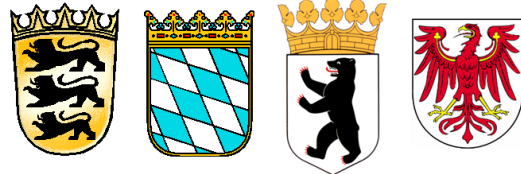
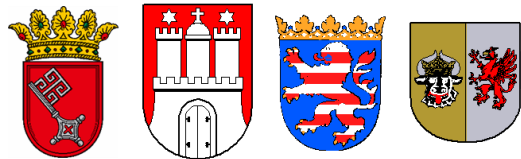




**Arzneimittelüberwachung
in Deutschland**



**Jahresbericht der Länder
(GMP/GDP)**



2021





Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1 Allgemeiner Teil | 3 |
| 1.1 Aufbau der Überwachung..... | 3 |
| 1.2 Personal..... | 3 |
| 1.3 Qualitätsmanagementsystem | 5 |
| 2 Statistischer Teil | 5 |
| 2.1 Überwachungsergebnisse - Änderungen gegenüber den letzten Berichtsjahren | 5 |
| 2.2 Zahl der Betriebe..... | 7 |
| 2.2.1 Betriebe mit Herstellungserlaubnis gem. §13 AMG/§ 12 TierGesG und/ oder Einfuhrerlaubnis gem. § 72 Abs. 1 AMG/§ 38 TierImpfStV (Arzneimittel und/oder Wirkstoffe) | 8 |
| 2.2.2 Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG)..... | 8 |
| 2.2.3 Zusammenfassung | 8 |
| 2.3 Anzahl der durchgeführten Inspektionen im Inland..... | 8 |
| 2.3.1 Betriebe mit Herstellungserlaubnis und/oder Einfuhrerlaubnis | 8 |
| 2.3.2 Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG)..... | 9 |
| 2.3.3 Zusammenfassung | 9 |
| 2.4 Inspektionen im Drittland | 9 |
| 2.5 Zahl der entnommenen amtlichen Proben | 10 |
| 2.6 Zertifikatserteilung | 10 |
| 2.6.1 Exportzertifikate (WHO)..... | 10 |
| 2.6.2 MRA-Zertifikate | 11 |
| 2.6.3 GMP- und GDP-Zertifikate..... | 11 |
| 2.7 Risikomanagement, Rückrufe..... | 11 |
| Abkürzungen | 12 |



1 Allgemeiner Teil

1.1 Aufbau der Überwachung

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 33 GMP-/GDP-Inspektorate in insgesamt 27 Städten. Darüber hinaus gibt es vier weitere Organisationseinheiten, die keine Inspektorate, in denen aber GDP-Inspektorinnen und -Inspektoren tätig sind. Zudem gibt es insgesamt acht Arzneimitteluntersuchungsstellen. Als gemeinsame Koordinierungsstelle der Länder fungiert die ZLG.

Die Abbildung auf der nachfolgenden Seite zeigt die Standorte der mit der Arzneimittelüberwachung befassten GMP-/GDP-Inspektorate, obersten Landesbehörden, Arzneimittelüberwachungsbehörden sowie der ZLG. Einzelheiten zu den Länderbehörden sind abrufbar unter:

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

1.2 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 zum Ende des Berichtsjahres 2021 insgesamt 217 Inspektorinnen und Inspektoren mit GMP- und/oder GDP-Qualifikation in der Überwachung der Herstellung und Einfuhr von und dem Großhandel mit Arzneimitteln tätig, die von weiterem Personal in der Verwaltung unterstützt wurden¹:

- 131 Personen mit GMP- und GDP-Qualifikation
- 62 Personen mit GMP-Qualifikation, davon 21 im Training zur zusätzlichen GDP-Qualifikation
- 24 Personen mit GDP-Qualifikation, davon 1 im Training zur zusätzlichen GMP-Qualifikation

Insgesamt befanden sich zum Ende des Berichtsjahres 38 Personen im Training zur GMP- und/oder GDP-Qualifikation¹:

- 13 Personen im Training zur GMP- und GDP-Qualifikation
- 17 Personen im Training zur GMP-Qualifikation
- 8 Person im Training zur GDP-Qualifikation

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. 2021 standen insgesamt 95,09 VZÄ für die GMP- und 57,55 VZÄ für die GDP-Arbeit zur Verfügung. Die Arbeit der Personen im Training entsprach 33,75 VZÄ im GMP- und 21,02 VZÄ im GDP-Bereich. Dabei

¹ Zahlen aus der PIC/S-Übersicht 2021 zu Inspektorinnen/Inspektoren entnommen [PS/INF 36/2000 (Rev. 23)]
In den hier aufgeführten Angaben sind weitere Qualifikationen oder das Training zur Erlangung derselben nicht berücksichtigt.



1.3 Qualitätsmanagementsystem

Bei der Überwachung der Hersteller/Einführer und Großhändler 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. Deren Inhalte sind in 62 Verfahrensanweisungen (inklusive Anlagen), 16 Aide-Mémoires, 101 Formulardokumente und 15 Voten zur Überwachung des GMP- und non-GMP-Bereiches von Human- und Veterinärarzneimitteln, der Arzneimitteluntersuchung sowie des Großhandels mit Arzneimitteln umgesetzt.

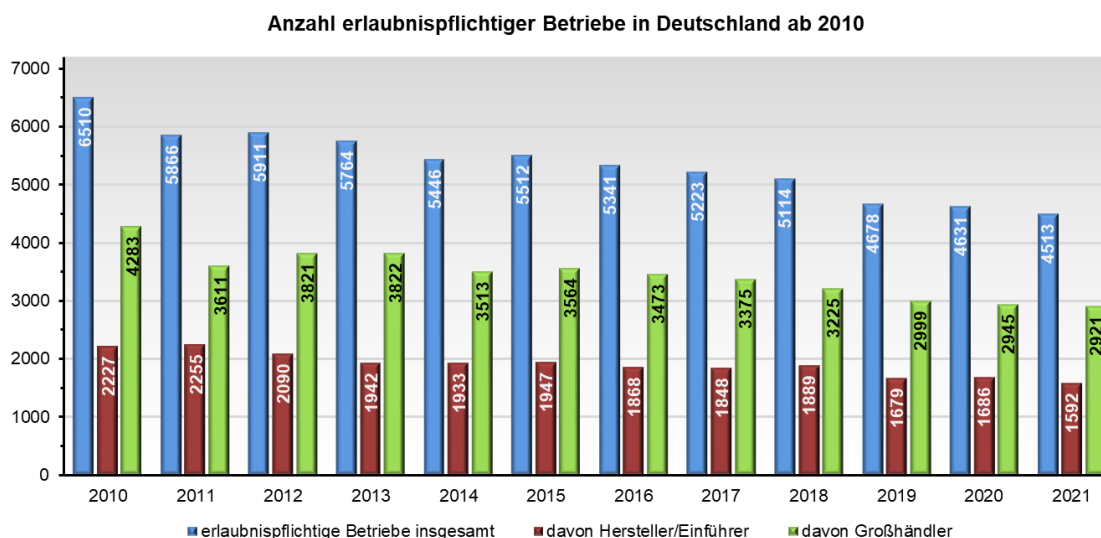
2021 wurden gemäß der VAW 11110205 „Durchführung von internen Audits“ unter Leitung von EFG 01- und/oder EFG 16-Mitgliedern² in acht Inspektoraten länderübergreifende Audits zur Überprüfung der Übereinstimmung mit dem QMS durchgeführt.

In allen auditierten Einheiten waren die im Qualitätsmanagement-Handbuch der deutschen Arzneimittelüberwachung (QMH) beschriebenen Inhalte grundsätzlich implementiert und wurden eingehalten.

2 Statistischer Teil

2.1 Überwachungsergebnisse - Änderungen gegenüber den letzten Berichtsjahren

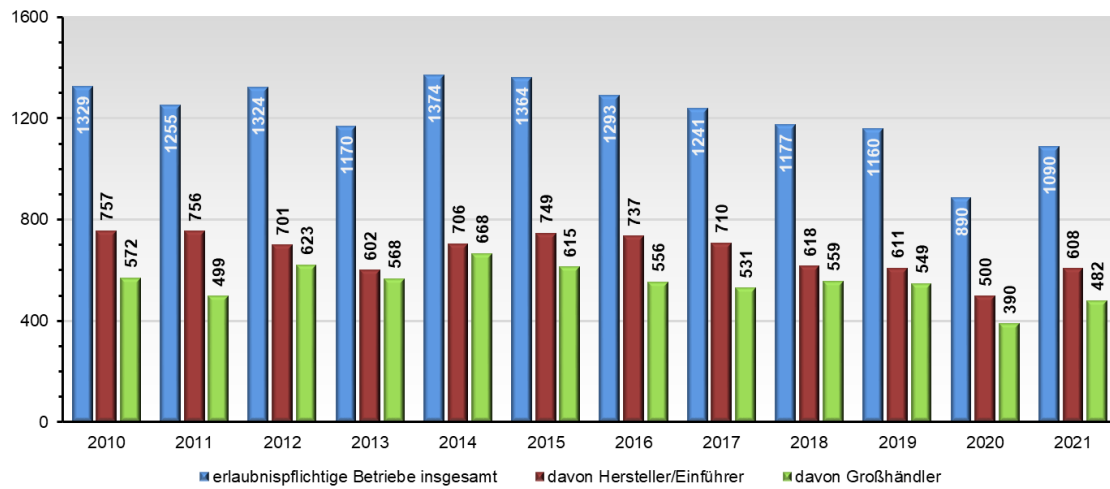
Nachfolgend sind die Änderungen der in Kap. 2.2 angegebenen Zahlen im Vergleich zu den vorhergehenden Jahren (seit 2010) Zahlen dargestellt.



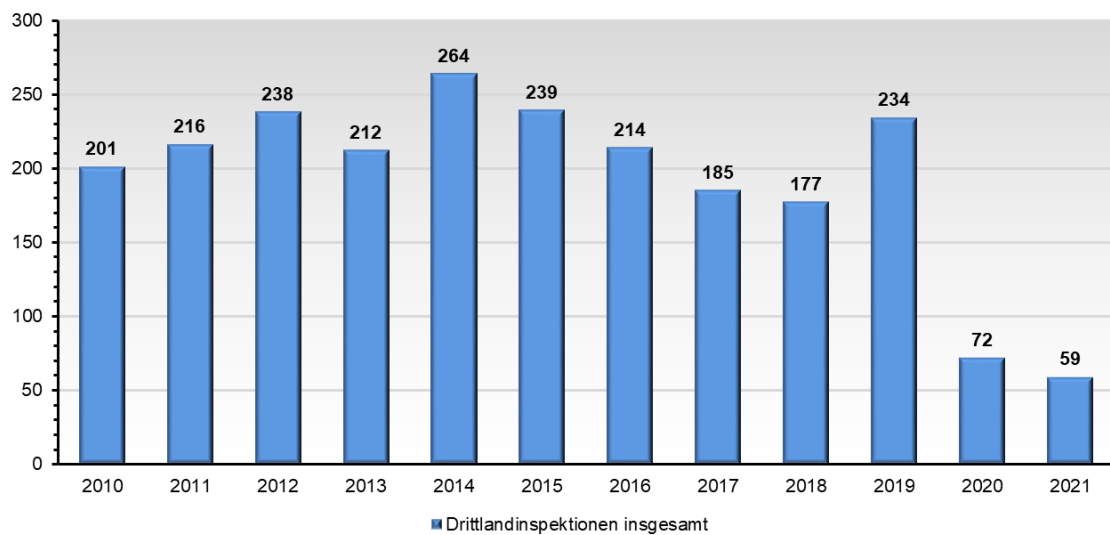
² EFG 01: Qualitätssicherung – Arzneimittelüberwachung und -untersuchung
EFG 16: Immunologische Tierarzneimittel, Qualitätsmanagement in deren Überwachung



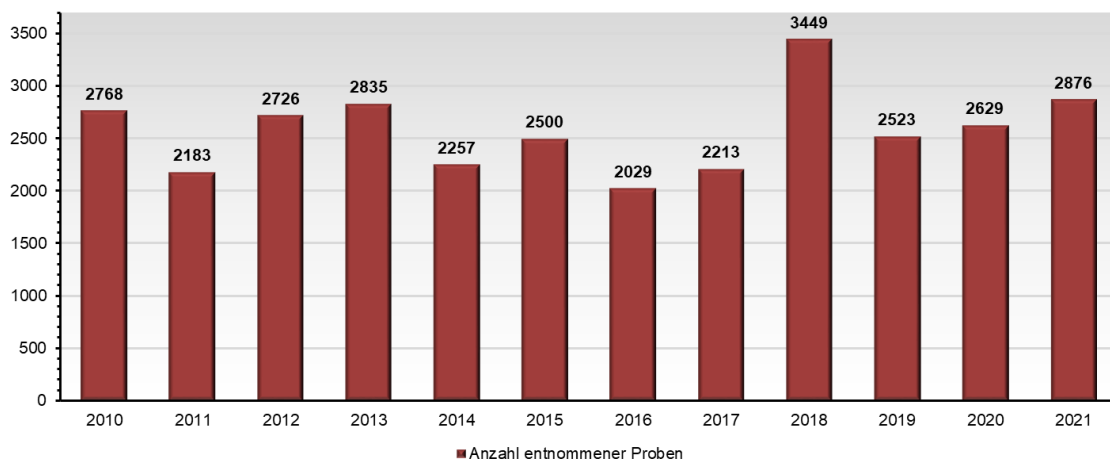
Anzahl Inspektionen erlaubnispflichtiger Betriebe in Deutschland ab 2010



Anzahl Drittlandinspektionen ab 2010

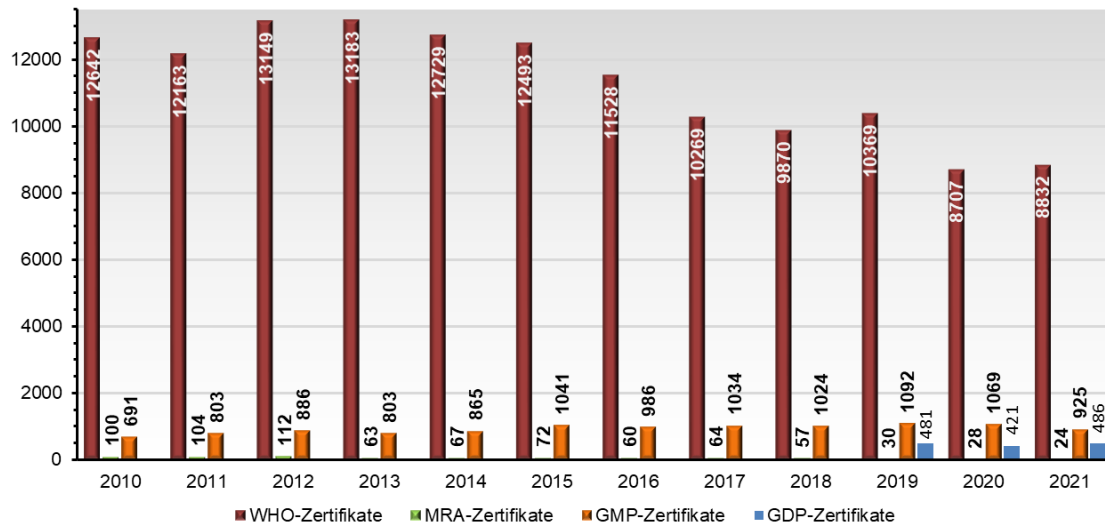


Anzahl entnommener Proben ab 2010

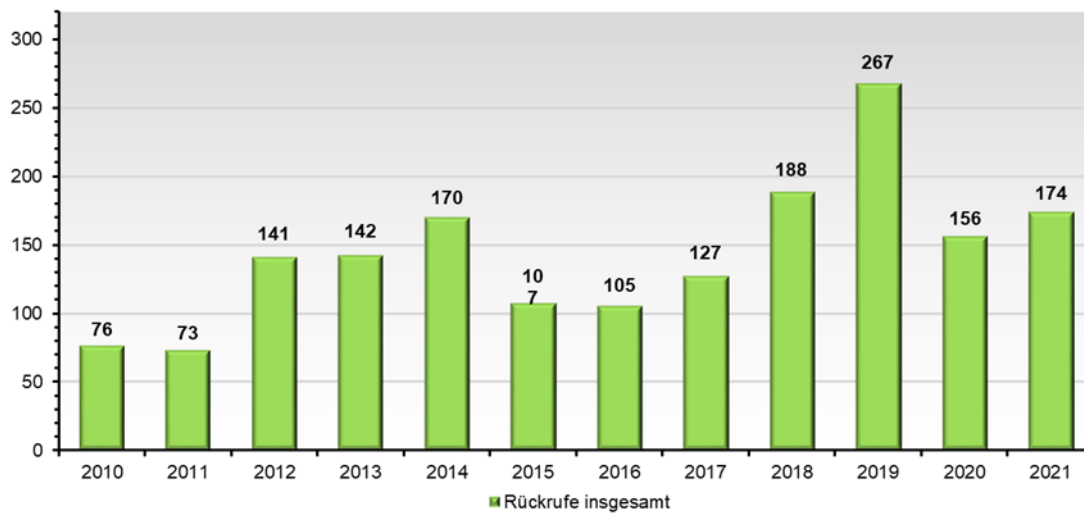




Anzahl erteilter Zertifikate ab 2010



Anzahl Rückrufe ab 2010





2.2 Zahl der Betriebe

2.2.1 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. 2021 gab es **1.592** dieser Erlaubnisse.

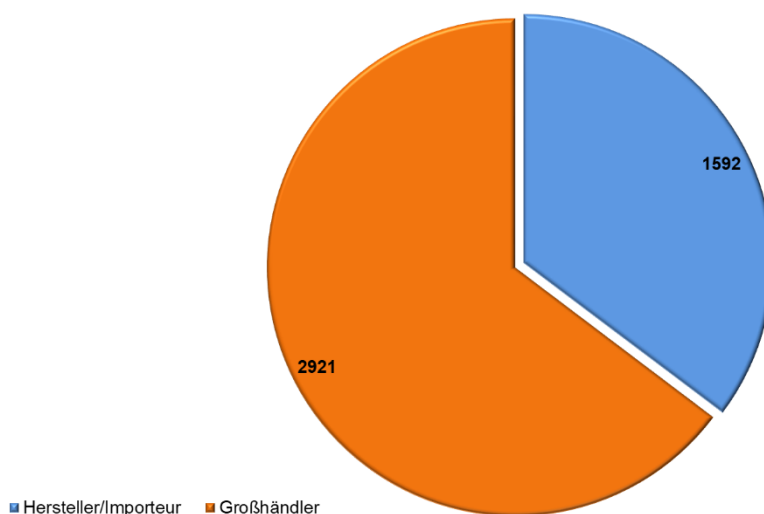
2.2.2 Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG)

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. **2.921** Betriebe, davon **108** vollversorgende, verfügten in Deutschland 2021 über eine entsprechende Erlaubnis.

2.2.3 Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich damit für Hersteller, Einführer und Großhändler eine Zahl von insgesamt **4.513** Betrieben, die 2021 der Überwachung durch die Landesbehörden unterlagen. Die Gesamtzahl der überwachten Betriebe ist folgendermaßen verteilt:

Anzahl der arzneimittelrechtlich überwachungspflichtigen Hersteller/Einführer und Großhändler in Deutschland (2021)



2.3 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.

2.3.1 Betriebe mit Herstellungserlaubnis und/oder Einfuhrerlaubnis

Für Betriebsstätten mit Herstellungserlaubnis fordert die CoCP eine Inspektionsfrequenz von in der Regel zwei Jahren. 2021 wurden durch die Landesbehörden **608** 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.



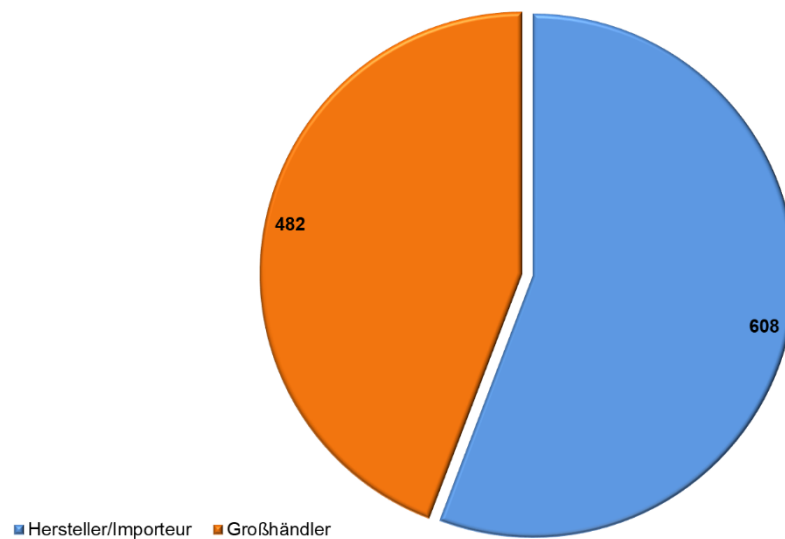
2.3.2 Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG)

Großhändler werden im Rahmen der Erteilung der Großhandelserlaubnis (Abnahmeinspektion) und der Ausstellung von GDP-Zertifikaten besichtigt. 2021 fanden **482** Inspektionen statt, davon **42** in vollversorgenden Großhandlungen.

2.3.3 Zusammenfassung

Insgesamt haben die Länder 2021 somit **1.090** nationale Inspektionen durchgeführt, die sich wie folgt auf die genannten Überwachungsgruppen verteilen:

Anzahl nationaler Inspektionen überwachungspflichtiger Hersteller/Einführer und Großhändler in Deutschland (2021)



2.4 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 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.

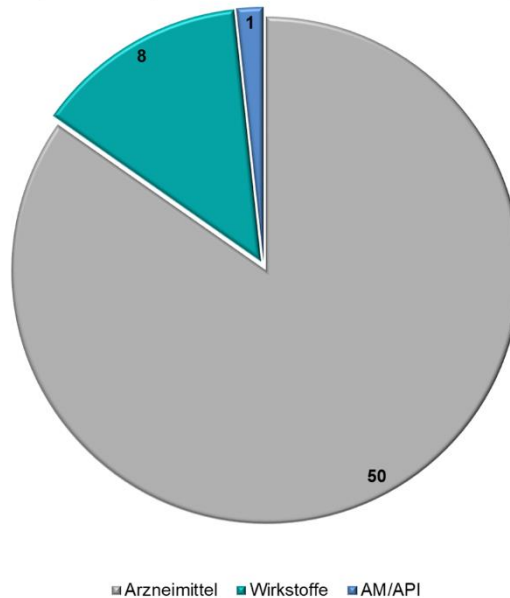
Zudem führen die Länder GMP-Inspektionen im Zusammenhang mit dem zentralen Zulassungsverfahren durch. Definierte innovative Arzneimittel werden in der EU seit 1995 nicht mehr national, sondern durch ein zentrales Verfahren bei der EMA durch die Europäische Kommission zugelassen. Hierbei muss für alle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

2021 haben die Länder insgesamt **59** Inspektionen in Drittstaaten durchgeführt, gut 13,6 % (8 Inspektionen) entfielen dabei auf ausschließlich Wirkstoffe sowie 1,7 % (1 Inspektion) auf Wirkstoffe und Arzneimittel.



Verteilung Drittlandinspektionen auf Arzneimittel und Wirkstoffe (2021)



Aufgrund der durch die COVID-19-Pandemie eingeschränkten Reisemöglichkeiten wurden – wie schon 2020 – auch 2021 deutlich weniger Drittlandinspektionen als vor der Pandemie durchgeführt (siehe auch Zahlen seit 2010 in Kap. 2.1).

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

2.5 Zahl der entnommenen amtlichen Proben

Integraler Bestandteil der Arzneimittelüberwachung ist die Entnahme von Arzneimittelproben im Markt und die Untersuchung in staatlichen Arzneimitteluntersuchungsstellen (OMCLs). 2021 wurden **2.876** amtliche Proben entnommen.

2.6 Zertifikatserteilung

Zur behördlichen Tätigkeit der Inspektorate gehört neben der Erlaubniserteilung und der Durchführung von Inspektionen auch die Ausstellung verschiedener Zertifikate³. Von Amts wegen werden GMP/GDP-Zertifikate, auf Antrag MRA-Zertifikate und WHO-Zertifikate ausgestellt. 2021 wurden insgesamt **10.267** der genannten Zertifikate⁴ ausgestellt.

2.6.1 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. 2021 wurden durch die Landesbehörden **8.832** Exportzertifikate (WHO) nach § 73a AMG und/oder Art. 93 der RL 2001/82/EG ausgestellt.

³ Die Angaben zu ausgestellten Zertifikaten umfassen auch die nach § 18 TierImpfStV auszustellenden GMP-Bescheinigungen.

⁴ 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.



2.6.2 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 2021 durch die Landesbehörden insgesamt **24** 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. Die gegenseitige Anerkennung erfolgt neben den von den EU-Mitgliedstaaten ausgestellten GMP-Zertifikaten auf Grundlage anderer GMP-Informationen und Dokumente, z. B. 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.

2.6.3 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 2021 insgesamt **925** GMP- und **486** GDP-Zertifikate aus.

2.7 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.

2021 wurden den Ländern insgesamt **4417** Arzneimittelbeanstandungen gemeldet. Davon wurden **40** der Risikoklasse I und **146** der Risikoklasse II zugeordnet. Insgesamt wurden **174** Rückrufe durch die Überwachungsbehörden in Deutschland 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 |
| CxMP | CHMP oder CVMP; Committee for Human/Veterinary Medicinal Products; Ausschuss für Humanarzneimittel bei der EMA |
| EFG | Expertenfachgruppe |
| EMA | European Medicines Agency; Europäische Arzneimittelagentur |
| EU (EG) | Europäische Union (Europäische Gemeinschaft) |
| EWR | Europäischer Wirtschaftsraum |
| GDP | Good Distribution Practice; Gute Vertriebspraxis |
| GMP | Good Manufacturing Practice; Gute Herstellungspraxis |
| HB | Freie 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 |
| OMCL | Official medicinal control laboratory; Arzneimitteluntersuchungsstelle |
| 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 |