Geltungsbereich	Oberste Landesbehörde Inspektorat ZLG	
Schlüsselwörter	Arzneimittelrisiko; Zuständigkeit; Maßnahmen; Qualitätsmangel (Quality Defect)	
Querverweise	VAW 101101; VAW 121105; VAW 121108; VAW 121110; VAW 121111; VAW 161106	
erstellt	EFG 01	
CoUP-Relevanz	☒ Ja ☐ Nein	
	• Management and classification of reports of suspected quality defects in medicinal products and risk-based decision-making • Management of rapid alerts arising from quality defects risk assessment	
fachlich geprüft	Susanne Krüger (EFG 01)	11.12.2024
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	27.01.2025
beschlossen	Humanarzneimittelbereich Nikolina Wand, Vorsitzende AG AATB	12.02.2025
	Tierarzneimittelbereich Dr. Christoph Bode, Vorsitzender AG TAM	11.02.2025
	Tierimpfstoffbereich Dr. Ulrich Wehr, Vorsitzender AG TT	11.02.2025
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

1 Zweck

Diese Verfahrensanweisung regelt – soweit die Zuständigkeit der Länder betroffen ist – die systematische Erfassung und Bearbeitung einschließlich der Koordination von Meldungen (inkl. Verbraucherbeschwerden) zu möglichen Qualitätsmängeln von Arzneimitteln[1] (engl. Quality Defects, kurz: QDs).

Der Ablauf und die Kommunikationswege bei als Klasse I/II eingestuften Rückrufen und Rapid-Alert-Meldungen sind in der VAW 121111 geregelt.

Der Umgang mit Verdachtsmeldungen zu Arzneimittelfälschungen ist in der VAW 121110 geregelt.

Die Bearbeitung von Pharmakovigilanz-Meldungen durch die BOB ist nicht Gegenstand dieser VAW.

Die Bearbeitung von Look-Back-Verfahren und Besonderheiten bei Blutzubereitungen zur Transfusion ist in einer gesonderten Verfahrensanweisung (VAW 121105) geregelt.

Der Umgang mit Meldungen über „Serious GMP Non-Compliance“ oder CEP-Aussetzung(en) ist in der VAW 121108 geregelt.

Die VAW beschreibt den Ablauf und die Kommunikationswege bei Risikomeldungen auf Basis eines zwischen den Landesbehörden für die Arzneimittelüberwachung, den obersten Landesbehörden, den Bundesoberbehörden und der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) vereinbarten Schnittstellendokumentes (→ Formular 121101_F01). Darin werden die Aufgaben und Funktionen der verschiedenen beteiligten Behörden und Stellen beschrieben. Es wird das gesamte Kommunikationsverfahren dargestellt, um alle Beteiligten schnell über die grundsätzlichen Verfahrensschritte zu informieren – auch solche, die sich außerhalb der eigenen Zuständigkeiten befinden. Die Umsetzung dieses Ablaufs und der zugrundeliegenden rechtlichen Vorgaben liegt in der Zuständigkeit der beteiligten Behörden.

<u>Ergänzende Hinweise:</u>

Die durch §§ 62, 63 AMG (Stufenplan) sowie gemäß § 69 AMG bzw. Artikel 129, 130 und 134 der Verordnung (EU) 2019/6 sowie § 76 TAMG festgelegten Vorschriften und Zuständigkeiten, insbesondere der Bundesoberbehörden (BOB) als Kontaktpartner, bleiben von der Verfahrensanweisung unberührt.

Diese Verfahrensanweisung wird durch die landesspezifischen Bekanntmachungen zu Informationswegen und Maßnahmen bei möglichen Qualitätsmängeln ergänzt.

[1] Für diese VAW inkl. Formulare umfasst der Begriff Arzneimittel den Human- und Tierarzneimittelbereich. Wo nur einer der beiden Bereiche betroffen ist, ist dies explizit aufgeführt (AM – Humanarzneimittel, TAM – Tierarzneimittel).

2 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

Grundlegende Dokumente:[2]

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG)
- Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 des Arzneimittelgesetzes (AMG)
- Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV)
- Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG
- Gesetz über den Verkehr mit Tierarzneimitteln und zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Tierarzneimittel (Tierarzneimittelgesetz, TAMG)
- die von der Europäischen Kommission veröffentlichten Gemeinschaftsverfahren für Inspektionen und Informationsaustausch (Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information, CoUP[3]):
  - Management and classification of reports of suspected quality defects in medicinal products and risk-based decision-making (Version 1, Datum Inkraftsetzung: 01.01.2024)
  - Management of rapid alerts arising from quality defects risk assessment (Version 1, Datum Inkraftsetzung: 01.08.2024)

Abkürzungen und Definitionen siehe Glossar

3 Verfahren

3.1 Eingang der Meldung, Abgabe an andere Behörden (→ Felder Nr. 1 bis 4 sowie 6 bis 7)

Erstmeldungen werden unverzüglich einer GMP-Inspektorin/einem GMP-Inspektor oder wissenschaftlichen Mitarbeiterin/Mitarbeiter[4] vorgelegt. Diese/Dieser prüft gemäß Formular 121101_F01, ob es sich bei der Erstmeldung um eine Fälschung bzw. eine UAW handelt und leitet diese ggf. an eine andere Behörde weiter.

Die weitere Bearbeitung erfolgt entsprechend des Schaubilds zum Ablauf (Formular 121101_F01). Falls ein Rückruf oder eine Rapid-Alert-Meldung der Klasse I oder II erforderlich ist, erfolgt die Bearbeitung nach VAW 121111.

Bei Mischformen (möglicher Qualitätsdefekt und UAW-/Pharmakovigilanzmeldung) ist darauf zu achten, dass auch die zuständige BOB informiert ist.

[2] in der bei Publikation der VAW geltenden Fassung

[3] abrufbar auf der EMA-Seite unter: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-manufacturing-practice/compilation-union-procedures-inspections-exchange-information

[4] Person, die ausreichend qualifiziert ist, mögliche QDs zu bewerten

3.2 Dokumentation

Die einzelnen Bearbeitungsschritte und vorliegenden Informationen können mit Hilfe der Formulare 121101_F02 (Checkliste) und 121101_F03 (Datenerhebungsbogen) dokumentiert werden, vor allem in den Fällen eines Rückrufes bzw. Rapid-Alert-Meldung der Klasse I oder II.

Die Checkliste dient gleichzeitig als Hilfestellung für die bearbeitende Person.

Der Datenerhebungsbogen wird vom pharmazeutischen Unternehmer [AM] bzw. Zulassungsinhaber [TAM] oder einer von ihm beauftragten oder anderweitig berechtigten Person ausgefüllt und enthält zusätzliche Angaben.

Die Art und der Umfang der Dokumentation sollten der Komplexität und Kritikalität des Falles angemessen sein.

Das Inspektorat erfasst die Fälle in seinem Zuständigkeitsbereich in einer Übersichtsliste nach dem Muster des Formulars 121101_F10.

3.3 Klassifizierung von Meldungen (→ Feld Nr. 7a)

Sobald die Meldung der zuständigen Behörde vorliegt, nimmt diese zur Bewertung des Gefährdungspotentials für die Gesundheit von Mensch und Tier eine risikobasierte Klassifizierung vor. Als Hilfestellung sollte das Formular 121101_F06 herangezogen werden.

Falls noch nicht alle für die Entscheidungsfindung erforderlichen Informationen vorliegen, ist zunächst eine vorläufige Bewertung (ggf. auch vorläufige Klassifizierung) anhand der vorhandenen Informationen vorzunehmen. Nach Vorliegen aller erforderlichen Informationen ist eine endgültige Klassifizierung zu treffen.

Erforderliche Informationen können auch beim pharmazeutischen Unternehmer [AM] bzw. Zulassungsinhaber [TAM] oder einer von ihm beauftragten oder anderweitig berechtigten Person unter Verwendung des Formulars 121101_F03 erfragt werden.

Das Ergebnis der Klassifizierung (hohes Risiko/Kl. 1, moderates Risiko/Kl. 2, geringes Risiko/Kl. 3, ungerechtfertigt/Kl. 0) ist schriftlich oder elektronisch zu dokumentieren (z. B. im Formular 121101_F02 und/oder 121101_F10).

3.4 Risikobasierte Entscheidungsfindung über ggf. zu treffende Maßnahmen (→ Feld Nr. 7b)

Aufgrund der Klassifizierung ist risikobasiert über notwendige Maßnahmen zu befinden. Hilfestellung bietet das Formular 121101_F07[5].

Beispiele für mögliche Ergebnisse/Maßnahmen:

- Abschluss des Verfahrens ohne weitere Maßnahmen
- Quarantäne der betroffenen Produkte (z. B. auf Großhandelsebene): ggf. erforderlich bei ungenügender Datenlage zur endgültigen Beurteilung
- Rückrufe (Produkte oder einzelne Chargen)

[5] Der Inhalt des Formulars entspricht Appendix 1, Part II des CoUP-Kapitels „Procedure for Managing Rapid Alerts Arising from Quality Defects Risk Assessment."

- Probenzug
- Untersuchung der betroffenen Produkte in OMCLs
- Inspektion der betroffenen Einrichtung
- Information der Öffentlichkeit
- Beurteilung, ob andere Chargen desselben Produkts oder andere Produkte von demselben Qualitätsmangel betroffen sein könnten
- Aussetzen der Zertifizierung und der Freigabe neuer mängelbehafteter Chargen
- Aussetzen der Lieferung weiterer Einheiten betroffener Chargen
- Überprüfung der Einheiten auf den Mangel hin (z. B. bei Großhändlern) – um die mängelbehafteten Einheiten auszusortieren
- Umarbeitung der Einheiten, um den Mangel zu entfernen

Das Ergebnis der Entscheidung über mögliche Maßnahmen ist schriftlich oder elektronisch zu dokumentieren (z. B. im Formular 121101_F02 und/oder 121101_F10).

3.5 Klassifizierung von Rapid-Alert-Meldungen bzw. Rückrufen (→ Feld Nr. 5 und 8)

Dringliche Informationen in Bezug auf relevante Qualitätsmängel werden mithilfe von Rapid-Alert-Meldungen an andere Behörden kommuniziert. Diese Rapid-Alert-Meldungen stehen im Zusammenhang mit Qualitätsmängeln, die einen Rückruf zum Schutz von Patientinnen/Patienten und Tieren erfordern. Rapid-Alert-Meldungen können – unabhängig von einem tatsächlichen Rückruf – jedoch auch andere relevante Informationen enthalten, z. B. über einen potentiell lebensbedrohlichen Qualitätsmangel, bei dem aufgrund des abgelaufenen Verfalldatums kein Rückruf der betroffenen Ware sinnvoll ist oder zu möglichen produktbezogenen Qualitäts- oder Patientenrisiken.

Sofern für den vorliegenden Qualitätsmangel eine Rapid-Alert-Meldung mit/ohne Rückruf oder ein Rückruf erforderlich ist, werden diese gemäß Formular 121101_F08 in die Klassen I-III eingeteilt.

Die im Formular 121101_F06 beschriebene Klassifizierung eingegangener Meldungen (Klassen 0-3) werden für die Klassifizierung von Rapid-Alert-Meldungen nach dem vorliegenden Kapitel genutzt, dürfen jedoch mit diesen nicht verwechselt werden.

Rapid-Alert-Meldungen der Klassen I und II (± Rückruf) sind durch eine zweite Sachverständige/einen zweiten Sachverständigen zu verifizieren.

Das Ergebnis dieser Klassifizierung ist schriftlich oder elektronisch zu dokumentieren (z. B. im Formular 121101_F02 und/oder 121101_F10).

Die weitere Bearbeitung von Rapid-Alert-Meldungen der Klassen I und II (± Rückruf) erfolgt gemäß VAW 121111.

Ist keine Rapid-Alert-Meldung bzw. kein Rückruf erforderlich oder handelt es sich um eine Rapid-Alert-Meldung bzw. einen Rückruf der Klasse III, ist keine Kommunikation über den RAS-Verteiler vorgesehen. Die Bearbeitung der Risikomeldung ist abgeschlossen, sobald alle relevanten Informationen und Entscheidungen zum Qualitätsmangel vorliegen. Die behördenübergreifende Kommunikation von Rapid-Alert-Meldungen bzw. Rückrufen der Klasse III kann bei Bedarf formlos erfolgen.

3.6 Unterstützung durch die Arzneimitteluntersuchungsstelle

Falls erforderlich, beziehen die zuständigen Überwachungsbehörden in ihre Ermittlungen die Arzneimitteluntersuchungsstellen insbesondere für folgende Maßnahmen ein:

- Screening von Verdachts- und Beschwerdeproben
- qualitative und/oder quantitative Laboruntersuchung der eingesandten Proben
- gutachtliche Beurteilung der Kennzeichnung, Packungsbeilage und von Werbematerial
- Stellungnahmen zu Fragen der Abgrenzung von Arzneimitteln zu Lebensmitteln, Kosmetika, Medizinprodukten und ggf. anderen Produkten
- ggf. Veranlassung der Untersuchung entnommener Nachproben/weiterer Arzneimittelproben

3.7 Inspektionen/Kontrollen

Falls erforderlich, ist die zuständige Behörde für den Hersteller oder Einführer miteinzubeziehen. Falls erforderlich, ist eine zeitnahe, ggf. auch unangekündigte Inspektion/Kontrolle und eine Probenahme zur Verifizierung der Angaben oder als Folgemaßnahme durchzuführen.

3.8 Regelmäßige Prüfung durch die Inspektoratsleitung; Risk Review

Die Leitung des Inspektorats oder eine von dieser beauftragte Person überprüft regelmäßig die in der Übersichtsliste (Formular 121101_F10) erfassten Daten hinsichtlich der sachgerechten, zeitnahen und vollständigen Bearbeitung.

Optional kann ein sogenannter Risk Review gemäß Formular 121101_F09 durchgeführt werden.

4 Anlagen und Formulare

Formulare:

121101_F01 „Schaubild und Hinweise zum Vorgehen bei Risikomeldungen sowie beteiligte Behörden und Stellen“

121101_F02 „Checkliste Erfassung und Bearbeitung von Arzneimittelrisiken“

121101_F03 „Datenerhebungsbogen pharmazeutische Unternehmer [AM]/Zulassungsinhaber [TAM]“

121101_F06 „Klassifizierung eingegangener Meldungen“

121101_F07 „Risikobasierte Entscheidungsfindung über mögliche Maßnahmen“

121101_F08 „Klassifizierung von Rapid-Alert-Meldungen bzw. Rückrufen“

121101_F09 „Überprüfung der Bearbeitung von Risikomeldungen (Risk Review)“

121101_F10 „Statistik Risikomeldungen“

5 Änderungsgrund

Ergänzungen im Nachgang des Joint Audits 2023 in Deutschland (Formular 121101_F01)

formale Korrektur im Formular 121101_F02