

---

## Arzneimittelüberwachung in Deutschland

---

### Jahresbericht der Länder

---

2012





## Inhaltsverzeichnis

1	Deskriptiver Teil .....	3
1.1	Aufbau der Überwachung .....	3
1.1.1	Strukturen .....	3
1.2	Karte der Arzneimittelüberwachung (GMP/GDP) der Landesbehörden in Deutschland .....	3
1.2.1	Personal .....	4
1.2.2	QM-System .....	4
1.3	Überwachungsergebnisse .....	4
1.3.1	Schwerpunkte .....	4
1.3.2	Tendenzen .....	5
1.3.3	Änderungen gegenüber dem letzten Berichtsjahr .....	6
1.3.3.1	Rechtliche Änderungen .....	6
1.3.3.2	Vergleiche der Zahlen .....	11
2	Statistischer Teil .....	12
2.1	Zahl der Betriebe .....	12
2.1.1	Betriebe mit Herstellungs- und/oder Einfuhrerlaubnis .....	12
2.1.1.1	Betriebe mit Herstellungs- und/oder Einfuhrerlaubnis für Humanarzneimittel .....	12
2.1.1.2	Betriebe mit Herstellungs- und/oder Einfuhrerlaubnis für Tierarzneimittel und/oder Tierimpfstoffe .....	12
2.1.1.3	Betriebe mit Herstellungs- und/oder Einfuhrerlaubnis für Humanarzneimittel und Tierarzneimittel und/oder Tierimpfstoffe .....	12
2.1.2	Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG) .....	12
2.1.3	Zusammenfassung .....	12
2.2	Anzahl der durchgeführten Inspektionen im eigenen Land .....	13
2.2.1	Betriebe mit Herstellungserlaubnis und/oder Einfuhrerlaubnis für Humanarzneimittel .....	13
2.2.2	Betriebe mit Herstellungserlaubnis und/oder Einfuhrerlaubnis für Tierarzneimittel und/oder Tierimpfstoffe .....	13
2.2.3	Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG) .....	13
2.2.4	Zusammenfassung .....	13
2.3	Inspektionen im Ausland .....	13
2.3.1	Im Auftrag des CxMP .....	14
2.3.2	Im Rahmen von Bescheinigungen gemäß § 72a AMG oder § 19 TierimpfstoffVO .....	14
2.4	Zahl der entnommenen amtlichen Proben .....	14
2.5	Zertifikatserteilung .....	14
2.5.1	Exportzertifikate (WHO) .....	14
2.5.2	MRA-Zertifikate .....	15
2.5.3	GMP-Zertifikate .....	15
2.6	Hinweis zu Inspektionen und Zertifikaten .....	15
2.7	Risikomanagement, Rückrufe .....	15
3	Abkürzungen .....	16

## 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 Grundgesetz. Dies trifft für das Arzneimittel- und das Tierseuchenrecht zu, für das die Gesetzgebungskompetenz beim Bund, mithin bei Bundestag und Bundesrat liegt. In den einzelnen Ländern ist die Zuständigkeit für die Arzneimittelüberwachung, bisweilen getrennt für Humanarzneimittel, Tierarzneimittel und Tierimpfstoffe im Regelfall in den Gesundheits- bzw. Verbraucherschutzministerien angesiedelt. Die Länder verfügen über Überwachungsbehörden in insgesamt 42 Städten. An diesen Standorten sind unter anderem 22 GMP/GDP-, fünf GMP- und drei GDP-Inspektorate ansässig, welche die Überwachung von Herstellern, Einführern und Großhändlern durchführen, sowie sechs Inspektorate für Tierimpfstoffhersteller. Zudem gibt es insgesamt neun Arzneimitteluntersuchungsstellen. Als gemeinsame Koordinierungsbehörde fungiert die ZLG.

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



Erreichbarkeit der Arzneimittelbehörden der Länder:

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



### 1.2.1 Personal

Die Überwachung von Arzneimittel- und Wirkstoffherstellern ist gemäß den in den europäischen 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, den GMP/GDP-Inspektorinnen und GMP/GDP-Inspektoren, durchzuführen.

In Deutschland sind insgesamt 152 Inspektorinnen und Inspektoren mit der Überwachung der Herstellung und Einfuhr von und dem Großhandel mit Arzneimitteln befasst, die von weiterem Personal in der Verwaltung unterstützt werden. Ein Teil der Inspektorenstellen war nicht mit Vollzeitkräften besetzt. Von den 152 Inspektorinnen und Inspektoren befanden sich acht im Training.

### 1.2.2 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 umfasste zum Ende des Berichtsjahres 17 Qualitätsleitlinien, 53 Verfahrensanweisungen (inklusive umfangreicher Anlagen), zwölf Aide-mémoires, 27 Formulare und 15 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 2012 wurden gemäß der VAW 11110204 „Durchführung von internen Audits“ unter der Leitung von Mitgliedern der EFG 01 (Qualitätssicherung – Arzneimittelüberwachung und –untersuchung) in drei obersten Landesbehörden und sieben Inspektoraten länderübergreifende Audits zur Überprüfung der Übereinstimmung mit dem QM-System durchgeführt. Aus organisatorischen Gründen mussten einige der für 2012 geplanten Audits kurzfristig in das Jahr 2013 verschoben werden. Die EFG 01 stellt fest, dass die erforderliche Unterstützung der Länder hinsichtlich der Durchführung dieser Teamaudits unabdingbar bleibt.

In der Mehrzahl der Länder wurden zudem Selbstinspektionen durchgeführt.

## 1.3 Überwachungsergebnisse

### 1.3.1 Schwerpunkte

Die Umsetzung der geltenden Rechtsvorschriften stellt die Hauptaufgabe der Überwachungsbehörden der Länder dar. Inspektionen wurden entsprechend des Inspektionsplanes (VAW 071101 in der gültigen Fassung) durchgeführt. Kleinere Verschiebungen ergaben sich aus teils kapazitäts-, teils firmenbedingten Gründen.

Schwerpunkte der Überwachung waren u.a.:

- Berücksichtigung von Inspektionen EMA- und MRA-relevanter Betriebe, (teilweise aufgrund termingebundener Anfragen von MRA-Partnern)
- Drittlandinspektionen von Blutbanken und Plasmapheresezentren
- die erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln nach § 13 Abs. 2b AMG bei Ärzten und in Gewebearbeitsstätten. Zwar sind diese durch die Ausnahmeregelungen in § 13 (2b) AMG von der Pflicht zur Herstellungserlaubnis befreit, jedoch besteht seit 2009 eine Anzeigepflicht nach § 67 AMG.
- Abnahmeinspektionen (z.B. von Großhändlern nach Neugründung oder Umzug)



- CMR-Herstellungsbereiche in Krankenhausapotheken und öffentlichen Apotheken (teilweise in Amtshilfe mit ehrenamtlichen Pharmazieräten)

Die Inspektion von Gewebereinrichtungen zeigte z.T. gravierende Mängel in nicht unerheblichem Umfang auf.

In einem Inspektorat führte die Umfirmierung eines Herstellers zur notwendigen zeitnahen Ausstellung von über 200 Exportzertifikaten.

Der in einigen Überwachungsbehörden aufgezeigte Mangel an qualifiziertem Personal führte dazu, dass:

- Inspektionen z.T. nicht als Teaminspektionen durchgeführt werden konnten und verschiedene Inspektionsinhalte deshalb nur angeschnitten und nicht tiefgründig geprüft wurden („Standardabbau“).
- die Etablierung einer systematischen Überwachung in einzelnen Stellen nicht wie gewünscht abläuft.

Termingebundene Aktivitäten ergaben sich auch aus den zeitnah auszustellenden WHO-Exportzertifikaten im Bereich der Erlaubniserteilung für die Gewinnung und Verarbeitung von Blut- und Zellzubereitungen.

### 1.3.2 Tendenzen

Nach wie vor ist eine Verlagerung der Arzneimittel- bzw. Arzneistoffherstellung in Drittstaaten (insbesondere im asiatischen Raum) zu beobachten, was auch im vorliegenden Berichtsjahr zu einer gleichbleibend hohen Zahl an Drittlandinspektionen führte. Ein Land berichtet, dass 2012 der Personalaufwand für Drittlandinspektionen erstmalig höher als der für Inlandsinspektionen war. Darüber hinaus wird angenommen, dass durch das Inkrafttreten der Änderungen des §72a AMG zum 02. Juli 2013 als Umsetzung der Richtlinie 2011/62/EU („Fälschungsrichtlinie“) die Zahl an Drittlandinspektionen gemäß § 72a AMG, insbesondere die Überwachung der GMP-Compliance von Wirkstoffherstellern im folgenden Jahr deutlich steigen wird (siehe auch Kapitel 1.3.3).

Der Inspektionsaufwand im Bereich der Überwachung der Gewinnung und Verarbeitung von Ausgangsstoffen menschlichen Ursprungs hat im Berichtsjahr zugenommen. Für das kommende Berichtsjahr (2013) wird eine weitere Zunahme erwartet. Die Erlaubniserteilung für diese Einrichtungen geht aufgrund der Komplexität nur langsam voran.

Die personelle Situation kann in wenigen Überwachungsstellen dazu führen, dass Routineinspektionen nur noch risikobasiert, z.T. mit externer Unterstützung, durchgeführt werden können.

Im laufenden Berichtsjahr wurde auch die Zunahme von Anzahl und Umfang der gesetzlichen Pflichtaufgaben festgestellt.

Teilweise konnte eine Zunahme der Beanstandungen und Mängel für Tierimpfstoffe festgestellt werden.

Anhaltend hoch ist die Zahl an WHO-Zertifikaten geblieben, deren Ausstellung einen erheblichen Prüfaufwand erfordert. Auch andere Zertifikate (nicht WHO) waren in zunehmender Menge auszustellen.



### 1.3.3 Änderungen gegenüber dem letzten Berichtsjahr

#### 1.3.3.1 Rechtliche Änderungen

Am 19. Oktober 2012 trat das Zweite Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften in Kraft. Wesentlicher Bestandteil ist die Umsetzung der Richtlinien 2010/84/EU („Pharmakovigilanzrichtlinie“) und 2011/62/EU („Fälschungsrichtlinie“) - beide aufgegangen in der Richtlinie 2001/83/EG - in nationales Recht.

Die Umsetzung der Richtlinie 2011/62/EU hat nicht unerhebliche Auswirkungen auf die Überwachungstätigkeit der Länder. Aus diesem Grund sollen die auf dieser Richtlinie beruhenden (wesentlichen) Änderungen nachfolgend kurz vorgestellt werden.

Die Einteilung erfolgt entsprechend den Kapiteln der EU-Richtlinie, die schlagwortartige Beschreibung der Neuerungen wird durch die anschließende Aufführung der entsprechenden Paragraphen des AMG sowie der AMWHV und AM-HandelsV erläutert. Der Verweis auf die zugrunde liegenden Artikel der Richtlinie 2001/83/EG befindet sich in Klammern.

#### **Begriffsbestimmungen**

*Einführung von Definitionen der Begriffe „Hilfsstoff“, „Arzneimittelvermittlung“, „gefälschtes Arzneimittel“, „gefälschter Wirkstoff“*

#### **§ 2 Nr. 2 AMWHV (Art. 1 Abs. 3b) - Definition Hilfsstoff**

- jeder Bestandteil eines Arzneimittels, mit Ausnahme des Wirkstoffs oder des Verpackungsmaterials

#### **§ 4 Abs. 22a AMG (Art. 1 Abs. 17a) - Definition Arzneimittelvermittlung**

- jede berufs- oder gewerbsmäßig ausgeübte Tätigkeit von Personen (Großhandel ausgenommen), die im Zusammenhang mit dem Ankauf/Verkauf von Arzneimitteln steht; der Arzneivermittler erlangt dabei keine tatsächliche Verfügungsgewalt über diese Arzneimittel

#### **§ 4 Abs. 40 AMG (Art. 1 Abs. 33) - Definition gefälschtes Arzneimittel**

- ist ein Arzneimittel mit falschen Angaben über die Identität (inkl. Verpackung, Kennzeichnung, Bezeichnung oder Zusammensetzung), die Herkunft (inkl. Hersteller, Herstellungsland, Herkunftsland, Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Zulassungsinhaber), dem in Aufzeichnungen und Dokumenten beschriebenen Vertriebsweg

#### **§ 4 Abs. 41 AMG (keine Entsprechung EU-Richtlinie) - Definition gefälschter Wirkstoff**

- ist ein Wirkstoff, dessen Kennzeichnung auf dem Behältnis nicht den tatsächlichen Inhalt angibt oder dessen Begleitdokumentation nicht alle beteiligten Hersteller oder nicht den tatsächlichen Vertriebsweg widerspiegelt

#### **Genehmigung für das Inverkehrbringen**

*Erweiterung der im Zulassungsantrag notwendigen Angaben um die GMP-Einhaltung des Wirkstoffherstellers*

#### **§ 22 Abs. 2 Nr. 8 AMG (Art. 8 Abs. 3ha) - zusätzlich notwendige Angaben im Zulassungsantrag**



- bei Humanarzneimitteln eine Bestätigung des Herstellers, dass er oder eine vom ihm beauftragte Person sich von der GMP-Einhaltung bei der Wirkstoffherstellung vor Ort überzeugt hat (inkl. Datum des Audits)

### **Herstellung und Import**

*Erläuterung der Pflichten des Herstellers zur Überprüfung der Qualifikation von Wirk- und Hilfsstofflieferanten*

*Erweiterte Pflichtangaben für Zertifikate nach §72a für einzuführende Arzneimittel und Wirkstoffe*

*Gültigkeit von Leitlinien für GMP/GDP-Grundsätze für Wirk- und Hilfsstoffe bzw. Notwendigkeit des Erlasses neuer Leitlinien durch delegierte Rechtsakte*

*Pflichten des Herstellers beim Umverpacken von Fertigarzneimitteln mit Sicherheitsmerkmalen*

### **§ 11 Abs. 3 bis 11 AMWHV (Art. 46 Nr. f) - Lieferantenqualifikation**

- Qualifizierung des Lieferanten von Wirkstoffen zur Arzneimittel-Herstellung muss Audits des Wirkstoffherstellers durch den Arzneimittelhersteller beinhalten (durch ihn selbst oder beauftragte Personen) und die Überprüfung, dass der Wirkstoffhersteller bei seiner zuständigen Behörde registriert ist (sofern er seinen Sitz in EU/EWR hat) – diese Vorgaben gelten auch für Importeure und Vertreiber von Wirkstoffen zur Herstellung von Humanarzneimitteln
- Der Hersteller von Humanarzneimitteln muss eine formalisierte Risikobewertung durchführen, um sicherzustellen, dass die Hilfsstoffe für die Herstellung geeignet sind (Prüfung, dass die Regeln einer angemessenen GMP beim Hilfsstoffhersteller eingehalten werden sowie Nachprüfung der Herkunft der Hilfsstoffe, der beabsichtigten Verwendung und etwaiger Kenntnisse über Vorfälle in der Vergangenheit)
- Bei Angabe der Spezifikationen von Arzneimitteln und Wirkstoffen sollen die betriebsintern akzeptierten Hersteller und Lieferanten wiedergegeben werden

### **§ 72a AMG (Art. 46b) - Zertifikate**

- Die zuständige Behörde des Herstellungslandes muss bescheinigen, dass die Arzneimittel bzw. Wirkstoffe entsprechend anerkannter Grundregeln [...] der Europäischen Union oder nach Standards, die diesen gleichwertig sind, hergestellt werden, die Herstellungsstätte regelmäßig überwacht wird, die Überwachung durch ausreichende Maßnahmen (inkl. wiederholter und unangekündigter Inspektionen) erfolgt und im Falle wesentlicher Abweichungen von den anerkannten Grundregeln die zuständige Behörde informiert wird.

*(Die Änderungen des §72a AMG als Umsetzung der Richtlinie 2011/62/EU treten erst zum 02. Juli 2013 in Kraft – vgl. Art. 2 Satz 2 Nr. a) RL 2011/62/EU)*

### **§ 3 Abs. 3 AMWHV (Art. 47) - Leitlinien zu GMP/GDP für Wirkstoffe, Arzneiträgerstoffe**

- Zur Auslegung der GMP- und GDP-Grundsätze gilt für Wirkstoffe der Teil II des EG-GMP-Leitfadens (bis zur Verabschiedung einer GDP-Leitlinie für Wirkstoffe)
- Zur Auslegung der Grundsätze und zur Risikobewertung einer angemessenen guten Herstellungspraxis für Hilfsstoffe sind die hierzu von der Europäischen Kommission nach Artikel 47 Absatz 5 der Richtlinie 2001/83/EG erlassenen Leitlinien zu beachten
- jeweils aktuelle Fassung der Leitlinien im Bundesanzeiger





### **§ 13 Abs. 3a AMWHV (Art. 47a) - Sicherheitsmerkmale beim Umverpacken von AM**

- Bei der Umverpackung von Fertigarzneimitteln mit Sicherheitsmerkmalen hat sich der Hersteller vor der teilweisen oder vollständigen Entfernung oder Überdeckung der Sicherheitsmerkmale von der Echtheit des AM zu überzeugen
- Sicherheitsmerkmale dürfen nur durch solche ersetzt werden, die in gleichwertiger Weise die Prüfung auf Echtheit und Unversehrtheit der äußeren Umhüllung erlauben; Hersteller hat sich vor der teilweisen oder vollständigen Entfernung oder Überdeckung der Sicherheitsmerkmale nach §54a der Richtlinie 2001/83/EG von der Echtheit des Arzneimittels zu überzeugen

### **Etikettierung und Packungsbeilage**

*Pflicht zur Anbringung von Sicherheitsmerkmalen für bestimmte Arzneimittel und nähere Angaben durch delegierte EU-Rechtsakte*

### **§ 10 Abs. 1c AMG (Art. 51 Abs. 1) - Sicherheitsmerkmale**

- AM müssen Sicherheitsmerkmale aufweisen, sofern es für diese AM eine Bestimmung entsprechend Artikel 54a der EU-Richtlinie gibt
- Artikel 54 und 54a der Richtlinie regeln: dass Sicherheitsmerkmale angebracht werden müssen zur Überprüfung der Echtheit eines AM und Identifizierung einzelner Packungen sowie Vorrichtungen, die es ermöglichen, Manipulationen zu erkennen; für welche AM Sicherheitsmerkmale angebracht werden müssen; dass durch delegierte Rechtsakte nähere Angaben zu den Sicherheitsmerkmalen gemacht werden

### **Großhandelsvertrieb und Vermittlung von Arzneimitteln**

*Anzeigepflicht von Importeuren gegenüber PUs*

*Zusätzliche Pflichten von Großhändlern*

*Gültigkeit von Großhandelspflichten auch für Arzneivermittler*

*Registrierungspflicht für Arzneimittelvermittler*

*Erweiterte Pflicht der Chargenangabe*

### **§ 67 Abs. 7 AMG (Art. 76 Abs. 3) - zusätzliche Anzeigepflichten**

- Wer in einem anderen EU-Staat durch einen anderen PU zugelassene AM erstmalig nach Deutschland importiert (zum Zweck des Inverkehrbringens), muss dies dem PU anzeigen.

### **§ 1, § 4a Abs. 1 bis 3, §§ 6 und 7 AM-Handels-V - neue, zusätzliche Verpflichtung von Großhändlern**

- AM-HandelsV gilt auch für AM-Vermittler
- Arzneimittelbezug nur von zur AM-Abgabe berechtigten Personen
- beim Ankauf von Arzneimitteln von einem AM-Vermittler muss überprüft werden, dass dieser registriert ist
- bei Bezug von anderem GH oder AM-Vermittler muss sich der Empfänger von der Einhaltung der GDP überzeugen
- bei jeder Lieferung ist zu prüfen, ob AM mit verpflichtenden Sicherheitsmerkmalen diese auch tragen





### **§ 17 Abs. 6 Nr. 4 AMWHV (Art. 82) - Erweiterte Pflicht der Chargenangabe**

- Angabe der Chargenbezeichnung auch bei Lieferung von AM nach Art. 54a (Richtlinie 2001/83/EG) an Hersteller, Großhändler, Importeure oder Einrichtungen, die zur Endabgabe bestimmt sind

### **§ 52c AMG und § 9 AMWHV (Art. 85b) - Arzneivermittler**

- Arzneivermittler darf nur im Geltungsbereich des AMG tätig werden, wenn Sitz in Deutschland, anderem EU- oder EWR-Staat
- Aufnahme der Tätigkeit erst nach Anzeige bei und Registrierung durch Behörde in öffentlicher Datenbank (Registrierung kann ggf. durch Behörden gelöscht werden)
- Gleiche Pflichten für AM-Vermittler wie für Großhandel bzgl. Aufbewahrung von Nachweisen, QS-System, Einhaltung GDP-Leitlinien, Unterrichtungspflichten ggü. Behörde

### **Verkehr an die Öffentlichkeit im Fernabsatz**

*Angabe der Pflichten eines AM-Internethändlers*

### **§ 67 Abs. 8 und § 67a (Art. 85c) - Internethandel**

- Wer Humanarzneimittel über das Internet anbieten will (Versandhandel), hat dies vor Aufnahme der Tätigkeit der zuständigen Behörde unter Angabe des Namens oder der Firma und der Anschrift des Ortes, von dem aus die Arzneimittel geliefert werden sollen, und die Adresse jedes Internetportals einschließlich aller Angaben zu deren Identifizierung anzuzeigen; nachträgliche Änderungen sind ebenfalls anzuzeigen
- Das Internetportal muss den Namen und die Adresse der zuständigen Behörde und ihre sonstigen Kontaktdaten, das gemeinsame Versandhandelslogo nach Artikel 85c der Richtlinie 2001/83/EG aufweisen und eine Verbindung zum Internetportal des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information haben.

### **Überwachung und Sanktionen**

*Erweitertes Spektrum der Inspektionspflichten*

*Angabe von Zeitintervallen, Inspektionen auf Ersuchen Dritter*

*Angaben zum Inspektionsbericht und Möglichkeit der Stellungnahme*

*Ausstellung von GMP- und GDP-Zertifikaten*

### **§ 64 Abs. 3, 3a-h (Art. 111 und 111a) - Überwachung**

- Die zuständige Behörde hat sich davon zu überzeugen, dass die Vorschriften über Arzneimittel, Wirkstoffe und andere zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe, [...], des Zweiten Abschnitts des Transfusionsgesetzes, der Abschnitte 2, 3 und 3a des Transplantationsgesetzes und über das Apothekenwesen beachtet werden.
- dazu auf der Grundlage eines Überwachungssystems Durchführung von Inspektionen: unter besonderer Berücksichtigung möglicher Risiken, in angemessenen Zeitabständen und Umfang, ggf. unangemeldet; Festlegung wirksamer Folgemaßnahmen; Veranlassung der amtlichen Untersuchung von AM-Proben
- (3a) Inspektion erlaubnispflichtiger Betriebe sowie tierärztliche Hausapotheken sind in der Regel alle zwei Jahre zu überprüfen; Erlaubniserteilung erst, wenn sich zuständige Behörde durch eine Inspektion davon überzeugt hat, dass die Voraussetzungen für die Erlaubniserteilung vorliegen



- (3b) Durchführung der Inspektionen gemäß den Leitlinien der Europäischen Kommission nach Artikel 111a der Richtlinie 2001/83/EG; Zusammenarbeit mit EMA bzgl. Austausch von Informationen über geplante und durchgeführte Inspektionen sowie Koordinierung von Drittlandinspektionen
- (3c) Inspektionen können auch auf Ersuchen eines anderen Mitgliedstaates, der Europäischen Kommission oder EMA durchgeführt werden. Unbeschadet etwaiger Abkommen zwischen der EU und Drittländern kann die zuständige Behörde einen Hersteller in dem Land, das nicht Mitgliedstaat der Union oder Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum ist, auffordern, sich einer Inspektion nach den Vorgaben der Europäischen Union zu unterziehen
- (3d) Pflicht der Anfertigung eines Inspektionsberichtes und Übersendung an inspizierte Einrichtung zur Möglichkeit der Stellungnahme
- (3e) wenn Inspektion aufzeigt, dass den gesetzlichen Vorschriften nicht entsprochen wird, so wird diese Information, in die DIMDI-Datenbank eingegeben
- (3f) Innerhalb von 90 Tagen nach einer Inspektion wird ein Zertifikat über GMP oder GDP ausgestellt, wenn die entsprechenden Grundsätze und Leitlinien eingehalten werden; Gültigkeitsdauer des Zertifikats soll drei Jahre (bzgl. GDP fünf Jahre) nicht überschreiten; Zertifikat ist zurückzunehmen, wenn nachträglich bekannt wird, dass die Voraussetzungen nicht vorgelegen haben; es ist zu widerrufen, wenn die Voraussetzungen nicht mehr gegeben sind

*(Anmerkung: Nach Aussagen des BMG auf der 150. Sitzung der AG AATB (TOP B 12) gilt eine fünfjährige Geltungsdauer von GDP-Zertifikaten, die mit den Vorgaben der CoCP - Union Format for a Good Distribution Practice Certificate (Medicinal Products for Human Use) - übereinstimmt; die in § 64 Abs. 3 f Satz 2 AMG formulierte Gültigkeit von drei Jahren ist eine „Sollte-Vorgabe“)*

- (3g) Angaben über Ausstellung, Versagung, Rücknahme, Widerruf von Zertifikaten sind in eine Datenbank nach § 67a einzugeben; gilt auch für Erteilung, Rücknahme, Widerruf, Ruhen einer Erlaubnis nach den §§ 13, 20b, 20c, 52a, 72 oder § 72b Absatz 1 sowie für die Registrierung und Löschung von Arzneimittelvermittlern oder von Betrieben und Einrichtungen, die Wirkstoffe herstellen, einführen oder sonst mit ihnen Handel treiben, ohne einer Erlaubnis zu bedürfen
- (3h) Die Absätze 3b, 3c und 3e bis 3g finden keine Anwendung auf tierärztliche Hausapotheken sowie auf Betriebe und Einrichtungen, die ausschließlich Fütterungsarzneimittel herstellen. Darüber hinaus findet Absatz 3d Satz 2 auf tierärztliche Hausapotheken keine Anwendung.



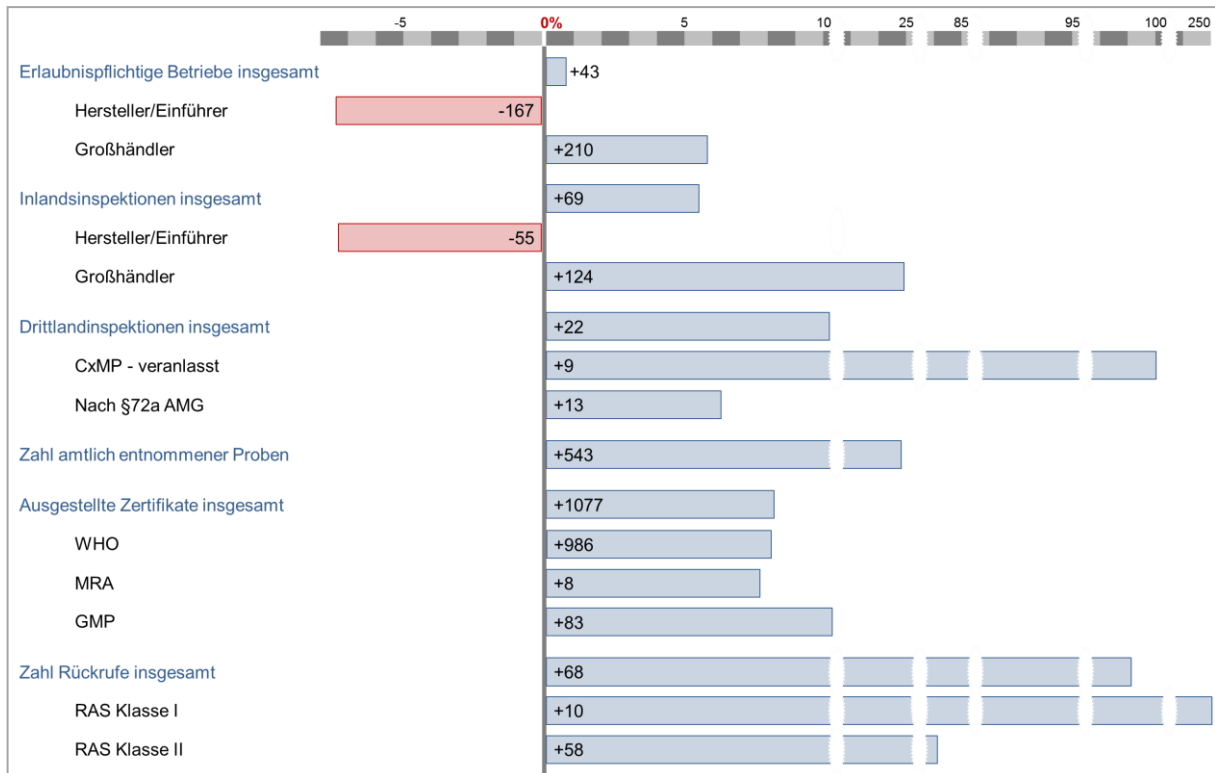
### 1.3.3.2 Vergleiche der Zahlen

Die Gesamtzahl der arzneimittelrechtlich überwachungspflichtigen Hersteller/Einführer und Großhändler lag 2012 bei 5911 Betrieben (43 mehr als im Vorjahr).

Im Inland wurden insgesamt 1324 Inspektionen durchgeführt, 69 mehr als 2011. Es fanden mit insgesamt 238 Drittlandinspektionen 22 mehr als im letzten Jahr statt. Dabei hat sich die Zahl der CxMP-veranlassten Drittlandinspektionen von neun auf 18 verdoppelt.

Auch die Gesamtzahl der ausgestellten Zertifikate hat sich um 1077 auf insgesamt 14.147 erhöht.

Eine Übersicht über die Veränderungen im Vergleich zum letzten Berichtsjahr (2011) gibt die nachfolgende Übersicht. Die Änderungen sind prozentual dargestellt, die absoluten Zahlen sind zusätzlich angegeben.



## 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 **1.771** 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 **112** 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 **207** 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)

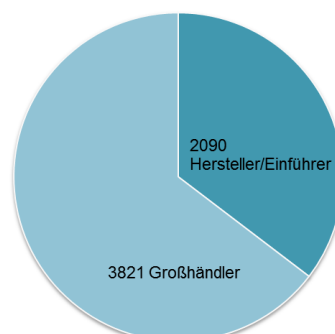
Der Großhandel mit Arzneimitteln ist in der Europäischen Gemeinschaft und seit der 12. AMG-Novelle (August 2004) in Deutschland erlaubnispflichtig. Um die Erlaubnis zu erhalten, muss der Großhändler u. a. über geeignete Räumlichkeiten und Anlagen für ordnungsgemäße Lagerung und Vertrieb verfügen sowie eine verantwortliche Person mit ausreichender Sachkenntnis benennen. **3821** Betriebe verfügten in Deutschland 2012 über eine entsprechende Erlaubnis.

#### 2.1.3 Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich damit für Hersteller, Einführer und Großhändler eine Anzahl von insgesamt **5.911** Betrieben, die 2012 der Überwachung durch die Landesbehörden unterlagen. Aufgrund der unterschiedlichen Größe und Wirtschaftskraft der Länder ist die Gesamtzahl der überwachten Betriebe folgendermaßen verteilt sind:

Diese verteilen sich wie folgt auf die beiden genannten Überwachungsgruppen:

Anzahl der arzneimittelrechtlich überwachungspflichtigen Hersteller/Einführer und Großhändler in Deutschland in 2012



## 2.2 Anzahl der durchgeführten Inspektionen im eigenen Land

Zu den Kernaufgaben pharmazeutischer Überwachungsbehörden gehört die Inspektion/die Überprüfung vor Ort in einer Betriebsstätte, ob die arzneimittelrechtlichen Bestimmungen, insbesondere die personellen, organisatorischen und technischen Anforderungen, eingehalten werden.

### 2.2.1 Betriebe mit Herstellungserlaubnis und/oder Einfuhrerlaubnis für Humanarzneimittel

Für Betriebsstätten mit Herstellungserlaubnis fordert die Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information (CoCP) eine Inspektionsfrequenz von in der Regel zwei Jahren. Im Berichtsjahr wurden durch die Landesbehörden **657** Inspektionen bei Erlaubnisinhabern nach §§ 13 und/oder 72 AMG durchgeführt.

### 2.2.2 Betriebe mit Herstellungserlaubnis und/oder Einfuhrerlaubnis für Tierarzneimittel und/oder Tierimpfstoffe

Im Berichtsjahr wurden durch die Landesbehörden **44** Inspektionen bei Erlaubnisinhabern nach §§ 13 und/oder 72 AMG bzw. § 17d TierSG und/oder § 38 TierimpfstoffVO durchgeführt.

### 2.2.3 Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG)

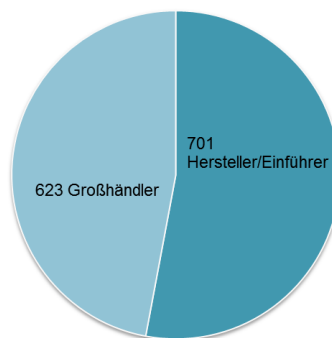
Anders als Arzneimittelhersteller und -einführer werden Großhändler nicht routinemäßig alle zwei Jahre, sondern risikobasiert sowie im Rahmen der Erteilung der Großhandelserlaubnis (Abnahmeinspektion) besichtigt. Im Berichtsjahr fanden **623** Inspektionen statt.

### 2.2.4 Zusammenfassung

Insgesamt haben die Länder im Berichtsjahr bei den genannten Betriebsarten somit **1.324** Inspektionen durchgeführt.

Diese verteilen sich wie folgt auf die beiden genannten Überwachungsgruppen:

Anzahl der Inspektionen arzneimittelrechtlich überwachungspflichtiger Hersteller/Einführer und Großhändler in Deutschland in 2012



## 2.3 Inspektionen im Ausland

Die Inspektionstätigkeit der Landesbehörden beschränkt sich aber nicht allein auf das Inland. In Fällen der Einfuhr von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen (menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft oder bei gentechnischer Wirkstoffherstellung) 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 **238** Inspektionen in Drittstaaten durchgeführt. Nicht durchgeführt wurden Inspektionen im Zusammenhang mit CEPs.

### 2.3.1 Im Auftrag des CxMP

Definierte 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 **18** solcher Inspektionen durchgeführt. Dabei entfallen zehn Inspektionen auf Arzneimittel, die restlichen acht auf Wirkstoffe. Insgesamt sind 7,6% der Drittlandinspektionen durch CxMP veranlasst worden.

### 2.3.2 Im Rahmen von Bescheinigungen gemäß § 72a AMG oder § 19 TierimpfstoffVO

Will ein Einführer Arzneimittel oder die in § 72a Abs. 1 Nr. 2 AMG genannten Wirkstoffe (siehe unter 2.3) 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. Es wurden **220** Inspektionen nach § 72a zur Ausstellung der entsprechenden Bescheinigung durchgeführt. Dabei entfallen 171 Inspektionen auf Arzneimittel, die restlichen 49 auf Wirkstoffe.

## 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 **2726** 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 insgesamt **14.147** 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. Im Berichtsjahr wurden durch die Landesbehörden **13.149** Exportzertifikate (WHO) nach § 73a AMG und/oder Art. 93 der RL 2001/82/EG ausgestellt.





### 2.5.2 MRA-Zertifikate

In den MRAs der EU mit den Staaten Australien, Japan, Kanada, Neuseeland und der Schweiz ist vereinbart, dass GMP-Inspektionen gegenseitig anerkannt werden. Damit wird der Handel mit Arzneimitteln wesentlich erleichtert, da die Notwendigkeit eigener GMP-Inspektionen auf dem Gebiet der anderen Partei entfällt. Auf der Grundlage der MRAs wurden im Berichtsjahr durch die Landesbehörden insgesamt **112** GMP-Zertifikate auf Anfrage der Partnerbehörden oder 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 **886** dieser GMP-Zertifikate ausgestellt.

## 2.6 Hinweis zu Inspektionen und Zertifikaten

Die Anzahl der durchgeführten Inspektionen (Kapitel 2.2 und 2.3) korreliert nicht zwingend mit der Anzahl der ausgestellten Zertifikate (Kapitel 2.5). Eine abweichende Anzahl von Zertifikaten im Vergleich zu durchgeführten Inspektionen kann nicht als Hinweis auf die Anzahl möglicher Einstufungen von Betriebsstätten als „Non-compliant“ bewertet werden.

## 2.7 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 europäeinheitlich 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).

Von den insgesamt **141** Rückrufen in Deutschland im Berichtsjahr entfielen **14** Rückrufe auf solche der Klasse I und **127** auf Rückrufe der Klasse II.





### 3 Abkürzungen

<b>AM</b>	Arzneimittel
<b>AMG</b>	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, Arzneimittelgesetz
<b>AMGVwV</b>	Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes
<b>AM-HandelsV</b>	Verordnung über den Großhandel und die Arzneivermittlung
<b>AMWHV</b>	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
<b>BB</b>	Brandenburg
<b>BE</b>	Berlin
<b>BW</b>	Baden-Württemberg
<b>BY</b>	Freistaat Bayern
<b>CEP</b>	Certificate of suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia
<b>CoCP</b>	Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information
<b>CHMP</b>	Committee for Human Medicinal Products; Ausschuss für Humanarzneimittel bei der EMA
<b>CMR</b>	Carcinogenic, Mutagenic and toxic to Reproduction; krebserzeugend, erbgutverändernd, fortpflanzungsgefährdend
<b>CVMP</b>	Committee for Veterinary Medicinal Products; Ausschuss für Tierarzneimittel bei der EMA
<b>CxMP</b>	CHMP oder CVMP
<b>DIMDI</b>	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
<b>EDQM</b>	European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare
<b>EFG</b>	Expertenfachgruppe
<b>EG</b>	Europäische Gemeinschaft
<b>EMA</b>	European Medicines Agency; Europäische Arzneimittelagentur
<b>EU</b>	Europäische Union
<b>EWR</b>	Europäischer Wirtschaftsraum
<b>GDP</b>	Good Distribution Practice; Gute Vertriebspraxis
<b>GG</b>	Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland
<b>ggf.</b>	gegebenenfalls
<b>ggü.</b>	gegenüber
<b>GH</b>	Großhändler
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practice; Gute Herstellungspraxis
<b>HB</b>	Hansestadt Bremen
<b>HE</b>	Hessen
<b>HH</b>	Freie und Hansestadt Hamburg
<b>MRA</b>	Mutual Recognition Agreement; Abkommen über die gegenseitige Aner-



	kennung
<b>MV</b>	Mecklenburg-Vorpommern
<b>NI</b>	Niedersachsen
<b>NW</b>	Nordrhein-Westfalen
<b>OMCL</b>	Official medicinal control laboratory; Arzneimitteluntersuchungsstelle
<b>PU</b>	Pharmazeutischer Unternehmer
<b>QM</b>	Qualitätsmanagement
<b>QMS</b>	Qualitätsmanagementsystem
<b>QS</b>	Qualitätssicherung
<b>RP</b>	Rheinland-Pfalz
<b>RAS</b>	Rapid Alert System; Schnellwarnsystem
<b>RL</b>	Richtlinie
<b>SH</b>	Schleswig-Holstein
<b>SL</b>	Saarland
<b>SN</b>	Freistaat Sachsen
<b>ST</b>	Sachsen-Anhalt
<b>TH</b>	Freistaat Thüringen
<b>TierSG</b>	Tierseuchengesetz
<b>TierimpfstoffVO</b>	Tierimpfstoff-Verordnung
<b>VAW</b>	Verfahrensweisung
<b>WHO</b>	World Health Organisation; Weltgesundheitsorganisation
<b>ZLG</b>	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten