

# Arzneimittelsicherheit bei Arzneimittelimporten

Dr. Nicola Spiggelkötter<sup>1</sup> und Thomas Engler<sup>2</sup>

Knowledge & Support<sup>1</sup>, Bad Harzburg, und hvd medical<sup>2</sup>, Friedrichstal

Arzneimittelsicherheit bei Arzneimittelimporten beruht einerseits auf der Prozessgüte bei den Arzneimittelimporteuren und andererseits auf grundlegenden Sicherheitsaspekten der Supply Chain: Zur ersteren werden die Bezugsquelle für Arzneimittel, die Lieferantenqualifizierung sowie die engmaschige Wareneingangskontrolle gezählt und zur letzteren die Logistikwege sowie die Umsetzung der EU Richtlinie 2011/62/EU durch die Integration von Safety Features und einer systematischen Verifizierung auf Verpackungsebene am Ort der Abgabe.

## 1. Einleitung

Importarzneimittel sind inzwischen ein fester Bestandteil des Rx-Arzneimittelmarktes (Markt mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln). Ca. 10 bis 11 % des deutschen Rx-Umsatzes wird mit Importarzneimitteln realisiert. Bei einem Gesamtumsatz von Rx-Arzneimitteln in 2010 in Höhe von ca. 23 Mrd. Euro entfielen ca. 3 Mrd. Euro auf Import-Rx. Im Zuge des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG) ergab sich für 2011 ein Rückgang im Importbereich auf ca. 2,5 Mrd. Euro bei einem identischen Vorjahresgesamtumsatz.

In diesem Beitrag wird der Frage nachgegangen, wie es um die Arzneimittelsicherheit bei diesen sensiblen Importen bestellt ist und ob diese mit dem Sicherheitslevel von Originalpräparaten vergleichbar ist. Ausgangspunkt für die nachfolgenden Ausführungen sind die gesetzlichen Auflagen für Importeure, gefolgt von Prozessschritten wie Lieferantenqualifizierung und Bezugsquellen, Transportwege, Wareneingangskontrolle, Umpacken und Etikettieren sowie ihr konkreter Beitrag zur Arzneimittelsicherheit.

## 2. Definitionen

Der europäische Arzneimittelmarkt ist genauso vereint wie zum Beispiel der Öl- oder Lebensmittelmarkt. Und doch unterscheiden sich die Preise teilweise dramatisch. Die Gründe lie-

gen in den verschiedenen Regulierungen und Steuersätzen der einzelnen Länder. Durch die Schaffung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) 1957 wurde die Grundlage geschaffen, Waren innerhalb der betreffenden Mitgliedstaaten zollfrei zu handeln.

Eine solide Definition des Begriffes *Parallelimport* findet sich bei Frenzel et al.: „*Unter Parallelimport versteht man die Einfuhr von Arzneimitteln, die von internationalen bzw. multinationalen Herstellern produziert wurden und sowohl vom Hersteller als auch vom Importhändler parallel nach Deutschland gebracht wurden. Der Importhändler importiert demnach einen Parallelimport.*“

### ■ AUTOR



**Dr. Nicola Spiggelkötter**

ist selbstständige Unternehmensberaterin mit dem Schwerpunkt Pharmalogistik und Strategieberatung (Evaluierung, Qualifizierung, Validierung & Training sowie Pre-Auditing Services). Sie nahm Lehraufträge im In-/Ausland wahr und hat 25 Jahre Berufserfahrung im Pharmabereich, wo sie verantwortliche Tätigkeiten in der Qualitätssicherung und Lieferantenqualifizierung ausübte. Bei Aufenthalt in Asien war sie in der Qualifizierung & Auditierung von API-Herstellern tätig.

### ■ AUTOR



**Thomas Engler**

ist Kaufmann für Spedition und Logistik und war von 1998 an in Führungspositionen in der Logistikbranche und seit 2000 in der Pharmabranche tätig, dort spezialisiert auf temperaturgeführte Logistik. Er ist geschäftsführender Gesellschafter der 2011 gegründeten hvd medical GmbH, einem Importeur für hochwertige patentgeschützte Präparate in den Bereichen Antiallergika, Antikonvulsiva, Impfstoffe, Parkinson, Blutgerinnungshemmer und Immunsuppressiva.

(Frenzel et al. 2011). *Reimporte* werden für einen ausländischen Markt produziert, dort von Importeuren aufgekauft und nach der Umpackung/Kennzeichnung auf dem deutschen Markt vertrieben. Hierbei steht demnach der Aspekt der Rückführung im Vordergrund.

### 3. Rechtliche Grundlagen

Arzneimittelimporteure sind in der Regel nach dem Arzneimittelgesetz Hersteller und benötigen folglich eine Herstellerlaubnis nach § 13 AMG. Ihre Herstellungstätigkeiten beziehen sich hauptsächlich auf Umpackungs- und Kennzeichnungstätigkeiten. Hierbei werden seitens der nationalen Aufsichtsbehörden die gleichen Qualitäts- und Sicherheitsauflagen wie bei jedem anderen pharmazeutischen Unternehmer vorausgesetzt und in regelmäßigen Inspektionen überwacht, was als ein grundlegender Beitrag zur Arzneimittelsicherheit gewertet werden kann.

Importe von Arzneimitteln sind innerhalb der EU dann zulässig, wenn das betreffende Produkt mit einem anderen Produkt, welches im Einfuhrmitgliedstaat bereits verkehrsfähig ist, identisch oder weitgehend vergleichbar ist. In der EU gilt, dass jedes Produkt von einem Mitgliedstaat in ein anderes importiert werden darf, sobald es in einem Land innerhalb der EU zugelassen wurde. Der Arzneimittelimporteur hat entsprechende Zulassungen bei den nationalen Zulassungsbehörden (z. B. BfArM) für nationale Zulassungen oder bei EU-Zulassungen bei der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) zu beantragen. Dabei wird ein vereinfachtes Zulassungsverfahren durchlaufen.

Das Sicherheitskonzept besteht damit auf der regulatorischen Seite aus Herstellerlaubnis, der geographischen Beschränkung auf EU-Staaten und dem Vorhandensein einer Zulassung.

### 4. Wo beginnt die Arzneimittelsicherheit?

#### 4.1 Bezugsquellen

Generell werden Importpräparate von pharmazeutischen Unternehmen, die im europäischen Binnenmarkt tätig sind, GMP-konform nach EU-Standards hergestellt, kontrolliert und für den Verkehr freigegeben. Importarzneimittel werden ausschließlich aus Mitgliedstaaten der Europäischen Union und nur von autorisierten Großhändlern bezogen. Dem pharmazeutischen Großhandel kommt hierbei eine entscheidende Rolle zu: Auswahl und Bewertung der Bezugsquellen, was Gegenstand einer entsprechenden Lieferantenqualifizierung ist.

#### 4.2 Lieferantenqualifizierung

Arzneimittelsicherheit bei Importen beginnt bereits weit vor dem ersten Bezug der Ware von einer europäischen Großhandlung. Durch Vorlage der erforderlichen Großhandelslizenz (Kopie des Originaldokumentes mit einer beglaubigten englischen Übersetzung bzw. auf Rückfrage bei der ausstellenden Behörde im jeweiligen Land) werden Großhändler vor der ersten Lieferung qualifiziert. Die Verifizierung der Echtheit der Lizenz kann bei Ländern wie den Niederlanden<sup>1)</sup> und Großbritannien<sup>2)</sup> bereits über online geführte Datenbanken erfolgen. Qualifizierungen umfassen in der Regel Audits und das Beantworten entsprechender Fragebögen.

#### 4.3 Risikoanalyse

Eine grundlegende Risikoanalyse ist zwingend erforderlich. In der Praxis erweist es sich dabei als vorteilhaft, wenn der Bereich für den Risikoscore eng gewählt wird, wie in unserem Beispiel mit einem dreigliedrigen System (Tab. 1).

Die Evaluierungskriterien Bedeutung des Fehlers (B), Auftrittswahrscheinlichkeit (A) und Entdeckungswahrscheinlichkeit (E) werden ana-

lysiert und in Beziehung gesetzt ( $B \times A \times E = RPZ$ ). Das Ergebnis bildet die Risikoprioritätszahl, die Grundlage für die Zuweisung in eine Risikoklasse ist (Tab. 2).

Die Einstufung in die Kategorien „möglicher Lieferant“, „qualifizierter Lieferant“ und „zertifizierter Lieferant“ basiert auf der Zugehörigkeit zu Risikoklasse 1, 2 oder 3. Erst nach Abschluss des Gesamtprozesses, erfolgt die Freigabe des Lieferanten.

Die Lieferantenqualifizierung unterscheidet sich beim Importeur in keinerlei Weise von Verfahren, die ebenfalls bei Großhändlern und/oder pharmazeutischen Unternehmen angewandt werden, bedingt durch den gemeinsamen regulatorischen Rahmen.

#### 4.4 Logistikwege beim Arzneimittelimport als Risikoquelle?

Betrachten wir zunächst einmal die Supply Chain: Arzneimittelhersteller stellen an einem oder mehreren Produktionsstandorten ihre Produkte für den nationalen, aber auch europaweiten und weltweiten Vertrieb her. Dies bedeutet, dass in erheblichem Umfang grenzüberschreitende Transporte mit entsprechenden Laufzeiten und Nutzung von Umschlaglagern oft von mehreren Transportdienstleistern durchgeführt werden. Dies ergibt ein komplexes Geflecht mit sehr vielen Schnittstellen.

Im Bereich der Importeure hat sich seit ca. 10 Jahren ein eigenes Transport- und Logistiknetz gebildet. Es werden nur einige wenige spezialisierte Transportdienstleister eingesetzt, die über die technische Ausrüstung, das Netzwerk und die Qualität verfügen, die Importeure einfordern. Konkret bedeutet dies beispielsweise, dass die Anzahl der Umschläge in Speditionslagern möglichst gering sein soll, Direktfahrten sind das Ziel. Die Transporteure bieten mit ihrem hohen Grad an Spezialisierung und der entsprechenden Fuhrparkgüte einen zusätzlichen Sicherheitspuffer, damit die Qualität der Arzneimittel während des Transportes nicht nega-

<sup>1)</sup> Siehe [www.farmatec.nl](http://www.farmatec.nl)

<sup>2)</sup> Siehe [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)

■ **Tabelle 1**

Beispiel eines Scoringsystems.

Risikoscore	Bedeutung des Fehlers (B)	Auftretenswahrscheinlichkeit (A)	Entdeckungswahrscheinlichkeit (E)
1	Die Qualität und Leistung des Lieferanten haben einen <i>geringen</i> Einfluss auf die Qualität des Produktes.	Die Qualität, Leistung und GMP-Compliance des Lieferanten und der Lieferung sind nachvollziehbar (z.B. durch Zertifikate, behördliche Überwachung, Audit-ergebnisse, CAPA).	Probleme mit der Qualität, Leistung und GMP-Compliance des Lieferanten und der Lieferung werden leicht erkannt, bevor sie Einfluss auf die Qualität des Produkts nehmen können (z.B. durch Wirksamkeit des QM-Systems).
2	Die Qualität und Leistung des Lieferanten haben einen <i>mittleren</i> Einfluss auf die Qualität des Produktes.	Es gibt relativ selten, aber gelegentlich Probleme mit der Qualität, Leistung, GMP-Compliance des Lieferanten und der Lieferung.	Probleme mit der Qualität, Leistung und GMP-Compliance des Lieferanten und der Lieferung werden bei Anwendung leicht erkannt (z.B. Benachrichtigung durch den Lieferanten bei Auftreten von Temperaturabweichungen).
3	Die Qualität und Leistung des Lieferanten haben einen <i>großen</i> Einfluss auf die Qualität des Produktes.	Die Qualität, Leistung und GMP-Compliance des Lieferanten sind nicht nachvollziehbar. Es gibt einige signifikante, wiederholt auftretende Probleme mit der Qualität, Leistung und GMP-Compliance des Lieferanten.	Probleme mit der Qualität, Leistung und GMP-Compliance sind erst erkennbar, nachdem sie Einfluss auf die Qualität des Produktes nehmen konnten (z.B. wiederholt auftretende Temperaturabweichungen ohne vorherige Benachrichtigung durch den Lieferanten, die im Rahmen von Auswertungen eigener Temperaturlogger entdeckt werden).

tiv beeinflusst wird, was bei temperaturempfindlicher Ware (qualifizierte Kühlaufleger, Temperaturmonitoring, Reporting) besonders wichtig ist.

#### ■ 4.5 GMP-konforme Wareneingangskontrolle beim Importeur

In dem Herstellungsbetrieb des Importeurs werden die eingehenden Lieferungen im Rahmen einer GMP-konformen Wareneingangskontrolle auf Echtheit und Originalität überprüft. Nach Überprüfen der Ware auf Unver-

sehrtheit und richtiger Zuordnung der Angaben auf den Lieferscheinen (autorisierter Versender, Anzahl Packstücke/Palette, Kühlware, Standardware etc.) wird die Sendung in den Quarantänebereich des Importwarenlagers überführt. Kühltungen verbleiben im Quarantänebereich, bis die Temperaturdokumentation vorliegt und die Lieferung von der Wareneingangskontrolle freigegeben wurde. Beim Einlagern von Importware müssen grundsätzlich die produktspezifischen Lagerungsvorschriften einge-

halten und die jeweiligen Sicherheitshinweise beachtet werden.

Anschließend erfolgt eine Wareneingangsprüfung hinsichtlich der Übereinstimmung von Bezeichnung, Stärke, Darreichungsform, Layout der Packung, Stand der Gebrauchsinformation, Inhalt der Gebrauchsinformation etc. Sind alle Vorgaben erfüllt, erfolgt die Freigabe zur Einlagerung in das Importwarenlager.

Die Wareneingangskontrolle ist ein Schlüsselement, das Nadelöhr im übertragenen Sinne, das ausschließlich echte, verifizierte Arzneimittel passieren. Das Erkennen von gefälschten Arzneimitteln bleibt mit einer reinen visuellen Kontrolle äußerst schwer. Die Einführung von zusätzlichen Sicherheitsmerkmalen und vor allem die Möglichkeit des Datenabgleichs auf Packungsebene mit einer neutralen Datenbank wird hier sicherlich sehr zielführend sein<sup>3)</sup>, selbst wenn die Verifizierung

■ **Tabelle 2**

Zuweisung des Lieferanten in eine Risikoklasse.

Risikoklasse 1	Es handelt sich um Lieferanten von geringem Risiko (Risikoprioritätszahl 1–2); die Beurteilung und Bewertung des Lieferanten basiert auf der Überprüfung qualitätsrelevanter Dokumente (z.B. GMP-Fragebogen, Selbstauskunft).
Risikoklasse 2	Es handelt sich um Lieferanten von mittlerem Risiko (Risikoprioritätszahl 4–8); die Beurteilung und Bewertung des Lieferanten basiert auf der Überprüfung qualitätsrelevanter Dokumente (z.B. GMP-Fragebogen, Selbstauskunft) und der Durchführung von Qualitätstests (Muster).
Risikoklasse 3	Es handelt sich um Lieferanten von hohem Risiko (mindestens einer der Risikowerte hat die Zahl 3); die Beurteilung und Bewertung des Lieferanten basiert auf schriftlichen Auskünften, (z.B. GMP-Fragebogen, Selbstauskunft), der Durchführung von Qualitätstests (Muster) und Lieferantenaudits.

<sup>3)</sup> Informationen über das System, seinen Zeitplan und die verifizierungsrelevanten Arzneimittel sind unter <http://www.ifa-coding-system.org/de> zu finden.

von einzelnen Verpackungen erst am Ort und zum Zeitpunkt der Abgabe in der Apotheke erfolgt (die Verifizierung bei den Großhändlern ist optional). Die Sicherheitsmerkmale müssen über die gesamte Vertriebskette erhalten und gut sichtbar bleiben. Daraus ergeben sich für diejenigen Unternehmen, die Arzneimittel umpacken, einige Prozessänderungen. In einem neu eingefügten Abschnitt der EU-Fälschungsrichtlinie, in Artikel 47a heißt es: „Die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 54 Buchstabe o dürfen weder teilweise noch vollständig entfernt oder überdeckt werden.“<sup>4)</sup> Im letzteren Fall müssen diese dann durch gleichwertige Sicherheitsmerkmale ersetzt werden.<sup>5)</sup> Von diesen Veränderungen sind ebenfalls die Arzneimittelimporteure betroffen, sorgen sie doch für die Kennzeichnung in der jeweiligen Landessprache. Entweder erfolgt diese Kennzeichnung strikt unter Respektierung der originären Sicherheitsmerkmale, oder das Generieren der Safety Features wird in den Workflow integriert.

#### ■ 4.6 Herstellungsschritt beim Importeur

Nach Vorschriften des AMG § 10 müssen EU-importierte Arzneimittel mit einer deutschen Beschriftung und Gebrauchsinformation versehen

<sup>4)</sup> Siehe Richtlinie 2011/62/EU vom 08.06.2011 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG.

<sup>5)</sup> Siehe o.g. Richtlinie Artikel 47a, Abschnitt 1, b).

sein. Aus diesem Grunde findet dieser Herstellungsschritt beim Importeur statt. Die Herstellung erfolgt nach produktspezifischen Herstellungsanweisungen, welche geprüft und freigegeben worden sind. Entsprechend wird je Produkt und Charge ein Herstellungs-/ Prüfprotokoll mit genauen Vorgaben hinsichtlich PZN-Nummer, Identitätsnummern sowie Mengenanforderungen (Importware – EU-Arzneimittel und erforderliches Umpackungs-/ Kennzeichnungsmaterial) erstellt. Die Gefahr der Untermischung und/ oder Verwechslung in diesem weitgehend manuellen bis semi-automatisierten Prozess kann nur durch chargenreines Abarbeiten, zusätzliche Kontrollen bei Entnahme der Komponenten (Etiketten, Faltschachteln, Beipackzettel) aus dem Lager und Fertigstellung sowie durch ein engmaschiges Schulungskonzept der Mitarbeiter reduziert werden. Ähnliche Aspekte gilt es ebenfalls bei jeder Konfektionierung zu berücksichtigen.

#### 5. Ausblick

Durch die Umsetzung der EU-Richtlinie 2011/62/EU,<sup>6)</sup> besser bekannt als „Fälschungsrichtlinie“, werden zusätzliche Kennzeichnungen der

<sup>6)</sup> EU Richtlinie 2011/62/EU: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2011\\_62/dir\\_2011\\_62\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_de.pdf)

Arzneimittelverpackungen und die nachfolgenden Verifizierungsschritte (Generierung einer individuellen Nummer für jede Verpackung, Abgleich mit einer zentralen Datenbank an unterschiedlichen Punkten der Supply Chain) ein deutliches Plus an Sicherheit geben. Dies trägt dazu bei, die Integrität der Supply Chain zu erhöhen und Schlupflöcher für das Eindringen von Fälschungen in die legale Vertriebskette zu verschließen.

Arzneimittelimporte sind ein integraler Bestandteil der legalen Vertriebskette von Arzneimitteln in Europa. Die Betrachtung der relevanten Prozessschritte ergab kein zusätzliches Risiko für die Arzneimittelsicherheit. Zentraler Punkt ist und bleibt die Evaluierung der jeweiligen Bezugsquellen im Rahmen einer detaillierten Lieferantenqualifizierung.

#### ■ LITERATUR

Frenzel A, Maier A, Weissenfeldt F. Parallelimporte von Arzneimitteln in Deutschland. Ein Überblick über das Marktsegment der Parallelimporte und ein Ausblick auf dessen Entwicklung. *Pharm Ind.* 2011;73(1):44-48.

#### Korrespondenz:

Dr. Nicola Spiggelkötter  
Knowledge & Support  
Amselweg 6  
38667 Bad Harzburg (Germany)  
e-mail:  
[dr.spiggelkoetter@spiggelkoetter.de](mailto:dr.spiggelkoetter@spiggelkoetter.de)