



N. Spiggelkötter (Hrsg.)

Gute Vertriebspraxis

in der pharmazeutischen Industrie

Pharmalogistik · Good Distribution Practice (GDP)
Supply Chain Security



EDITIO CANTOR VERLAG

Gute Vertriebspraxis

in der pharmazeutischen Industrie

Pharmalogistik · Good Distribution Practice (GDP)
Supply Chain Security

Nicola Spiggelkötter (Hrsg.)

Unter Mitarbeit von R. Berni, R. Brandes, K. Brixius, F. Diekmann,
W. Engel, U. Franke, N. Fuchs, R. Glück, A. Gmür, S. Heinz,
S. Hoffmann, D. H. Kneusels, J. Lommatzsch, T. Ohlrich,
C. Overlack, U. Quast, H. Raschle, F. Redeker, C. Reuter,
F. Siedenburg, F. Sparenberg, N. Spiggelkötter, M. W. Wesch



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

Inhalt

Vorwort	13
1 Einleitung		
<i>N. Spiggelkötter</i>	15
Teil 1 Regulatorischer Rahmen	17
Teil 2 Supply Chain	18
Teil 3 Supply Chain Integrity: Arzneimittelfälschungen & Serialisierung	19
Teil 4 Qualifizierung	20
Teil 1 – Regulatorischer Rahmen		
2 Die überarbeitete EU Guideline Good Distribution Practice for Medicinal Products for Human Use (2013/C 343/01)		
<i>N. Spiggelkötter</i>	24
2.1 Einleitung	24
2.1.1 Kapitel 1 – Qualitätsmanagement	26
2.1.2 Kapitel 2 – Personal	28
2.1.3 Kapitel 3 – Betriebsräume und Ausrüstung	30
2.1.4 Kapitel 4 – Dokumentation	31
2.1.5 Kapitel 5 – Betrieb	32
2.1.6 Kapitel 6 – Beschwerden, Rückgaben, Verdacht auf gefälschte Arzneimittel, Arzneimittelrückrufe	33
2.1.7 Kapitel 7 – Ausgelagerte Tätigkeiten/Tätigkeiten im Auftrag	34
2.1.8 Kapitel 8 – Selbstinspektionen	34
2.1.9 Kapitel 9 – Transport	35
2.1.10 Kapitel 10 – Besondere Vorschriften für Vermittler	37
2.2 Globale Guidance-Dokumente	37
2.2.1 Einleitung	37
2.2.2 WHO Technical Report Series No 961, 2011, Annex 9, Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products	38
2.2.3 PDA, TR 64, Active Temperature-Controlled Systems: Qualification Guidance 2013 [3]	40

2.2.4	IATA Chapter 17, Air Transport Logistics for Time and Temperature Sensitive Healthcare Products 2013 [2]	42
2.2.5	Amerika	45
2.2.6	Asien	52
2.2.7	Europa	57
2.3	Gute Vertriebspraxis für Wirkstoffe	66
2.3.1	Einleitung	66
2.3.2	Kapitel 1 – Anwendungsbereich (Scope)	67
2.3.3	Kapitel 2 – Qualitätssystem (Quality System)	67
2.3.4	Kapitel 3 – Personal (Personnel)	68
2.3.5	Kapitel 4 – Dokumentation (Documentation)	68
2.3.6	Kapitel 5 – Räumlichkeiten und Ausrüstung	69
2.3.7	Kapitel 6 – Vorgänge (Operations)	69
2.3.8	Kapitel 7 – Rückgaben, Beschwerden und Rückrufe (Returns, Complaints and Recalls)	70
2.3.9	Kapitel 8 – Selbstinspektionen	70
2.3.10	Fazit	71
3	Good Distribution Practice: Aktuelle Probleme aus der Rechtspraxis		
	<i>K. Brixius</i>	72
3.1	Einleitung	72
3.1.1	Vorbemerkung: Rechtsrahmen	74
3.2	Die Verantwortliche Person im pharmazeutischen Großhandel	75
3.2.1	Sachkenntnis der Verantwortlichen Person	75
3.2.2	Wechsel der Verantwortlichen Person	79
3.2.3	Zulässigkeit der Bestellung mehrerer Verantwortlicher Personen	80
3.2.4	Vertreterregelung	82
3.3	Ausgewählte praxisrelevante Verantwortlichkeiten der Verantwortlichen Person	83
3.3.1	Chargendokumentation	84
3.3.2	Wiederaufnahme in Verkaufsbestand	85
3.3.3	Transporttemperatur	87
4	Zertifizierung GDP-Konformitätsbescheinigung		
	<i>W. Engel</i>	90
4.1	Grundsätzliche Unterscheidungen im Zertifizierungswesen	90
4.2	Die Konformitätserklärung – das privatrechtliche Zertifikat	91
4.3	Auditverfahren	95
4.4	Prüfkriterien	99
4.5	Fazit	100

Teil 2 – Supply Chain

5 Kernthemen der Logistik im Wandel der Zeit

Checklisten sinnvoll einsetzen

<i>F. Sparenberg</i>	102
5.1 Situation	102
5.2 Ziel und Aufgabe	102
5.3 Wandel der Märkte	104
5.4 Logistik-Controlling	106
5.5 Ergebnis	108
5.6 Supply-Chain-Management (SCM)	109
5.7 Fazit	110

6 Erfolg durch Kostenführerschaft

<i>N. Fuchs</i>	112
6.1 Einleitung	112
6.2 Die Branche vor der AEP-Gründung	112
6.3 Die Änderung der Spielregeln in einem Markt	117
6.4 Die Kostenführerschaft	117
6.5 Die modifizierte Industriekostenkurve	119
6.6 Beispiele aus der Praxis	120
6.7 Die Differenzierung bei Kosten- und Preisführerschaft	121

7 Lieferantenmanagement in der Pharmaindustrie

GMP-konformes und rechtssicheres Outsourcing entlang der Supply Chain

<i>S. Heinz, F. Diekmann</i>	122
7.1 Einleitung	122
7.2 Regulatorischer Rahmen	123
7.3 Lieferantenauswahl	124
7.3.1 Klassifizierung von Lieferanten	124
7.3.2 Qualifizierung	125
7.3.3 Audits	126
7.4 Auftragsvergabe	127
7.4.1 Erfolgreiche Vertragsverhandlung und -gestaltung	127
7.4.2 Vorbereitung und Durchführung von Vertragsverhandlungen	127
7.4.3 Interne und externe Kommunikation	128
7.4.4 Vertragsessentials	128
7.5 Lieferantenmonitoring	130
7.6 Die Rolle der Quality-Unit	131
7.6.1 Qualitätssicherung	131
7.6.2 Qualitätsmanagement	131

7.6.3	Qualitätsrisikomanagement	131
7.6.4	Qualified Person	132
7.7	Rechtliche Aspekte	132
7.7.1	Qualitätsmangel	132
7.7.2	Nachverhandlungen	133
7.7.3	Gerichtliche Eskalation vs. außergerichtliche Einigung	133
7.8	Fazit	134

8 Verborgene Schätze der Pharmalogistik

Umsatzbasierte Logistikverträge auf eine aktivitätsbasierte Kalkulation umstellen

A. Gmür, C. Reuter		135
8.1	Beispiel: „Vertrag auf Umsatzbasis“ für Aktivitäten im Warenlager	136
8.2	Beispiel: „Kosten auf Aktivitätsbasis“ für Aktivitäten im Warenlager	136
8.3	Entwicklungen in der Pharmalogistik begünstigen das aktivitätsbasierte Kostenmodell	138
8.4	Fallstudie	140
8.4.1	Vision definieren	141
8.4.2	Vorbereitung	141
8.4.3	Umsetzung	143
8.5	Fazit	144

Teil 3 – Supply Chain Integrity: Arzneimittelfälschungen & Serialisierung

9 Schutz vor Arzneimittelfälschungen in der Distributionskette

U. Franke, J. Lommatzsch, S. Hoffmann		154
9.1	Kriminalität entlang der Pharma Supply Chain	154
9.2	Marken- und Produktpiraterie	154
9.3	Größe und Ausmaß der Marken- und Produktpiraterie	155
9.4	Komplexität des Plagiat-Phänomens	156
9.5	Strategien: Instrumente und Werkzeuge im Kampf gegen Plagiate	157
9.6	Juristische Instrumente	157
9.6.1	Nationale Rechtslage	157
9.6.2	Internationale Rechtslage	160
9.7	Produktentwicklung und Supply-Chain-Planung	161
9.8	Authentifikationstechniken	162
9.8.1	Sichtbare und teilsichtbare Authentifikationsmerkmale	163
9.8.2	Verborgene/nicht sichtbare Authentifikationsmerkmale	163
9.8.3	Forensische Authentifikationsmerkmale	163

9.9	Sichere Produktnachverfolgung – Track & Trace-Systeme	164
9.9.1	Welche technischen Anforderungen können bisher noch nicht erfüllt werden?	165
9.9.2	Welche Anwendungsmöglichkeiten/Szenarien gibt es in Bezug auf Plagiatsschutz?	166
9.9.3	Best-Practice-Beispiel	166
9.10	Monitoring legaler und illegaler Distributionskanäle	167
9.11	Fazit	168
10 Maßnahmen gegen Arzneimittelfälschungen entlang der Wertschöpfungskette			
	<i>F. Redeker</i>	170
10.1	Praktische Überlegungen zur Implementierung der Produktserialisierung und zur Auswahl von Sicherheitsmerkmalen	170
10.2	Fälschungsrisiken in der Herstellungs- und Vertriebskette	171
10.2.1	Maßnahmen zum Produktschutz	172
10.2.2	Schutzmöglichkeiten gegen das Einbringen von Plagiaten oder gefälschter Ware in die Lieferkette	173
10.3	Organisatorische Maßnahmen zur technischen Umsetzung	177
10.3.1	Technik	177
10.3.2	Risikoanalyse durch FMEA	177
10.4	Verantwortlichkeiten bei der Bekämpfung von Fälschungen	181
11 Good Track & Trace Practices			
<i>Grundlagen für eine erfolgreiche Implementierung</i>			
	<i>D. H. Kneusels</i>	184
11.1	Einleitung	184
11.1.1	Fälschungen vermeiden	185
11.1.2	Marken schützen	186
11.1.3	Nationale Versorgung sicherstellen	186
11.1.4	Abrechnungsbetrug verhindern	187
11.2	Umsetzung in der Praxis	187
11.2.1	Software	187
11.2.2	Hardware	192
11.2.3	Versand	195
11.3	Fazit	195

Teil 4 – Qualifizierung

12 GDP meets GMP

Der Inhalt von GDP-Verträgen

<i>M. W. Wesch</i>	198
12.1 Einleitung	198
12.2 Anwendungsbereich von GDP	198
12.3 Qualitätsmanagement	199
12.4 Qualifizierung der Auftragnehmer	200
12.5 Pflichtenabgrenzungsvertrag	201
12.6 Qualitätssicherungsvereinbarung nach der FDA	206
12.7 Ordnung der Verträge	208
12.8 Fazit	208

13 Lieferantenqualifizierung von Transportdienstleistern

<i>T. Ohlrich</i>	210
13.1 Einleitung	210
13.2 Aktuelle Probleme bei der Umsetzung	212
13.3 Vorgehensweise zur Klärung der Anforderungen	213
13.4 Auswahl eines Transportdienstleisters	214
13.5 Die eigentliche Qualifizierung	215
13.6 Fazit	217

14 GMP-gerechte Lagerung bei gesteigerter Energieeffizienz

<i>R. Brandes</i>	219
14.1 Einleitung	219
14.1.1 Energieeffizienz-Herausforderungen	220
14.2 Ausgangssituation	221
14.3 Zukünftige Situation	222
14.3.1 Benutzeroberfläche	222
14.3.2 Erweiterbarkeit	222
14.3.3 Alarmfunktion	222
14.3.4 Konformität	222
14.3.5 Stabile Datenaufzeichnung	223
14.4 Der Lösungsweg	223
14.5 Die Umsetzung	223
14.5.1 Steuerungs- und Monitoringsystem	223
14.5.2 Systemtopologie	224
14.5.3 Bedienung und Visualisierung	225
14.5.4 Kommunikationssystem	225
14.5.5 Allgemeine Funktionen	225
14.5.6 Temperaturüberwachung	229
14.5.7 Mittlere kinetische Temperatur (MKT)	229

14.6	Qualifizierung	230
14.7	Energieeinsparung im Vergleich	231
14.8	Fazit	232
14.8.1	Kosten senken, Abläufe optimieren	232
14.9	Mapping als wichtige Grundlage für die Qualitätssicherung beim Packaging und der Lagerung – Case Study, <i>R. Berni</i>	234
14.9.1	Lagerung bei maßgeschneiderten Temperaturwerten	234
14.9.2	Projektherausforderungen des Mappings: Einhaltung von Gesetzen, Vorgaben und Normen sowie Schaffung von Entscheidungsgrundlagen	235
14.9.3	Fazit	236
 15 DIN SPEC 91323: Klimatisierte Nutzfahrzeuge für die Distribution von Arzneimitteln (human und veterinär)			
<i>Leitlinien für die Qualifizierung</i>			
	<i>H. Raschle, N. Spiggelkötter, R. Glück</i>	237
15.1	Gliederung	237
15.2	Zweck	238
15.3	Anwendungsbereich	238
15.4	Fahrzeugkategorien	239
15.5	Prüfbedingungen	239
15.6	Temperaturbereiche im klimatisierten Nutzraum	240
15.7	Anordnung der Temperaturmessstellen	240
15.8	Kompressor-/Motor-Drehzahl	241
15.9	Testablauf unter Sommerbedingungen	241
15.10	Testablauf unter Winterbedingungen	242
15.11	Akzeptanzkriterien	242
15.12	Dokumentation	243
15.13	Fazit	243
 16 Präqualifizierung von Versandverpackungen für den GDP-konformen Arzneimitteltransport			
	<i>F. Siedenburg</i>	245
16.1	Voraussetzungen einer Präqualifizierung	246
16.2	Auswahl eines geeigneten Temperaturprofils	246
16.3	Computerbasierte Laufzeitsimulationen	251
 17 Risikomanagement bei der Transportwegqualifizierung			
	<i>C. Overlack, U. Quast</i>	253
17.1	Einleitung	253
17.2	Gesetzliche Vorgaben	254
17.3	Charakteristik und Herausforderungen globaler Lieferketten	256

17.4	Risikomanagement als Qualifizierungsgrundlage	259
17.5	Ermittlung der Risikofaktoren	260
17.5.1	Das Risikomanagement-Tool	260
17.5.2	Die bekannten Risikofaktoren	263
17.6	Computer Aided Risk Assessment	267
17.7	Fazit	270
	Autorenverzeichnis	272
	Sachverzeichnis	274

Vorwort

Die Guten Vertriebspraktiken für Fertigarzneimittel und Wirkstoffe haben die GxP-Familie weiter vervollständigt. Diese Hinwendung zu Prozessschritten im Nachlauf der Herstellung trägt der wachsenden Bedeutung der Logistik Rechnung. Dabei ist der zunehmende Stellenwert der Logistik auf Erkenntnisse und Entwicklungen der letzten Jahre zurückzuführen:

- Arzneimittelqualität endet nicht mit der Herstellung
- Distributionswege bergen Risiken für die Arzneimittelqualität
 - Physische Kräfte: Warenbruch, Warenschäden
 - Thermische Einflüsse
 - Einschleusen von gefälschter oder anderweitig manipulierter Ware in die legalen Vertriebsketten
 - eine deutlich gestiegene Anzahl der Schnittstellen, die ein Arzneimittel auf seinem Weg zum Patienten durchläuft

Hier setzen die Guten Vertriebspraktiken an. Der Logistik kommt dabei eine gewichtige Rolle zu, denn es geht um wesentlich mehr als nur das physische Verbringen der Ware. So haben sich in den vergangenen Jahren etliche Logistikdienstleister auf den Transport und die Lagerung von Arzneimitteln spezialisiert: Die Pharmalogistik ist entstanden. Denn erst eine Branchenspezialisierung wird den Anforderungen an Fahrzeuge, Personal, Dokumentation und Qualitätsmanagement gerecht. Diese Ausformung spezialisierter Logistikunternehmen erfolgt für die Pharmabranche mit zeitlichem Verzug zu anderen Branchen wie Lebensmittellogistik oder Chemielogistik.

Das Buch richtet sich an Mitarbeiter und Beauftragte aus dem Qualitätsmanagement, an Transport- und Lagerverantwortliche, an Einkaufsabteilungen und „Verantwortliche Personen“, an Qualifizierer und Zertifizierer, kurzum an alle beteiligten Akteure der Supply Chain von Arzneimitteln, ob nun pharmazeutischer Großhändler (Vollsortimenter, Nischengroßhändler), pharmazeutische Unternehmen, Transportdienstleister, Lagerdienstleister, um nur die Wichtigsten zu benennen.

Die skizzierten Ansätze und formulierten Ansichten bilden stets die Meinungen der jeweiligen Autoren und repräsentieren nicht zwingend die Sichtweise der Herausgeberin.

Danken möchte ich den Autoren der Einzelbeiträge für ihre Bereitschaft, an diesem Buchprojekt mitzuwirken. Dank der hervorragenden Zusammenarbeit konnte das Projekt zeitnah realisiert werden. Ein besonderer Dank gebührt dem Editio Cantor Verlag, insbesondere Frau Horbatsch für die kompetente und unkomplizierte Betreuung, Aufmunterung, aber auch gebotene Hartnäckigkeit.

Bad Harzburg, im Winter 2016

Nicola Spiggelkötter

1 Einleitung

Nicola Spiggelkötter

Die Arzneimitteldistribution steht in einem sich stetig wandelnden Umfeld immer wieder vor neuen Herausforderungen. Die regulatorische Konformität, d. h. die Erbringung der Leistung in Übereinstimmung mit den anzuwendenden Gesetzesanforderungen ist nur eine davon. Laut einer Umfrage des KEP-Dienstleisters UPS mit dem Titel „Pain in the (Supply) Chain“ aus dem Jahr 2013 [1], sorgen sich Pharma- und Biotech-Unternehmen sowie Medizinproduktehersteller in den USA, Europa und Asien um ihre Lieferketten, um ihre Supply Chain (SC). Die Umfrageergebnisse sind in Abb. 1 zusammengefasst.

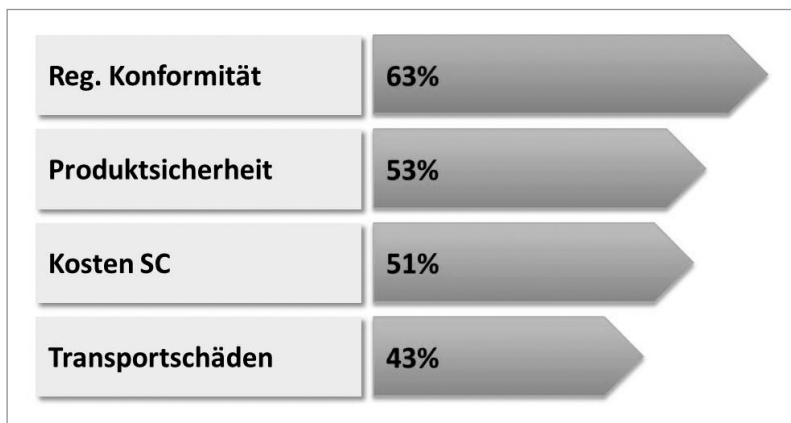


Abb. 1. Herausforderungen der Pharmaindustrie (nach [1]).

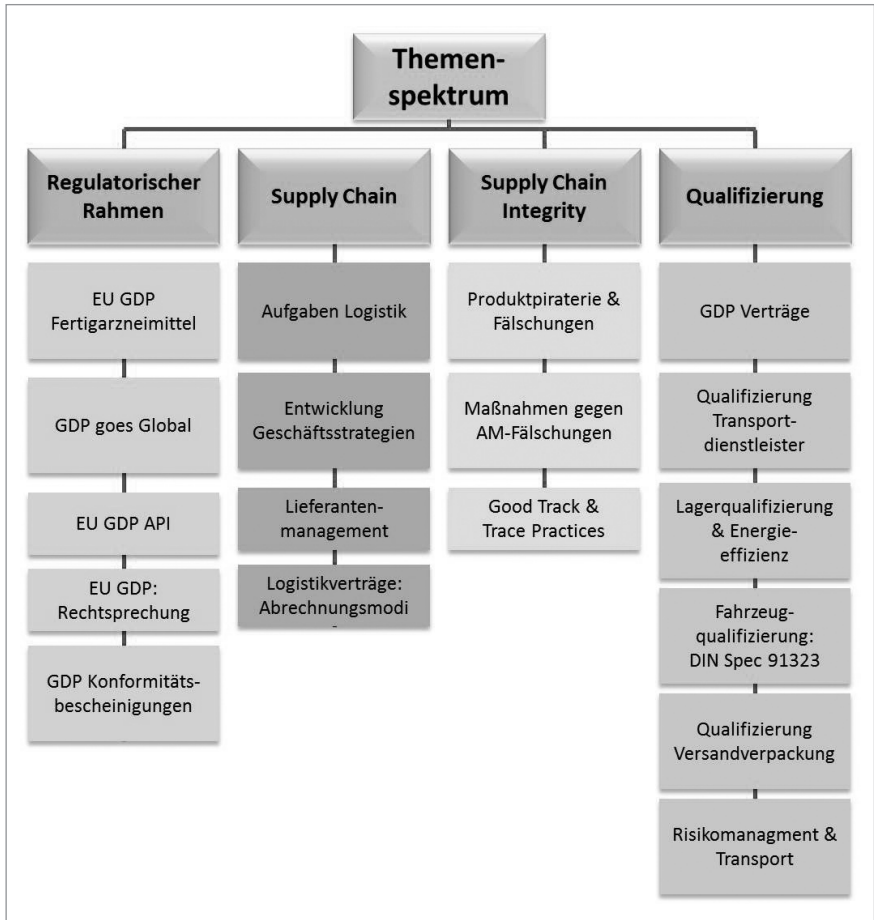
Die regulatorischen Anforderungen und deren Einhaltung (Konformität) führen bei diesen Umfragen die Hitliste der Herausforderungen an. Zum einen unterliegen diese Anforderungen, ob nun im GMP-Leitfaden mit seinen Anhängen oder in den nationalen Bestimmungen wie dem AMG (Arzneimittelgesetz) oder der AMWHV (Arzneimittelherstellungs- und Wirkstoffverordnung), einem ständigen Änderungsprozess und zum anderen bestehen in Umsetzung sowie Auslegung der Bestimmungen und Best Practices nationale Unterschiede. Dies zeigt sich beispielsweise ganz aktuell in sehr unterschiedlichen Auslegungen

der novellierten EU GDP Guideline für Fertigarzneimittel: In Österreich orientiert man sich an einem Codex, der allerdings nur für Transporte innerhalb Österreichs gilt, in England verweist man auf FAQ und in Deutschland ist man im Grunde noch auf der Suche [1]. Ein einheitliches Bild zeigt sich bislang noch nicht.

Die Produktsicherheit (53 %) ist u. a. gefährdet durch das Eindringen von gefälschten und/oder mutmaßlich gefälschten Arzneimitteln in die legalen Vertriebswege. Die Sicherheit, die Geschlossenheit der Lieferketten (Supply Chain Integrity) sind hierbei gefragt, das zeigt das Umfrageergebnis. Knapp dahinter rangiert die Sorge um die Kosten. Mit den gestiegenen Anforderungen, Qualitätsanforderungen, die an die Supply Chain gestellt werden, wird die Erbringung der konformen Leistung unter Beachtung der Kostenseite immer schwieriger. Der Kostendruck im Gesundheitswesen allgemein wird an die nachgelagerten Tätigkeiten wie logistische Dienstleistungen weitergegeben. Dies spüren dann Transportdienstleister bei Vertragsverhandlungen mit pharmazeutischen Verladern ganz deutlich.

Das vorliegende Buch beleuchtet wesentliche Aspekte GDP-konformen Handelns über die gesamte Distributionsstrecke und aus der Perspektive aller am Prozess beteiligten Parteien. Dieser Perspektivenwechsel in der Betrachtung aus der Warte des pharmazeutischen Großhändlers, des pharmazeutischen Unternehmers, des beauftragten Logistikdienstleisters oder der an Dritte ausgesetzten Dienstleistungen wie die Qualifizierung von Lägern spiegelt den Facettenreichtum wider.

Das Buch behandelt die folgenden 4 Themenblöcke:



Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

Abb. 2. Themenspektrum.

Teil 1 Regulatorischer Rahmen

EU GDP Fertigarzneimittel

In diesem einleitenden Beitrag werden die Kernpunkte der EU Good Distribution Practice vorgestellt. Seit der Inkraftsetzung und ersten Überarbeitung im November 2013 überarbeiteten die pharmazeutischen Großhändler und pharmazeutischen Unternehmer ihre Prozesse, ihr Qualitätsmanagementsystem, die Anforderungen an Einrichtungen und Gegenstände, passten diese an die aktuellen Anforderungen an.

GDP goes global

Die Lieferströme umfassen heute den gesamten Globus. Wirkstoffe aus China oder Indien, Weiterverarbeitung und Fertigung in Europa und dann vielleicht Endkonfektionierung in den Zielmärkten wie Deutschland, das sind gängige Ströme. Bei der Betrachtung der Guten Vertriebspraktiken in ausgewählten Ländern zeigen sich dann bald deutliche Parallelen entweder zu einem Guidance-Dokument der WHO oder zur bereits erwähnten EU Good Distribution Practice. Darüber hinaus wird auf Dokumente der Parenteral Drug Association (PDA) eingegangen, die sich in vielen Bereichen als feste Orientierungsgröße etabliert haben.

EU GDP Wirkstoffe

Mit der Veröffentlichung der Leitlinien vom 19. März 2015 zu den Grundsätzen der guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe von Humanarzneimitteln (2015/C 95/01) wird die Reihe der Guten Vertriebspraktiken weiter vervollständigt.

Good Distribution Practice: Aktuelle Probleme aus der Rechtspraxis

Dieser Beitrag beleuchtet sehr umfassend die Rolle der Verantwortlichen Person und deren zentrale Bedeutung für das Betreiben eines pharmazeutischen Großhandels. Im zweiten Teil behandelt die Autorin ausgewählte Verantwortlichkeiten wie Chargendokumentation, Wiederaufnahme in den Verkaufsbestand und Transporttemperatur.

Zertifizierung – Die GDP-Konformitätsbescheinigung

Zertifizierung ist nicht gleich Zertifizierung, insbesondere im nicht akkreditierten Bereich. Der Autor veranschaulicht den Zertifizierungsprozess, diskutiert Matrixauditorien und die Definition der Strichprobe. Abschließend werden Kernaspekte eines GDP-Audits angeführt; die Einbeziehung eines kompletten Prüfkatalogs an dieser Stelle würde den gesetzten Rahmen deutlich übersteigen.

Teil 2 Supply Chain

Kernthemen der Logistik im Wandel der Zeit

Dieser Grundlagenbeitrag zeigt die Aufgaben der Logistik im Wandel der Zeit auf. Dabei reicht die Palette ausgehend von der reinen physischen Verbringung der Waren bis hin zum komplexen Supply-Chain-Management.

Erfolg durch Kostenführerschaft

Der Beitrag zeigt die Entwicklung von Geschäftsstrategien für den pharmazeutischen Großhandel und deren Anwendung für einen Großhändler, der neu in den Markt eintritt. Dabei wird ebenfalls die Landschaft des pharmazeutischen Großhandels in Deutschland beleuchtet.

Lieferantenmanagement in der Pharmaindustrie – GMP-konformes und rechtssicheres Outsourcing entlang der Supply Chain

Die Vergabe von Aufgaben an externe Dritte ist entlang der Supply Chain Standard. Dieser Prozess unterliegt vielfältigen Anforderungen, auch regulatorischen. Die Lieferantenqualifizierung wird hier bis hin zu vertraglichen Aspekten erläutert.

Verborgene Schätze der Pharmedlogistik: umsatzbasierte Logistikverträge auf eine aktivitätsbasierte Kalkulation umstellen

Durch den gestiegenen Kostendruck suchen alle Beteiligte an der Supply Chain nach Optionen, Kosten effektiv zu verringern. Die Autoren stellen in ihrem Beitrag Abrechnungsmöglichkeiten für Lagertätigkeiten vor, die diesen Weg eröffnen.

Teil 3 Supply Chain Integrity: Arzneimittel-fälschungen & Serialisierung

Schutz vor Arzneimittelfälschungen in der Distributionskette

Der einleitende Beitrag beschreibt die vielfältigen Aspekte von Produktpiraterie und blickt bewusst über den pharmazeutischen Tellerrand. Instrumente und Werkzeuge im Kampf gegen Plagiate bestehen beispielsweise aus juristischen Instrumenten. Anhand eines Fallbeispiels wird die Einführung einer sicheren Produktnachverfolgung beschrieben und so auf Track & Trace-Systeme verwiesen.

Maßnahmen gegen Arzneimittelfälschungen entlang der Wertschöpfungskette

Dieser Beitrag führt das Thema Arzneimittelfälschungen weiter fort. Es erfolgen praktische Überlegungen zur Implementierung der Produktserialisierung und zur Auswahl von Sicherheitsmerkmalen.

Good Track & Trace Practices –Grundlagen für eine erfolgreiche Implementierung

Dieser Artikel widmet sich der Umsetzung der Richtlinie 2011/62/EU im Verpackungsbetrieb im Hinblick auf die Serialisierung ebenso wie den Anforderungen anderer Länder, welche über die E-FMD-Richtlinie hinausgehen, also auch der Aggregation (Zusammenfassen einzelner serialisierter Packungen in ein Gesamtgebilde, z. B. Bündel, Versandkarton oder Palette).

Teil 4 Qualifizierung

GDP meets GMP: Der Inhalt von GDP-Verträgen

Hier werden die besonderen Aspekte von GDP-Verträgen erläutert; eine Besonderheit beruht in der Art der Tätigkeiten, die an externe Dritte vergeben werden: Transport-/Lagertätigkeiten. In den Pflichtenabgrenzungsverträgen werden die Aufrechterhaltung der GDP, der Umgang mit Unteraufträgen, Anforderungen an Personal und Ausrüstung näher spezifiziert.

Lieferantenqualifizierung von Transportdienstleistern

Der Beitrag vertieft die bereits angeführten Gesichtspunkte der Dienstleisterqualifizierung am Beispiel von Transportdienstleistern. Für eine erfolgreiche Qualifizierung von Transportdienstleistern sind andere Wege einzuschlagen als die, die in den letzten Jahren z. B. für Lohnhersteller oder Wirkstofflieferanten etabliert wurden.

Wichtig zu verstehen ist, dass die Transportbranche – als Dienstleister vieler verschiedener Branchen – mit einer großen Anzahl branchenspezifischer Regelwerke konfrontiert ist, die sich in ihren jeweiligen Zielen sehr häufig überlappen oder auch ergänzen.

GMP-gerechte Lagerung bei gesteigerter Energieeffizienz

Der Autor thematisiert hier zwei Gesichtspunkte, die bislang häufig nicht berücksichtigt werden: Energieeffizienz und Nachhaltigkeit. Ein Gesamtenergiekonzept wird hier vorgestellt und nach 5 Jahren Betriebszeit werden belastbare Langzeitdaten zur Energiebilanz vorgelegt.

Ein Praxisbeispiel für eine Lagerqualifizierung rundet das Thema ab.

DIN SPEC 91323: Klimatisierte Nutzfahrzeuge für die Distribution von Arzneimitteln (human und veterinär) – Leitlinien für die Qualifizierung

Mit Veröffentlichung der DIN SPEC 91323 „Klimatisierte Nutzfahrzeuge für die Distribution von Arzneimitteln (human und veterinär) – Leitlinien für die Qualifizierung“ im März 2016 liegt nun ein abgestimmtes Grundsatzpapier über

die Durchführung von Fahrzeugqualifizierungen vor. Diese Leitlinien wurden im Zeitraum 09/2014 bis 12/2015 von den Initiatoren DNV GL SE: Hanspeter Raschle, TÜV SÜD Industrie Service GmbH: Rudolf Glück und Knowledge & Support: Dr. Nicola Spiggelkötter zusammen mit 37 Mitautoren aus verschiedenen Bereichen erarbeitet. Diese DIN SPEC beschreibt keine Anforderungen an die Leistungsqualifizierung. Letztere wird i. d. R. vom Betreiber selbst und unter Berücksichtigung seines individuellen Anwenderprofils durchgeführt.

Präqualifizierung von Versandverpackungen für den GDP-konformen Arzneimitteltransport

Präqualifizierungen von Verpackungskomponenten erhöhen die Markttransparenz und erleichtern die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Systeme, sie können somit dem Arzneimittelversender bei der Auswahl geeigneter Verpackungen behilflich sein. Sie sind jedoch regulatorisch nicht zwingend vorgeschrieben, weshalb es z. B. keine universell gültigen Testverfahren oder Vergleichsmaßstäbe gibt. Die Verpflichtung zur Qualifizierung liegt in der Verantwortung des pharmazeutischen Verwenders.

Risikomanagement bei der Transportwegqualifizierung

Ausgehend von ICH Q9 stellen die Autoren eine Qualitätsrisikomanagement-Methodik vor, die es erlaubt, objektiv und unkompliziert auf Basis vorgelegter Risikoinformationen die Risiken von Transportketten zu berechnen. Die so gewonnenen Risikoprioritätszahlen können dazu verwendet werden, Entscheidungen zur Qualifizierung oder Verbesserung von Transportketten zu treffen sowie qualifizierte Transportketten regelmäßig zu überprüfen.

Literatur

- [1] UPS-Studie: Pain in the (Supply) Chain 2013.
- [2] Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (2013/C 343/01)
- [3] Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)
- [4] Leitlinien vom 19. März 2015 zu den Grundsätzen der guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe von Humanarzneimitteln (2015/C 95/01)
- [5] WHO Guideline TRS No 917, 2003, „Good Trade and Distribution Practice for Pharmaceutical Starting Materials“
- [6] GMP Guideline Part II Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials Studie von UPS, „Pain in the (Supply) Chain“, 2013
- [7] Sponheimer A, Supply Chain-Trends und Regularien in der Pharmalogistik, Pharm. Ind. 75, Nr. 9, 2013, S. 1422-1428

- [8] WHO Medicines, Fact sheet N°275, May 2012 „Spurious/falsely-labelled/ falsified/ counterfeit (SFFC) medicines“
- [9] Interpol, Pressemitteilung vom 27.06.2013 "International operation targets online sale of illicit medicines", www.interpol.int/News-and-media/News/2013/PR077
- [10] Miebach Consulting, „Supply Chain erhält Managementrelevanz“, Studie Pharmalogistik 2012
- [11] WHO Technical Report Series No 961, 2011, Annex 9 „Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products“ http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS961/TRS961_Annex9.pdf, letzter Zugriff: 29.11.16
- [12] Spigelkötter N, Food meets Pharma: What are the 6 must haves to become a carrier specialized on pharma logistic?, White Paper, Cold Chain IQ, 11.2013
- [13] Spigelkötter N, GDP goes international, Teil 1-3, Pharm. Ind. (Teil 1: 2014, 76, 2, S. 133-138, Teil 2: 2014, 76, 2, S. 276-281 und Teil 3: 2015, 77, Nr. 1, S. 110-113)
- [14] Verordnung über Anforderungen an die Hygiene beim Herstellen, Behandeln und Inverkehrbringen von bestimmten Lebensmitteln tierischen Ursprungs (Tierische Lebensmittel-Hygieneverordnung – Tier-LMHV)
- [15] Spigelkötter N, Gute Vertriebspraxis für Wirkstoffe. Pharm. Ind. 77, Nr. 5, 2015, S. 679-682
- [16] ICH Q1A (R2), Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003
- [17] ICH Q9, Quality Risk Management, www.ich.org
- [18] WHO Technical Report Series No. 961, 2011, Annex 9: Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products, insbesondere Technical Supplement „Temperature Mapping of Storage Areas“, Januar 2014
- [19] IFS Logistics, Version 2, Juli 2012
- [20] IFS Food Version 6, Guideline: Typische Auditorenfragen, Beispiele für KO/Major und Querverweise für IFS-Anforderungen, Version 1, Januar 2012
- [21] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)

Sachverzeichnis

Symbole			
2D-Code	192	Aufzeichnungen	
A		- Gerätschaften	203
Abgabe	198	Ausbildung	
Abgrenzung	127	- naturwissenschaftlich-pharma- zeutische	76, 78
Abweichungen	205	Ausfuhr	198
Aggregation	187, 193	ausgelagerte Tätigkeit	126
Alarmmanagement	225	Auslagerung	122ff
Alarmmeldung	223, 226	- von Tätigkeiten	134
AMBO	57	Ausschreibung	142f
AMG § 84	160	außergerichtliche Einigung	133
Amtsermittlungsgrundsatz	80	Authentifikationsmerkmale	163
Änderungen	79	Authentifikationstechniken	162
Änderungsvertrag	199	B	
Anzeigepflicht	79	BAPW Gold Standard	59
Arbeitsplatzbeschreibung	203	Begriffsbestimmungen	128
Arzneimittel	123, 209	Behörde	201
- Arzneimittelfälschung	154, 160, 181	Beschaffung	198
- Arzneimittellogistik	212	Beschwerden	204
- Arzneimittelmissbrauch	201	Bestimmungsland	124
- gefälschte	155, 204	Betäubungsmittel	201
- radioaktive	206	Betrieb	
- Rückgabe	33	- ordnungsgemäßer, Großhandel	77
- Rückruf	205	Betriebsräume	203
- Wiederaufnahme in Verkaufsbestand	85	Betriebsstätte	80f
- zurückgegebene	205	- mehrere verantwortliche Personen	81
Arzneimitteldistribution	15, 72, 74, 76f, 85	Bewertungskriterien	130
Arzneimittelgesetz	74	C	
Arzneimittelhandelsverordnung	75	CAPA	205
Arzneimittelrückrufe, s. Rückruf		Cause and Effect Analysis	172
Arzneimittelsicherheit	181, 209	CFR-21-Part-11-konform	222
Arzneimittel- und Wirkstoff- herstellungsverordnung (AMWHV)	75	Chargendokumentation	83ff
Arzneimittelvermittlung	200	Chargendokumentationspflicht	84
ATP	217	Checklisten	102
Audit	125f, 202	CO ₂ -Emission	220
- Frequenz	131	Codex für den Transport von Arznei- mitteln in Österreich	57
- Trail	223, 225	Compliance	122, 125f, 131
- Verfahren	95	Compliance Check	126
Aufgabendelegation	81	Computer Aided Risk Assessment	267
Auftraggeber	123, 126, 129, 202	Computergestützte Systeme	203
Auftragnehmer	123, 126, 129, 202	counterfeited products	170
- Qualifizierung	200		
Auftragsvergabe	127		

D		G	
Data-Matrix-Kennzeichnung	177	GDP	73ff, 81, 84, 86ff, 198
Delegation	81	– Anwendungsbereich	198
Delegationsfähigkeit	81	– GDP-LL	201
Delegierter Rechtsakt	73	– Vereinbarungen	198
Delegierte Verordnung (EU) 2016/161	73	Gefahrstoffe	201
Design Qualification	41	gefälschte Arzneimittel	155
Diebstahl	205	gefälschte Produkte	155
Dienstleister	123, 125, 133	gefälschte Ware	173
Dienstleistungen	122	Geheimhaltung	130
DIN SPEC 91323	237	gerichtliche Eskalation	133
Distributionskanäle	167	Gesamtenergiekonzept	219
Distributionskette	154	GMP	198
Dokumentation	126, 129, 204	– Kompetenz	125
Dritte	123, 127, 132	– Konformität	131
Drittländer	124	– Konzept	233
Drittstaaten	199	– Relevanz	125, 131
Drucker	192	– Vereinbarungen	198
Due-Diligence-Prüfung	200	Good Distribution Practice, Draft 1083	45
E		Good Importation and Exportation Practices	49
EG-GMP-Leitfaden	198	Good Storage and Distribution Practices for Drug Products 1079	50
Einbruchanlagen	203	Good Storage Practice	25
Einfuhrerlaubnis	199	Green Guide 2015	60
Einkaufs- bzw. Lieferbedingungen	207	Grenzwertmeldung	225
EN 16679	184	Großhandel	211
Energie	220, 231f	– ordnungsgemäßer Betrieb	77
Energieeffizienz-Maßnahmen	221	– pharmazeutischer	75
Energieproduktivität	220	– Verantwortliche Person	75
Energieverbrauch	219	– vollsortierter	112
Erkennungsmerkmal		Großhandelserlaubnis	72, 79ff, 199
– individuelles	73	– Ruhen	79
Erlaubnisinhaber	79f, 82, 84	Großhändler	
Erweiterbarkeit	222	– pharmazeutischer	26
Etikettierung	206	Grundsatz der Verhältnismäßigkeit	79
EU-Datenbank	200	GTIN	185
EU-GDP-Leitlinie	24, 210	Gute Dokumentationspraxis	31
EU Good Distribution Guideline	24, 210	Gute Praktiken	24
F		Gute Vertriebspraxis	
Fahrzeuge	206	– Humanarzneimittel, s. GDP	
Fahrzeugkategorien	239	Gute Vertriebspraxis für Wirkstoffe	66
Fälschung	174, 200	GxP-Familie	24
Fälschungsrichtlinie	72, 75, 175	H	
falsified medicine	170	Haltbarkeit	204
Falsified Medicines Directive	72, 75, 175	Hard Facts	130
FDA	206	Harmonisierung	
Feuchtigkeitsaufzeichnungssysteme	203	– Logistik-Prozesse	138
Fishbone-Diagramm	172	– Supply-Chain-Management-Prozesse	138
Five-Forces-Konzept	114	Herkunftsland	124
FMD	184	Hersteller	199
FMEA	177, 261	Herstellerhaftung	160
FMEA für Transportprozesse	261	Herstell- und Einfuhrerlaubnis	199
Frachtführer	214	Herstellung	198
Funktionsqualifizierung	238	Hochregallager	219, 221, 223ff, 229

I		Lieferqualität	105, 130
Industriekostenkurve	119	Lieferschein	204
Inspektionen	129	Liefertreue	105
Installation Qualification	41	Lieferung	198, 204
Inverkehrbringen	132, 198	Lieferzeit	105
Ishikawa-Diagramm	172	Logger-System	234
K		Logistik	
Kalibrierung	203	- Controlling	106
Kamera	192	- Dienstleister (LDL)	135ff, 143f
Kelvin-Hours	250	- Leistung	135, 138
Kennzahlen	130f	- Organisation	138ff
- Systeme	106	- Prozesskosten	136
Kernkompetenzen	122	- Vertrag	135, 140, 143
Klassifizierung	124f	Logistik-Prozesse	
- Lieferanten	124	- Harmonisierung	138
Klimaanlagen	203	- Standardisierung	138
Klimaschutz	220	Lohnauftrag	123
klimatisierter Nutzraum	240	M	
Kommunikation	128f	Management Review	131
Kompetenzen	123	Mapping	234
Korrekturmaßnahmen, s. CAPA		Marken- und Produktpiraterie	154ff, 159
Kosten		Markteintrittsbarrieren	114
- aktivitätsbasierte	135f, 138, 141, 143	Maßnahme	
Kostenführerschaft	112	- bestandsvernichtende	79
Kostenmodell	136ff, 144	Matrix	206
Kostentransparenz	144	Mehrwert-Logistikdienste	139
Kritikalität	124f	Mitarbeiter	
Kühlauflieger	215	- Schlüsselpositionen	202
Kühlfahrzeuge	238	mittlere kinetische Temperatur	213
Kühlkettenpflicht	88	MKT (mittlere kinetische Temperatur)	
Kühlschränke	203	223ff, 229, 232	
Kühlware	88	Monitoring	124, 219, 233
L		Monitoringsystem	219, 221ff, 232f
Lager	203	MSR-Anlage	224f
- Bedingungen	205	N	
Lagerung	198, 204, 219, 229	Nachverhandlungen	133
Lagerungsbedingungen		naturwissenschaftlich-	
- besondere	204	pharmazeutische Ausbildung	76, 78
Lebenszyklus	131	Netzwerk	141
Leistungen		NFC-Technologie	164
- Vergabe	132	N.N.-Stellvertretermeldung	82f
Leistungskennzahlen	107	Nordic Number	185
Leitlinien für die Qualifizierung	237	Norm	
Lieferanten	124ff	- ISA-95	187
Lieferantenauswahl	124	- ISO/IEC-15415	189
Lieferantenbewertungssystem	130	NTIN	185
Lieferantenbeziehung	131	Nummernkreise	190
Lieferantenmanagement	122, 131f, 134	Nutzraum, klimatisierter	240
Lieferantenmonitoring	126, 130f	O	
Lieferantenqualifizierung	131, 162	Operational Qualification	41
Lieferfähigkeit	102	Optimierung	122
Lieferflexibilität	105	Ordnung	
Lieferkette	124, 132, 154, 164, 172, 203	- Verträge	208
- legale	154		

Ordnungsgemäßer Betrieb des Großhandels	77	Qualität	202
Organisationsmodell	138	– Mangel	132
Originalitätsverschluss	184, 193	– Risiken	131
Österreich		– Risikomanagement	131, 212
– Codex für den Transport von		– Sicherung	123, 131, 134
Arzneimitteln in Österreich	57	– Sicherungsvereinbarung (FDA)	206
Outsourced Activities	127	Qualitätsmanagement	131, 199
Outsourcing	122, 127, 132, 134	Qualitätsmanagementsystem (QMS)	77, 84, 126
– Strategie	124	Qualitätsrisikomanagement	
P		– QRM-Konzepts	132
Patientenrisiko	124	Qualitätssicherungssystem	129, 199
Patientensicherheit	122, 125	Qualitätsvereinbarung	141
Performance Qualification	42	Quality Report	131
Personal	203	Quality-Unit	131
Personalhygiene	203	R	
Pflichten	123	Rangverhältnis	128
– Abgrenzung	201, 208	Raumtemperatur	223, 226f
– Abgrenzungsvertrag	201	Rechte	123, 130
Pharmalogistik-Organisation	138	Rechtliche Aspekte	132
Pharma Supply Chain	154	Rechtsabteilung	134
Plagiat	157	Rechtsschutz	
Plagiatschutz	161	– gewerblicher	157
PPN	185	Referenztemperatur	205
Präqualifizierung	245	Reparatur	203
– Verpackungssysteme	245	Richtlinie 2011/62/EU	
Präventivmaßnahmen, s. CAPA		(sog. Fälschungsrichtlinie)	72, 75, 175, 216
Product Quality Review	131	Risikoanalyse	132, 178
Produkt		risikobasierter Ansatz	27
– temperaturempfindlich	206	Risikobeurteilung	125
Produktanforderungen	202	Risikobewertungsansatz	203
Produkthaftung	160	Risikofaktoren	260
Produkthaftungsgesetz	160	Risikominderer	264
Produktidentifikation	162	Risikominimierung	123
Produktlebenszyklus	124, 161	Risikoprioritätszahl	28, 179
Produktmängel	204	Risikoquelle	264
Produktpiraterie	154ff, 159	Risk-Assessment	125
Produktpiraterieverordnung	160	Rückgabe	
Produktportfolio	122	– Arzneimittel	33
Produktqualität	122, 125	Rückruf	
Produktschutz	181	– Arzneimittel	205
Produktsicherheit	166	Ruhen der Großhandelserlaubnis	79, 83
Prozesskosten	136, 143	Ruhensanordnung	79, 83
Prüfbedingungen	239	– bestandswahrende	80
Prüfpunkte	41	S	
Prüfung	198	Sachkenntnis	76ff, 83
Prüfverfahren	238	– Nachweis	77
Q		Schulung	203
Qualified Person	132	Schutzrecht	130
Qualifizierung	125f, 210, 230	– gewerbliches	154, 157f
– Bericht	31	SCM	154
– Kunden	201	Sekundärverpackung	205
– Leitlinien	237	Selbstauskunftsbögen	125
– Plan	31	Selbstinspektion	205
– Prozess	39	Serialisierung	166, 177

Seriennummer	165, 185	Transporteur	205
Seriennummerngenerator	190	Transportprozesse	
Sicherheitscode	161	– FMEA	261
Sicherheitslücken	209	Transportwegqualifizierung	253
Sicherheitsmerkmale	73	Typisierung	125
Sicherheitsvereinbarung	141	U	
Soft Facts	130	Überproduktion	156
Sommerbedingungen	241	Umgebungskontrolle	30
SQL-Datenbank	224	Unteraufträge	
Stabile Datenaufzeichnung	223	– an Dritte	202
Stabilität	213	Unversehrtheit	205
Standardisierung		V	
– Logistik-Prozesse	138	Validierung	203
– Supply-Chain-Management-Prozesse	138	Validität	122
Stellvertreter, N.N.		Verantwortliche Person	28, 72, 75ff, 79ff
– Meldung	82	– Großhandel, pharmazeutischer	75
– Regelung	82	– Sachkenntnis	75
Stichprobenverfahren	96	– Wechsel	79
Sublieferant	155	Verantwortliche Personen	
Substanzen		– Betriebsstätte	81
– psychotrope	201	– mehrere, Bestellung	80f
Subunternehmer	127, 129	Verantwortungsabgrenzung	127, 129, 132
Supply Chain	15, 122, 124, 134	Verbesserungen	131
– Integrity	16	Vereinbarungen	
– Integrity and Security	49	– kaufmännische	207
– Management	124, 154	Verfahrensanweisung	77
Sweet-Point-Mapping	250	Verfalldatum	205
System Check	126	Vergabe von Leistungen	132
T		Verhältnismäßigkeitsgrundsatz	79
Tätigkeiten		Verkaufsbestand	
– ausgelagerte	198	– Wiederaufnahme in	85
Temperatur	223, 225, 229f	Vernichtung	
– Aufzeichnungssysteme	203	– veraltete Ware	204
– Bedingungen	205	– Verfahren	160
– Kategorien	55	Verpackung	213
– Kontrolle	30	– äußere	205
– Mapping	50, 53	– Versandverpackung, isolierende	245
– Messstellen	240	Verpackungssysteme	
– Profile	246	– präqualifizierte	245
– Überschreitung	88	Vertrag	126ff, 133, 198, 215
– Überwachung	229	– Essentials	128
– Unterschreitung	88	– Gegenstand	129
– Verteilungsstudie	42	– Ordnung	207
Total Climatic Risk	268	– Partner	127, 133
Total Integrity Risk	268	– Typ	129
Track & Trace	187	– Umfang	128
– System	164, 176	– Verhandlung	127
Transport	35, 205	Vertreterfall	82
– Bedingungen	35, 213	Vertreterregelung	82f
– Dienstleister	34, 50, 210	– unternehmensinterne	83
– Kette	257	Vertretungsfall	83
– Temperatur	58, 83, 87, 89	Vertriebskette	172, 211
– Validierung	211		

W		Z	
Wareneingang	203	ZLG	63
Wareneinsatz	113	Zugangskontrollsysteme	203
Warenkommissionierung	204	Zulassungsinhaber	204
Wartung	203	Zulieferer	
Wertschöpfungskette	109, 162	– zugelassener	203
WHO Technical Report Series No. 961	38	– Zuverlässigkeit	200
Wiederaufnahme in Verkaufsbestand	85	Zwischenlagerung, transportbedingte	60, 62
Wirkstoffdistributoren	67		