschäftigt sich der Assessor schon in dieser Phase mit dem Produkt. Durch die frühe Auseinandersetzung wird es erst möglich, dass die kurzen Bearbeitungszeiten der Zulassungsanträge im Zulassungsverfahren eingehalten werden können.

Es muss auch klar sein, dass unabhängig davon, ob das PEI die (Co-) Rapporteurschaft übernimmt, RMS oder CMS ist, es sich immer als ein wichtiger Partner und Experte an allen Verfahren beteiligt.

Gewöhnlicherweise ist der DRM (oder auch als Fachreferent Arzneimittelzulassung bezeichnet) eine zentrale Schnittstelle für den Informationsfluss zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen und dem PEI.

Sinnvoll ist eine Organisationsstruktur, die dem Gefüge der Behörde angepasst ist, um dem PEI mit dem Wissen über das Produkt auf gleicher Augenhöhe begegnen zu können. So ist die Vereinigung der regulatorischen Kompetenz für die Chargenfreigabe, Zulassung und klinische Prüfung für einen bestimmten Impfstoff in einer Person sinnvoll.

Die biologische Natur, gesundheitspolitische Aspekte und die „Artenvielfalt“ der Impfstoffe haben einen „Dschungel“ aus Paragraphen und Vorschriften geschaffen. Sich in dieser Materie zurechtzufinden erfordert ein umfassendes Spezialwissen.

Die hier vorliegende Arbeit kann nur einen Teil dieses Spezialwissens abdecken und dient als Kompass, um sich im Labyrinth der speziellen Vorgaben aus dem AMG sowie mit deren Verknüpfung zu den europäischen Vorschriften für Impfstoffe zurechtzufinden.

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.



Rechtsgrundlagen	Vorschriften
§4 Abs.4 Sonstige Begriffsbestimmungen	„ <b>Impfstoffe</b> sind Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs.1 , die Antigene enthalten und die dazu bestimmt sind, bei Mensch und Tier zur Erzeugung von spezifischen Abwehr- und Schutzstoffen angewendet zu werden, ...“
§10 Abs.3 Kennzeichnung der Fertigarzneimittel	„ Bei Sera ist auch die Art des Lebewesens, aus dem sie gewonnen sind, bei Virusimpfstoffen das Wirtssystem, das zur Virusvermehrung gedient hat, anzugeben..“
§ 11 Abs.3a Packungsbeilage	„Bei Sera gilt Absatz 1 entsprechend mit der Maßgabe, dass auch die Art des Lebewesens, aus dem sie gewonnen sind, bei Virusimpfstoffen das Wirtssystem, das zur Virusvermehrung gedient hat, und bei Arzneimittel aus humanem Blutplasma zur Fraktionierung das Herkunftsland des Blutplasmas anzugeben ist...“
§11a Abs. 1a Fachinformation	„Bei Sera ist auch die Art des Lebewesens, aus dem sie gewonnen sind, bei Virusimpfstoffen das Wirtssystem, das zur Virusvermehrung gedient hat, und bei Arzneimitteln aus humanen Blutplasma zur Fraktionierung das Herkunftsland des Blutplasmas anzugeben...“
§ 13 Abs.2 Satz 2 Herstellungserlaubnis	„(2)Einer Erlaubnis nach Absatz 1 bedarf nicht... ...Die Ausnahmen nach Satz 1 gelten nicht für die Herstellung von Blutzubereitungen, Sera, Impfstoffen, Allergenen, Testsera, Testantigenen und radioaktiven Arzneimitteln...“
§ 13 Abs.4 Herstellungserlaubnis	„Die Entscheidung über die Erteilung der Erlaubnis trifft die zuständige Behörde des Landes, in dem die Betriebsstätte liegt oder liegen soll. Bei Blutzubereitungen, Sera, Impfstoffen, Allergenen, Gentransfer-Arzneimitteln, somatischen Zelltherapeutika, xenogenen Zelltherapeutika, gentechnisch hergestellten Arzneimitteln sowie Wirkstoffen und anderen zur Arzneimittelherstellung bestimmten Stoffen, die

	menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden, ergeht die Entscheidung über die Erlaubnis im Benehmen mit der zuständigen Bundesoberbehörde...”
§ 15 Abs.3 Sachkenntnis	„Für die Herstellung und Prüfung von Blutzubereitungen, Sera, Impfstoffen, Allergenen, Testsera und Testantigenen findet Absatz 2 keine Anwendung. An Stelle der praktischen Tätigkeit nach Absatz 1 muss eine mindestens dreijährige Tätigkeit auf dem Gebiet der medizinischen Serologie oder medizinischen Mikrobiologie nachgewiesen werden..“
§21 Abs.2 Nr.1a Zulassungspflicht	„(2) Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die 1a. Arzneimittel sind, bei deren Herstellung Stoffe menschlicher Herkunft eingesetzt werden und die zur autologen oder gerichteten, für eine bestimmte Person vorgesehenen Anwendung bestimmt sind oder auf Grund einer Rezeptur für einzelne Personen hergestellt werden, es sei denn, es handelt sich um Arzneimittel im Sinne von <u>§ 4 Abs. 4, 9 oder 20</u> , mit Ausnahme der Aufbereitung oder der Vermehrung von autologen Körperzellen im Rahmen der Gewebezüchtung zur Geweberegeneration,...“
§21 Abs.2 Nr. 1c Zulassungspflicht	„(2) )Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die... 1c. zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, antivirale oder antibakterielle Wirksamkeit haben und zur Behandlung einer bedrohlichen übertragbaren Krankheit, deren Ausbreitung eine sofortige und das übliche Maß erheblich überschreitende Bereitstellung von spezifischen Arzneimitteln erforderlich macht, aus Wirkstoffen hergestellt werden, die von den Gesundheitsbehörden des Bundes oder der Länder oder von diesen benannten Stellen für diese Zwecke bevorratet wurden, soweit ihre Herstellung in einer Apotheke zur Abgabe im Rahmen der bestehenden Apothekenbetriebserlaubnis oder zur Abgabe an andere Apotheken erfolgt...“
§ 25 Abs. 8 Entscheidung über die Zulassung	„Bei Sera, Impfstoffen, Blutzubereitungen, Allergenen, Gentransfer-Arzneimitteln, somatischen Zelltherapeutika und xenogenen Zelltherapeutika erteilt die zuständige Bundesoberbehörde die Zulassung entweder auf Grund der Prüfung der eingereichten Unterlagen oder auf Grund eigener Untersuchungen oder auf Grund der Beobachtung

	<p>der Prüfungen des Herstellers. Dabei können Beauftragte der zuständigen Bundesoberbehörde im Benehmen mit der zuständigen Behörde Betriebs- und Geschäftsräume zu den üblichen Geschäftszeiten betreten und in diesen sowie in den dem Betrieb dienenden Beförderungsmitteln Besichtigungen vornehmen. Auf Verlangen der zuständigen Bundesoberbehörde hat der Antragsteller das Herstellungsverfahren mitzuteilen. Bei diesen Arzneimitteln finden die Absätze 6, 7 und 7a keine Anwendung...“</p>
<p>§ 29 Abs. 2a Nr. 4</p>	<p>„(2a) Eine Änderung... 4. des Herstellungs- oder Prüfverfahrens oder die Angabe einer längeren Haltbarkeitsdauer bei Sera, Impfstoffen, Blutzubereitungen, Allergenen, Testsera und Testantigenen sowie eine Änderung gentechnologischer Herstellungsverfahren,... darf erst vollzogen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde zugestimmt hat. Satz 1 Nr. 1 gilt auch für eine Erweiterung der Zieltierarten bei Arzneimitteln, die nicht zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen. Die Zustimmung gilt als erteilt, wenn der Änderung nicht innerhalb einer Frist von drei Monaten widersprochen worden ist...“</p>
<p>§ 32 Staatliche Chargenprüfung</p>	<p>„(1) Die Charge eines Serums, eines Impfstoffes oder eines Allergens darf unbeschadet der Zulassung nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie von der zuständigen Bundesoberbehörde freigegeben ist. Die Charge ist freizugeben, wenn eine Prüfung (staatliche Chargenprüfung) ergeben hat, dass die Charge nach Herstellungs- und Kontrollmethoden, die dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, hergestellt und geprüft worden ist und dass sie die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aufweist. Die Charge ist auch dann freizugeben, soweit die zuständige Behörde eines anderen Mitgliedstaates der Europäischen Union nach einer experimentellen Untersuchung festgestellt hat, dass die in Satz 2 genannten Voraussetzungen vorliegen. (1a) Die zuständige Bundesoberbehörde hat eine Entscheidung nach Absatz 1 innerhalb einer Frist von zwei Monaten nach Eingang der zu prüfenden Chargenprobe zu treffen. § 27 Abs. 2 findet entsprechende Anwendung. (2) Das Bundesministerium erlässt nach Anhörung von Sachverständigen aus der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis allgemeine Verwaltungsvorschriften über die von der Bundesoberbehörde an die Herstellungs- und</p>

	<p>Kontrollmethoden nach Absatz 1 zu stellenden Anforderungen und macht diese als Arzneimittelprüfrichtlinien im Bundesanzeiger bekannt. Die Vorschriften müssen dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen und sind laufend an diesen anzupassen.</p> <p>(3) Auf die Durchführung der staatlichen Chargenprüfung finden § 25 Abs. 8 und § 22 Abs. 7 Satz 2 entsprechende Anwendung.</p> <p>(4) Der Freigabe nach Absatz 1 Satz 1 bedarf es nicht, soweit die dort bezeichneten Arzneimittel durch Rechtsverordnung nach § 35 Abs. 1 Nr. 4 oder von der zuständigen Bundesoberbehörde freigestellt sind; die zuständige Bundesoberbehörde soll freistellen, wenn die Herstellungs- und Kontrollmethoden des Herstellers einen Entwicklungsstand erreicht haben, bei dem die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gewährleistet sind.</p> <p>(5) Die Freigabe nach Absatz 1 oder die Freistellung durch die zuständige Bundesoberbehörde nach Absatz 4 ist zurückzunehmen, wenn eine ihrer Voraussetzungen nicht vorgelegen hat; sie ist zu widerrufen, wenn eine der Voraussetzungen nachträglich weggefallen ist...“</p>
<p>§ 33 Abs.3 Satz 2 Kosten</p>	<p>„Die Höhe der Gebühren für die Entscheidungen über die Zulassung, über die Freigabe von Chargen sowie für andere Amtshandlungen bestimmt sich jeweils nach dem Personal- und Sachaufwand, zu dem insbesondere der Aufwand für das Zulassungsverfahren, bei Sera, Impfstoffen und Allergenen auch der Aufwand für die Prüfungen und für die Entwicklung geeigneter Prüfungsverfahren gehört. Die Höhe der Gebühren für die Entscheidung über die Freigabe einer Charge bestimmt sich nach dem durchschnittlichen Personal- und Sachaufwand, wobei der Aufwand für vorangegangene Prüfungen unberücksichtigt bleibt; daneben ist die Bedeutung, der wirtschaftliche Wert oder der sonstige Nutzen der Freigabe für den Gebührenschuldner angemessen zu berücksichtigen...“</p>
<p>§ 34 Abs.1 Nr.8 Information der Öffentlichkeit</p>	<p>„(1) Die zuständige Bundesoberbehörde hat im Bundesanzeiger bekanntzumachen: ... 8. die Rücknahme oder den Widerruf der Freigabe einer Charge nach § 32 Abs. 5,...“</p>

<p>§ 35 Abs. 1Nr.4 Ermächtigung zur Zulassung und Freistellung</p>	<p>„(1) Das Bundesministerium wird ermächtigt, durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates... 4. bestimmte Arzneimittel von der staatlichen Chargenprüfung freizustellen, wenn das Herstellungsverfahren und das Prüfungsverfahren des Herstellers einen Entwicklungsstand erreicht haben, bei dem die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gewährleistet sind....“</p>
<p>§47 Abs.1 Nr. 3, 3a, 3b, 3c Vertriebsweg</p>	<p>„(1) Pharmazeutische Unternehmer und Großhändler dürfen Arzneimittel, deren Abgabe den Apotheken vorbehalten ist, außer an Apotheken nur abgeben an.... 3. Krankenhäuser, Gesundheitsämter und Ärzte, soweit es sich um Impfstoffe handelt, die dazu bestimmt sind, bei einer unentgeltlichen auf Grund des <u>§ 20 Abs. 5, 6 oder 7 des Infektionsschutzgesetzes</u> vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045) durchgeführten Schutzimpfung angewendet zu werden oder soweit eine Abgabe von Impfstoffen zur Abwendung einer Seuchen- oder Lebensgefahr erforderlich ist,</p> <p>3a. anerkannte Impfbzentren, soweit es sich um Gelbfieberimpfstoff handelt,</p> <p>3b. Krankenhäuser und Gesundheitsämter, soweit es sich um Arzneimittel mit antibakterieller oder antiviraler Wirkung handelt, die dazu bestimmt sind, auf Grund des § 20 Abs. 5, 6 oder 7 des Infektionsschutzgesetzes zur spezifischen Prophylaxe gegen übertragbare Krankheiten angewendet zu werden,</p> <p>3c. Gesundheitsbehörden des Bundes oder der Länder oder von diesen im Einzelfall benannte Stellen, soweit es sich um Arzneimittel handelt, die für den Fall einer bedrohlichen übertragbaren Krankheit, deren Ausbreitung eine sofortige und das übliche Maß erheblich überschreitende Bereitstellung von spezifischen Arzneimitteln erforderlich macht, bevorratet werden,..“</p>

<p>§ 64 Abs.2 Durchführung der Überwachung</p>	<p>“Die mit der Überwachung beauftragten Personen müssen diese Tätigkeit hauptberuflich ausüben. Die zuständige Behörde kann Sachverständige beiziehen. Sie soll Angehörige der zuständigen Bundesoberbehörde als Sachverständige beteiligen, soweit es sich um Blutzubereitungen, radioaktive Arzneimittel, gentechnisch hergestellte Arzneimittel, Sera, Impfstoffe, Allergene, Gentransfer-Arzneimittel, somatische Zelltherapeutika, xenogene Zelltherapeutika oder um Wirkstoffe oder andere Stoffe, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden, handelt...”</p>
<p>§ 72 Abs.1 Einfuhrerlaubnis</p>	<p>„ Wer Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1, Testsera oder Testantigene oder Wirkstoffe, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind und nicht für die Herstellung von nach einer im Homöopathischen Teil des Arzneibuches beschriebenen Verfahrenstechnik herzustellenden Arzneimitteln bestimmt sind, oder Wirkstoffe, die auf gentechnischem Wege hergestellt werden, sowie andere zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe menschlicher Herkunft gewerbs- oder berufsmäßig zum Zwecke der Abgabe an andere oder zur Weiterverarbeitung aus Ländern, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten des Abkommens- über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, in den Geltungsbereich dieses Gesetzes verbringen will, bedarf einer Erlaubnis der zuständigen Behörde. § 13 Abs. 1 Satz 2 und Abs. 4 und die §§ 14 bis 20a sind entsprechend anzuwenden...“</p>
<p>§ 77 Abs.2 Zuständige Bundesoberbehörde</p>	<p>„Das Paul-Ehrlich-Institut ist zuständig für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Knochenmarkzubereitungen, Gewebezubereitungen, Allergene, Testsera, Testantigene, Gentransfer-Arzneimittel, somatische Zelltherapeutika, xenogene Zelltherapeutika und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile...“</p>

## Literaturliste:

1. J. Kraus Schutzimpfungen – in Kovar, Karl- Artur Pharmazeutische Praxis: ein Leitfaden für den 3. Prüfungsabschnitt nach der Approbationsordnung für Apotheker; 6., völlig neu bearb. Auflage- Stuttgart: wiss. Verl.-Ges, 2001 · 139-152
2. Heininger, Ulrich Impfratgeber -Impfempfehlungen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene.  
3. Auflage- Bremen · UNI-MED, 2004
3. H.D. Brede Das Paul- Ehrlich- Institut- Entstehung, Entwicklung, Forschung. Tätigkeitsbericht für die Zeit vom 1.1.1981- 31.12.1985 Gustav Fischer Verlag, Stuttgart. New York ·1988: 96- 105
4. Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch, 8. Auflage neu bearbeitet und erweitert von Artur Bunger und Helmut Wachter, Walter de Gruyter. Berlin. New York 1998
5. Kloesel ,A., W. Cyran (Begründer), fortgeführt von K. Feiden und H.J.Pabel: Arzneimittelrecht mit amtlichen Begründungen, weiteren Materialien und einschlägigen Rechtsvorschriften sowie Sammlung gerichtlicher Entscheidungen. Kommentar. 3., völlig neu bearbeitete Aufl. einschließl. 64. Erg- Lfg. Stand 1. Januar 1998. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 1998.
6. Impfstoffe für Menschen (5.0/0153) Ph.Eur. 5. Ausgabe, Grundwerk 2005
7. B. Wiegmann Besondere arzneimittelrechtliche Regelungen für biologische Arzneimittel zur Anwendung am Menschen, DGRA- Vortrag vom 2.12.2005
8. P. Volkers, S.Poley-Ochmann, M.Nübling Regulatorische Aspekte klinischer Prüfungen unter besonderer Berücksichtigung biologischer Arzneimittel, Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2005. 48· 408-414
9. Rossignol, Nicalas „Current and future legislation for biological medicinal products“ Vortrag in Langen am 22.02.2005
10. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S.67)
11. Bekanntmachung von ergänzenden Leitlinien zum Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für pharmazeutische Produkte der Pharmazeutischen Inspektion- Convention- PIC- vom 28. Oktober 1992 (Banz. S.8953) Anlage 1- Ergänzende Leitlinien für die Herstellung von biologischen pharmazeutischen Produkten zur Anwendung beim Menschen
12. Schubert, Gernot Aufgaben des Paul- Ehrlich- Instituts. Tätigkeitsbericht für die Zeit vom 1.1.1981- 31.12.1985 Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York · 1988: 106-114
13. V. Klippert, U. Röper, R.J. Riedl – Seifert Impfen und Recht W. Zuckschwerdt Verlag München · 2003
14. Wedekind, Heinz Peter Kleine Geschichte des Paul- Ehrlich- Instituts
15. Blasius, Helga 25 Jahre Arzneimittelgesetz, Die Grundlage unserer Arzneimittelsicherheit DAZ 03/41
16. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 16. Mai 1961 (Bundesgesetzbl. I S.533)

17. Verordnung über Sera und Impfstoffe nach den §§ 19b und 19d des Arzneimittelgesetzes vom 14. November 1972 (Bundesgesetzbl. I S. 2088)

18. Bekanntmachung der Richtlinie über Allgemeine Anforderungen an die Herstellung und Prüfung von Sera, Impfstoffen und Testantigenen vom 28. Oktober 1975 ( Bundesanzeiger vom 5. Nov 1975, Jahrgang 27 Nr.206)

19. Paul- Ehrlich- Institut; Jahresbericht 2001- 2002, abrufbar unter [www.pei.de](http://www.pei.de)

20. Gesetz über die Errichtung eines Bundesamtes für Sera und Impfstoffe vom 7. Juli 1972 (Bundesgesetzblatt, 1972 I, S.1163)

21. <http://intranet/pei...>, Zugriff am 22 Januar 2007

22. Schleuten, Cornelia; Schröder, Christa „Europäische Verfahren“(L5) Internes Seminar im Paul- Ehrlich- Institut am 02.12.2004

23. [http://www.pei.de/cln\\_048/nn\\_154718/DE/infos/pu/03-zul-hum/09-inspektionen/inspektionen-node.html?\\_nnn=true](http://www.pei.de/cln_048/nn_154718/DE/infos/pu/03-zul-hum/09-inspektionen/inspektionen-node.html?_nnn=true)

24. H. Krafft, K. Cichutec Genehmigung der klinischen Prüfung immunologischer Arzneimittel am Paul- Ehrlich- Institut. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz 2005. 48· 168 – 172

25. Feiden, Karl Arzneimittelprüfrichtlinien; Sammlung nationaler und internationaler Richtlinien. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2006

26. Amtsaufgaben des Paul- Ehrlich- Instituts, Stand September 2005, abrufbar unter [www.pei.de](http://www.pei.de)

27. Notice to Applicants, Volume 2A, Procedures for marketing authorization, Chapter 4, Centralised Procedure (April 2006) ENTR/F2/BL D(2006)

28. Mitteilung 98/C 229/03 der Kommission vom 22. Juli 1998 (ABl. Nr. C 229 vom 22.7.1998, S.4), geändert durch die Berichtigung vom 4.2.1999 (Abl. Nr. C 29 vom 4.2.1999, S.24) (1999/C 29/10)

29. RAPS Regulatory Affairs Professionals Society ,Why have regulations become necessary? 2004 Fundamentals of EU Regulatory Affairs, 1-10

30. Richtlinie 89/342/EWR des Rates vom 3. Mai 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereiches der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWR und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für aus Impfstoffen, Toxinen oder Seren und Allergenen bestehende immunologische Arzneimittel (Amtsblatt Nr. L 142 vom 25/05/1989 S.0014-0015)

31. Richtlinie 91/507/EWG der Kommission vom 19. Juli 1991 zur Änderung des Anhangs der Richtlinie des Rates 75/318/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch- pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimittel ( Amtsblatt Nr. L 270 vom 26/09/1991 S. 0032-0052)

32. Richtlinie 75/318/EWG (ABl. Nr. L 147 vom 9.6.1975, S.1)

33. Wagner, Susanne A Europäisches Zulassungssystem für Arzneimittel und Parallelhandel unter besonderer Berücksichtigung des deutschen Arzneimittelrechts. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 2000
34. Rehmann, Wolfgang A Arzneimittelgesetz (AMG) mit Erläuterungen, München 1999
35. Vierzehntes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 29. August 2005 (BGBl. I S. 2570)
36. Kabinettsentwurf eines 14. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes  
[http://www.gesundheitspolitik.net/06\\_recht/gesetze/grundlagengesetze/amg/AMG-Novelle-Kabinettsentw-050413.pdf](http://www.gesundheitspolitik.net/06_recht/gesetze/grundlagengesetze/amg/AMG-Novelle-Kabinettsentw-050413.pdf)
37. Zweite Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien vom 11. Oktober 2004 (Banz. Nr. 197 vom 16.10.2004)
38. Paul- Ehrlich- Institut, Standardanweisung L-S-016-09, Peer Review Group, Stand 07.04.2006
39. Paul- Ehrlich- Institut, Standardanweisung L-V –023-05, Nationales Zulassungsverfahren von Arzneimitteln im PEI nach Arzneimittelgesetz (AMG), Stand: 29.09.2006
40. M. Schwang Die Zulassung von Impfstoffen. Regelungen und Prozesse auf europäischer Ebene. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2002 · 45:338 – 343
41. Leitlinie zur Definition einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit im Sinne von Artikel 29 Absätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG – März 2006 (2006/C 133/05)
42. Notice to Applicants, Volume 2A, Procedures for marketing authorisation, Chapter 2, Mutual Recognition, November 2005 ENTR/F2/BL D (2005)
43. Paul- Ehrlich- Institut, Standardanweisung L-V –024-01, Gegenseitiges Anerkennungsverfahren, wenn das PEI reference member State ist (Humanbereich) Stand: 15.12.2005
44. M. Pfeleiderer Kriterien für die Zulassung von Impfstoffen: Festlegung des Anwendungsbereiches Alte und neue Impfstoffe in Deutschland. Grundlagen für künftige Entscheidungen „Waldhausen II“ Berichtsband vom Symposium im Waldhotel Gietz, Geisenheim im Rheingau 18.-20. Oktober 2001 Infomed Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Berlin 2002
45. Heikki Peltola Impfsysteme in Europa- warum funktionieren einige, andere nicht? „Waldhausen III“ Alte und neue Impfstoffe in Deutschland. Grundlagen für künftige Entscheidungen. Impfdizite in Deutschland- was ist zu tun? Berichtsband vom 3. Symposium Schloss Waldhausen, 16.-17. Mai 2003 Infomed Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Berlin 2003
46. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human – und Tierarzneimitteln und zur Errichtung eines Europäischen Arzneimittel- Agentur (ABl. L 136 vom 30.04.2004, S.1)
47. Paul- Ehrlich- Institut, Standardanweisung L-V-016-04, Dokumentenfluss im PEI bei europäischen zentralen Zulassungsverfahren, wenn das CXMP- Mitglied des PEI Rapporteur ist, Stand: 08.09.2005

48. Paul- Ehrlich- Institut, Standardanweisung L-V –017-01, Dokumentenfluss im PEI bei europäischen zentralen Zulassungsverfahren, wenn das CXMP- Mitglied des PEI Co-Rapporteur ist, Stand: 08.09.2005
49. Control authority batch release of vaccine and blood products 2006; EC Administrative Procedure For Official Control Authority Batch Release  
(PA/PH/OMCL(2006) 126,DEF)
50. Catherine Milne, Karl Heinz Buchheit and Jean Marc Spieser The EU/EEA Network for Official Control Authority Batch Release of Biologicals for Human Use, Regulatory Affairs Journal Ltd 2002; 477- 483
51. Mutual recognition agreements between the EU and the respective Parties Australia, Canada, New Zealand and Switzerland; Guide to the MRAs in operation  
(EMEA/MRA/22/03 Final)
52. Quality Assurance Document; Scope of Accreditation (PA/PH/OMCL (05) 48, DEF)
53. [http://www.pei.de/cln\\_049/nn\\_160580/DE/infos/pu/04-cp-hum/01-exp/04-impf/cp-impf-node.html?\\_nn=true](http://www.pei.de/cln_049/nn_160580/DE/infos/pu/04-cp-hum/01-exp/04-impf/cp-impf-node.html?_nn=true)
54. Die Geschichte der AMI- Nord GmbH <http://www.ami-arzneimitteluntersuchungsinstitut.de/Kooperationen.htm>
55. Paul- Ehrlich-Institut Verfahrensanweisung L-V-021-01 Rechtlicher Schritte bei Rücknahme oder Widerruf der Chargenfreigabe, Stand vom 22.07.04
56. Robert Francke, Corinna Grünh, Sonja Mühlenbruch Länderaufgaben bei der Arzneimittelüberwachung, Zentrale Koordinierung der Länder und Akkreditierung von Arzneimitteluntersuchungsstellen, Asgard- Verlag, Sankt Augustin, 1997
57. Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV) Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit vom 29. März 2006 (Banz. Nr.63 vom 30. März 2006, S.2287)
58. Paul- Ehrlich- Institut, Standardanweisung L-S-037-02, Informationen der für die Überwachung des Arzneimittelverkehrs zuständigen Landesbehörden hinsichtlich Zulassungsunterlagen, Stand: 29.09.2006
59. IDRAC Product Information (Germany) Package insert/Package leaflet/ Patient information; Last Review: Dec- 2005 page 5
60. „ Guideline on pharmaceutical aspects of the product information for human vaccines“ EMEA/CPMP/BWP/2758/02
61. „, Note for guidance on the clinical evaluation of vaccines“ CHMP/VWP/164653/2005
62. Core SPC for pandemic influenza vaccines (EMEA/CHMP/VEG/193031/2004)
63. CMD, Revision of the core SPC for trivalent influenza vaccines, Revision 2, December 2006  
[http://www.hma.eu/uploads/media/prop\\_harm\\_spc\\_01.pdf](http://www.hma.eu/uploads/media/prop_harm_spc_01.pdf)

64. Seitz, R. Clinical Trials Guidelines: Vaccines, Immunoglobulins, Plasma-Derived Factors, Recombinant Factors, DGRA Vortrag vom 09.06.2005

65. Blasius, Helga Die Packungsbeilage, eine kritische Bestandsaufnahme, DAZ 05/20

66. Kostenverordnung für Amtshandlungen des Paul-Ehrlich-Instituts nach dem Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 04.10.2002 (BGBl. I, S. 4017), zuletzt geändert durch die Zweite Verordnung zur Änderung der Kostenverordnung für Amtshandlungen des Paul-Ehrlich-Instituts nach dem Arzneimittelgesetz vom 20.07.2005 (BGBl. I, S. 2175)

67. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (BGBi I 2000, 1045)

68. Deutscher Bundestag, Drucksache 15/5728

[http://www.bundestag.de/ausschuesse/archiv15/a13/a13a\\_aBe\\_B/BE\\_15\\_5728.pdf](http://www.bundestag.de/ausschuesse/archiv15/a13/a13a_aBe_B/BE_15_5728.pdf)

69. <http://www.emea.eu.int/hums/human/qrd/qrdtemplate.htm>

70. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/avaglim/H-675-PI-de.pdf>

71. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/rotarix/H-639-PI-de.pdf>

72. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar/H-323-PI-de.pdf>

73. Control authority batch release of vaccine and blood products 2006; Procedure For Official Control Authority Batch Release of Centrally Authorised Immunological Medicinal Products For Human Use And Medicinal Products Derived From Human Blood and Plasma ( PA/PH/OMCL/(2004) 143, DE

ANHANG 1:

## **AMTSAUFGABEN DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS**

Die Aufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts ergeben sich grundlegend aus Art. 1 Abs. 2 des Gesetzes über die Errichtung eines Bundesamtes für Sera und Impfstoffe (PEI-G) vom 7. Juli 1972 (BGBl. I S. 1163). Ergänzt und modifiziert wird die dortige Zusammenstellung im wesentlichen durch die Regelungen des Arzneimittelgesetzes (AMG), des Transfusionsgesetzes (TFG), des Medizinproduktegesetzes (MPG) und des Tierseuchengesetzes (TierSG) sowie der Tierimpfstoffverordnung (TierimpfstoffVO). Daneben ist die Bearbeitung von Zulassungsverfahren für die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln zu nennen.

### Übersicht

- A. Aufgaben im Zusammenhang mit der Zulassung von Humanarzneimitteln
- B. Aufgaben im Zusammenhang mit der staatlichen Chargenprüfung von Humanarzneimitteln
- C. Aufgaben im Zusammenhang mit Pharmakovigilanz bzgl. Humanarzneimitteln
- D. Maßnahmen der Risikovorsorge und Gefahrenabwehr bzgl. Humanarzneimitteln
- E. Aufgaben im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung von Humanarzneimitteln
- F. Zusammenarbeit mit anderen Behörden
- G. weitere Aufgaben im Zusammenhang mit Transfusionsarzneimitteln
- H. Aufgaben im Zusammenhang mit In-vitro-Diagnostika
- I. Aufgaben im Zusammenhang mit Mitteln zur Anwendung bei Tieren
- J. sonstige Aufgaben

<u>lfd. Nr.</u>	<b>Aufgaben</b>	<u>Rechtsgrundlagen</u>	<u>Bemerkungen</u>
<b>A. Aufgaben im Zusammenhang mit der Zulassung von Humanarzneimitteln</b>			
1.	Entscheidung über die Zulassung von <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sera,</li> <li>– Impfstoffen,</li> <li>– Blutzubereitungen,</li> <li>– Allergenen,</li> <li>– Gentransfer-Arzneimitteln,</li> <li>– somatischen Zelltherapeutika,</li> <li>– xenogenen Zelltherapeutika,</li> <li>– Knochenmarkzubereitungen</li> <li>– Gewebezubereitungen</li> <li>– BCG-Bakterien enthaltenden Arzneimitteln, die zur unspezifischen Stimulierung des Immunsystems bestimmt sind und</li> <li>– Arzneimitteln, die gentechnologisch hergestellte Blutgerinnungsfaktoren enthalten</li> </ul> im sog. rein nationalen Verfahren, auch wenn sie zur Verminderung der Keimzahl oder zur Inaktivierung von Blutbestandteilen mit ionisierenden Strahlen behandelt worden sind	§§ 77 Abs. 2, 21ff AMG, bzgl. Sera und Impfstoffen auch i.V.m. Art. 1 Abs. 2 Ziff. 1 PEI-G  § 2 der Verordnung zur Änderung der Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts vom 25. September 1996 (BGBl. I, S.1487), §§ 21ff AMG w.o. i.V.m. § 2 Abs. 2 Nr. 1 AMRadV	Soweit die Zulassung nach der VO (EG) Nr. 726/2004 (im sog. zentralen Verfahren) zu erteilen ist, besteht keine Zuständigkeit des PEI.
2.	Entscheidung über die Zulassung der unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimittel auf der Basis von Zulassungen in EG- oder EWR-Mitgliedstaaten (Verfahren der gegenseitigen Anerkennung [MR-Verfahren])	§ 25 b AMG	

<u>lfd. Nr.</u>	<b>Aufgaben</b>	<u>Rechtsgrundlagen</u>	<u>Bemerkungen</u>
3.	Erstellung und Aktualisierung von Beurteilungsberichten für unter lfd. Nr. 1 genannte, zugelassene oder zur Zulassung beantragte Arzneimittel	§ 25 Abs. 5a AMG	
4.	Überprüfung zulassungsbezogener Angaben und Unterlagen in Betrieben und Einrichtungen, die die unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimittel entwickeln, herstellen, prüfen oder klinisch prüfen, auch im Zusammenhang mit einer Zulassung nach der VO (EG) Nr. 726/2004	§ 25 Absätze 5, 8 AMG	Zu diesem Zweck kann das PEI im Benehmen mit der zuständigen Landesbehörde Betriebs- und Geschäftsräume betreten, Unterlagen einsehen sowie Auskünfte verlangen.
5.	Bearbeitung von Änderungsanzeigen bzgl. der unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimittel, – soweit sie im rein nationalen zugelassen sind – soweit sie im MR-Verfahren zugelassen sind	§ 29 AMG VO (EG) Nr. 1084/2003	
6.	Gegebenenfalls Verlängerung der Zulassung für die unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimittel und Anordnung des Erfordernisses der weiteren Verlängerung	§ 31 Abs. 3 i.V.m. Abs. 1a AMG	
7.	Verbindung der Zulassung der unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimittel mit Auflagen	§ 28 AMG	Die Anordnung von Auflagen ist auch nach Erteilung der Zulassung noch möglich. (siehe auch lfd. Nr. 22)
8.	Erstellung von Beurteilungsberichten (Rapportagen) bzw. Mitberichterstattung (Co-Rapportage) im Rahmen von Zulassungsverfahren nach der VO (EG) Nr. 726/2004 (zentrales Verfahren) bzgl. der unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimittel	Art 62 Abs. 1 Unterabs. 1 VO (EG) Nr. 726/2004	
9.	Durchführung labortechnischer Untersuchungen im Rahmen von zentralen Zulassungsverfahren bzgl. der unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimittel	Art. 7 Buchst. b), 29 Buchst. c) VO (EG) Nr. 726/2004	
10.	Durchführung von Inspektionen im Rahmen von zentralen Zulassungsverfahren bzgl. der unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimittel	Art. 8 Abs. 2 VO (EG) Nr. 726/2004	

<u>lfd. Nr.</u>	<u>Aufgaben</u>	<u>Rechtsgrundlagen</u>	<u>Bemerkungen</u>
10a.	Entscheidung über die Zulassungspflicht von unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimitteln	§ 21 Abs. 4 AMG	Die Entscheidung erfolgt auf Antrag einer zuständigen Landesbehörde.
10b.	Beantwortung von Anfragen pharmazeutischer Unternehmer aus anderen EU-/EWR-Mitgliedstaaten zur Zulassungspflicht von unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimitteln	§ 11 Satz 3 AMGvVw	

### **B. Aufgaben im Zusammenhang mit der staatlichen Chargenprüfung von Humanarzneimitteln**

11.	<p>Prüfung und Entscheidung über die Freigabe von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sera,</li> <li>– Impfstoffen,</li> <li>– Allergenen und</li> <li>– Blutzubereitungen, die aus Mischungen von humanem Blutplasma hergestellt werden und Blutbestandteile als arzneilich wirksame Bestandteile enthalten</li> </ul> <p>ggf. nach Durchführung chargenbezogener Inspektionen</p> <p>unabhängig davon, ob sie national oder zentralisiert zugelassen sind</p>	<p>§§ 77 Abs. 2, 32 AMG</p> <p>§ 77 Abs. 2 AMG, Verordnung über die Einführung der staatlichen Chargenprüfung bei Blutzubereitungen v. 15. Juli 1994 (BGBl. I S. 1614), geändert durch Verordnung vom 26.6.95 (BGBl. I S. 854)</p> <p>§ 32 Abs. 3 i.V.m. § 25 Abs. 8 AMG</p>	<p>Im Falle einer bereits erfolgten Freigabe der betreffenden Charge durch einen anderen EU-/EWR-Mitgliedstaat erfolgt die Freigabe durch das PEI unter Anerkennung der entsprechenden Prüfungen.</p> <p>Die Betretung der Geschäfts- und Betriebsräume des pharmazeutischen Unternehmers erfolgt im Benehmen mit der zuständigen Landesbehörde</p>
12.	Entscheidung über die Freistellung der unter lfd. Nr. 11 genannten Arzneimittel von der staatlichen Chargenprüfung	§ 32 Abs. 4 AMG	
13.	Erteilung von Chargenzertifikaten für die unter lfd. Nr. 11 genannten Arzneimittel, soweit sie im MR-Verfahren zugelassen sind	Leitlinie zu Richtlinien 89/342/EWG (Art. 4.3.) und 89/381/EWG (Art. 4.3) des Europarates PA/PH/OMCL(96) 4, DEF	Die Zertifikate (sog. EU-Zertifikate) dienen der Anerkennung der Prüfungen des PEI durch die zuständigen Behörden anderer EU-Mitglieds-/EWR-Vertragsstaaten.

<u>lfd. Nr.</u>	<b>Aufgaben</b>	<u>Rechtsgrundlagen</u>	<u>Bemerkungen</u>
14.	Erteilung von Chargenzertifikaten für die unter lfd. Nr. 11 genannten Arzneimittel im Rahmen des Zertifikatssystems der WHO über die Qualität pharmazeutischer Produkte im internationalen Handel	Bekanntmachung über die Teilnahme der Bundesrepublik Deutschland am Zertifikatssystem der Weltgesundheitsorganisation über die Qualität pharmazeutischer Produkte im Internationalen Handel (BAnz. Nr. 144 v. 07.08.85, S. 9068), ergänzt durch Bekanntmachung vom 25.3.98 (BAnz. Nr. 141 a vom 1.8.98)	

### **C. Aufgaben im Zusammenhang mit Pharmakovigilanz bzgl. Humanarzneimitteln**

15.	Erfassung und Auswertung von Risiken und Koordination ggf. zu ergreifender Maßnahmen bzgl. der unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimittel auch unter Bewertung sog. PSUR's (regelmäßige aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln)	§§ 62, 63 AMG, § 63b AMG, bzgl. schwerwiegender Nebenwirkungen bei Blutprodukten i.S.d. TFG und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Hämostasestörungen auch i.V.m. § 16 Abs. 2 TFG	z.B. Durchführung von Stufenplanverfahren, Beteiligung des PEI am sog. „Rapid Alert System“ (siehe auch lfd. Nr. 46)
16.	Unterrichtung der EMEA über alle relevanten Informationen über vermutete Nebenwirkungen von unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimitteln, die im zentralen Verfahren zugelassen sind	Art. 22 Abs. 2 und Art. 25 VO (EG) 726/2004	Im Falle von schwerwiegenden Nebenwirkungen hat die Unterrichtung unverzüglich, spätestens jedoch 15 Tage nach Kenntniserlangung zu erfolgen.
17.	Erfassung von Meldungen des Verdachts einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung	§ 11 i.V.m. § 6 Abs. 1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz	

<u>lfd. Nr.</u>	<u>Aufgaben</u>	<u>Rechtsgrundlagen</u>	<u>Bemerkungen</u>
18.	Information der Öffentlichkeit über Arzneimittelrisiken und beabsichtigte Maßnahmen bzgl. Der unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimittel	§ 62 Satz 2 AMG	Die Durchführung derartiger Informationen liegt im Ermessen des PEI.
19.	Unterrichtung der Landesbehörden über Verdachtsfälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Blutzubereitungen, Sera aus menschlichem Blut und Plasma zur Fraktionierung	§ 25 TFG	Die Unterrichtung hat unverzüglich zu erfolgen. (siehe auch lfd. Nr. 47)
20.	Pflege der Eudravigilanz-Datenbank	§ 14 Abs. 5 GCP-V	(siehe auch lfd. Nr. 32)

#### **D. Maßnahmen der Risikovorsorge und Gefahrenabwehr bzgl. Humanarzneimitteln**

21.	Rücknahme, Widerruf und Anordnung des befristeten Ruhens der Zulassung bzgl. Der unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimittel	§ 30 AMG	
22.	Anordnung von Auflagen zur Zulassung bzgl. Der unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimittel, insb. Anordnung von Auflagen zur Herstellung und Kontrolle von Arzneimitteln und ihrer Ausgangsstoffe, die biologischer Herkunft sind oder auf biotechnischem Wege hergestellt werden, soweit dies zur Gewährleistung angemessener Qualität oder zur Risikovorsorge geboten ist	§ 28 AMG § 28 Abs. 3 c AMG	Auflagen zum Schutz der Umwelt ergehen im Einvernehmen mit dem Umweltbundesamt. (siehe auch lfd. Nr. 7)
23.	Anordnung des Rückrufs von unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimitteln zur Gefahrenabwehr	§ 69 Abs. 1 AMG	Die Anordnung des Rückrufs ist nur im Falle der Bedenklichkeit des Arzneimittels und nur im Zusammenhang mit bestimmten Maßnahmen bzgl. Der Zulassung oder einer Chargenfreigabe möglich.
24.	Maßnahmen zur Aussetzung der Verwendung/Anordnung des Rückrufs von Arzneimitteln, die im zentralen Verfahren zugelassen sind	Art. 20 Abs. 4 VO (EG) Nr. 726/2004 i.V.m. § 69 Abs. 1a Satz 4 AMG	Bei Bedenklichkeit und wenn Gefahr im Verzug gegeben ist, kann das Ruhen der Zulassung und der Rückruf des Arzneimittels angeordnet werden.

<u>lfd. Nr.</u>	<b>Aufgaben</b>	<u>Rechtsgrundlagen</u>	<u>Bemerkungen</u>
25.	Rücknahme und Widerruf der staatlichen Chargenfreigabe/der Freistellung von der staatlichen Chargenprüfung	§ 32 Abs. 5 AMG	
<b>E. Aufgaben im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung von Humanarzneimitteln</b>			
26.	Entscheidung über Anträge auf Genehmigung klinischer Prüfungen mit unter lfd. Nr. 1 genannten Humanarzneimitteln	§ 42 Abs. 2 AMG, § 9 GCP-V	
27.	Unterrichtung der zuständigen Ethik-Kommission über Erkenntnisse im Zusammenhang mit anderen klinischen Prüfungen von unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimitteln, die für Bewertung der Prüfung durch die Ethik-Kommission von Bedeutung sind	§ 42 Abs. 2a AMG	(siehe auch lfd. Nr. 39)
28.	Entscheidung über die Genehmigung von Änderungen bereits durch das PEI genehmigter klinischer Prüfungen	§ 10 GCP-V	
29.	Entscheidung über Rücknahme, Widerruf und Ruhen von durch das PEI erteilten Genehmigungen für klinische Prüfungen und Anordnung von Abhilfemaßnahmen	§ 42a AMG	
30.	Unterrichtung der zuständigen Landesbehörde, der zuständigen Ethik-Kommission und der EU-Kommission im Falle von Abhilfemaßnahmen nach § 42a Abs. 5 AMG	§ 14 Abs. 1 GCP-V	Die Unterrichtung hat unverzüglich und unter Angabe von Gründen zu geschehen. (siehe auch lfd. Nr. 39)
31.	Übermittlung von Unterlagen im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung von unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimitteln auf Ersuchen der zuständigen Landesbehörde	§ 14 Abs. 2 GCP-V	(siehe auch lfd. Nr. 39)
32.	Pflege der EudraCT-Datenbank und der Eudravigilanz-Datenbank	§ 14 Abs. 3-5 GCP-V	(siehe auch lfd. Nr. 20)
32a.	Information der Öffentlichkeit über Gefahrenverdachte im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung von GVO-Arzneimitteln und über ggf. ergriffene Maßnahmen betreffend die Genehmigung dieser Prüfung	§ 14 Abs. 6 GCP-V	

<u>lfd. Nr.</u>	<b>Aufgaben</b>	<u>Rechtsgrundlagen</u>	<u>Bemerkungen</u>
33.	Entgegennahme der Betriebsanzeigen von Einrichtungen, die unter lfd. Nr. 1 genannte Arzneimittel im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen am Menschen entwickeln, herstellen, klinisch prüfen oder Rückstandsprüfungen unterziehen, prüfen, lagern, verpacken, in den Verkehr bringen oder sonst mit ihnen Handel treiben	§ 67 Abs. 1 Satz 1 AMG	
33a.	Erfassung von Anzeigen zu Beobachtungsstudien des pharmazeutischen Unternehmers	§ 67 Abs. 6 AMG	
<b>F. Zusammenarbeit mit anderen Behörden</b>			
34.	Unterrichtung der zuständigen Landesbehörden bei Verdacht auf Zuwiderhandlungen gegen das Arzneimittelgesetz	§ 68 Abs. 1 Nr. 2 AMG, AMGVwV	
35.	Übermittlung von Schriftstücken und Auskünften an Behörden anderer EU-Mitgliedstaaten, soweit dies für die Überwachung der Einhaltung arzneimittelrechtlicher Vorschriften erforderlich ist, und Information über entsprechende Sachverhalte; Überprüfung von durch andere Mitgliedstaaten mitgeteilten Sachverhalten	§ 68 Abs. 2 und 3 AMG	
36.	Unterrichtung der zuständigen Behörden anderen Staaten (,die nicht Mitgliedstaaten der EU sind,) und der zuständigen Stellen des Europarates, soweit dies zur Einhaltung der arzneimittelrechtlichen Anforderungen erforderlich ist	§ 68 Abs. 4 AMG	
37.	Unterrichtung des Ausschusses für Arzneispezialitäten (CHMP) über festgestellte Verstöße gegen arzneimittelrechtliche Vorschriften bei in lfd. Nr. 1 genannten Arzneimitteln, die im zentralen Verfahren oder im MR-Verfahren zugelassen sind	§ 69 Abs. 1a Satz 1 AMG	Das Verfahren bzgl. der Unterrichtung richtet sich nach den Vorgaben des in der VO (EG) Nr. 726/2004 der RL 2001/83/EG. Die Unterrichtung hat eine eingehende Begründung und einen Vorschlag zum weiteren Vorgehen zu enthalten.

<u>lfd. Nr.</u>	<b>Aufgaben</b>	<u>Rechtsgrundlagen</u>	<u>Bemerkungen</u>
38.	Weiterleitung von Unterrichtungen der zuständigen Landesbehörden über vorläufige Maßnahmen bzgl. in lfd. Nr. 1 genannten Arzneimitteln, die im zentralen Verfahren oder im MR-Verfahren zugelassen sind, an den Ausschüsse für Arzneyspezialitäten (CHMP)	§ 69 Abs. 1a Satz 3 AMG	Die Unterrichtung hat unter Angabe von Gründen spätestens an dem auf die Maßnahme folgenden Arbeitstag zu erfolgen.
39.	Unterrichtung bestimmter Behörden und Übermittlung von Unterlagen im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung von unter lfd. Nr. 1 genannten Arzneimitteln	§ 42 Abs. 2a AMG, § 14 Abs. 1 und 2 GCP-V	(siehe auch lfd. Nrn. 27, 30, 31)
40.	Beteiligung bei der Erteilung der Herstellungserlaubnis oder der Einfuhrerlaubnis für Blutzubereitungen, Sera, Impfstoffe, Allergene, Gentransfer-Arzneimittel, xenogene Zelltherapeutika, gentechnisch hergestellte unter lfd. Nr. 1 genannte Arzneimittel sowie Wirkstoffe und andere zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden und in den Zuständigkeitsbereich des PEI fallen	§ 13 Abs. 4 Satz 2 AMG, bzgl. Sera und Impfstoffen auch i.V.m. Art. 1 Abs. 2 Nr. 4 PEI-G	Die Entscheidung der zuständigen Landesbehörde ergeht im Benehmen mit dem PEI.
41.	Beteiligung bei der Erteilung der Einfuhrerlaubnis für die unter lfd. Nr. 40 genannten Produkte	§ 72 Abs. 1 i.V.m. § 13 Abs. 4 AMG	Die Entscheidung der zuständigen Landesbehörde ergeht im Benehmen mit dem PEI.

<u>lfd. Nr.</u>	<u>Aufgaben</u>	<u>Rechtsgrundlagen</u>	<u>Bemerkungen</u>
42.	Beteiligung bei der Arzneimittelüberwachung durch die Länderbehörden betr. Blutzubereitungen, Sera, Impfstoffe, Allergene, Gentransfer-Arzneimittel, somatische Zelltherapeutika, xenogene Zelltherapeutika, radioaktive Arzneimittel und gentechnisch hergestellte Arzneimittel, soweit sie in den Zuständigkeitsbereich des PEI fallen, oder Wirkstoffe oder andere Stoffe, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden und aus denen Arzneimittel hergestellt werden, die in den Zuständigkeitsbereich des PEI fallen	§ 64 Abs. 2 Satz 3 AMG, bzgl. Sera und Impfstoffen auch i.V.m. Art. 1 Abs. 2 Nr. 5 PEI-G	Angehörige des PEI sollen als Sachverständige beteiligt werden.
43.	Unterrichtung der PIC-Vertragsstaaten bei Kenntnis unmittelbarer und ernsthafter Gefahr für die Öffentlichkeit durch unter lfd. Nr. 1 genannte Arzneimittel	Art. 5 des Gesetzes zur Pharmazeutischen Inspektions-Konvention vom 10. März 1983	
44.	Zusammenwirken mit dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zur Errichtung eines gemeinsam nutzbaren datenbankgestützten zentralen Informationssystems über Arzneimittel	§ 67a AMG	
45.	Herstellung des Einvernehmens mit der Bundesärztekammer bei der Feststellung von Richtlinien zum anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik bzgl. z.B. der Anwendung von Blutprodukten	§ 18 Abs. 1 TFG	(siehe auch lfd. Nr. 49)

**G. weitere Aufgaben im Zusammenhang mit Transfusionsarzneimitteln**

46.	Erfassung und Bewertung von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Anwendung von Blutzubereitungen, Sera aus menschlichen Blut, Plasma zu Fraktionierung und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Hämostasestörungen	§ 16 Abs. 2 TFG	(siehe auch lfd. Nr. 15)
-----	---	-----------------	--------------------------

<u>lfd. Nr.</u>	<u>Aufgaben</u>	<u>Rechtsgrundlagen</u>	<u>Bemerkungen</u>
47.	Unterrichtung der Landesbehörden über Verdachtsfälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Blutzubereitungen, Sera aus menschlichem Blut und Plasma zur Fraktionierung	§ 25 TFG	Die Unterrichtung hat unverzüglich zu erfolgen. (siehe auch lfd. Nr. 19)
48.	Erarbeitung und Bekanntmachung eines Berichts zum Umfang der Gewinnung von Blut- und Blutbestandteilen, der Herstellung, des Imports und Exports und des Verbrauchs von Blutprodukten und Plasmaproteinen und der Anzahl der behandelten Personen mit Hämostasestörungen	§ 21 TFG	Art, Umfang und Darstellungsweise der zu meldenden Angaben richten sich nach der Transfusionsgesetz-Meldeverordnung (TFGMV).
49.	Herstellung des Einverständnisses mit der Bundesärztekammer bei der Feststellung von Richtlinien zum anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik bzgl. z.B. der Anwendung von Blutprodukten	§ 18 Abs. 1 TFG	(siehe auch lfd. Nr. 45)

#### **H. Aufgaben im Zusammenhang mit In-vitro-Diagnostika**

50.	Erfassung und Bewertung von Risiken und Koordination der zu ergreifenden Maßnahmen bei In-Vitro-Diagnostika, die nach dem Medizinproduktegesetz in den Verkehr gebracht werden	§ 29 Abs. 1 MPG, § 32 MPG, Anhang II der Richtlinie 98/79/EG über In-Vitro-Diagnostika, Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung	Diese Amtsaufgabe besteht bei IVD i.S.d. Anhang II der IVD-Richtlinie, die zur Prüfung der Verträglichkeit von Blut- und Gewebespenden bestimmt sind oder Infektionskrankheiten betreffen.
51.	befristete Zulassung des erstmaligen Inverkehrbringens von IVD i.S.d. Anhang II der IVD-Richtlinie	§ 11 Abs. 1 MPG	Die Zulassung kann nur in Ausnahmefällen und auf begründeten Antrag erfolgen.
52.	Erfassung, Auswertung und Bewertung von Risiken von IVD i.S.d. Anhang II der IVD-Richtlinie und Koordination ggf. zu ergreifender Maßnahmen sowie Mitteilung der Ergebnisse der Bewertungen an die zuständigen Landesbehörden und Übermittlung der entsprechenden Daten an das DIMDI	§ 29 MPG	

<u>lfd. Nr.</u>	<u>Aufgaben</u>	<u>Rechtsgrundlagen</u>	<u>Bemerkungen</u>
53.	Einrichtung und Betreiben eines fachlich unabhängigen Prüflabors für In-Vitro-Diagnostika	§ 32 Abs. 2 Satz 2 MPG	Die Tätigkeit erfolgt in Form privatrechtlichen Handelns auf der Basis von Verträgen mit i.d.R. den Benannten Stellen.

### **I. Aufgaben im Zusammenhang mit Mitteln zur Anwendung bei Tieren**

54.	Zulassung von Sera, Impfstoffen und Antigenen, die unter Verwendung von Krankheitserregern oder auf biotechnischem Weg hergestellt werden und zur Verhütung, Erkennung oder Heilung von Tierseuchen bestimmt sind	Art. 1 Abs. 2, Ziff. 3 PEI-G, § 17 c Abs. 1 TierSeuchG i.V.m. §§ 16 ff. Tierimpfstoff-Verordnung	
55.	Staatliche Chargenprüfung bei diesen Mitteln	§ 23 Tierimpfstoff-Verordnung	
56.	Entscheidung über die endgültige Zulassung von Mitteln	§ 41 Tierimpfstoff-Verordnung	
57.	Erteilung von Zulassungen auf der Basis von Zulassungen in EG-Mitgliedstaaten	§ 16 Abs. 1a Tierimpfstoff-Verordnung	
58.	Verlängerung der Zulassung	§ 19 Tierimpfstoff-Verordnung	
59.	Verbindung der Zulassung mit Auflagen, nachträgliche Anordnung von Auflagen	§ 16 Abs. 5 Tierimpfstoff-Verordnung	
60.	Bearbeitung von Änderungsanzeigen	§ 18 Tierimpfstoff-Verordnung VO (EG) Nr. 1084/2003	
61.	Freistellung von der Chargenprüfung	§ 26 Tierimpfstoff-Verordnung	
62.	Anordnung der Vernichtung von Chargen bei unvermeidbaren schädlichen Wirkungen	§ 27 Tierimpfstoff-Verordnung	
63.	Beteiligung bei der Erteilung der Herstellungserlaubnis für die o.g. Mittel	§ 17 d Abs. 3 TierSeuchG	
64.	Beteiligung bei der Überwachung	§ 17 e TierSeuchG	
65.	Benehmen bei der Entscheidung der Landesbehörden zu Ausnahmen von dem Verbot, Mittel ohne Zulassung in Verkehr zu bringen	§ 17 c Abs. 4 Ziff. 2b) TierSeuchG	
66.	Mitwirkung bei der Genehmigung wissenschaftlicher Versuche / Feldversuche	§ 17 Abs. 4 Ziff. a) TierSeuchG	

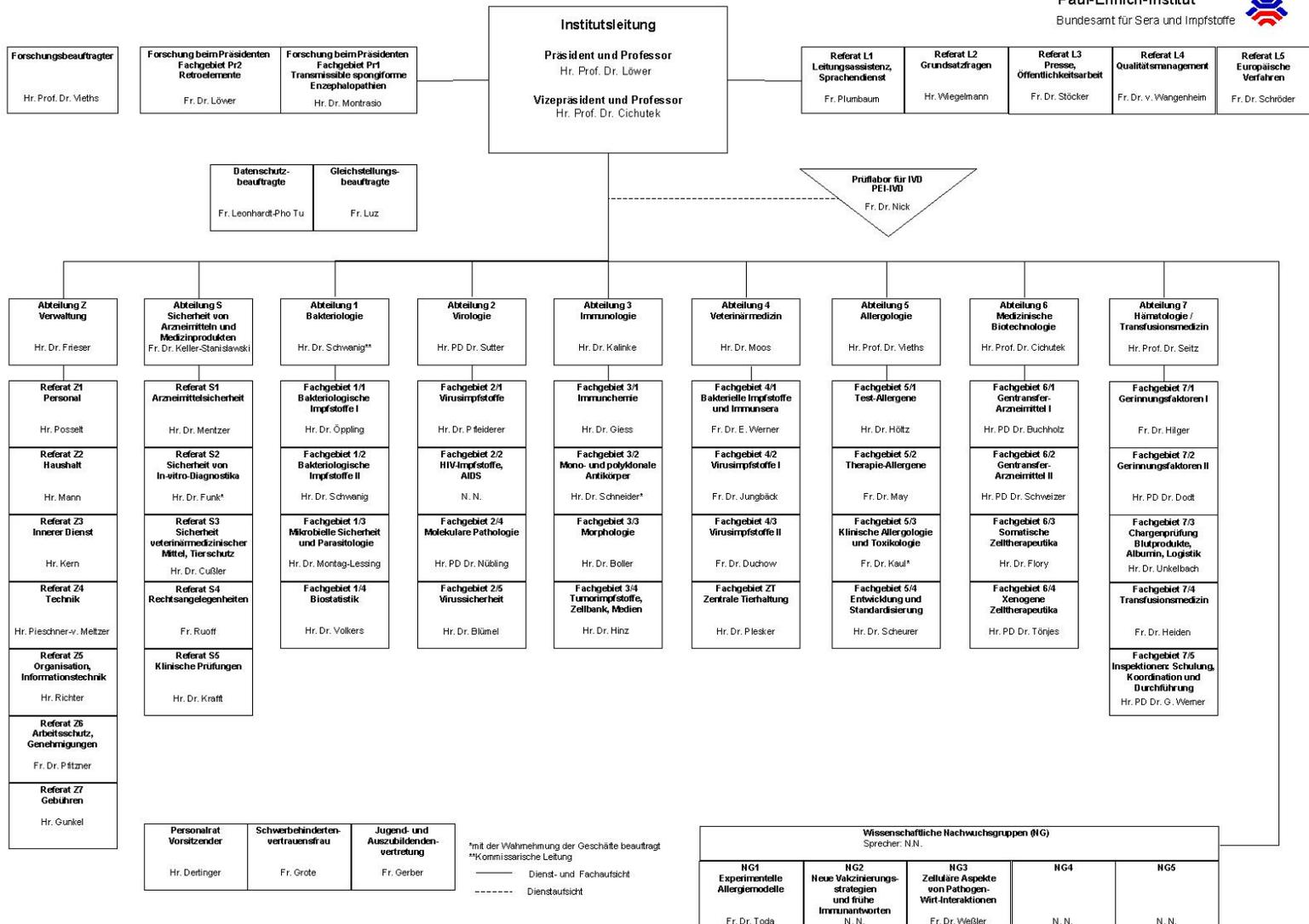
<u>lfd. Nr.</u>	<b>Aufgaben</b>	<u>Rechtsgrundlagen</u>	<u>Bemerkungen</u>
67.	Sammlung und Bewertung/Weitergabe von Mittelrisiken	§ 40 Tierimpfstoff-Verordnung Art. 50 VO (EG) Nr. 726/2004	
68.	Erstellung von Beurteilungsberichten (Rapportagen) bzw. Mitberichterstattung (Co-Rapportage) im Rahmen von Zulassungsverfahren nach der VO (EG) Nr. 726/2004	Art 62 Abs. 1 VO (EG) Nr. 726/2004	
69.	Koordinierung von Maßnahmen zur Aussetzung der Verwendung von Arzneimitteln, die nach der VO (EG) Nr. 726/2004 zugelassen sind, bei Gefahr im Verzug	Art. 20 Abs. 4 VO (EG) Nr. 726/2004	

### **J. sonstige Aufgaben**

70.	Forschung auf dem Gebiet der in den Zuständigkeitsbereich des PEI fallenden Arzneimittel, insbesondere auf dem Gebiet der Prüfungsverfahren	Art. 1 Abs. 2 Nr. 6 PEI-G	
71.	Festlegung von Standardwerten für die in den Zuständigkeitsbereich des PEI fallenden Arzneimittel und Entwicklung von Standardpräparaten	Art 1 Abs. 2 PEI-G	
72.	Veröffentlichung einer amtlichen Sammlung von Verfahren zur Probenahme und Untersuchung von Arzneimitteln und ihrer Ausgangsstoffe	§ 55a AMG	
73.	Bekanntmachung bestimmter Maßnahmen oder Sachverhalte im Bundesanzeiger und Bereitstellung von Informationen über die Erteilung der Zulassung/die SPC/den Beurteilungsbericht und von Maßnahmen zu Widerruf/Rücknahme/ Ruhen der Zulassung gegenüber der Öffentlichkeit auf elektronischem Wege.	§ 34 AMG	dies gilt auch betreffend Maßnahmen von Produkten, die nach der VO (EG) Nr. 726/2004 zugelassen wurden.
73.	Bearbeitung von Auskunftersuchen evtl. arzneimittelgeschädigter Personen	§ 84a AMG	Auskunft ist zu erteilen, wenn Tatsachen die Annahme begründen, dass ein Arzneimittel einen Schaden bei der auskunftersuchenden Person verursacht hat.

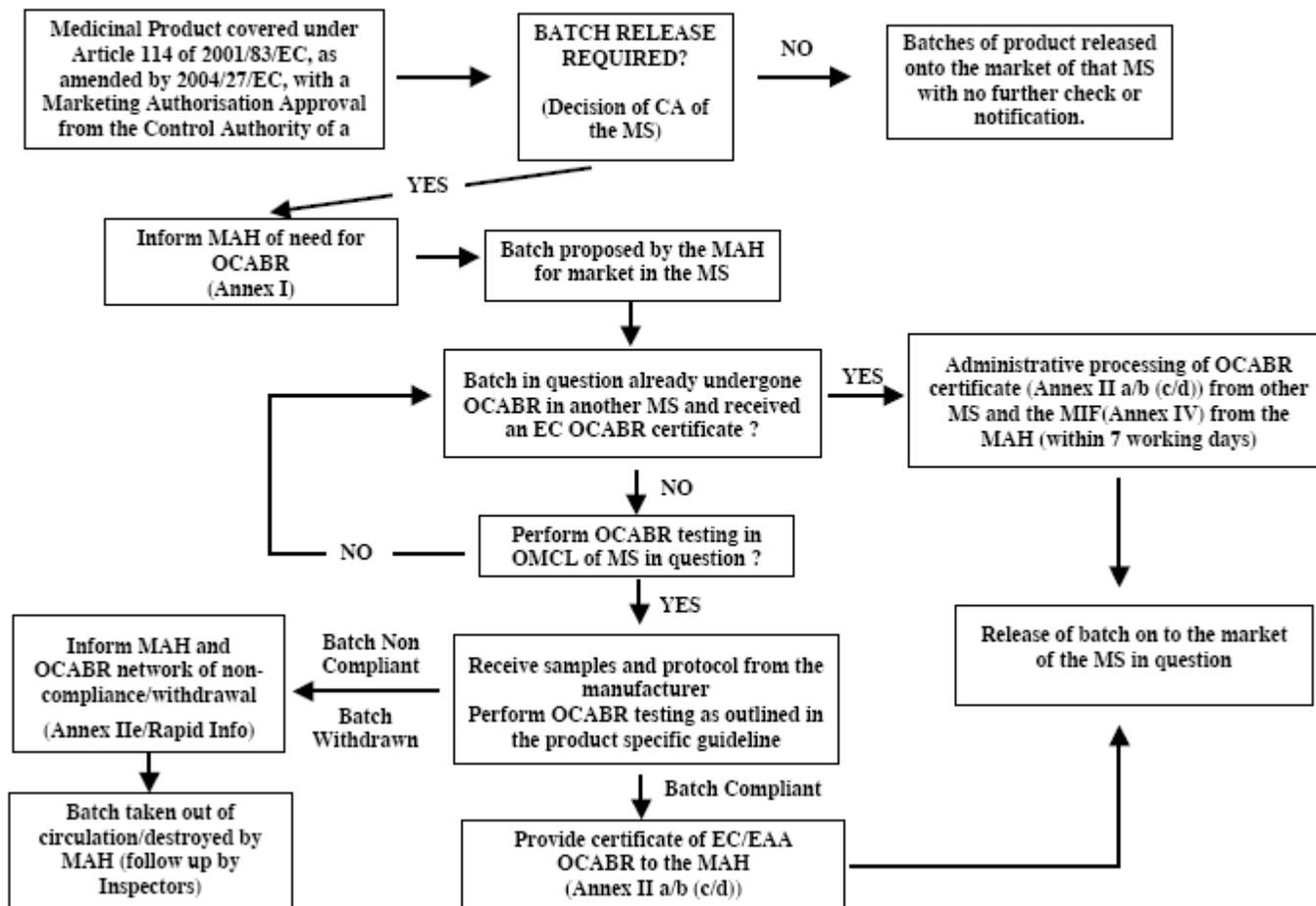
<u>lfd. Nr.</u>	<b>Aufgaben</b>	<u>Rechtsgrundlagen</u>	<u>Bemerkungen</u>
74.	Verfolgung von Ordnungswidrigkeiten bei Vorlage unvollständiger Unterlagen oder bei unrichtigen Angaben in Zulassungsverfahren sowie bei Zuwiderhandlungen gegen die Verpflichtung zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen oder Änderungen in den Zulassungsunterlagen	§ 97 Abs. 4 AMG	Die Zuständigkeit besteht auch im Zusammenhang mit Arzneimitteln, die im zentralen Verfahren zugelassen sind.
75.	Teilnahme an den Sitzungen der Ständigen Impfkommision beim Robert-Koch-Institut mit beratender Stimme	§ 20 Abs. 2 Infektionsschutzgesetz	

# Anhang 2: Organigramm des Paul-Ehrlich-Instituts



Stand 01.09.2006

### OCABR DECISION FLOWCHART



REGIERUNG VON OBERBAYERN



Merkblatt: Voraussetzungen zur Erteilung einer Herstellungserlaubnis gemäß § 13 Abs. 1 i.V.m. § 14 AMG unter Maßgabe der Begrenzungen nach § 16 AMG

Firma: \_\_\_\_\_

► Zutreffendes bitte  ankreuzen. ◀

Vorhanden	Stichwort	Beschreibung
<input type="checkbox"/>	Anzeige gemäß § 67 AMG	Formlose Anzeige mit Erklärung der Absicht, Arzneimittel herzustellen, ggf. eine Mitteilung über andere Tätigkeiten des Inverkehrbringens von Arzneimitteln, der klinischen Prüfung, Prüfung, Lagerung oder anderer anzeigespflichtiger Tätigkeiten im Sinne des § 67 Abs. 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG -), die über das Herstellen von Arzneimitteln hinausgehen.
<input type="checkbox"/>	Handelsregisterauszug	Zum Nachweis in welcher Rechtsform das Unternehmen betrieben wird und welche Personen zur Vertretung berufen sind, dient ein <b>beglaubigter aktueller Auszug</b> aus dem <b>Handelsregister</b> .
<b>Benennung und Sachkenntnisnachweis</b>		
<input type="checkbox"/>	Sachkundige Person	<p>(1) Der Nachweis der erforderlichen Sachkenntnis als sachkundige Person wird erbracht durch</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>die Approbation als Apotheker oder</li> <li>das Zeugnis über eine nach abgeschlossenem Hochschulstudium der Pharmazie, der Chemie, der Biologie, der Human- oder der Veterinärmedizin abgelegte Prüfung sowie eine mindestens zweijährige praktische Tätigkeit in der Arzneimittelprüfung.</li> </ol> <p>(2) In den Fällen des Absatzes 1 Nr. 2 muss der zuständigen Behörde nachgewiesen werden, dass das Hochschulstudium theoretischen und praktischen Unterricht in mindestens folgenden Grundfächern umfasst hat und hierin ausreichende Kenntnisse vorhanden sind:</p> <p>Experimentelle Physik Allgemeine und anorganische Chemie Organische Chemie Analytische Chemie Pharmazeutische Chemie Biochemie Physiologie Mikrobiologie Pharmakologie Pharmazeutische Technologie Toxikologie Pharmazeutische Biologie.</p> <p>Der theoretische und praktische Unterricht und die ausreichenden Kenntnisse können an einer Hochschule auch nach abgeschlossenem Hochschulstudium im Sinne des Absatzes 1 Nr. 2 erworben und durch Prüfung nachgewiesen werden.</p> <p>(3) Für die Herstellung und Prüfung von Blutzubereitungen, Sera, Impfstoffen, Allergenen, Testsera und Testantigenen sowie Gentransferarzneimitteln, Arzneimitteln zur in-vivo-Diagnostik mittels Markergenen, Transplantaten, radioaktiven Arzneimitteln und Wirkstoffen findet Absatz 2 keine Anwendung. Wir bitten die Anforderungen gemäß § 15 Abs. 3 und 3 a AMG zu beachten.</p> <p>(4) Die praktische Tätigkeit nach Absatz 1 muss in einem Betrieb abgeleistet werden, für den eine Erlaubnis zur Herstellung von Arzneimitteln durch einen Mitgliedstaat der Europäischen Gemeinschaften, einen anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum oder durch einen Staat erteilt worden ist, mit dem eine gegenseitige Anerkennung von Zertifikaten nach § 72 a Satz 1 Nr. 1 vereinbart ist.</p>
<input type="checkbox"/>	Leiter der Qualitätskontrolle	Gemäß § 14 Abs. 1 Nr. 2 AMG muss ein Leiter der Qualitätskontrolle und ein Leiter der Herstellung mit ausreichender fachlicher Qualifikation und praktischer Erfahrung vorhanden sein. Die sachkundige Person kann mit einer dieser Personen identisch sein.
<input type="checkbox"/>	Leiter der Herstellung	Wir bitten um Vorlage der Nachweise der fachlichen Qualifikation (Abschlusszeugnis der Berufsausbildung) und praktischen Erfahrung (beruflicher Werdegang).

53.2.2672-037-0000-107.06 - S -

<b>Vorhanden</b>	<b>Stichwort</b>	<b>Beschreibung</b>
	<b>Zuverlässigkeitsnachweis</b>	
<input type="checkbox"/>	<b>Leiter der Qualitätskontrolle</b>	Der Leiter der Qualitätskontrolle, der Leiter der Herstellung und die sachkundige Person müssen die zur Ausübung ihrer Tätigkeit erforderliche Zuverlässigkeit besitzen (§ 14 Abs. 1 Nr. 3 AMG). Diese wird erbracht durch ein amtliches Führungszeugnis der Belegart O, das nicht älter als drei Monate sein darf, unter Angabe des Aktenzeichens und des Zusatzes „Leiter der Qualitätskontrolle bzw. Leiter der Herstellung“.
<input type="checkbox"/>	<b>Leiter der Herstellung</b>	
<input type="checkbox"/>	<b>Sachkundige Person</b>	
	<b>Nachweis der ständigen Erfüllung der Verpflichtungen</b>	
<input type="checkbox"/>	<b>Sachkundige Person</b>	Gemäß § 14 Abs. 1 Nr. 4 AMG muss die sachkundige Person die ihr obliegenden Verpflichtungen ständig erfüllen können. Wir bitten hierzu um Angabe, ob diese Person haupt- oder nebenberuflich tätig werden soll. Bei nebenberuflicher Tätigkeit bitten wir, eine vom Antragsteller gegengezeichnete Erklärung der betreffenden Person vorzulegen, dass diese Person trotz ihrer sonstigen beruflichen Verpflichtungen die erforderliche Zeit und Arbeitskraft zur Erfüllung der ihr obliegenden Verpflichtungen aufbringen kann. In dieser Erklärung müssen darüber hinaus sämtliche haupt- und nebenberuflichen Tätigkeiten der betreffenden Person aufgeführt sein.
	<b>Liste der Räumlichkeiten und Geräte mit Funktionsbeschreibung</b>	Für die beabsichtigte Herstellung, Prüfung und Lagerung von Arzneimitteln müssen geeignete Räume und Einrichtungen vorhanden sein (§ 14 Abs. 1 Nr. 6 AMG). Hierzu bitten wir um Vorlage einer Beschreibung der Funktion der einzelnen Betriebsräume mit lückenloser Aufzählung der dort für die Funktionsabläufe erforderlichen Einrichtungen und Geräte. Ferner bitten wir um Vorlage einer entsprechenden Lageskizze sowie um Angaben über die Beschaffenheit von Fußböden, Decken, Wänden, Belüftung, Beheizung und Beleuchtung der einzelnen Betriebsräume.
<input type="checkbox"/>	<b>Lageskizze</b>	
<input type="checkbox"/>	<b>QS-Handbuch</b>	Seit dem 01.04.1999 muss der Hersteller in der Lage sein, zu gewährleisten, dass die Herstellung und / oder Prüfung der Arzneimittel nach dem Stand von Wissenschaft und Technik vorgenommen wird (§ 14 Abs. 1 Nr. 6a AMG). Hierzu bitten wir um Vorlage einer Beschreibung des Qualitätssicherungssystems (z.B. in Form eines Qualitätssicherungshandbuchs). Darin sollte auch eine Beschreibung der Vorgehensweise enthalten sein, wie die regelmäßige Überprüfung von Herstellungs- und Prüfanweisungen sowie ggf. deren Übereinstimmung mit den jeweiligen Zulassungs- oder Registrierungsunterlagen sichergestellt wird.
<input type="checkbox"/>	<b>Site Master File</b>	Zudem bitten wir um eine Darstellung der für die Herstellung, Prüfung und Lagerung von Arzneimitteln wesentlichen Betriebsabläufe (z.B. in Form einer Firmenbeschreibung entsprechend den PIC-Dokumenten PH 6/91 und PH 4/93 <“Site master file“>, falls eine solche vorhanden ist).
<input type="checkbox"/>	<b>Arzneimittelliste</b>	Im Hinblick auf § 16 AMG bitten wir Sie Ihr beabsichtigtes Herstellungsprogramm genau anzugeben und eine Arzneimittelliste mit Produktbezeichnung und Darreichungsform zu erstellen.
	<b>Lohnherstellung</b>	
<input type="checkbox"/>	• <b>Auflistung</b>	Auflistung aller Lohnhersteller bzw. Lohnprüfer unter Angabe der externen Herstellungsschritte und Prüfungen i. S. d. §14 Abs. 4 AMG sowie die entsprechenden Verantwortungsabgrenzungsverträge gem. § 12 Abs. 1 PharmBetV / Kap. 7 EG-GMP-Leitfaden in Kopie. Gemäß § 12 Abs. 2 PharmBetV muss sich der Auftraggeber vergewissern, dass der Auftragnehmer das Arzneimittel ordnungsgemäß herstellt und prüft.
<input type="checkbox"/>	• <b>Verantwortungsabgrenzungsverträge</b>	
<input type="checkbox"/>	• <b>Audit</b>	
	<b>Lohnprüfung</b>	
<input type="checkbox"/>	• <b>Auflistung</b>	
<input type="checkbox"/>	• <b>Verantwortungsabgrenzungsverträge</b>	
<input type="checkbox"/>	• <b>Audit</b>	

Merkblatt: Voraussetzungen zur Erteilung einer Herstellungserlaubnis gemäß § 13 Abs. 1 i.V.m. § 14 AMG unter Maßgabe der Begrenzungen nach § 16 AMG

Seite 2 von 3 Seiten

<i>Vorhanden</i>	<i>Stichwort</i>	<i>Beschreibung</i>
	<b>Externe Lagerung</b>	
<input type="checkbox"/>	• Angaben externer Lagerstätten	Sofern eine externe Lagerstätte in Anspruch genommen wird, Angabe von Name und Anschrift der Lagerstätte und Beifügung eines detaillierten Lageplans der Räumlichkeiten sowie die entsprechenden Verantwortungsabgrenzungsverträge gem. Kap. 7 EG-GMP-Leitfaden in Kopie.
<input type="checkbox"/>	• Lagepläne	
<input type="checkbox"/>	• Verantwortungsabgrenzungsverträge	

REGIERUNG VON OBERBAYERN



Merkblatt: Voraussetzungen zur Erteilung einer Einfuhrerlaubnis gemäß § 72 AMG

Firma: \_\_\_\_\_

► Zutreffendes bitte  ankreuzen. ◄

Vorhanden	Stichwort	Beschreibung
<input type="checkbox"/>	Anzeige gemäß § 67 AMG	Formlose Anzeige mit Erklärung der Absicht, Arzneimittel zu importieren, ggf. eine Mitteilung über andere Tätigkeiten des Inverkehrbringens, Herstellens von Arzneimitteln, klinischen Prüfung, Prüfung, Lagerung oder anderer anzeigepflichtiger Tätigkeiten im Sinne des § 67 Abs. 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG - ), die über das Importieren von Arzneimitteln hinausgehen.
<input type="checkbox"/>	Handelsregisterauszug	Zum Nachweis in welcher Rechtsform das Unternehmen betrieben wird und welche Personen zur Vertretung berufen sind, dient ein beglaubigter aktueller Auszug aus dem Handelsregister.
<input type="checkbox"/>	Arzneimittel/ Wirkstoffliste/ Produktliste	Wir bitten Sie Ihr beabsichtigtes Importprogramm genau anzugeben und eine Liste mit Produktbezeichnung und Darreichungsform, Wirkstoffliste oder ggf. sonstige Produktliste mit Angaben des jeweiligen Herstellers (Name und Anschrift) einzureichen.
<b>Angaben der Betriebsstätten des Herstellers</b>		
<input type="checkbox"/>	• Kopie Herstellungserlaubnis	Name und Anschrift und Kopie der Herstellungserlaubnis sowie die entsprechenden Verantwortungsabgrenzungsverträge gem. § 12 Abs. 1 PharmBetV / Kap. 7 EG-GMP-Leitfaden in Kopie.
<input type="checkbox"/>	• Verantwortungsabgrenzungsverträge	Gemäß § 12 Abs. 2 PharmBetV muss sich der Auftraggeber darüber versichern, dass der Auftragnehmer das Arzneimittel ordnungsgemäß herstellt und prüft.
<input type="checkbox"/>	• Audit	
<input type="checkbox"/>	ggf. Zertifikat nach § 72 a AMG	Kopie des entsprechenden Zertifikates
<b>Benennung und Sachkenntnisnachweis</b>		
<input type="checkbox"/>	Sachkundige Person	(1) Der Nachweis der erforderlichen Sachkenntnis als sachkundige Person wird erbracht durch  1. die Approbation als Apotheker oder  2. das Zeugnis über eine nach abgeschlossenem Hochschulstudium der Pharmazie, der Chemie, der Biologie, der Human- oder der Veterinärmedizin abgelegte Prüfung  sowie eine mindestens zweijährige praktische Tätigkeit in der Arzneimittelprüfung.  (2) In den Fällen des Absatzes 1 Nr. 2 muss der zuständigen Behörde nachgewiesen werden, dass das Hochschulstudium theoretischen und praktischen Unterricht in mindestens folgenden Grundfächern umfasst hat und hierin ausreichende Kenntnisse vorhanden sind:

53.2-2672-038-0000-1/07.06 - S -

<b>Vorhanden</b>	<b>Stichwort</b>	<b>Beschreibung</b>
		<p>Experimentelle Physik Allgemeine und anorganische Chemie Organische Chemie Analytische Chemie Pharmazeutische Chemie Biochemie Physiologie Mikrobiologie Pharmakologie Pharmazeutische Technologie Toxikologie Pharmazeutische Biologie.</p> <p>Der theoretische und praktische Unterricht und die ausreichenden Kenntnisse können an einer Hochschule auch nach abgeschlossenem Hochschulstudium im Sinne des Absatzes 1 Nr. 2 erworben und durch Prüfung nachgewiesen werden.</p> <p>(3) Für die Herstellung und Prüfung von Blutzubereitungen, Sera, Impfstoffen, Allergenen, Testsera und Testantigenen sowie Gentransferarzneimitteln, Arzneimitteln zur in-vivo-Diagnostik mittels Markergenen, Transplantaten, radioaktiven Arzneimitteln und Wirkstoffen findet Absatz 2 keine Anwendung. Wir bitten die Anforderungen gemäß § 15 Abs. 3 und 3 a AMG zu beachten.</p> <p>(4) Die praktische Tätigkeit nach Absatz 1 muss in einem Betrieb abgeleistet werden, für den eine Erlaubnis zur Herstellung von Arzneimitteln durch einen Mitgliedstaat der Europäischen Gemeinschaften, einen anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum oder durch einen Staat erteilt worden ist, mit dem eine gegenseitige Anerkennung von Zertifikaten nach § 72 a Satz 1 Nr. 1 vereinbart ist.</p>
<input type="checkbox"/>	<b>Leiter der Qualitätskontrolle</b>	Gemäß § 14 Abs. 1 Nr. 2 AMG muss ein Leiter der Qualitätskontrolle und ein Leiter der Herstellung mit ausreichender fachlicher Qualifikation und praktischer Erfahrung vorhanden sein. Die sachkundige Person kann mit einer dieser Personen identisch sein.
<input type="checkbox"/>	<b>Leiter der Herstellung</b>	Wir bitten um Vorlage der Nachweise der fachlichen Qualifikation (Abschlusszeugnis der Berufsausbildung) und praktischen Erfahrung (beruflicher Werdegang).
	<b>Zuverlässigkeitsnachweis</b>	
<input type="checkbox"/>	<b>Leiter der Qualitätskontrolle</b>	Der Leiter der Qualitätskontrolle, der Leiter der Herstellung und die sachkundige Person müssen die zur Ausübung ihrer Tätigkeit erforderliche Zuverlässigkeit besitzen (§ 14 Abs. 1 Nr. 3 AMG).
<input type="checkbox"/>	<b>Leiter der Herstellung</b>	Diese wird erbracht durch ein amtliches Führungszeugnis der Belegart O, das nicht älter als drei Monate sein darf, unter Angabe des Aktenzeichens und des Zusatzes „Leiter der Qualitätskontrolle bzw. Leiter der Herstellung“.
<input type="checkbox"/>	<b>Sachkundige Person</b>	
	<b>Nachweis der ständigen Erfüllung der Verpflichtungen</b>	
<input type="checkbox"/>	<b>Sachkundige Person</b>	Gemäß § 14 Abs. 1 Nr. 4 AMG muss die sachkundige Person die ihr obliegenden Verpflichtungen ständig erfüllen können. Wir bitten hierzu um Angabe, ob diese Person haupt- oder nebenberuflich tätig werden soll. Bei nebenberuflicher Tätigkeit bitten wir, eine vom Antragsteller gegengezeichnete Erklärung der betreffenden Person vorzulegen, dass diese Person trotz ihrer sonstigen beruflichen Verpflichtungen die erforderliche Zeit und Arbeitskraft zur Erfüllung der ihr obliegenden Verpflichtungen aufbringen kann. In dieser Erklärung müssen darüber hinaus sämtliche haupt- und nebenberuflichen Tätigkeiten der betreffenden Person aufgeführt sein.
<input type="checkbox"/>	<b>Räume und Ausstattung</b>	Maßstabgetreue Lageskizze und Beschreibung der Ausstattung der Räumlichkeiten zur Prüfung sowie Lagerräumlichkeiten mit den wesentlichen Einrichtungen.

<b>Vorhanden</b>	<b>Stichwort</b>	<b>Beschreibung</b>
<input type="checkbox"/>	<b>QS-Handbuch</b>	Seit dem 01.04.1999 muss der Hersteller in der Lage sein, zu gewährleisten, dass die Herstellung und / oder Prüfung der Arzneimittel nach dem Stand von Wissenschaft und Technik vorgenommen wird (§ 14 Abs. 1 Nr. 6a AMG). Hierzu bitten wir um Vorlage einer Beschreibung des Qualitätssicherungssystems (z.B. in Form eines Qualitätssicherungshandbuchs). Darin sollte auch eine Beschreibung der Vorgehensweise enthalten sein, wie die regelmäßige Überprüfung von Herstellungs- und Prüfanweisungen sowie ggf. deren Übereinstimmung mit den jeweiligen Zulassungs- oder Registrierungsunterlagen sichergestellt wird.
<input type="checkbox"/>	<b>Site Master File</b>	Zudem bitten wir um eine Darstellung der für die Herstellung, Prüfung und Lagerung von Arzneimitteln wesentlichen Betriebsabläufe (z.B. in Form einer Firmenbeschreibung entsprechend den PIC-Dokumenten PH 6/91 und PH 4/93 <"Site master file">, falls eine solche vorhanden ist).
<input type="checkbox"/>	<b>Lohnprüfung</b>	
<input type="checkbox"/>	• <b>Auflistung</b>	Auflistung aller Lohnhersteller bzw. Lohnprüfer unter Angabe der externen Herstellungstätigkeiten und Prüfungen i. S. d. §14 Abs. 4 AMG sowie die entsprechenden Verantwortungsabgrenzungsverträge gem. § 12 Abs. 1 PharmBetrV / Kap. 7 EG-GMP-Leitfaden in Kopie.
<input type="checkbox"/>	• <b>Verantwortungsabgrenzungsverträge</b>	
<input type="checkbox"/>	• <b>Audit</b>	Gemäß § 12 Abs. 2 PharmBetrV muss sich der Auftraggeber vergewissern, dass der Auftragnehmer das Arzneimittel ordnungsgemäß herstellt und prüft.
<input type="checkbox"/>	<b>Externe Lagerung</b>	
<input type="checkbox"/>	• <b>Angaben externer Lagerstätten</b>	Sofern eine externe Lagerstätte in Anspruch genommen wird, Angabe von Name und Anschrift der Lagerstätte und Beifügung eines detaillierten Lageplans der Räumlichkeiten sowie die entsprechenden Verantwortungsabgrenzungsverträge gem. Kap. 7 EG-GMP-Leitfaden in Kopie.
<input type="checkbox"/>	• <b>Lagepläne</b>	
<input type="checkbox"/>	• <b>Verantwortungsabgrenzungsverträge</b>	