

GDP – DIN SPEC 91323: Einheitliche Prüfstandards für Fahrzeuge, die für den Pharmatransport eingesetzt werden

Zusammenfassung des GMP-DIALOGs der GMP-BERATER Tage 2018



von Sabine Rabus

Der Transport von Arzneimitteln unterliegt strengen Anforderungen. Diese Realität ist in der Logistik längst angekommen. Transparenz, Zuverlässigkeit und Regelkonformität gehören daher zum täglichen Geschäft eines Pharmalogistiklers. Wo stecken die aktuellen Herausforderungen? Bietet die DIN SPEC 91323 Antworten, wenn es um Standards für die eingesetzten Fahrzeuge geht? Was gilt es zu beachten, wenn der Hersteller auch gleichzeitig der Großhändler ist? Welche Probleme ergeben sich aus den unterschiedlichen Definitionen in Deutschland und der EU zu den Begriffen „Großhandel“ und „Wholesale“? Diskutiert wurden diese und weitere Fragen bei den GMP-BERATER Tagen 2018 mit den Experten GMP-Inspektor Dr. Daniel Müller und Axel Radke, Sachverständiger für Lager- und Transportschäden bei TRUST-Expertenservice.

Wer inspiziert eigentlich was und wie beim Logistiker?

Zunächst einmal wird die Frage nach dem „Wer“ geklärt: Die Verantwortung für Transportbelange liegt bei den Länderbehörden. Dabei ist jedes Bundesland für die Betriebsstätten, die innerhalb seiner Grenzen liegen, zuständig und damit verantwortlich für deren Tätigkeiten. Dafür führt die zuständige Behörde eine Inspektion bei Lagerdienstleistern durch. Eine tätigkeitsbezogene Erlaubnis erhält jedoch nur der Großhändler (vgl. 3. Abschnitt). Die reine Lagerung von Arzneimitteln ist in Deutschland nicht erlaubnispflichtig, muss aber gemäß § 67 AMG angezeigt werden. Werden Arzneimittel angekauft und wiederverkauft, wird eine Großhändlerlaubnis benötigt. Die Auffassungen in den verschiedenen Bundesländern sind dazu unterschiedlich. Es gibt die Möglichkeit, nach europäischem Vorbild, ein Lager in die Herstellungserlaubnis des pharmazeutischen Herstellungsbetriebs aufzunehmen, der auch die Freigabe für die eingelagerten Arzneimittel erteilt. Dies kann z. B. in Form einer Anlage erfolgen. Für die Inspektion des Lagers ist schlussendlich die Behörde zuständig, auf deren „Hoheitsgebiet“ das Lager steht.

Ein Hersteller mit Herstellungserlaubnis wird in der Regel alle zwei Jahre inspiziert. Für Großhändler und Lagerdienstleister, die ein- und auslagern, liegt die Akzeptanzfrist einer Inspektion zwischen vier und fünf Jahren, da die Zertifikate so lange anerkannt werden. Manche Bundesländer nehmen diese Lager mit in die Herstellungserlaubnis des pharmazeutischen Herstellers auf, andere nicht. Liegt das Lager einer Mannheimer Firma (Baden-Württemberg) nun aber in Ludwigshafen (Rheinland-Pfalz), so wird der Inspektor aus Baden-Württemberg mit seinem Kollegen aus Rheinland-Pfalz Kontakt aufnehmen, um sich zu informieren und kann, muss es aber nicht, in seine Herstellungserlaubnis für die Mannheimer Pharmafirma aufnehmen. Diese optionale Möglichkeit führt manchmal zu Missverständnissen.

Wie weit aber geht die Behörde? Bis zu welchem Punkt wird geprüft oder inspiziert? Dazu gibt es klare Regelungen:

- Zunächst einmal gilt die Anzeigepflicht, d. h. gewisse Tätigkeiten mit Arzneimitteln und Wirkstoffen müssen behördlich gemeldet werden (vgl. § 67 AMG).
- Infolge dieser Meldung greift wiederum § 64 AMG, zur Überwachung. Dort steht, dass Betriebe und Einrichtungen, in denen Arzneimittel hergestellt, geprüft, gelagert, verpackt

oder in den Verkehr gebracht werden, in denen sonst mit ihnen Handel getrieben wird oder die Arzneimittel einführen, insoweit der Überwachung durch die zuständige Behörde unterliegen. Das Wort „lagern“ wird genannt, nicht aber das Wort „transportieren“. In Deutschland ist ein Transporteur also außerhalb dieses Geltungsbereichs und wird nicht behördlich inspiziert.

- Die Behörde wird sich daran orientieren, wie der Auftraggeber, sprich das pharmazeutische Unternehmen, das Lager und auch den Transporteur qualifiziert hat. Eine Berechtigung zur Inspektion vor Ort durch die Behörde ist aber nicht gegeben. Die Verantwortung liegt beim pharmazeutischen Hersteller. Vertragliche Vereinbarungen, die die gesamte Logistikkette betreffen, sind unerlässlich. Als Auftraggeber sollte man sich genau fragen: Was muss mein Logistiker und mein Spediteur tatsächlich können, damit er mein Arzneimittel GDP-konform transportiert und dies dann gemeinsam mit dem Spediteur vertraglich festhalten.

Wie handhabt man die Problematik von Wartezeiten während eines längeren Transportweges, z. B. beim Umladen vom LKW in ein Flugzeug oder auf ein Schiff?

Für Transporte im Allgemeinen und insbesondere weltweit über viele Stationen ist es unerlässlich, individuelle Vereinbarungen in Form von Verträgen, log. Agreements und Abgrenzungsverträgen zu treffen. Dadurch werden der Logistikdienstleister und auch der Versender an bestimmte Vorgänge gebunden und Verantwortlichkeiten klar abgegrenzt. Als Spediteur ist es gleichzeitig seine Aufgabe, Möglichkeiten zur korrekten Überbrückung von Wartezeiten aufzuzeigen und auch über die zusätzlichen Kosten dafür zu informieren. Dies bedingt im Umkehrschluss aber auch, dass der Auftraggeber die Transportkette von Tür zu Tür einschätzen kann und ein Bewusstsein für mögliche problematische Stellen entwickelt. Eine gute Zusammenarbeit der beiden Parteien ist unabdingbar, denn der Spediteur ist oftmals gleichzeitig die Schnittstelle z. B. zum Luftfrachtführer und kann nur solche Informationen weitergeben, die er auch von seinem Auftraggeber erhält. Da es sich bei Vereinbarungen dieser Art meist um eine längerfristige Zusammenarbeit handelt, ist immer auch ein Audit beim Logistiker notwendig, um sich die Prozesse direkt vor Ort anzuschauen, Schnittstellen abzustimmen und Problembereiche abzusprechen. Vertragliche Vereinbarungen können so präziser getroffen werden. Ein Arzneimitteltransport ist eben keine „Pauschalreise“, sondern bedarf immer wieder der individuellen Planung und Risikoabwägung. Als guter Partner ist es auch der Spediteur, der darauf aufmerksam machen sollte, dass z. B. ein Flugzeug i.d.R. keine vortemperierte, überwachte Kühlkammer hat, sondern lediglich Zonen mit ungefähren Umgebungstemperaturen und dass die Beladung am Rollfeld auch Zeiträume ohne sichere Temperaturführung mit sich bringen kann. Im Gegenzug ist der Spediteur aber auch auf exakte Angaben zum Produkt und zu den Risiken angewiesen, um richtig beraten zu können. Ist die gesamte Lieferkette gut besprochen, ergibt sich daraus ein solides Konzept für einen sicheren Transport.

Welche räumlichen Bedingungen muss ein Großhändler erfüllen, wenn er große Gebinde importiert und diese für die Weitergaben an Patienten vereinzelt? Als Beispiel wurde eine Flüssigkeit genannt, die in kleine Flaschen abgefüllt werden soll.

Zunächst ist hier noch einmal die Klärung der Begriffe „Import“ und „Großhandel“ wichtig. Juristisch gesehen, findet ein Import immer dann statt, wenn Güter von außerhalb der Europäischen Union kommen. Im Gegensatz dazu findet Großhandel immer nur innerhalb der EU statt. Ein Import aus Frankreich ist somit gemäß AMG kein Import, sondern ein Verbringen in den Geltungsbereich des AMG. Dafür sind die behördlichen Hürden deutlich geringer. Für einen „Import“ braucht es eine Herstellungs-/Einfuhrerlaubnis. Die Qualität der Ware muss in der EU nochmals kontrolliert und zertifiziert werden, auch wenn dieser Schritt bereits außerhalb der EU erfolgt ist. Auch Rückstellmuster müssen dann immer innerhalb der EU gelagert sein.

In Baden-Württemberg sind für reine Großhändler die Regierungspräsidien zuständig. Ausgenommen davon sind Großhändler, die gleichzeitig pharmazeutische Unternehmer sind. Sie fallen unter die Zuständigkeit des GMP-Inspektorats (Leitstelle Arzneimittelüberwachung

Baden-Württemberg). Prinzipiell ist der im Beispiel genannte Abfüllprozess aus einem großen Gebinde in kleinere Flaschen juristisch gesehen ein Herstellungsschritt und muss somit auch zertifiziert werden. Es bedarf meist einer Herstellungserlaubnis. Der Grad zum pharmazeutischen Herstellen ist an dieser Stelle äußerst schmal und es ist kein behördenakzeptiertes Beispiel bekannt, bei dem ein Großhändler die Genehmigung erhielt, solch einen Abfüllprozess durchführen zu dürfen. Meist sind dies die pharmazeutischen Unternehmen selbst, die auch Großhandel betreiben und über entsprechende Räumlichkeiten verfügen.

Was sollte die Transportvalidierung von Kurier-Express-Paket-Dienste mit kleineren Fahrzeugen (Sprintern) umfassen? Genannt wurde als Beispiel der Transport von klinischer Prüfware zu einer Universität.

Zunächst einmal wird zur Klärung dieser Frage auf die DIN SPEC 91323 verwiesen, auch wenn sie rechtlich nicht bindend ist. Darin wird z. B. nach Fahrzeuggrößen unterschieden und es wird ein möglicher Ablauf bestimmter Verfahren zur Qualifizierung und Validierung beschrieben. Sie kann als gutes Hilfsmittel herangezogen werden. Bei behördlichen Inspektionen wird der Auftraggeber zum Thema Transportvalidierung befragt werden und sollte idealerweise ein schlüssiges Konzept vorweisen können. Dazu gehört auch ein Audit beim Spediteur und nicht nur ein Selbstauskunfts-Fragebogen. Im Annex 15, Kapitel 6 Transportverifizierung, sind verschiedene Anforderungen dazu formuliert, wenn auch nicht detailliert. Schlüsselequipment ist zu qualifizieren und Schlüsselprozesse sind zu validieren.

Fällt die Auswahl auf die handelsüblichen Paketdienste für tägliche Post- und Paketsendungen ohne temperaturgeführte Leistungen, so ist eine Validierung kaum möglich. Hier sollte man sich zudem der Umschlagformen und der Handhabung von Paketen auf Rollenbahnen und in automatischen Sortieranlagen bewusst sein.

Ist für einen Hersteller, der auch direkt an Apotheken ausliefert, neben der Großhandelserlaubnis ein GDP-Zertifikat notwendig?

Gemäß § 52 AMG zur Großhandelserlaubnis ist diese Anlieferung an Apotheken über die Herstellungserlaubnis mit abgedeckt, so dass keine separate Großhandelserlaubnis erforderlich ist. Diese Erlaubnis bezieht sich allerdings explizit auf die in der Herstellungserlaubnis aufgeführten Produkte. Deren Inhalt ist zwar den zuständigen Behörden bekannt, aber z. B. nicht dem Abnehmer in Frankreich. Dieser wird sich eher auf die EU-GDP-Leitlinien beziehen und ein GDP-Zertifikat erwarten. Wenn jedoch ausschließlich weiterverkauft wird, was auch selbst hergestellt wird, gibt es nach deutschem Gesetz keine Notwendigkeit für ein GDP-Zertifikat, auch nicht für einen Verkauf nach Frankreich. Dies kann im stark internationalen Warenverkehr zu Irritationen führen.

Wie ist vorzugehen, wenn die Daten zur Temperaturoaufzeichnung während des Transports verloren gehen, weil z. B. der Logger nicht gestartet wurde?

Aus behördlicher Sicht ist in diesem Fall von einer „Abweichung“ die Rede, die eine Ermittlung der Fehlerursache bedingt (CAPA). Eine Möglichkeit wäre es, nochmals eine Qualitätskontrolle im Rahmen der im Dossier hinterlegten Daten durchzuführen. Liegen ansonsten auch über das Transportmittel keine Daten einer Temperaturoaufzeichnung vor, so kann man sich nur über einen Hilfskatalog an Fakten orientieren, wie z. B.

- Wetter- und Klimadaten für den gesamten Transportweg
- Bedingungen bei Vergleichstransporten
- Temperaturverlust-Test der Verpackung / des Transportmittels im Zeitverlauf
- Informationen des Frachtführers zum Transportweg und zu Abweichungen

- Abgleich mit den Daten aus den Stabilitäts- und Stresstest
- Dauer des Transports

Letztendlich bleibt die risikobasierte Entscheidung dann aber bei der Sachkundigen Person, in wie weit daraus eine sichere und für die Behörde nachvollziehbare Freigabe möglich wird. Ist die Ware aber z. B. nach Afrika unterwegs, ist es weitaus komplexer, eine risikobasierte Entscheidung zu treffen als bei Transporten in Europa oder im Inland. Da die Datenlage dann eher unklar ist, wird die Ware oft als nicht mehr verwendbar eingestuft.

Muss sich ein Logistikdienstleister für die Lagerung von Wirkstoffen registrieren lassen? Der Frage liegt ein Fall zugrunde, bei dem dies von einem Kunden aus Irland, gemäß gesetzlicher irischer Vorgaben, gefordert wird.

Wirkstoffhändler müssen registriert sein. Ob das Lagern bereits als „Handel“ bewertet wird, ist europaweit nicht harmonisiert. Im AMG § 67 Allgemeine Anzeigepflicht werden neben Arzneimitteln auch Wirkstoffe und Hilfsstoffe mit angeführt. Daher hat der Dienstleister die Wirkstofflagerung bei der lokal zuständigen Behörde anzuzeigen. Dies kann formlos geschehen. Dabei muss nicht jeder einzelne Wirkstoff angezeigt werden, sondern nur eine generelle Information, z. B. in Form einer Liste, die umfasst, was alles gelagert wird.

Was ist der Unterschied zwischen „Großhandel“ nach deutschem Recht und „Wholesale“ nach europäischem Verständnis?

Salopp formuliert steckt der Teufel hier im Detail der deutschen Formulierung „zum Zwecke des Handelstreibens“. Im europäischen Raum und auch in der Richtlinie 2001/83/EG wird der Begriff „Wholesale“ verwendet. Dies umfasst prinzipiell den Transport und die Lagerung von Arzneimitteln, wofür im europäischen Raum eine Wholesale Distribution Authorisation (WDA) nötig ist. Dies gilt z. B. auch für einen reinen Lagerdienstleister, der somit von den entsprechenden Überwachungsbehörden beaufsichtigt wird. Entsprechende Informationen zu den WDAs finden sich in der EUDRA GMDP Datenbank.

In der deutschen Gesetzgebung wird das englische „Wholesale“ in der Übersetzung mit dem Ausdruck „zum Zwecke des Handelstreibens“ versehen. Dies führt immer wieder zu Missverständnissen. Juristisch gesehen beinhaltet diese Formulierung den Umstand des Kaufens und Verkaufens und nicht nur der reinen Lagerung. Für die reine Lagerung ist in Deutschland keine Großhandelserlaubnis (engl. WDA) nötig, im restlichen europäischen Ausland aber schon. Diese Problematik wird auch immer wieder an die Behörden herangetragen. Eine einheitliche Regelung würde hier durchaus befürwortet werden, ist aber derzeit nicht in Sicht.

Wie geht man mit der Lagerung von Quarantäne-Ware in externen Betriebsstätten um, da die Regelung in den verschiedenen Bundesländern uneinheitlich ist?

Der entscheidende Unterschied ist, dass Quarantäne-Ware noch nicht vom Hersteller freigegeben ist und damit ist sie noch nicht im legalen Handel und in der Lieferkette. Mit Quarantäne-Ware ist demzufolge unter einer Herstellungserlaubnis umzugehen. Somit liegt die Verantwortung beim Auftraggeber, der für die Quarantäneware z. B. beim Logistikunternehmen eine externe Betriebsstelle einrichten könnte. Dies ist für den Pharmahersteller natürlich mit einigem Aufwand verbunden, denn diese Betriebsstelle muss eindeutig und umfassend abgegrenzt sein, vom Personal bis zur Sicherung der Räumlichkeiten. Auch eine direkte Anbindung an das eigene EDV-System wird verlangt, sofern keine lesbaren Statusetiketten auf der Ware angebracht sind. Sollte der Logistikdienstleister eine eigene Herstellungserlaubnis haben, wäre auch denkbar, dass der Logistikdienstleister den Auftrag nach Prüfung freigibt und dessen Sachkundige Person die Verantwortung übernimmt (für Freigabe und Lagerung). Diese Variante ist aber weniger häufig anzutreffen, da es sich dabei nicht um das Kerngeschäft der Logistiker handelt.

Quellen:

[Arzneimittelgesetz, AMG](#)

[EU-GDP-Leitlinien für Arzneimittel](#)

[EU-GDP-Leitlinien für Wirkstoffe](#)

[EMA, Q&A zum Bereich GDP](#)

[Richtlinie 2001/83/EG](#)

DIN SPEC 91323 zur technischen Qualifizierung von klimatisierten Nutzfahrzeugen (käuflich zu erwerben beim Beuth Verlag)

Autorin:

Sabine Rabus
Redaktion
Maas & Peither AG – GMP-Verlag
E-Mail: sabine.rabus@gmp-verlag.de

Dialoge, die Sie weiterbringen: GMP-BERATER Tage 2019 - melden Sie sich jetzt an!

Aktuelle Impulse für den GMP-Alltag, Antworten auf bestehende Fragen und Ausblicke auf die Zukunft sind charakteristisch für die **GMP-BERATER Tage**. Dieses besondere Treffen von Autoren aus Industrie und Behörden sowie Kunden des

GMP-Verlags ist ein Highlight im Tagungskalender der Pharmaindustrie.

Auch für unsere diesjährige Tagung am **24. und 25. Oktober 2019** bereiten wir wieder viele aktuelle Themen für Sie vor.

Sichern Sie sich Ihre Teilnahme – **bis 15. Juli 2019 mit Frühbucherrabatt!**

Freuen Sie sich auf spannende Dialoge, Vorträge und mehr!

>>> Weitere Informationen zu den GMP-BERATER Tagen 2019