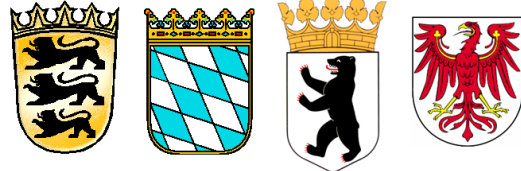
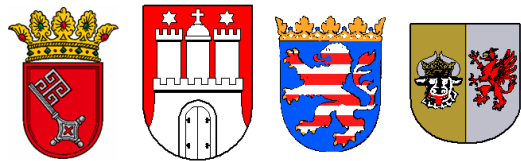




**Arzneimittelüberwachung
in Deutschland**



Jahresbericht der Länder



2020





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	8
2.1 Zahl der Betriebe.....	8
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).....	8
2.1.2 Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG)	8
2.1.3 Zusammenfassung.....	8
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)	9
2.2.3 Zusammenfassung.....	9
2.3 Inspektionen im Drittland.....	9
2.4 Zahl der entnommenen amtlichen Proben.....	10
2.5 Zertifikatserteilung.....	10
2.5.1 Exportzertifikate (WHO)	10
2.5.2 MRA-Zertifikate.....	10
2.5.3 GMP- und GDP-Zertifikate.....	11
2.6 Risikomanagement, Rückrufe.....	11
Abkürzungen	12



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, Version 17) formulierten und in der AMGvV umgesetzten europäischen Standards von speziell qualifiziertem Überwachungspersonal der Landesbehörden – den GMP-/GDP-Inspektorinnen und -Inspektoren – durchzuführen.

In Deutschland waren 2020 insgesamt 188 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. Weitere 47 Personen befanden sich im Training zur Qualifikation als GMP- und/oder GDP-Inspektorin/-Inspektor, wobei es sich bei 13 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. Daher wurden auch die Vollzeitäquivalente (VZÄ) für die GMP- und GDP-Arbeit abgefragt. 2020 standen insgesamt 100,6 VZÄ für die GMP- und 54,4 VZÄ für die GDP-Arbeit durch Inspektorinnen und Inspektoren zur Verfügung. Die Arbeit der Personen im Training entsprach 30,1 VZÄ im GMP- und 13,7

¹ GxP umfasst GMP, GDP, GfP und GCP

² Die Angaben in diesem Absatz wurden der PIC/S-Übersicht zu Inspektorinnen/Inspektoren (Stand 03/2020) entnommen.

³ davon 50 Personen zusätzlich mit GCP- und/oder GfP-Qualifikation oder im Training dazu. Darüber hinaus waren in Deutschland 17 Personen mit ausschließlicher GCP- und/oder GfP-Qualifikation tätig. Drei weitere befanden sich im Training dazu.



VZÄ im GDP-Bereich. Dabei sind auch die VZÄ derjenigen enthalten, die das Training zwar begonnen haben, aber noch nicht in der unter Fußnote 2 genannten Übersicht erfasst waren.



Abbildung 1: 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.

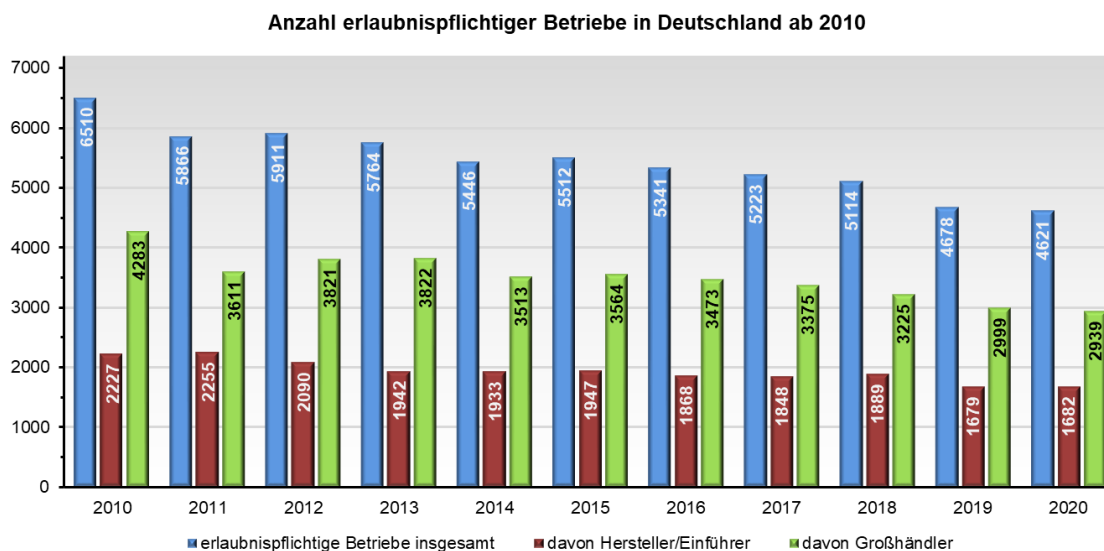
Das gemeinsame länder- und ressortübergreifende System umfasste zum Ende des Berichtsjahres 17 Qualitätsleitlinien, 59 Verfahrensanweisungen (inklusive Anlagen), 15 Aide-Mémoires, 99 Formulare und 16 Voten zur Überwachung des GMP- und non-GMP-Bereiches von Human- und Veterinärarzneimitteln einschließlich immunologischer Tierarzneimittel, des GCP-Bereiches, der Arzneimitteluntersuchung sowie des Großhandels mit Arzneimitteln.

2020 wurden gemäß der VAW 11110205 „Durchführung von internen Audits“ unter Leitung von EFG 01- und/oder EFG 16-Mitgliedern⁴ in vier 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.

1.2 Überwachungsergebnisse - Änderungen gegenüber den letzten Berichtsjahren

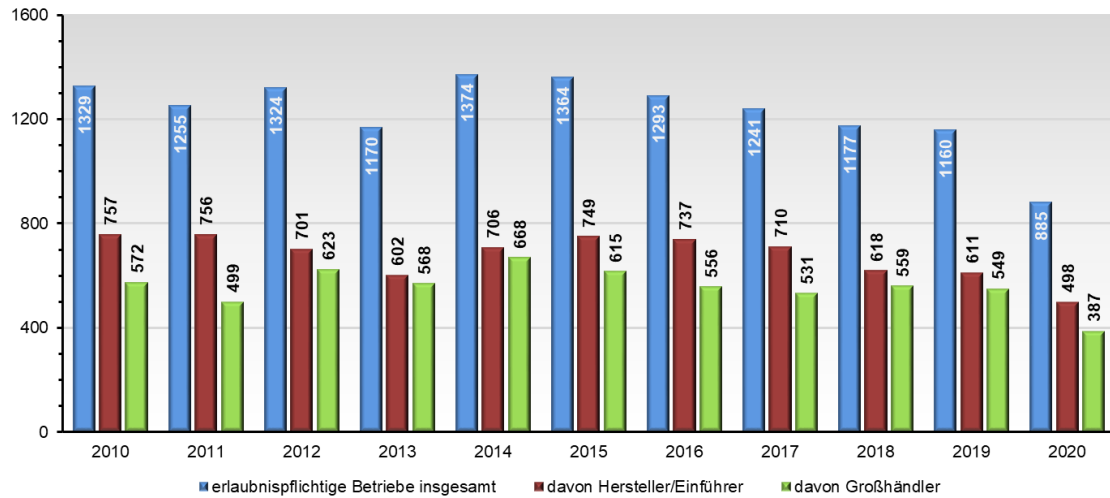
Die Änderungen der in Abschnitt 2 abgefragten Zahlen seit 2010 sind nachfolgend dargestellt.



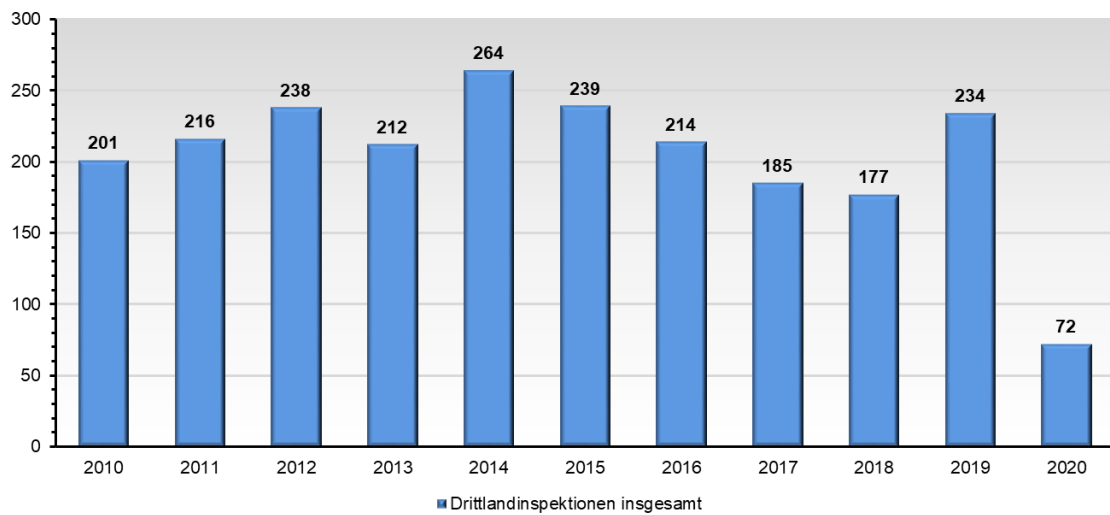
⁴ EFG 01: Qualitätssicherung – Arzneimittelüberwachung und -untersuchung
EFG 16: Immunologische Tierarzneimittel, Qualitätsmanagement in deren Überwachung



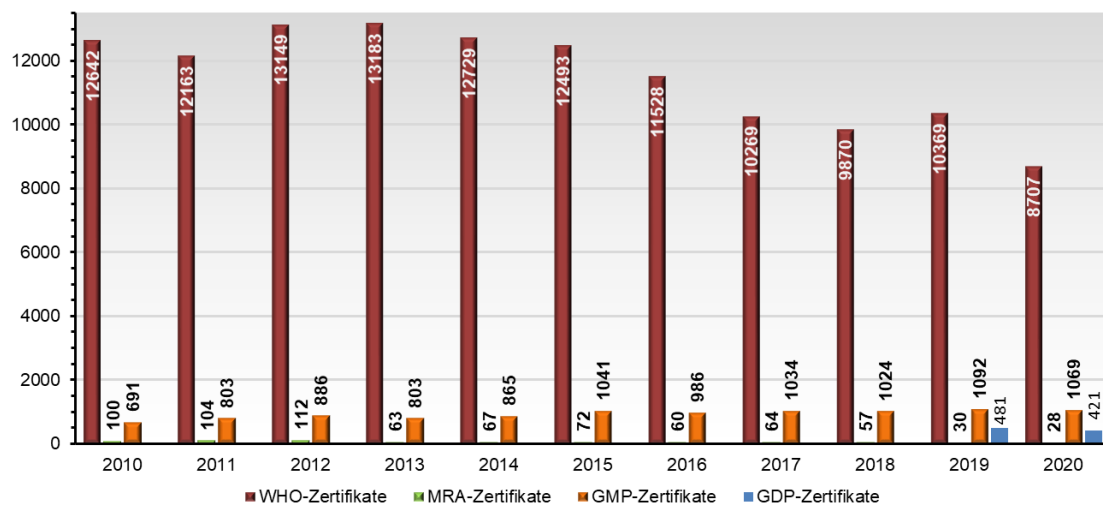
Anzahl Inspektionen erlaubnispflichtiger Betriebe in Deutschland ab 2010



Drittlandinspektionen ab 2010

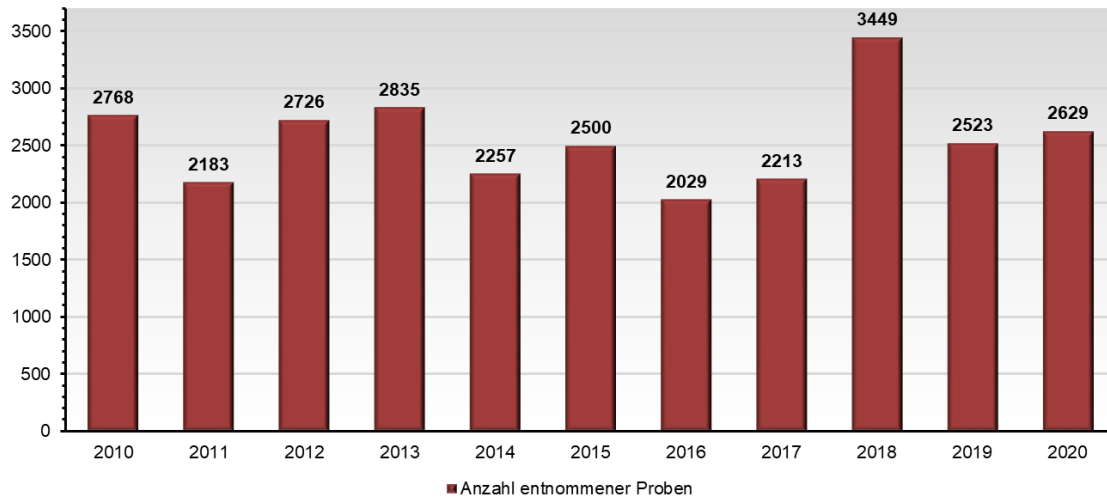


Erteilte Zertifikate ab 2010

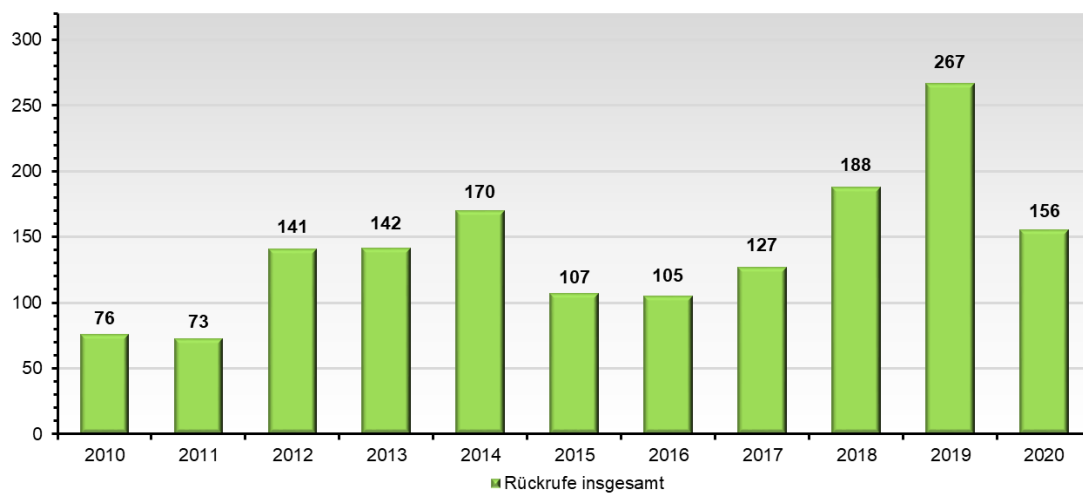




Anzahl entnommener Proben ab 2010



Rückrufe ab 2010





2 Statistischer Teil

2.1 Zahl der Betriebe

2.1.1 Betriebe mit Herstellungserlaubnis gem. §13 AMG/§ 12 TierGesG und/oder Einfuhrererlaubnis 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. 2020 gab es **1.682** dieser Erlaubnisse.

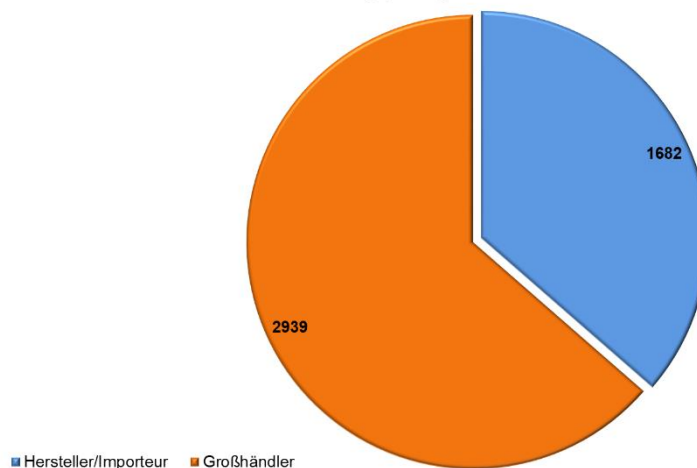
2.1.2 Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG)

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. **2.939** Betriebe, davon **111** vollversorgende, verfügten in Deutschland 2020 über eine entsprechende Erlaubnis.

2.1.3 Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich damit für Hersteller, Einführer und Großhändler eine Zahl von insgesamt **4.621** Betrieben, die 2020 der Überwachung durch die Landesbehörden unterlagen. Die Gesamtzahl der überwachten Betriebe ist folgendermaßen verteilt:

Anzahl der arzneimittelrechtlich überwachungspflichtigen Hersteller/Einführer und Großhändler in Deutschland (2020)



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 Einfuhrererlaubnis

Für Betriebsstätten mit Herstellungserlaubnis fordert die CoCP eine Inspektionsfrequenz von in der Regel zwei Jahren. 2020 wurden durch die Landesbehörden **498** Inspektionen bei Betrieben mit einer Herstellungserlaubnis gem. §13 AMG/§ 12 TierGesG und/oder Einfuhrererlaubnis gem. § 72 Abs. 1 AMG/§ 38 TierimpfstoffV (Arzneimittel und/oder Wirkstoffe) durchgeführt.



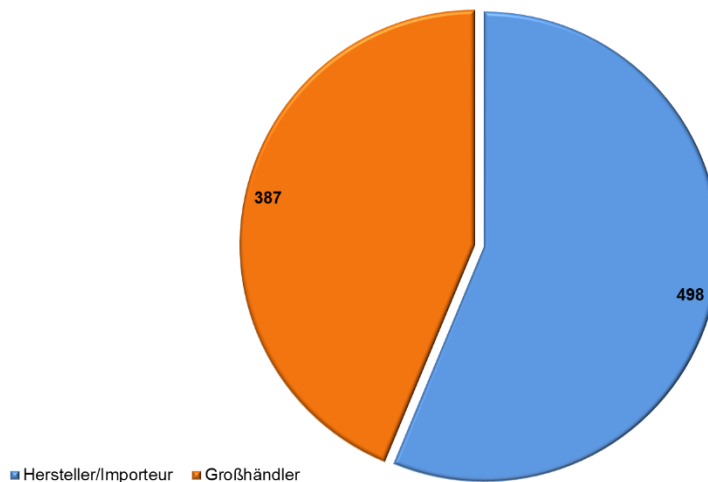
2.2.2 Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG)

Großhändler werden im Rahmen der Erteilung der Großhandelserlaubnis (Abnahmeinspektion) und der Ausstellung von GDP-Zertifikaten besichtigt. 2020 fanden **387** Inspektionen statt, davon **26** in vollversorgenden Großhandlungen.

2.2.3 Zusammenfassung

Insgesamt haben die Länder 2020 somit **885** nationale Inspektionen durchgeführt, die sich wie folgt auf die genannten Überwachungsgruppen verteilen:

Anzahl nationaler Inspektionen überwachungspflichtiger Hersteller/Einführer und Großhändler in Deutschland (2020)



2.3 Inspektionen im Drittland

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

Will ein Einführer Arzneimittel oder bestimmte Wirkstoffe (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 Einführerlaubnis 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.

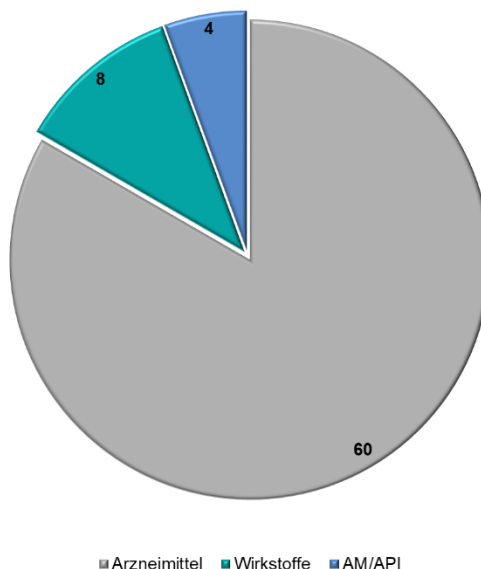
Zudem führen die Länder GMP-Inspektionen im Zusammenhang mit dem zentralen Zulassungsverfahren durch. Definierte innovative Arzneimittel werden in der Europäischen Union seit 1995 nicht mehr national, sondern durch ein zentrales Verfahren bei der EMA durch die Europäische Kommission zugelassen. Hierbei 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.

2020 haben die Länder insgesamt **72** Inspektionen in Drittstaaten durchgeführt, gut 11 % (8 Inspektionen) entfielen dabei auf ausschließlich Wirkstoffe sowie 5,6% (4 Inspektionen) auf Wirkstoffe und Arzneimittel.



Verteilung Drittlandinspektionen auf Arzneimittel und Wirkstoffe (2020)



Aufgrund der durch die COVID-19-Pandemie eingeschränkten Reisemöglichkeiten wurden 2020 deutlich weniger Drittlandinspektionen als in den Vorjahren durchgeführt (siehe auch Zahlen seit 2010 in Kap. 1.2).

Ein Teil der Drittlandinspektionen wurde als Fernbewertung oder Unterlagenprüfung durchgeführt. Diese sind in den o. g. Zahlen enthalten.

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). 2020 wurden **2.629** 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. 2020 wurden insgesamt **10.225** 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. 2020 wurden durch die Landesbehörden **8.707** 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 2020 durch die

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.



Landesbehörden insgesamt **28** 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 Herstellungsanlagen, 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 bestimmt § 64 Abs. 3f AMG (gem. § 18 Abs. 2 TierImpfStV auf Antrag), 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 2020 insgesamt **1.069** GMP- und **421** 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 europäisch festgelegt. Dies schließt die Rückrufe bereits in den Verkehr gebrachter Produkte im Binnenmarkt ein.

2020 wurden den Ländern insgesamt **3214** Arzneimittelbeanstandungen gemeldet. Davon wurden **32** der Risikoklasse I und **268** der Risikoklasse II zugeordnet. Insgesamt wurden **156** Rückrufe initiiert.

Die Zahl der Rückrufe korreliert nicht zwingend mit der Summe der Arzneimittelbeanstandungen der Risikoklasse I und II. So ist beispielsweise nicht bei jeder Einstufung als Risikoklasse II ein Rückruf zwingend erforderlich. Darüber hinaus können Arzneimittelbeanstandungen, die nicht der Risikoklasse I oder II zugeordnet werden, auch einen Rückruf erforderlich machen.



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