
**Arzneimittelüberwachung
in Deutschland**

Jahresbericht der Länder

2010





Inhaltsverzeichnis

1	Deskriptiver Teil	3
1.1	Aufbau der Überwachung.....	3
1.1.1	Strukturen	3
1.1.2	Personal.....	4
1.1.3	QM-System	4
1.2	Überwachungsergebnisse	4
1.2.1	Schwerpunkte	4
1.2.2	Tendenzen	5
1.2.3	Änderungen gegenüber dem letzten Berichtsjahr	5
2	Statistischer Teil	6
2.1	Zahl der Betriebe.....	6
2.1.1	Betriebe mit Herstellungs- und/oder Einfuhrerlaubnis.....	6
2.1.1.1	Betriebe mit Herstellungs- und/oder Einfuhrerlaubnis für Humanarzneimittel.....	6
2.1.1.2	Betriebe mit Herstellungs- und/oder Einfuhrerlaubnis für Tierarzneimittel und /oder Tierimpfstoffe	6
2.1.1.3	Betriebe mit Herstellungs- und/oder Einfuhrerlaubnis für Humanarzneimittel und Tierarzneimittel und/oder Tierimpfstoffe.....	6
2.1.2	Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG).....	6
2.1.3	Zusammenfassung.....	7
2.2	Anzahl der durchgeführten Inspektionen im eigenen Land	8
2.2.1	Betriebe mit Herstellungserlaubnis und/oder Einfuhrerlaubnis für Humanarzneimittel und Tierarzneimittel und/oder Tierimpfstoffe	8
2.2.2	Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG).....	8
2.2.3	Zusammenfassung.....	8
2.3	Inspektionen im Ausland	9
2.3.1	Im Auftrag des CxMP	9
2.3.2	Im Rahmen von Bescheinigungen gemäß § 72a AMG oder § 64 Abs. 3 AMG .	9
2.4	Zahl der entnommenen amtlichen Proben.....	9
2.5	Zertifikatserteilung.....	9
2.5.1	Exportzertifikate (WHO)	9
2.5.2	MRA-Zertifikate	10
2.5.3	GMP-Zertifikate	10
2.6	Risikomanagement, Rückrufe	10
3	Abkürzungen.....	11

1 Deskriptiver Teil

1.1 Aufbau der Überwachung

1.1.1 Strukturen

Nach dem Grundgesetz führen die Länder die Bundesgesetze als eigene Angelegenheit aus und regeln dazu den Behördenaufbau und das Verwaltungsverfahren gemäß Art. 83 GG. Dies trifft für das Arzneimittel- und das Tierseuchenrecht zu, für das die Gesetzgebungskompetenz beim Bund, mithin bei Bundestag und Bundesrat liegt. In jedem Land ressortiert die Zuständigkeit für die Arzneimittelüberwachung, bisweilen getrennt für Humanarzneimittel, Tierarzneimittel und Tierimpfstoffe in Gesundheits- bzw. Verbraucherschutzministerien. Die Länder verfügen über 37 Überwachungsbehörden, darunter 21 GMP-Inspektorate, welche die Überwachung von Herstellern und Einführern durchführen, zusätzlich 6 Inspektorate für Tierimpfstoffhersteller und 10 Arzneimitteluntersuchungsstellen. Mit der ZLG ist zudem eine gemeinsame Koordinierungsbehörde vorhanden.

Karte der Arzneimittelüberwachung (GMP/GDP) der Landesbehörden in Deutschland



Erreichbarkeit der Arzneimittelbehörden der Länder:

<https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/laenderbehoerden.html>



1.1.2 Personal

Die Überwachung von Arzneimittel- und Wirkstoffherstellern ist gemäß den in den Gemeinschaftsverfahren für Inspektionen und Informationsaustausch (Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information, CoCP) formulierten und in der AMG VwV umgesetzten europäischen Standards von speziell qualifiziertem Überwachungspersonal der Landesbehörden, so genannten GMP-Inspektorinnen und GMP-Inspektoren, durchzuführen.

In Deutschland sind insgesamt 114 Inspektorinnen und Inspektoren mit der Überwachung der Herstellung und Einfuhr von Arzneimitteln befasst.

1.1.3 QM-System

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

Das gemeinsame, länder- und ressortübergreifende System umfasst aktuell neben 17 Qualitätsleitlinien, 55 Verfahrensanweisungen, 14 Formulare, 11 Aide-mémoires und 14 Voten zur Überwachung des GMP- und non-GMP-Bereiches von Human- und Veterinärarzneimitteln einschließlich Tierimpfstoffen, des GCP-Bereiches, der Arzneimitteluntersuchung sowie des Großhandels mit Arzneimitteln.

Im Jahr 2010 wurden in 10 Behörden länderübergreifende Audits zur Überprüfung der Übereinstimmung mit dem QM-System gemäß der VAW 111102 „Durchführung von internen Audits“ durchgeführt.

Zusätzlich wurden auch Selbstinspektionen in den Ländern durchgeführt. Die QM-Teams der Länder tagten regelmäßig.

1.2 Überwachungsergebnisse

1.2.1 Schwerpunkte

Die Umsetzung der geltenden Rechtsvorschriften stellt die Hauptaufgabe der Überwachungsbehörden der Länder dar.

Wie bereits in den Vorjahren ist eine anhaltende Zunahme von Anfragen ausländischer Behörden (vor allem EMA, MRA-Partner Kanada und Australien) zu international aktiven Unternehmen mit Sitz in Deutschland an die betreffenden Bundesländer zu verzeichnen. Nach § 72a AMG ist grundsätzlich eine Drittlandinspektion durch die Landesbehörde bei der Einfuhr von Arzneimitteln und bestimmten Wirkstoffen gefordert.

Eine Vielzahl an termingebundenen Aktivitäten ergibt sich aus den zeitnah auszustellenden WHO-Exportzertifikaten im Bereich der Erlaubniserteilung für die Gewinnung und Verarbeitung von Blut- und Zellzubereitungen.

Der überwiegende Teil der Änderungen des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, das am 22. Juli 2009 im Bundesgesetzblatt veröffentlicht wurde, ist am 23. Juli 2009 in Kraft getreten. Daher lag 2010 ein weiterer Schwerpunkt auf der Überprüfung der Durchführung der Änderungen, wie z. B. die Überwachung von Ärztinnen und Ärzten oder anderer zur Ausübung der Heilkunde berechnigte Personen. Diese wurden vorher unter Bezug auf § 4a Satz 1 Nr. 3 nicht vom AMG erfasst. Mit dem 23. Juli 2009 wurde diese Rechtsvorschrift gestrichen. Somit sind Ärztinnen und Ärzte nicht mehr vom Anwendungsbereich des AMGs ausgeklammert, aber durch die Ausnahmeregelungen in § 13 AMG von der Pflicht zur Herstellungserlaubnis befreit. Allerdings besteht nun eine Anzeigepflicht nach § 67 bzw. der Übergangsvorschrift in § 144 Abs. 7 AMG.



1.2.2 Tendenzen

Für das kommende Berichtsjahr kann weiterhin ein signifikanter Anstieg der erforderlichen Überwachungstätigkeit besonders im Bereich der Gewinnung von Ausgangsstoffen menschlichen Ursprungs und der Wirkstoffherstellung erwartet werden.

Noch immer ist eine zunehmende Verlagerung der Arzneimittelherstellung in Drittstaaten zu beobachten. Daher wird angenommen, dass die bereits in den vorangegangenen Jahren hohe Zahl der Drittlandinspektionen gemäß § 72a AMG, insbesondere die Überwachung der GMP-Compliance von Wirkstoffherstellern auch zukünftig noch zunehmen wird.

Im Bereich des illegalen Arzneimittelverkehrs, besonders im Internet, sind nach wie vor steigende Tendenzen zu verzeichnen.

Ein erhöhter Überwachungsaufwand wird weiterhin aufgrund der Anzeigen von erlaubnisfreier Herstellung nach § 67 AMG entstehen.

Ein weiterer Schwerpunkt wird auch im kommenden Jahr auf der Umsetzung der geltenden sowie neuen Rechtsvorschriften liegen.

1.2.3 Änderungen gegenüber dem letzten Berichtsjahr

Die Anzahl der Betriebe mit Herstellungs- und/oder Einfuhrerlaubnis stieg um 38 Betriebe im Vergleich zum Vorjahr.

Im Berichtsjahr wurden 13 Drittlandinspektionen im Auftrag der wissenschaftlichen Ausschüsse der EMA (CxMP) durchgeführt. Das sind 2 Inspektionen mehr als im Vorjahr.

Im Vergleich zum Vorjahr stieg die Zahl der ausgestellten GMP-Zertifikate um 60 Zertifikate an.

Die Anzahl der auszustellenden WHO-Zertifikate ist 2010 im Vergleich zum Vorjahr um 747 Zertifikate gestiegen. Dabei ist auffällig, dass durch die Globalisierung und damit verbundener Arbeitsteiligkeit in der Arzneimittelherstellung die Auslegung der arzneimittelrechtlichen Vorgaben zeitaufwändiger wird.



2 Statistischer Teil

2.1 Zahl der Betriebe

2.1.1 Betriebe mit Herstellungs- und/oder Einfuhrerlaubnis

Sowohl die Herstellung als auch die Einfuhr von Arzneimitteln aus Staaten, die nicht EU- bzw. EWR-Mitglieder sind, dürfen nur unter dem Vorbehalt einer behördlichen Erlaubnis erfolgen.

2.1.1.1 Betriebe mit Herstellungs- und/oder Einfuhrerlaubnis für Humanarzneimittel

Im Berichtsjahr gab es 2.021 dieser Erlaubnisse nach § 13 und/oder § 72 AMG ausschließlich für Humanarzneimittel.

2.1.1.2 Betriebe mit Herstellungs- und/oder Einfuhrerlaubnis für Tierarzneimittel und/oder Tierimpfstoffe

Im Berichtsjahr gab es 130 dieser Erlaubnisse nach § 13 und/oder § 72 AMG bzw. § 17d TierSG und/oder § 38 TierimpfstoffVO ausschließlich für Tierarzneimittel und/oder Tierimpfstoffe.

2.1.1.3 Betriebe mit Herstellungs- und/oder Einfuhrerlaubnis für Humanarzneimittel und Tierarzneimittel und/oder Tierimpfstoffe

Im Berichtsjahr gab es 76 dieser Erlaubnisse nach § 13 und/oder § 72 AMG bzw. § 17d TierSG und/oder § 38 TierimpfstoffVO für Humanarzneimittel und Tierarzneimittel und/oder Tierimpfstoffe.

2.1.2 Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG)

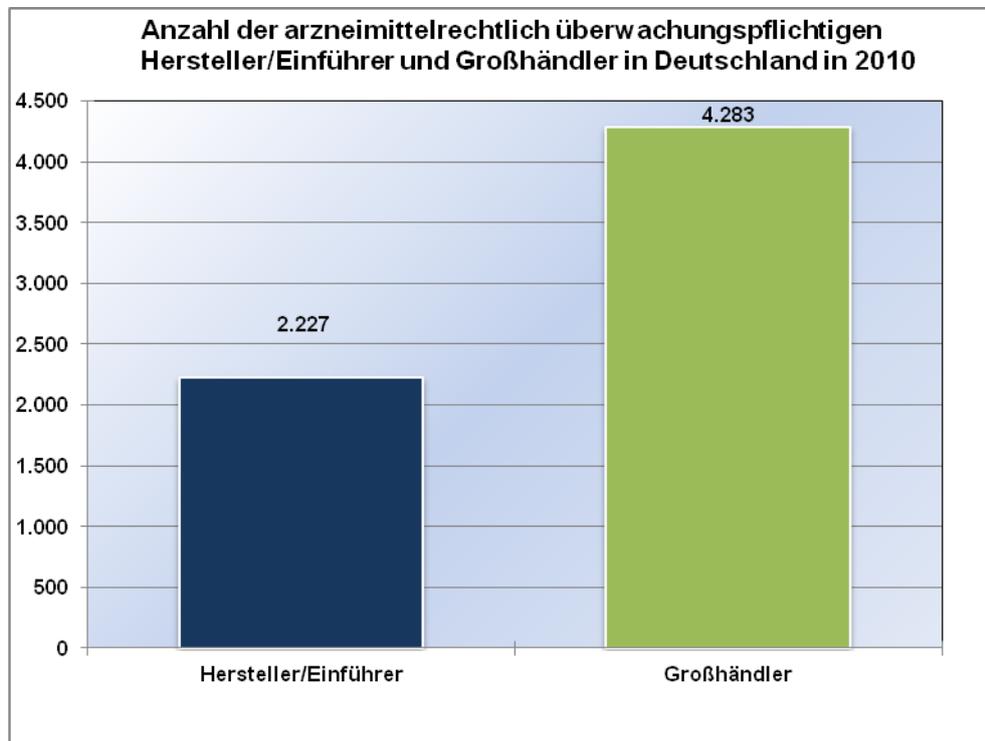
Der Großhandel mit Arzneimitteln ist in der Europäischen Gemeinschaft und seit der 12. AMG-Novelle (August 2004) auch in Deutschland erlaubnispflichtig. Um die Erlaubnis zu erhalten, muss der Großhändler u. a. über geeignete Räumlichkeiten und Anlagen für ordnungsgemäße Lagerung und Vertrieb verfügen sowie eine verantwortliche Person mit ausreichender Sachkenntnis benennen. Mit 4.283 Betrieben verfügt Deutschland über eine hohe Anzahl an Großhändlern.



2.1.3 Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich damit für Hersteller, Einführer und Großhändler eine Anzahl von insgesamt 6.510 Betrieben, die der Überwachung durch die Landesbehörden unterliegen.

Diese verteilen sich wie folgt auf die beiden genannten Überwachungsgruppen:



2.2 Anzahl der durchgeführten Inspektionen im eigenen Land

Zu den Kernaufgaben pharmazeutischer Überwachungsbehörden gehört die Inspektion, mit- hin die Überprüfung vor Ort in einer Betriebsstätte, ob die arzneimittelrechtlichen Bestim- mungen und technischen Anforderungen eingehalten werden.

2.2.1 Betriebe mit Herstellungserlaubnis und/oder Einfuhrerlaubnis für Humanarzneimittel und Tierarzneimittel und/oder Tierimpfstoffe

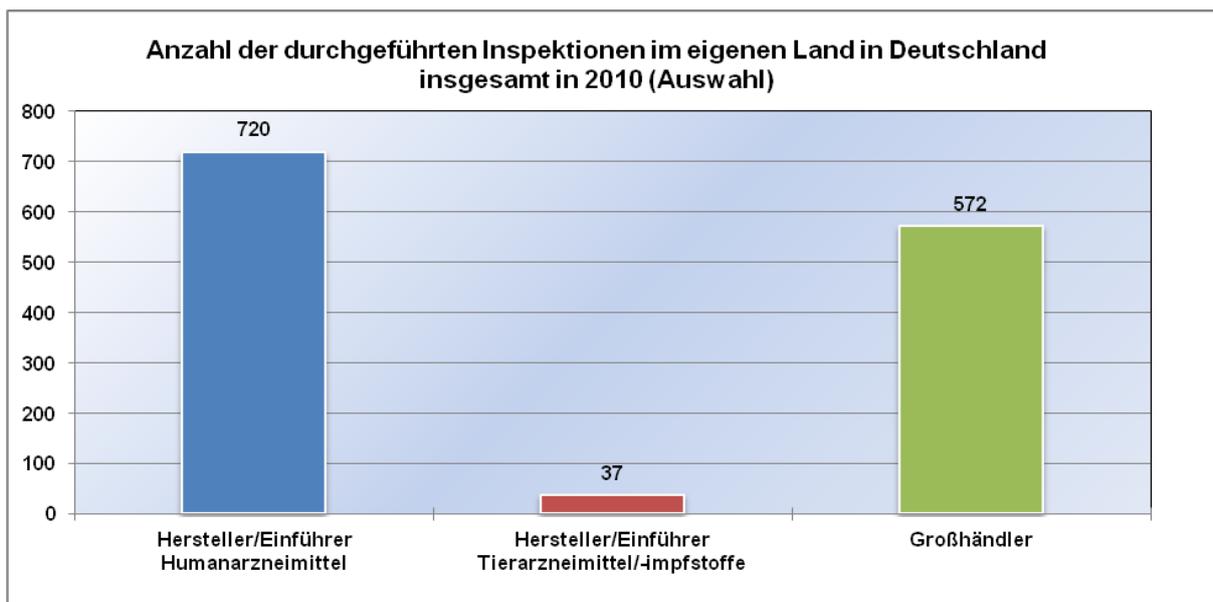
Für Betriebsstätten mit Herstellungserlaubnis fordert die Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information eine Inspektionsfrequenz von in der Regel zwei Jahren. Im Berichtsjahr wurden durch die Landesbehörden 757 Inspektionen bei Erlaubnisinhabern nach §§ 13 und/oder 72 AMG bzw. § 17d TierSG und/oder § 38 TierimpfstoffVO durchgeführt.

2.2.2 Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG)

Anders als Arzneimittelhersteller und -einführer werden Großhändler nicht routinemäßig alle zwei Jahre, sondern risikobasiert sowie im Rahmen der Erteilung der Großhandelserlaubnis (Abnahmeinspektion) besichtigt. Im Berichtsjahr fanden 572 Inspektionen statt.

2.2.3 Zusammenfassung

Insgesamt haben die Länder im Berichtsjahr bei den genannten Betriebsarten somit 1.329 Inspektionen durchgeführt.





2.3 Inspektionen im Ausland

Die Inspektionstätigkeit der Landesbehörden beschränkt sich nicht allein auf das Inland. In Fällen der Einfuhr von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen von außerhalb der EU verlangt das AMG die Überprüfung auch in Drittstaaten. Zudem führen die Länder GMP-Inspektionen im Zusammenhang mit dem zentralen Zulassungsverfahren durch, wenn die Inhaberin bzw. der Inhaber der Einfuhrerlaubnis ihren bzw. seinen Sitz in einem Bundesland hat. Im Berichtsjahr haben die Länder insgesamt 204 Inspektionen in Drittstaaten durchgeführt. Somit fand jede 8. GMP-Inspektion im Drittland statt.

2.3.1 Im Auftrag des CxMP

Bestimmte innovative Arzneimittel werden in der Europäischen Union seit 1995 nicht mehr national, sondern durch ein zentrales Verfahren bei der EMA durch die Europäische Kommission zugelassen. Hierbei muss für alle an der Herstellung und Prüfung beteiligten Betriebe nachgewiesen sein, dass Wirkstoffe und Arzneimittel nach den europäischen GMP-Regeln produziert werden. Zur Überprüfung können die wissenschaftlichen Ausschüsse der EMA (CxMP) daher die Mitgliedstaaten mit der Durchführung entsprechender Inspektionen beauftragen. Häufig liegen die Betriebe außerhalb der EU. In diesem Falle ist derjenige EU-Mitgliedstaat für die Inspektion zuständig, in den die genehmigte Einfuhr der Produkte erfolgen soll. Die Länder haben mit ihren für die GMP-Überwachung zuständigen Behörden im Berichtsjahr 13 solcher Inspektionen durchgeführt. Somit sind 6,37 % der Drittlandinspektionen durch CxMP veranlasst.

2.3.2 Im Rahmen von Bescheinigungen gemäß § 72a AMG oder § 64 Abs. 3 AMG

Will ein Einführer Arzneimittel oder die in § 72a Abs. 1 Nr. 2 AMG genannten Wirkstoffe von außerhalb der EU nach Deutschland importieren, bedarf er – sofern kein MRA-Abkommen besteht - neben der Einfuhrerlaubnis auch einer behördlichen Bescheinigung, mit der bestätigt wird, dass die Herstellung in der Betriebsstätte im Drittstaat GMP-konform erfolgt. Zu diesem Zweck stellen die Landesbehörden nach einer Drittlandinspektion neben dem GMP-Zertifikat für den Hersteller auch eine Bescheinigung nach § 72a AMG für den Einführer aus. Insgesamt wurden im Berichtsjahr 188 Bescheinigungen nach § 72a AMG ausgestellt.

2.4 Zahl der entnommenen amtlichen Proben

Integraler Bestandteil der Arzneimittelüberwachung ist die Entnahme von Arzneimittelproben im Markt und die Untersuchung in staatlichen Arzneimitteluntersuchungsstellen (OMCLs). Im Berichtsjahr wurden 2.768 amtliche Proben entnommen. Hinsichtlich der Untersuchungsergebnisse wird auf die nicht-öffentlichen Berichte der deutschen OMCLs und den zusammengefassten deutschen Beitrag zum Gesamtbericht des EDQM im europäischen OMCL network verwiesen.

2.5 Zertifikatserteilung

Zur behördlichen Tätigkeit der Inspektorate gehört neben der Erlaubniserteilung und der Durchführung von Inspektionen auch die Ausstellung verschiedener Zertifikate. Von Amts wegen werden GMP-Zertifikate, auf Antrag MRA-Zertifikate und WHO-Zertifikate ausgestellt. Allen gemein ist, dass darin die GMP-konforme Herstellung von Arzneimitteln oder Wirkstoffen in einer bestimmten Betriebsstätte bescheinigt wird. Im Berichtsjahr wurden 13.433 der genannten Zertifikate ausgestellt.

2.5.1 Exportzertifikate (WHO)

Die Landesbehörden stellen auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers ein Zertifikat nach dem „Certification scheme on the quality of pharmaceutical products moving in



international commerce“ der WHO aus. In den hohen Fallzahlen spiegelt sich die rege Exporttätigkeit der deutschen pharmazeutischen Industrie wider. Im Berichtsjahr wurden durch die Landesbehörden 12.642 Exportzertifikate (WHO) nach § 73a AMG und/oder Art. 93 der RL 2001/82/EG ausgestellt.

2.5.2 MRA-Zertifikate

Die MRAs der EU mit den Staaten Australien, Japan, Kanada, Neuseeland und der Schweiz haben dazu geführt, dass GMP-Inspektionen gegenseitig anerkannt werden. Damit wird der Handel mit Arzneimitteln wesentlich erleichtert, indem die Notwendigkeit entfallen ist, jeweils auf dem Gebiet der anderen Partei eigene GMP-Inspektionen durchzuführen. Die deutschen Hersteller brauchen somit nicht mehr durch die Behörden der Drittstaaten inspiziert zu werden. Auf der Grundlage der MRAs wurden im Berichtsjahr durch die Landesbehörden insgesamt 100 GMP-Zertifikate auf Anfrage der Partnerbehörden sowie auf Antrag von Einführern und Ausführern ausgestellt.

2.5.3 GMP-Zertifikate

In Umsetzung europäischen Rechts bestimmen §§ 64 Abs. 3 AMG und 18 TierimpfstoffVO, dass einem Hersteller oder Einführer binnen 90 Tagen nach einer Inspektion ein GMP-Zertifikat auszustellen ist, wenn die Betriebsstätte in Übereinstimmung mit den europäischen GMP-Anforderungen herstellt und prüft. Die Inspektorate haben im Berichtszeitraum insgesamt 691 GMP-Zertifikate ausgestellt.

2.6 Risikomanagement, Rückrufe

Mit Arzneimittelrisiken systematisch umzugehen und Maßnahmen zu ihrer Minimierung zu treffen, gehört zu den gesundheitsschutzbezogenen Kernaufgaben der Arzneimittelüberwachung. Die Vorgehensweise bei Verdachtsfällen von Qualitätsmängeln von Arzneimitteln einschließlich der gegenseitigen Unterrichtungspflichten der Behörden ist europaeinheitlich festgelegt. Dies schließt die Rückrufe von bereits in den Verkehr gebrachten Produkten im Binnenmarkt und die Verwendung einheitlicher Meldeformulare für Mängel der Klassen I und II ein.

Ein **Klasse-I-Mangel** ist potentiell lebensbedrohend oder könnte schwere Gesundheitsschäden verursachen. Dazu zählen beispielsweise: falsches Produkt (Deklaration und Inhalt stimmen nicht überein); richtiges Produkt, aber falsche Wirkstoffstärke mit schweren medizinischen Folgen; mikrobielle Kontamination von sterilen injizierbaren oder ophthalmologischen Produkten; chemische Kontamination mit schweren medizinischen Folgen; Untermischung anderer Produkte in erheblichem Ausmaß; falscher Wirkstoff in Kombinationsarzneimitteln mit schweren medizinischen Folgen.

Ein **Klasse-II-Mangel** kann Krankheiten oder Fehlbehandlungen verursachen und fällt nicht unter Klasse I. Dazu zählen beispielsweise: fehlerhafte Kennzeichnung z.B. falscher oder fehlender Text; falsche oder fehlende Produktinformation; mikrobielle Kontamination von nicht-injizierbaren, nicht-ophthalmologischen sterilen Produkten mit medizinischen Folgen; chemische/physikalische Kontamination (signifikante Verunreinigungen, Kreuz-Kontamination, Fremdkörper); Untermischung anderer Produkte innerhalb einer Verpackung; Abweichung von den Spezifikationen (z. B. analytische Abweichung/Haltbarkeit/Füllgewicht/-menge); unzureichender Verschluss mit schweren medizinischen Folgen (z. B. bei Zytostatika, fehlender Kindersicherung, stark wirksamen Produkten).

Im Berichtsjahr gab es in Deutschland 21 Rückrufe der Klasse I und 55 Rückrufe der Klasse II.



3 Abkürzungen

AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, Arzneimittelgesetz
AMGVwV	Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes
AMWHV	Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft
BB	Brandenburg
BE	Berlin
BW	Baden-Württemberg
BY	Freistaat Bayern
CoCP	Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information
CHMP	Committee for Human Medicinal Products, Ausschuss für Humanarzneimittel bei der EMA
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products, Ausschuss für Tierarzneimittel bei der EMA
CxMP	CHMP oder CVMP
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur
EU	Europäische Union
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
GDP	Good Distribution Practice, Gute Vertriebspraxis
GG	Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland
GMP	Good Manufacturing Practice, Gute Herstellungspraxis
HB	Hansestadt Bremen
HE	Hessen
HH	Freie und Hansestadt Hamburg
MRA	Mutual Recognition Agreement, Abkommen über die gegenseitige Anerkennung
MV	Mecklenburg-Vorpommern
NI	Niedersachsen
NW	Nordrhein-Westfalen
QM	Qualitätsmanagement
QS	Qualitätssicherung
RP	Rheinland-Pfalz
RAS	Rapid Alert System, Schnellwarnsystem
SH	Schleswig-Holstein
SL	Saarland
SN	Freistaat Sachsen



ST	Sachsen-Anhalt
TH	Freistaat Thüringen
TierSG	Tierseuchengesetz
TierimpfstoffVO	Tierimpfstoff-Verordnung
VAW	Verfahrensanweisung
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
ZLG	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten