

TAGUNG DER DEUTSCHEN  
PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT 2013  
IN FREIBURG

**Ganz schön bunt**

OMCLs als Mosaiksteine für  
die Arzneimittelsicherheit



Chemisches und Veterinär-  
Untersuchungsamt Karlsruhe

# Rechtsgrundlagen der Arzneimitteluntersuchungsstellen

- AMG, RL 2001/83/EG (Art. 19) in der Fassung der RL 2004/27/EG (auch Verweis in der RL 2001/82/EG i.d.F. der RL 2004/28/EG)
- Amtliche Probenahme, geregelt in § 65 AMG (Ziel: Feststellung, ob Arzneimittel dem zugelassenen „Modell“ entspricht)
- Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMG VwV, § 9); z.B. Verpflichtung zur amtlichen Probenahme und Untersuchung, Bundesländer haben Arzneimitteluntersuchungsstellen mit qualifiziertem Personal einzurichten, Kooperation mit den anderen Behörden verpflichtend, Schwerpunkte sind einzurichten
- Bekanntmachung der für den Vollzug des AMG zuständigen Behörden, Stellen und Sachverständigen im „Bundesanzeiger“ und auf der ZLG-Homepage
- In den Ländern Erlasse oder Verträge: Z.B. CVUA KA → AM



# Überwachung des Arzneimittelverkehrs ist Ländersache !

## *Was wird für die Sicherheit der Arzneimittel getan ?*

Die amtliche Arzneimittelüberwachung beruht(e)  
(bisher) auf zwei Säulen:

- ***Überwachung der Arzneimittelhersteller sowie der Betriebe***, die mit Arzneimitteln Handel betreiben (z.B. pharmazeutische Großhandlungen, Apotheken, Drogerien, sonstige Einzelhändler)
- ***chemisch-physikalische sowie mikrobiologische Untersuchung und Beurteilung*** der auf dem Markt befindlichen Arzneimittel. Dazu werden zum Schutz der Patienten regelmäßig Proben vom Markt (verschiedene Handelsstufen) erhoben und auf ihre physikalisch-chemische und mikrobiologische Qualität amtlich untersucht (Die Zulassung wurde ja nur nach Aktenlage (ohne materielle Überprüfung) erteilt (im EG-Sprachgebrauch „post-marketing surveillance“)).
- ***Neues Problem: Internet!***
  - Zentrale Recherchestelle bei der ZLG



# Arzneimitteluntersuchungsstellen in Deutschland

<i>Institut</i>	<i>Bundesland /-länder (bei Verbänden)</i>
<i>CVUA Karlsruhe</i>	<i>Baden-Württemberg</i>
<i>LGL Bayern, Oberschleißheim-München</i>	<i>Bayern</i>
<i>LLBB (Landeslabor Berlin-Brandenburg)</i>	<i>Berlin, Brandenburg, Thüringen, Sachsen</i>
<i>InphA, Bremen</i>	<i>Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Schleswig-Holstein, Hessen, Saarland</i>
<i>Arzneimittelüberwachungs- und Prüfstelle Schwerin</i>	<i>Mecklenburg Vorpommern</i>
<i>LZG, Münster</i>	<i>Nordrhein-Westfalen</i>
<i>Landesuntersuchungsamt Rheinland-Pfalz, ILCA Mainz</i>	<i>Rheinland-Pfalz</i>
<i>Landesamt für Verbraucherschutz Magdeburg</i>	<i>Sachsen-Anhalt</i>

Koordinierungsstelle in Deutschland und international:  
ZLG in Bonn



# Organisationstrukturen der Arzneimitteluntersuchungsstellen in Deutschland

- Integration der Arzneimitteluntersuchungsstellen in eine größere Einheit (z.B. Landesuntersuchungsämter oder CVUAs) oder Zusammenarbeit mit solchen (häufigstes Modell)
  - Vorteile z.B. Nutzung gemeinsamer Ressourcen durch spezialisierte Fachbereiche wie ICP-MS, NMR, AAS
  - Nachteile z.B. Abhängigkeit von der „Dringlichkeit“ der diversen Aufgaben  
Abgabe von Selbstständigkeit
- *Intensive Zusammenarbeit notwendig zur Nutzung der Kapazitäten*
- „Stand-alone“ Einheit (z.B. in Modell InphA verwirklicht)



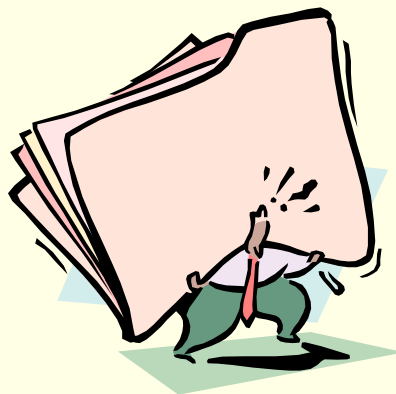
# CVUA KA, Beispiel einer „integrierten“ Arzneimitteluntersuchungsstelle

- Fachbereich ARZ innerhalb der Abt. 4, davon ein Laborbereich speziell für die Untersuchung und Begutachtung von pflanzlichen Arzneimitteln
- z.Z. 3 wissenschaftliche Mitarbeiter (Apotheker) sowie stundenweise eine Lebensmittelchemikerin (insgesamt 3 Vollzeitstellenäquivalente) sowie 6 technische Mitarbeiter (CTA, Chemielaboranten), davon 2 in Teilzeit (insgesamt 5 Vollzeitstellenäquivalente)
- Den Bereich Tierarzneimittel-Rückstände, NRKP u.a. Untersuchungen auf der Grundlage des LFGB bearbeiten die Laborbereiche PWS
- Alle Fachbereiche des Hauses können auf zentrale Serviceeinrichtungen zugreifen, z.B. AAS, NMR, GC/MS, ICP/MS, FTIR, LC/MS



# Woher kommen die Arzneimittelproben für die chemische Untersuchung? (ARZ)

- ✓ **Planproben**: Hierunter fallen alle Proben, die nach den geltenden Bestimmungen regelmäßig untersucht werden müssen. Diese Proben werden – meist- von den Mitarbeitern der Arzneimittelüberwachungsbehörden (z.B. Bezirksregierungen) entnommen (z.B. auch im Rahmen von Betriebsbegehungen).
- ✓ **Beschwerdeproben**: Diese werden von Verbrauchern bzw. Patienten z.B. bei den Landratsämtern, Polizeidienststellen oder den Regierungspräsidien abgegeben.



# Woher kommen die Arzneimittelproben für die chemische Untersuchung? (ARZ)

- ✓ **Verdachtsproben**: Diese werden von Mitarbeitern von Behörden (RPs, Polizei –auch auf Weisung der Staatsanwaltschaften-, Zoll) entnommen (z.B. Arzneimittel, bei denen der Verdacht einer Fälschung besteht, Anabolika in Bodybuilding Studios).
- ✓ **Proben vom Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM)**: Hierbei handelt es sich um europaweit zugelassene innovative Arzneimittel (z.B. neue gentechnisch hergestellte Präparate oder Arzneimittel mit innovativer Wirkungsweise oder neuartiger Herstellungsweise, „CAP-Proben“).
- ✓ **„MRP-, DCP-Proben“**
- ✓ Proben, die in mehreren europäischen Staaten zugelassen sind und anteilig in verschiedenen OMCLs untersucht werden).





# Welche Untersuchungen werden durchgeführt?

## Chemische Untersuchungsschwerpunkte:

- Wirkstoffnachweis und –gehalt
- Nachweis und Gehalt sonstiger Inhaltsstoffe (z.B. Konservierungsstoffe, Farbstoffe)
- Bestimmung möglicher Verunreinigungen (z.B. Pflanzenschutzmittel + Mykotoxine, Lösungsmittelrückstände, Abbauprodukte von Inhaltsstoffen, Syntheserückstände und Nebenprodukte)
- Überprüfung biopharmazeutischer und technologischer Parameter (z.B. Wirkstofffreisetzung aus Tabletten, Partikelverteilung bei Salben, Dosiergenauigkeit bei Dosieraerosolen)

***Mikrobiologische Untersuchungen (wie z.B. Sterilitätsprüfungen werden nicht an allen OMCLs durchgeführt → Amtshilfe.***



# Übersicht über die Überwachungsaufgaben –1-

<b>Baden-Württemberg</b>	<b>9739</b>	<b>26,9%</b>
<b>Bayern</b>	<b>7658</b>	<b>21,1%</b>
<b>Nordrhein-Westfalen</b>	<b>4938</b>	<b>13,6%</b>
<b>Rheinland-Pfalz</b>	<b>1222</b>	<b>3,4%</b>
<b>Mecklenburg-Vorpommern</b>	<b>240</b>	<b>0,7%</b>
<b>Sachsen</b>	<b>723</b>	<b>2,0%</b>
<b>Sachsen-Anhalt</b>	<b>425</b>	<b>1,2%</b>
<b>Berlin</b>	<b>1274</b>	<b>3,5%</b>
<b>Brandenburg</b>	<b>83</b>	<b>0,2%</b>
<b>Thüringen</b>	<b>136</b>	<b>0,4%</b>
<b>Bremen</b>	<b>29</b>	<b>0,1%</b>
<b>Niedersachsen</b>	<b>1393</b>	<b>3,8%</b>
<b>Schleswig-Holstein</b>	<b>3085</b>	<b>8,5%</b>
<b>Hamburg</b>	<b>454</b>	<b>1,3%</b>
<b>Hessen</b>	<b>3834</b>	<b>10,6%</b>
<b>Saarland</b>	<b>1010</b>	<b>2,8%</b>
<b>Deutschland Gesamt</b>	<b>36243</b>	<b>100,0%</b>

**Zugelassene und verkehrsfähige Arzneimittel  
in Deutschland, nach Bundesländern  
aufgeteilt (Stand 2012),**

**alle Stärken einzeln gezählt, Quelle AMIS-  
Datenbank des BfArM beim DIMDI**



# Übersicht über die Überwachungsaufgaben –2-

- Zahl der zugelassenen AM hat sich in letzter Zeit in Deutschland deutlich verringert:

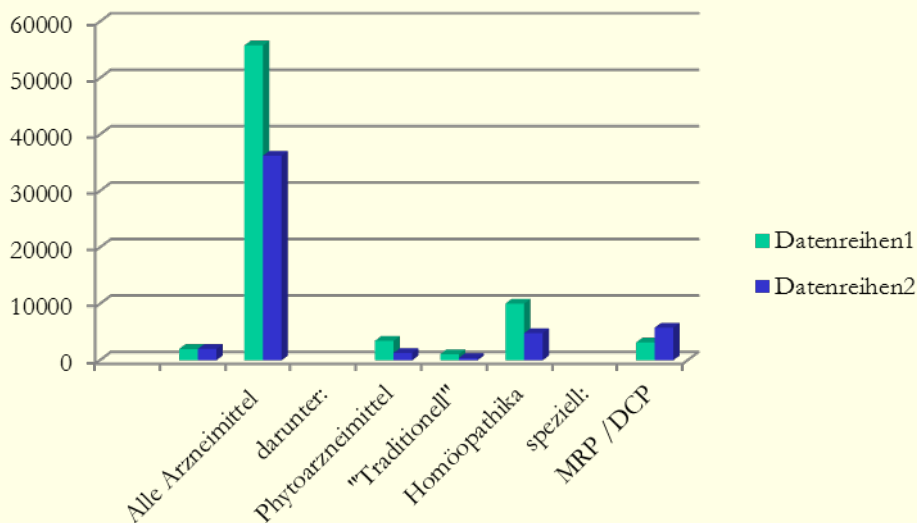
**2007: 55771 zugelassene und registrierte AM in AMIS**

**2012: 36253 zugelassene und registrierte AM in AMIS**

→ Rückgang um ca. 35%!

Besonders auffällig:

**Pflanzliche AM      Homöopathika      MRP/DCP  
(Gründe?)**



# Übersicht über die Überwachungsaufgaben –3-

Zu den Planproben kommen dann noch Verdachts- /  
Beschwerdeproben sowie Rezepturen / Defekturen!

- Die Deutschen OMCLs haben 2011 untersucht (typische Zahlen):
- 3704 Proben von Arzneimittelüberwachungsbehörden
- 1348 Proben von anderen Behörden (Zoll, Polizeidienststellen, Lebensmittelüberwachung, Staatsanwaltschaften)
- 1160 Proben von anderen Einsendern
- Insgesamt wurden 6212 Proben untersucht. Davon sind 3203 Proben nach einem Probenplan erhoben worden (“Planproben”, 51,6 %).
- Die übrigen Proben waren Verbraucherbeschwerden, Verdachtsproben oder “illegale Erzeugnisse” verschiedener Provenienz



# Übersicht über die Überwachungsaufgaben – 4 -

## Beobachtungen auf dem Arzneimittelmarkt nach den Erfahrungen der Untersuchungsstellen:

- Präparate des „legalen“ Marktes und des „legalen Vertriebsweges“ in der Regel von guter pharmazeutischer Qualität
- Fälschungen von „Markenpräparaten“ in der legalen Vertriebskette bisher noch selten, aber in 2013 doch einige Fälle bekannt geworden
- „Graumarkt“ boomt (Zoll-, Polizeiprobe steigend bis auf hohem Niveau stabil)
- Besondere Gefahren im „Borderlinebereich“, z.B. NEM mit (illegalen) Arzneistoffzusätzen



# Netzwerkeinbindung der Arzneimitteluntersuchungsstellen in nationale Gremien

- Die deutschen AM-Untersuchungsstellen arbeitet deutschlandweit zusammen im Rahmen der sog. Expertenfachgruppen (hier: EFG 08) bei der ZLG (zentrale Koordinierungsstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten)
- Austausch Expertenwissen, Vorbereitung Workshops der Jahrestagung, Erörterung gemeinsamer Probleme, Abstimmungen zur Überwindung föderaler Hemmnisse



# Netzwerkeinbindung der Arzneimitteluntersuchungsstellen in nationale Gremien (Expertengremien)

- Einige Mitarbeiter sind tätig in Expertengremien am BfArM zur Kommentierung und der analytischen Bearbeitung von Monographien des Arzneibuchs (Fachausschüsse)
- Für die Untersuchungsstellen der Länder wird ein Mitglied in die deutsche Arzneibuch-Kommission entsandt, die über die Annahme von Arzneibuchmonographien des DAB entscheidet sowie in Kontakt steht mit der Ph. Eur. Kommission am EDQM in Strasbourg.



# Netzwerkeinbindung der Arzneimitteluntersuchungsstellen in europäische Gremien

- Die deutschen OMCLs arbeiten mit anderen Arzneimitteluntersuchungsstellen europaweit zusammen im Rahmen des sog. OMCL-Netzwerk der europäischen Arzneimittel-Kontroll-Laboratorien, welches vom EDQM (Strasbourg) koordiniert wird
- Untersuchung von CAP Proben und MRP/DCP-Proben (anteilig). Von MRP/DCP-Proben Eingabe der Daten untersuchter Proben in die entsprechende Datenbank, Vermeidung von Mehrfacharbeit → sehr gute Übersicht über die Qualität der auf dem europäischen Markt vorhandenen zugelassenen Arzneimittel





# Netzwerkeinbindung der Arzneimitteluntersuchungsstellen in europäische Gremien

- EDQM gibt sogenannte „Guidelines“ als QM-Dokumente heraus. Einhaltung wird in sog. MJAs geprüft, notwendig zur gegenseitigen Anerkennung der Ergebnisse
- Zentrale Plattform zum Austausch aktueller Probleme, Kenntnisse etc.: OMCL-Jahrestagung im Frühjahr
- Diverse Arbeitsgruppen (Working Parties), weitere Meetings (DC/MRP, CAP)



Juni 2013



# Personal (Deutsche Arzneimitteluntersuchungsstellen)

## Derzeitiges Personal in den deutschen Arzneimitteluntersuchungsstellen:

- 34 wissenschaftliche Mitarbeiter (Prüfleiter)
- 53 technische Mitarbeiter (CL, TA)

(diese Mitarbeiter sind allerdings nicht alle in Vollzeit tätig,  
eine Umrechnung auf VZÄ ist nicht erfolgt)

Dazu kommen im Rahmen möglicher Zusammenarbeit  
noch 6 Prüfleiter mit Ihren Gruppen (16 Technische  
Mitarbeiter) aus der Bundeswehr.



# Die deutschen Arzneimitteluntersuchungsstellen

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!



762101 images.google.de