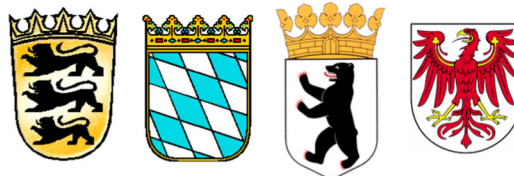
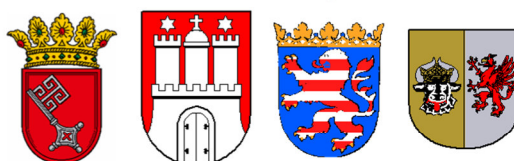




**Arzneimittelüberwachung
in Deutschland**



Jahresbericht der Länder



2019





Inhaltsverzeichnis

1 Deskriptiver Teil	3
1.1 Aufbau der Überwachung	3
1.1.1 Strukturen	3
1.1.2 Karte der Arzneimittelüberwachung (GxP) der Landesbehörden in Deutschland .	3
1.1.3 Personal.....	3
1.1.4 QM-System.....	5
1.2 Überwachungsergebnisse - Änderungen gegenüber den letzten Berichtsjahren	5
2 Statistischer Teil	7
2.1 Zahl der Betriebe.....	7
2.1.1 Betriebe mit Herstellungserlaubnis gem. §13 AMG/§ 12 TierGesG und/ oder Einfuhrerlaubnis gem. § 72 Abs. 1 AMG/§ 38 TierimpfstoffV (Arzneimittel und/oder Wirkstoffe).....	7
2.1.2 Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG)	7
2.1.3 Zusammenfassung.....	7
2.2 Anzahl der durchgeführten Inspektionen im Inland	8
2.2.1 Betriebe mit Herstellungserlaubnis und/oder Einfuhrerlaubnis	8
2.2.2 Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG)	8
2.2.3 Zusammenfassung.....	8
2.3 Inspektionen im Drittland	9
2.4 Zahl der entnommenen amtlichen Proben	9
2.5 Zertifikatserteilung	10
2.5.1 Exportzertifikate (WHO)	10
2.5.2 MRA-Zertifikate	10
2.5.3 GMP- und GDP-Zertifikate	10
2.6 Risikomanagement, Rückrufe.....	10
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 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 immunologische Tierarzneimittel - im Regelfall in den Gesundheits- und Verbraucherschutzministerien angesiedelt. Die Länder verfügen über 34 GxP-Inspektorate¹ in insgesamt 28 Städten. Darüber hinaus gibt es vier weitere Organisationseinheiten, die keine Inspektorate, in denen aber GxP-Inspektorinnen und -Inspektoren tätig sind. Zudem gibt es insgesamt acht Arzneimitteluntersuchungsstellen. Als gemeinsame Koordinierungsstelle der Länder fungiert die ZLG.

1.1.2 Karte der Arzneimittelüberwachung (GxP) der Landesbehörden in Deutschland

Abbildung 1 zeigt die Standorte der mit der Arzneimittelüberwachung befassten GxP-Inspektorate, Organisationseinheiten mit Beschäftigten mit GxP-Qualifikation, obersten Landesbehörden, Arzneimittelüberwachungsbehörden sowie der ZLG. Einzelheiten zu den Länderbehörden sind abrufbar unter:

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

1.1.3 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 AMGvV umgesetzten europäischen Standards von speziell qualifiziertem Überwachungspersonal der Landesbehörden - den GMP-/GDP-Inspektorinnen und -Inspektoren - durchzuführen.

In Deutschland waren 2019 insgesamt 200 Inspektorinnen und Inspektoren (GMP- und/oder GDP-Qualifikation)², mit der Überwachung der Herstellung und Einfuhr von und dem Großhandel mit Arzneimitteln befasst³, die von weiterem Personal in der Verwaltung unterstützt wurden. 25 Personen befanden sich im Training zur Qualifikation als GMP-und/oder GDP-Inspektorin/-Inspektor, wobei es sich bei zehn von ihnen um eine zusätzliche Qualifikation handelte. Ein Teil der Stellen war nicht mit Vollzeitkräften besetzt. Zudem ist das Personal neben der GMP- und GDP-Überwachung auch mit anderen Tätigkeiten betraut.

¹ GxP umfasst GMP, GDP, GFP und GCP

² lt. PIC/S-Übersicht Inspektorinnen/Inspektoren (Stand 06/2019)

³ davon 51 Personen zusätzlich mit GCP- und/oder GFP-Qualifikation oder im Training dazu. Darüber hinaus waren in Deutschland 19 Personen mit ausschließlicher GCP- und/oder GFP-Qualifikation tätig. Drei weitere befanden sich Training dazu.



Abbildung: Karte der GMP-Inspektorate, Oberster Landesbehörden, Arzneimitteluntersuchungsstellen (OMCL)



1.1.4 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 AMGvV 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, 60 Verfahrensanweisungen (inklusive Anlagen), 15 Aide-Mémoires, 99 Formulare und 16 Voten zur Überwachung des GMP- und non-GMP-Bereiches von Human- und Veterinärarzneimitteln einschließlich immunologischer Tierarzneimittel, des GCP-Bereiches, der Arzneimitteluntersuchung sowie des Großhandels mit Arzneimitteln.

2019 wurden gemäß der VAW 11110205 „Durchführung von internen Audits“ unter Leitung von EFG 01- und/oder EFG 16-Mitgliedern⁴ in neun Inspektoraten länderübergreifende Audits zur Überprüfung der Übereinstimmung mit dem QM-System durchgeführt.

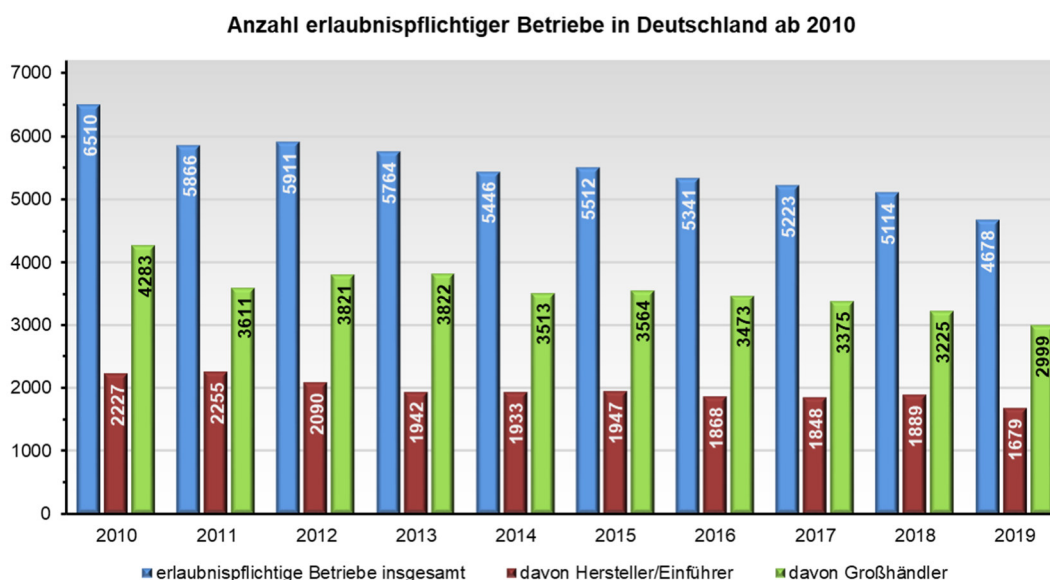
Die EFGs 01 und 16 stellen fest, dass die erforderliche Unterstützung der Länder hinsichtlich der Durchführung dieser Teamaudits unabdingbar bleibt.

Die Audits des dritten Zyklus (09/2013-05/2019) wurden von den EFGs 01 und 16 zusammen mit der ZLG ausgewertet und Empfehlungen zur Formulierung von Auditschwerpunkten im nächsten Zyklus sowie - sofern notwendig - Änderungsbedarf am Auditprogramm aufgezeigt.

Bericht und Empfehlungen wurden den Länderreferentengremien AG AATB, AG TAM und AG TT vorgelegt. Diese haben die Schwerpunkte des vierten Auditzyklus beschlossen.

1.2 Überwachungsergebnisse - Änderungen gegenüber den letzten Berichtsjahren

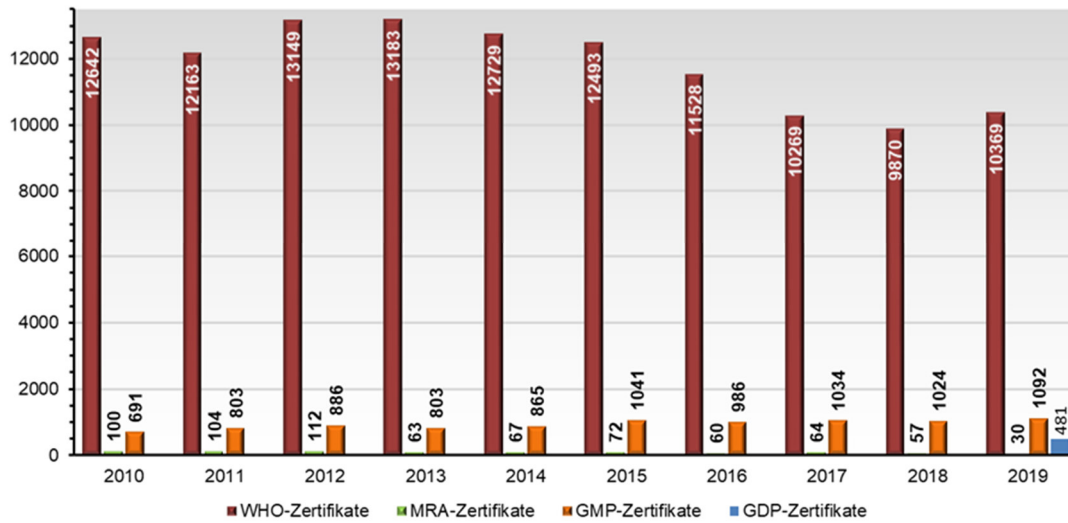
Die Änderungen der in Abschnitt 2 abgefragten Zahlen seit 2010 sind nachfolgend dargestellt.



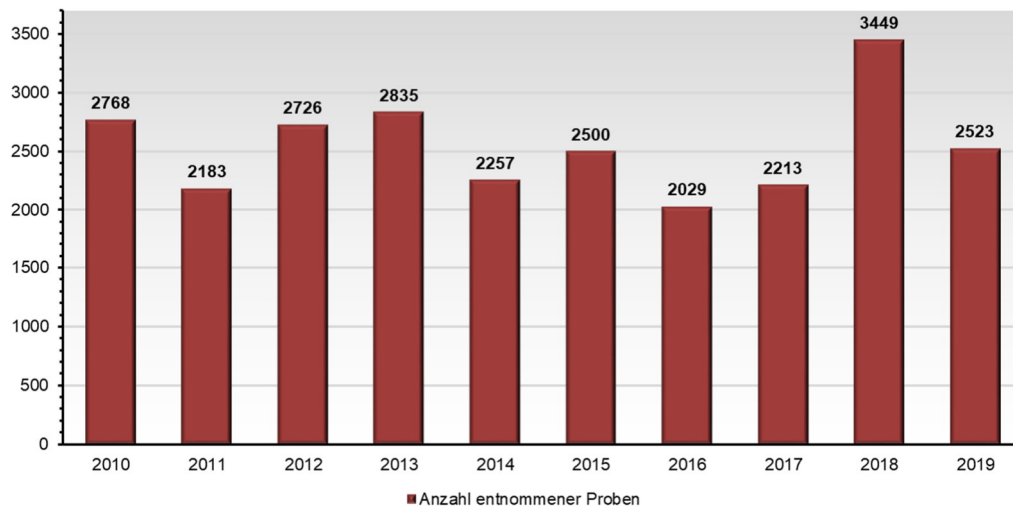
⁴ EFG 01: Qualitätssicherung - Arzneimittelüberwachung und -untersuchung
EFG 16: Immunologische Tierarzneimittel, Qualitätsmanagement in deren Überwachung



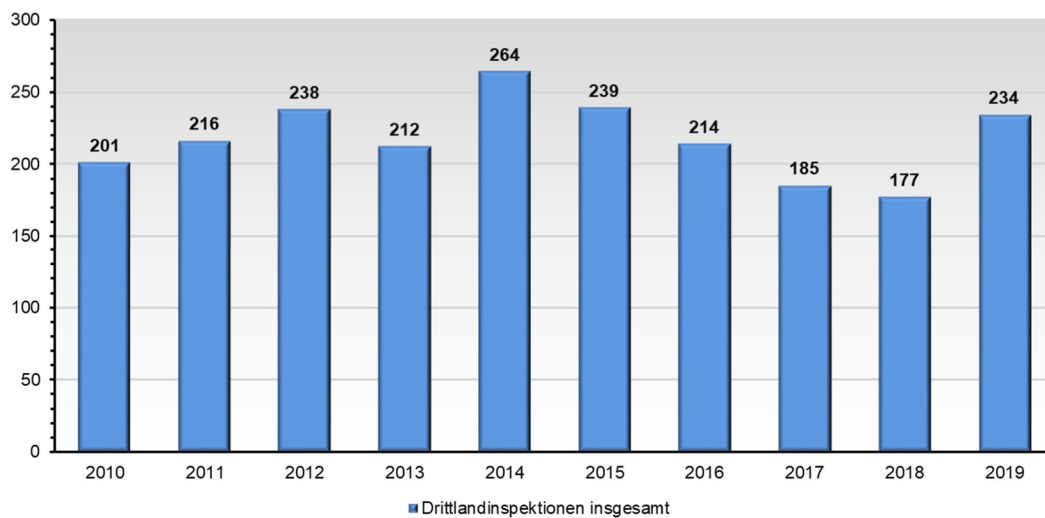
Erteilte Zertifikate ab 2010



Anzahl entnommener Proben ab 2010

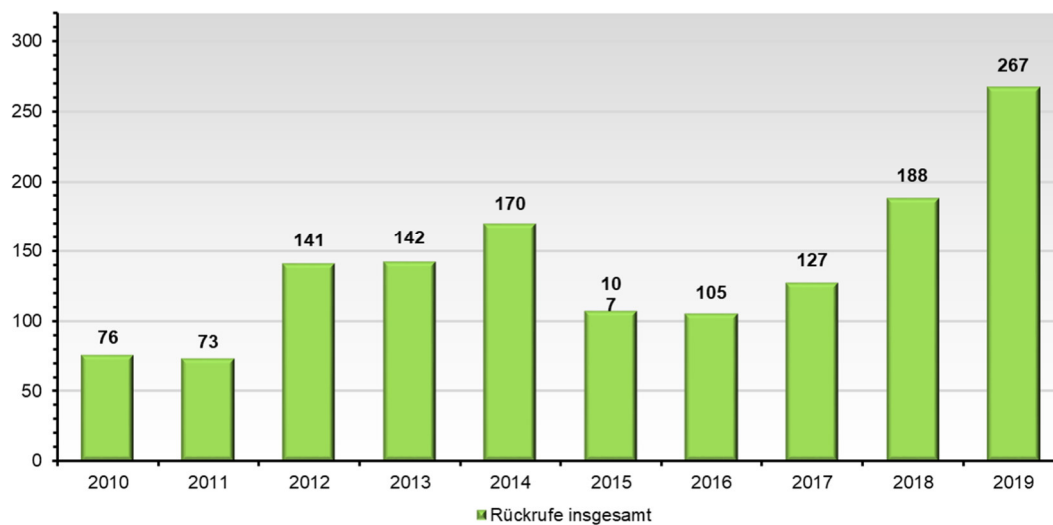


Drittlandinspektionen ab 2010





Rückrufe ab 2010



2 Statistischer Teil

2.1 Zahl der Betriebe

2.1.1 Betriebe mit Herstellungserlaubnis gem. §13 AMG/§ 12 TierGesG und/ oder Einfuhrerlaubnis gem. § 72 Abs. 1 AMG/§ 38 TierImpfStV (Arzneimittel und/oder Wirkstoffe)

Sowohl die Herstellung als auch die Einfuhr von Arzneimitteln aus Staaten, die nicht EU- oder EWR-Mitglieder sind, dürfen nur unter dem Vorbehalt einer behördlichen Erlaubnis erfolgen. 2019 gab es **1.679** dieser Erlaubnisse.

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

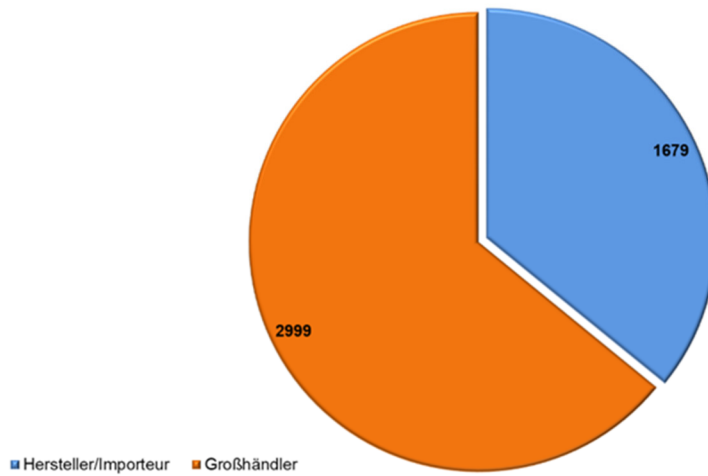
Der Großhandel mit Arzneimitteln ist in der Europäischen Gemeinschaft und seit der 12. AMG-Novelle (August 2004) in Deutschland erlaubnispflichtig. Um die Erlaubnis zu erhalten, muss der Großhändler u. a. über geeignete Räumlichkeiten und Anlagen für ordnungsgemäße Lagerung und Vertrieb verfügen sowie eine verantwortliche Person mit ausreichender Sachkenntnis benennen. **2.999** Betriebe, davon **101** vollversorgende verfügten in Deutschland 2019 über eine entsprechende Erlaubnis.

2.1.3 Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich damit für Hersteller, Einführer und Großhändler eine Zahl von insgesamt **4.678** Betrieben, die 2019 der Überwachung durch die Landesbehörden unterlagen. Die Gesamtzahl der überwachten Betriebe ist folgendermaßen verteilt:



Anzahl der arzneimittelrechtlich überwachungspflichtigen Hersteller/Einführer und Großhändler in Deutschland (2019)



2.2 Anzahl der durchgeführten Inspektionen im Inland

Zu den Kernaufgaben pharmazeutischer Überwachungsbehörden gehört 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 Betriebsstätten mit Herstellungserlaubnis fordert die CoCP eine Inspektionsfrequenz von in der Regel zwei Jahren. 2019 wurden durch die Landesbehörden **611** Inspektionen bei Betrieben mit einer Herstellungserlaubnis gem. §13 AMG/§ 12 TierGesG und/oder Einfuhrerlaubnis gem. § 72 Abs. 1 AMG/§ 38 TierimpfstoffV (Arzneimittel und/oder Wirkstoffe) durchgeführt.

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

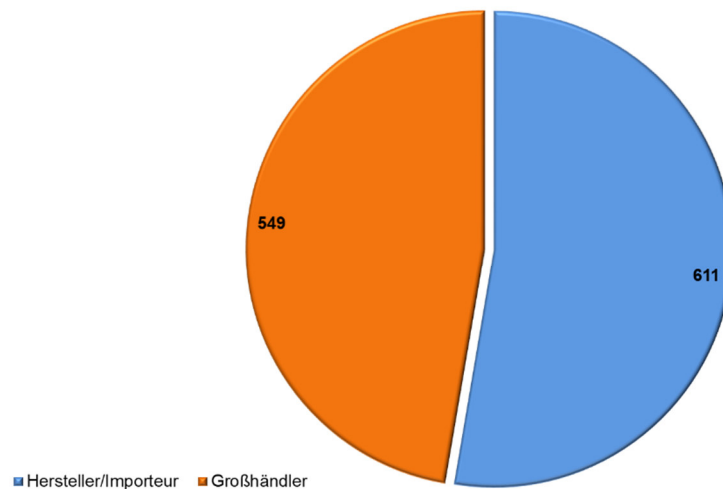
Anders als Arzneimittelhersteller und -einführer werden Großhändler nicht routinemäßig alle zwei Jahre, sondern risikobasiert sowie im Rahmen der Erteilung der Großhandelserlaubnis (Abnahmeinspektion) besichtigt. 2019 fanden **549** Inspektionen statt, davon 37 in vollversorgenden Großhandlungen.

2.2.3 Zusammenfassung

Insgesamt haben die Länder 2019 somit **1.160** nationale Inspektionen durchgeführt, die sich wie folgt auf die genannten Überwachungsgruppen verteilen:



Anzahl nationaler Inspektionen überwachungspflichtiger Hersteller/Einführer und Großhändler in Deutschland (2019)



2.3 Inspektionen im Drittland

Die Inspektionstätigkeit der Landesbehörden beschränkt sich aber nicht allein auf das Inland.

Will ein Einführer Arzneimittel oder bestimmte Wirkstoffen (menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft oder bei gentechnischer Wirkstoffherstellung) 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/§ 39 TierImpfStV für den Einführer aus.

Zudem führen die Länder GMP-Inspektionen im Zusammenhang mit dem zentralen Zulassungsverfahren durch. 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.

Inspektionen im Drittland werden auch durchgeführt, wenn dies im Rahmen der Erteilung eines CEP (Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia) erforderlich ist.

2019 haben die Länder insgesamt **234** Inspektionen in Drittstaaten durchgeführt, knapp 13 % (30 Inspektionen) entfielen dabei auf ausschließlich Wirkstoffe sowie 7% (18 Inspektionen) auf Wirkstoffe und Arzneimittel.

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). 2019 wurden **2.523** amtliche Proben entnommen.



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/GDP-Zertifikate, auf Antrag MRA-Zertifikate und WHO-Zertifikate ausgestellt. 2019 wurden insgesamt **11.972** der genannten Zertifikate⁵ 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. 2019 wurden durch die Landesbehörden **10.369** 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 2019 durch die Landesbehörden insgesamt 30 GMP-Zertifikate auf Anfrage der Partnerbehörden oder von Einführern und Ausführern ausgestellt.

Ebenfalls gegenseitig anerkannt werden GMP-Inspektionen, die in den Geltungsbereich des MRAs mit den USA fallen. Allerdings stellen die USA keine GMP-Zertifikate aus, da ein mit der EU diesbezüglich vergleichbares System in den USA nicht etabliert ist. Beispiele für GMP-Informationen und Dokumente sind Inspektionsberichte, behördliche Bescheinigungen über die GMP-Konformität von Produktionsanlagen, GMP-Non-Compliance Meldungen von EU-Behörden sowie „Notices of Observations“ (Mängelberichte), „Untitled Letters“ (Beanstandungen), „Warning Letters“ (Abmahnungen) und „Import Alerts“ (Importwarnungen) der FDA.

2.5.3 GMP- und GDP-Zertifikate

In Umsetzung europäischen Rechts bestimmen § 64 Abs. 3f AMG und § 18 TierImpfStV, dass einem Hersteller, Einführer oder Großhändler binnen 90 Tagen nach einer Inspektion ein GMP-/GDP-Zertifikat auszustellen ist, wenn in der Betriebsstätte die europäischen GMP-/GDP-Anforderungen eingehalten werden. Die Inspektorate stellten 2019 insgesamt **1.092** GMP- und **481** GDP-Zertifikate aus.

2.6 Risikomanagement, Rückrufe

Mit Arzneimittelbeanstandungen 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 bereits in den Verkehr gebrachter Produkte im Binnenmarkt ein.

2019 wurden den Ländern insgesamt **4115** Arzneimittelbeanstandungen gemeldet. Davon wurden **43** der Risikoklasse I und **265** der Risikoklasse II zugeordnet. Insgesamt wurden **267** Rückrufe initiiert.

⁵ Hinweis zu Inspektionen und Zertifikaten: Die Anzahl der durchgeführten Inspektionen korreliert nicht zwingend mit der Anzahl der ausgestellten Zertifikate. 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.



Abkürzungen

AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, Arzneimittelgesetz
AMGVwV	Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes
Art.	Artikel
BB	Brandenburg
BE	Berlin
BW	Baden-Württemberg
BY	Freistaat Bayern
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
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare
EFG	Expertenfachgruppe
EMA	European Medicines Agency; Europäische Arzneimittelagentur
EU (EG)	Europäische Union (Europäische Gemeinschaft)
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
GCP	Good Clinical Practice; Gute klinische Praxis
GDP	Good Distribution Practice; Gute Vertriebspraxis
GfP	Gute fachliche Praxis
GMP	Good Manufacturing Practice; Gute Herstellungspraxis
HB	Freie Hansestadt Bremen
HE	Hessen
HH	Freie und Hansestadt Hamburg
MIA	Manufacturing and Import Authorization; Herstellungs- und Einfuhrerlaubnis
MRA	Mutual Recognition Agreement; Abkommen über die gegenseitige Anerkennung
MV	Mecklenburg-Vorpommern
NI	Niedersachsen
NW	Nordrhein-Westfalen
OMCL	Official medicinal control laboratory; Arzneimitteluntersuchungsstelle
QM	Qualitätsmanagement
RP	Rheinland-Pfalz
RL	Richtlinie
SH	Schleswig-Holstein
SL	Saarland
SN	Freistaat Sachsen



ST	Sachsen-Anhalt
TH	Freistaat Thüringen
TierGesG	Tiergesundheitsgesetz (Gesetz zur Vorbeugung und Bekämpfung von Tierseuchen)
TierImpfStV	Tierimpfstoff-Verordnung (Verordnung über Sera, Impfstoffe und Antigene nach dem Tiergesundheitsgesetz)
VAW	Verfahrensanweisung
WHO	World Health Organisation; Weltgesundheitsorganisation
ZLG	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten