



---

## Arzneimittelüberwachung in Deutschland

---

### Jahresbericht der Länder

---

2018





## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Deskriptiver Teil</b> .....	<b>3</b>
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
<b>2 Statistischer Teil</b> .....	<b>7</b>
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) .....	8
2.1.3 Zusammenfassung.....	8
2.2 Anzahl der durchgeführten Inspektionen im eigenen Land .....	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.....	9
2.3 Inspektionen im Ausland .....	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-Zertifikate.....	10
2.6 Risikomanagement, Rückrufe.....	10
<b>Abkürzungen</b> .....	<b>11</b>



## 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-Inspektorate<sup>1</sup> in insgesamt 28 Städten (zzgl. weiterer Dienstorte in acht 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 Landesbehörden sind abrufbar unter:

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

#### 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 insgesamt 215 Inspektorinnen und Inspektoren (GMP- und/oder GDP-Qualifikation)<sup>2,3</sup> mit der Überwachung der Herstellung und Einfuhr von und dem Großhandel mit Arzneimitteln befasst, die von weiterem Personal in der Verwaltung unterstützt werden.<sup>4</sup> Davon befanden sich 24 Inspektorinnen und Inspektoren<sup>2</sup> im Training.

Ein Teil der Stellen war nicht mit Vollzeitkräften besetzt.

---

<sup>1</sup> GxP umfasst GMP, GDP und GCP

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

<sup>3</sup> davon 50 Personen zusätzlich mit GCP- und/oder GfP-Qualifikation oder im Training dazu

<sup>4</sup> Zusätzlich sind in Deutschland 21 Personen mit ausschließlicher GCP- und/oder GfP-Qualifikation tätig, vier davon im Training.



Abbildung 1: Karte der GxP-Inspektorate (ohne Darstellung weiterer Dienstorte), Oberster Landesbehörden, Arzneimitteluntersuchungsstellen (OMCL) und weiterer Organisationseinheiten in denen Personen mit GxP-Qualifikation tätig sind



### 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, 102 Formulare und 19 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.

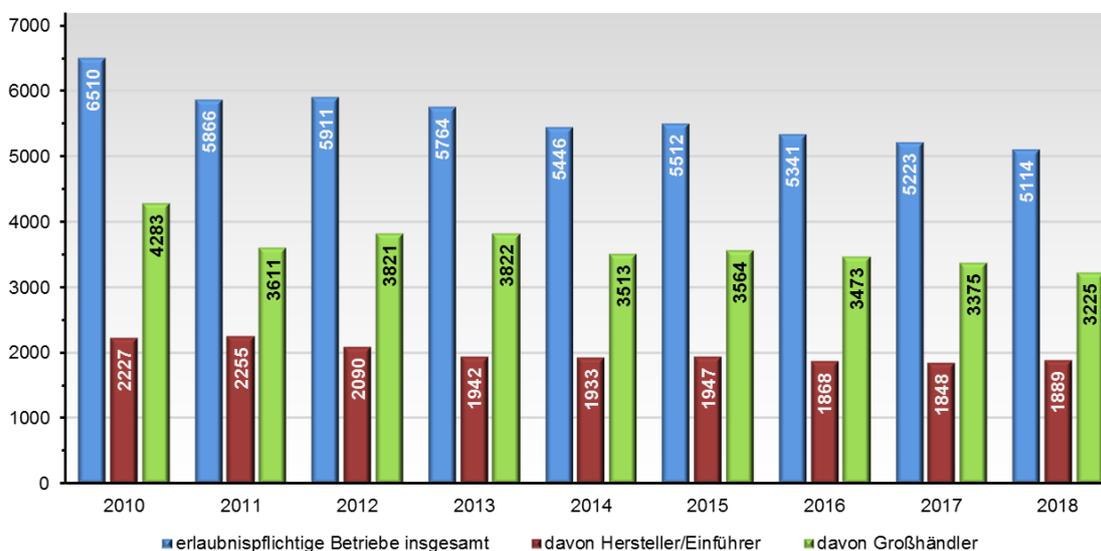
2018 wurden gemäß der VAW 11110205 „Durchführung von internen Audits“ unter Leitung von EFG 01<sup>5</sup>- und/oder EFG 16<sup>5</sup>-Mitgliedern in neun Inspektoraten länderübergreifende Audits zur Überprüfung der Übereinstimmung mit dem QM-System durchgeführt.

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

## 1.2 Überwachungsergebnisse - Änderungen gegenüber den letzten Berichtsjahren

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

Anzahl erlaubnispflichtiger Betriebe in Deutschland ab 2010

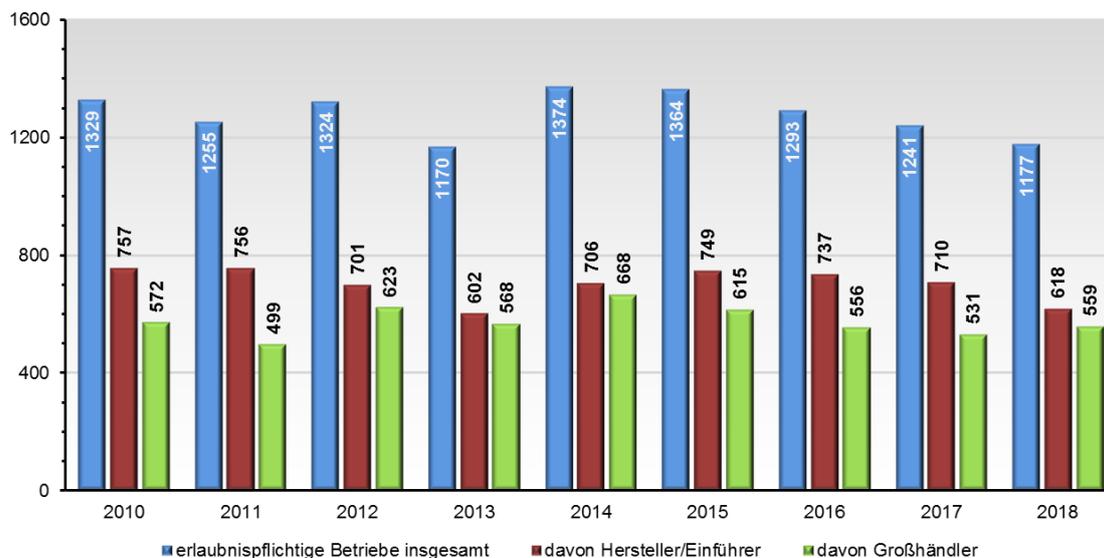


<sup>5</sup> EFG 01: Qualitätssicherung - Arzneimittelüberwachung und –untersuchung

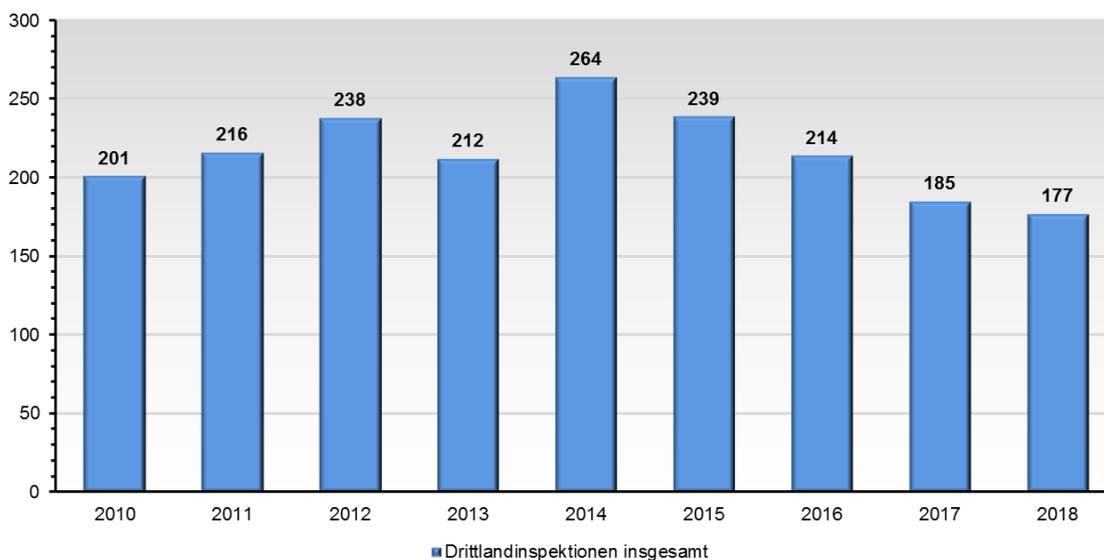
EFG 16: Immunologische Tierarzneimittel, Qualitätsmanagement in deren Überwachung



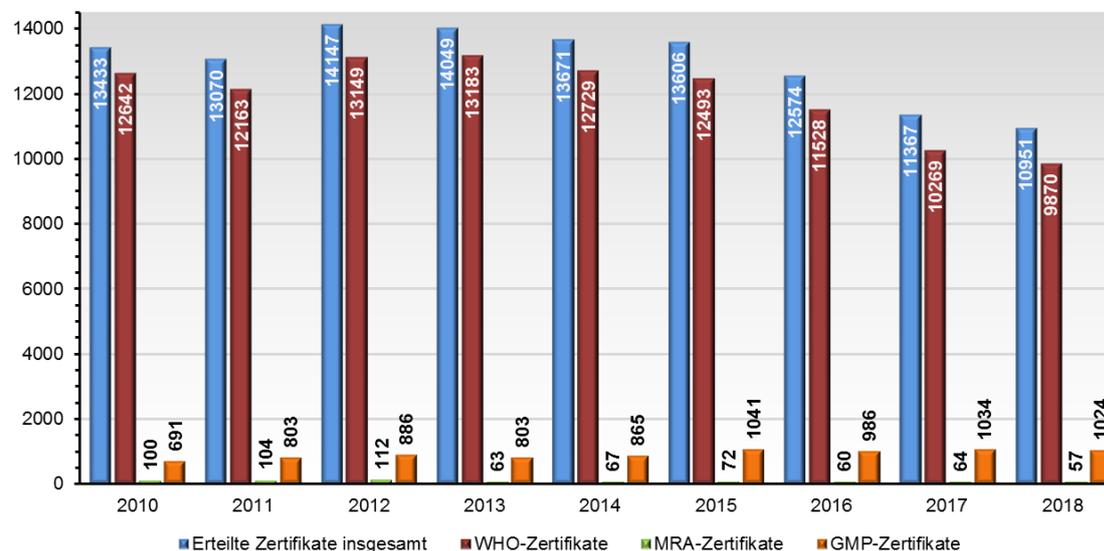
**Anzahl Inspektionen erlaubnispflichtiger Betriebe in Deutschland ab 2010**



**Drittlandinspektionen ab 2010**

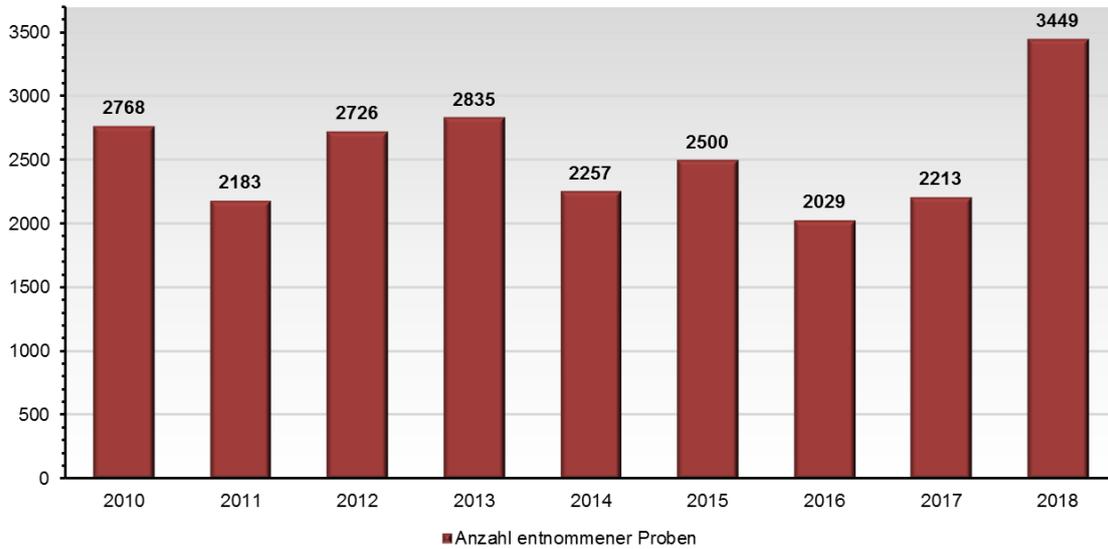


**Erteilte Zertifikate ab 2010**

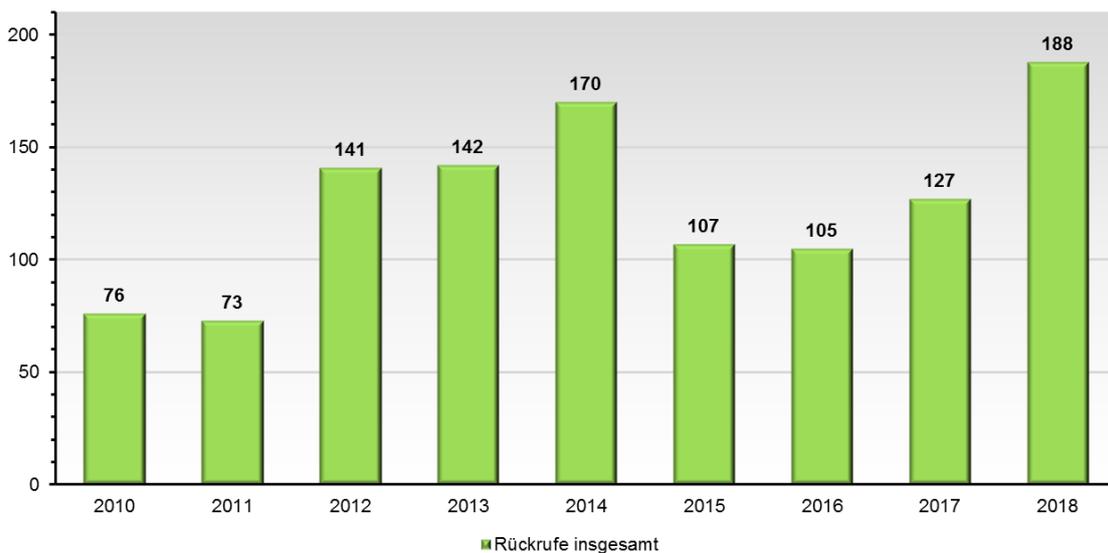




Anzahl entnommener Proben ab 2010



Rückrufe ab 2010



## 2 Statistischer Teil

### 2.1 Zahl der Betriebe

#### 2.1.1 Betriebe mit Herstellungserlaubnis gem. §13 AMG/§ 12 TierGesG und/oder Einfuhrerlaubnis gem. § 72 Abs. 1 AMG/§ 38 TierimpfstoffV (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. 2018 gab es **1.889** dieser Erlaubnisse.



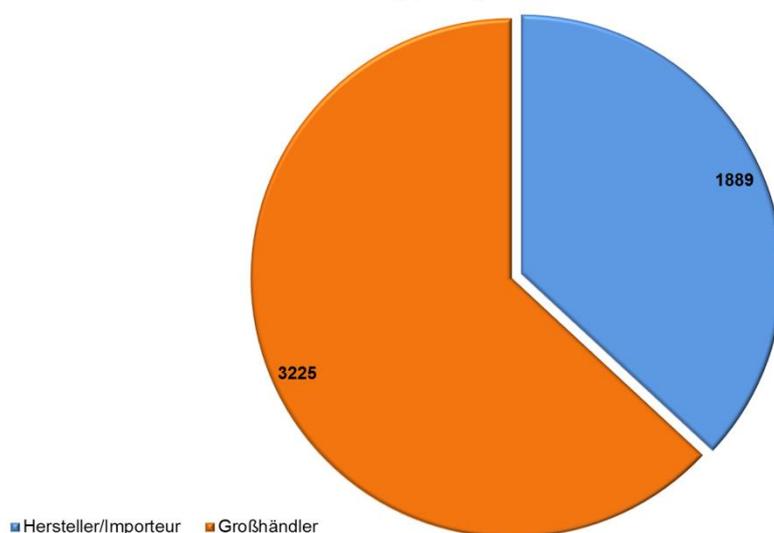
## 2.1.2 Großhändler (Betriebe mit Erlaubnis nach § 52a AMG)

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. **3.225** Betriebe verfügten in Deutschland 2018 über eine entsprechende Erlaubnis.

## 2.1.3 Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich damit für Hersteller, Einführer und Großhändler eine Zahl von insgesamt **5.114** Betrieben, die 2018 der Überwachung durch die Landesbehörden unterlagen. Aufgrund der unterschiedlichen Größe und Wirtschaftskraft der Länder ist die Gesamtzahl der überwachten Betriebe folgendermaßen verteilt:

Anzahl der arzneimittelrechtlich überwachungspflichtigen Hersteller/Einführer und Großhändler in Deutschland (2018)



## 2.2 Anzahl der durchgeführten Inspektionen im eigenen Land

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. 2018 wurden durch die Landesbehörden 618 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)

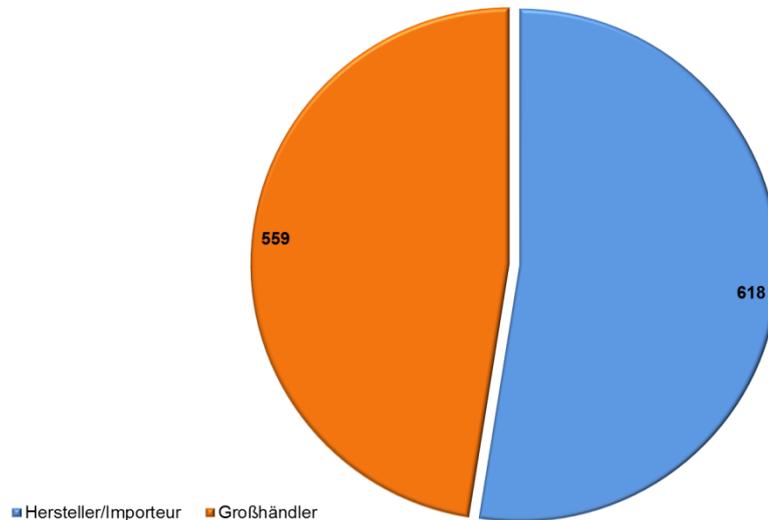
Anders als Arzneimittelhersteller und -einführer werden Großhändler nicht routinemäßig alle zwei Jahre, sondern risikobasiert sowie im Rahmen der Erteilung der Großhandelserlaubnis (Abnahmeinspektion) besichtigt. 2018 fanden **559** Inspektionen statt.



### 2.2.3 Zusammenfassung

Insgesamt haben die Länder 2018 somit **1.177** nationale Inspektionen durchgeführt, die sich wie folgt auf die genannten Überwachungsgruppen verteilen:

Anzahl nationaler Inspektionen überwachungspflichtiger Hersteller/Einführer und Großhändler in Deutschland (2018)



### 2.3 Inspektionen im Ausland

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/§ 19 TierImpfStV für den Einführer aus.

Zudem führen die Länder GMP-Inspektionen im Zusammenhang mit dem zentralen Zulassungsverfahren durch, wenn der Inhaber der Einfuhrerlaubnis seinen Sitz in einem Bundesland hat. 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 Ausland werden auch durchgeführt, wenn dies im Rahmen der Erteilung eines CEP (Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia) erforderlich ist.

2018 haben die Länder insgesamt **177** Inspektionen in Drittstaaten durchgeführt, gut 15 % (27 Stück) entfielen dabei 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).



2018 wurden **3.449** 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-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. 2018 wurden insgesamt **10.951** der genannten Zertifikate<sup>6</sup> 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. 2018 wurden durch die Landesbehörden **9.870** 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 2018 durch die Landesbehörden insgesamt **57** 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 TierImpfStV, 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 stellten 2018 insgesamt **1.024** dieser GMP-Zertifikate aus.

## 2.6 Risikomanagement, Rückrufe

Mit Arzneimittelrisiken systematisch umzugehen und Maßnahmen zu ihrer Minimierung zu treffen, gehört zu den gesundheitsschutzbezogenen Kernaufgaben der Arzneimittelüberwachung. Die Vorgehensweise bei Verdachtsfällen von Qualitätsmängeln von Arzneimitteln einschließlich der gegenseitigen Unterrichtungspflichten der Behörden ist europäeinheitlich festgelegt. Dies schließt die Rückrufe bereits in den Verkehr gebrachter Produkte im Binnenmarkt ein.

2018 wurden in den Ländern insgesamt **188** Rückrufe initiiert.

---

<sup>6</sup> 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

<b>AMG</b>	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, Arzneimittelgesetz
<b>AMGVwV</b>	Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes
<b>Art.</b>	Artikel
<b>BB</b>	Brandenburg
<b>BE</b>	Berlin
<b>BW</b>	Baden-Württemberg
<b>BY</b>	Freistaat Bayern
<b>CHMP</b>	Committee for Human Medicinal Products; Ausschuss für Humanarzneimittel bei der EMA
<b>CVMP</b>	Committee for Veterinary Medicinal Products; Ausschuss für Tierarzneimittel bei der EMA
<b>CxMP</b>	CHMP oder CVMP
<b>EDQM</b>	European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare
<b>EFG</b>	Expertenfachgruppe
<b>EMA</b>	European Medicines Agency; Europäische Arzneimittelagentur
<b>EU (EG)</b>	Europäische Union (Europäische Gemeinschaft)
<b>EWR</b>	Europäischer Wirtschaftsraum
<b>GCP</b>	Good Clinical Practice; Gute klinische Praxis
<b>GDP</b>	Good Distribution Practice; Gute Vertriebspraxis
<b>GfP</b>	Gute fachliche Praxis
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practice; Gute Herstellungspraxis
<b>HB</b>	Freie Hansestadt Bremen
<b>HE</b>	Hessen
<b>HH</b>	Freie und Hansestadt Hamburg
<b>MIA</b>	Manufacturing and Import Authorization; Herstellungs- und Einfuhrerlaubnis
<b>MRA</b>	Mutual Recognition Agreement; Abkommen über die gegenseitige Anerkennung
<b>MV</b>	Mecklenburg-Vorpommern
<b>NI</b>	Niedersachsen
<b>NW</b>	Nordrhein-Westfalen
<b>OMCL</b>	Official medicinal control laboratory; Arzneimitteluntersuchungsstelle
<b>QM</b>	Qualitätsmanagement
<b>RP</b>	Rheinland-Pfalz
<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>TierGesG</b>	Tiergesundheitsgesetz (Gesetz zur Vorbeugung und Bekämpfung von Tierseuchen)
<b>TierImpfStV</b>	Tierimpfstoff-Verordnung (Verordnung über Sera, Impfstoffe und Antigene nach dem Tiergesundheitsgesetz)
<b>VAW</b>	Verfahrensanweisung
<b>WHO</b>	World Health Organisation; Weltgesundheitsorganisation
<b>ZLG</b>	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten