



Abklärungen im Zusammenhang mit den revidierten Leitlinien für die Gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (GDP) (2013/C 343/01):

Rückmeldungen der betroffenen Akteure

Zusammenfassung der Ergebnisse.....	3
Ausgangslage.....	5
Vorgehen.....	7
Allgemeine Bemerkungen zu den revidierten GDP-Leitlinien	8
Kapitel 1 - Qualitätsmanagement	11
Kapitel 2 - Personal	11
Kapitel 3 - Betriebsräume und Ausrüstung.....	13
Kapitel 4 - Dokumentation	15
Kapitel 5 - Betrieb.....	15
Kapitel 6 - Beschwerden, Rückgaben, Verdacht auf gefälschte Arzneimittel, Arzneimittelnückrufe.....	17
Kapitel 7 - Ausgelagerte Tätigkeiten / Tätigkeiten im Auftrag	18
Kapitel 8 - Selbstinspektionen	18
Kapitel 9 - Transport.....	19
Kapitel 10 - Besondere Vorschriften für Vermittler	21
Abkürzungsverzeichnis und Glossar	22
Anhang.....	24

Die im vorliegenden Text verwendeten Abkürzungen und Fachbegriffe werden im Abkürzungsverzeichnis und Glossar erläutert. Die revidierten GDP-Leitlinien (2013/C 343/01) befinden sich im Anhang.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Europäische Kommission hat die aus dem Jahr 1994 stammenden Leitlinien für die Gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln¹ überarbeitet und die fertig revidierte Fassung im November 2013² (neue GDP-Leitlinien) veröffentlicht. Für die Schweiz sind diese Änderungen von Bedeutung, weil das schweizerische Recht, insbesondere das Abkommen zwischen der Schweizerischen Eidgenossenschaft und der Europäischen Gemeinschaft über die gegenseitige Anerkennung von Konformitätsbewertungen³ (auch MRA - «Mutual Recognition Agreement» - genannt) sowie die Arzneimittelbewilligungs-Verordnung (AMBV)⁴, auf die bisherige Version der GDP-Leitlinien verweist.

Im Hinblick auf eine Übernahme der neuen GDP-Leitlinien ins schweizerische Recht hat das Bundesamt für Gesundheit (BAG) ein Revisionsprojekt gestartet. Dabei geht es vor allem darum, die ökonomischen und strukturellen Konsequenzen einer integralen Übernahme der revidierten GDP-Leitlinien umfassend abzuklären. Für die Situationsanalyse wurden verschiedene betroffene Akteure konsultiert. Der vorliegende Bericht gibt die Ergebnisse dieser Konsultation wieder.

Die meisten Akteure befürworten eine Übernahme der revidierten GDP-Leitlinien ins schweizerische Recht. Sie verlangen jedoch eine pragmatische Umsetzung und angemessene Übergangsfristen. In ihren – dem BAG eingereichten – Stellungnahmen haben die Akteure insbesondere folgende Probleme angesprochen bzw. folgende Bemerkungen angebracht:

- Der Geltungsbereich der neuen GDP-Leitlinien beziehe sich ausschliesslich auf Humanarzneimittel. Dies sei für die Schweiz problematisch, da die GDP-Leitlinien hierzulande bisher auch für Tierarzneimittel sowie nicht verwendungsfertige Arzneimittel gelten würden (Art. 9 Abs. 2 der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung [AMBV]⁵).
- In der Schweiz seien bestimmte Begriffe anders definiert als in der EU, zum Beispiel "Grosshandelsbetrieb" und "Vermittler" ("Broker"); Sodann bestünden Unterschiede hinsichtlich der Anforderungen an die Ein- und Ausfuhr von Arzneimitteln sowie bezüglich der vorherrschenden Bewilligungsmodule (z.B. "Handel im Ausland"). Seitens der betroffenen Akteure wird gewünscht, diese Abweichungen zu bereinigen.
- Die grossen exportierenden, im EU-Geschäft tätigen Firmen richteten sich bereits heute nach den neuen GDP-Leitlinien. Eine vollständige Übernahme der neuen GDP-Leitlinien ins schweizerische Recht hätte daher vor allem Auswirkungen auf die kleineren und mittleren Unternehmen (KMU) sowie auf Apotheken bzw. Spitalapotheken, die für die

¹ Leitlinien vom 1.3.1994 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln, ABl. 94/C 63/03.

² Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln, ABl. 2013/C 343/01.

³ SR 0.946.526.81, Kapitel 15, Abschnitt I, Ziff. 7.

⁴ Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV), SR 812.212.1: „Die Arzneimittel müssen in Übereinstimmung mit den Regeln der Guten Vertriebspraxis (GDP) nach Anhang 2 vermittelt werden. Diese Regeln gelten sinngemäss auch für Tierarzneimittel und für nicht verwendungsfertige Arzneimittel“ (Art. 9 Abs. 2).

⁵ SR 812.212.1.

Feinverteilung von Arzneimitteln verantwortlich seien. Insbesondere die Vertreter von Apotheken und Spitalapotheken würden eine Art "GDP in kleinen Mengen" (analog "GMP in kleinen Mengen") befürworten. Darüber hinaus wird vorgeschlagen, die neuen GDP-Anforderungen für kleinere Grosshandelsbetriebe risikobasiert anzuwenden.

- Auch die Transport- und Logistikdienstleister sind dem Geltungsbereich der neuen GDP-Leitlinien unterstellt. Deshalb würde die Möglichkeit eines einheitlichen, durch die zuständige Behörde definierten Standards für Transportdienstleister begrüsst (in Form einer eigenständigen Bewilligung durch Swissmedic, auf welche sich alle Grosshändler beziehen könnten).
- Die Erfüllung der neuen Vorgaben bei der Qualifizierung und Verifizierung von Zulieferern und Kunden (Ziff. 5.2 und 5.3 der neuen GDP-Leitlinien) sei mit viel administrativem Aufwand und höheren Kosten verbunden. Gewünscht wird darum eine offizielle und tagesaktuelle Datenbank, in welcher alle Lieferanten und Kunden zu erfassen seien, welche über eine Bewilligung verfügten.
- Die vielen Anforderungen im Transportbereich (Kapitel 9 der neuen GDP-Leitlinien) werden als problematisch beurteilt, insbesondere: Die kontinuierliche Temperaturüberwachung während des Transports, die Anforderungen an das Personal (Kapitel 2 der GDP-Leitlinien; Schulung der LKW-Fahrer) sowie an die Betriebsräume und Ausrüstung (Kapitel 3 der GDP-Leitlinien). Hinsichtlich der neuen Vorgaben bei der Auslagerung von Tätigkeiten und den Tätigkeiten im Auftrag (Kapitel 7) wird darauf hingewiesen, dass Absprachen und Regelungen zur Aufgaben- und Verantwortlichkeitsabgrenzung im Transportwesen heute nicht üblich seien.

Um Handelshemmnisse zu vermeiden und die EU-Kompatibilität aufrecht zu erhalten, wünschen sich die konsultierten Akteure eine vollständige Übernahme der revidierten GDP-Leitlinien. Jedoch – so die Einschätzung der Akteure – sind die neuen und präziseren Anforderungen mit viel administrativem Aufwand und höheren Kosten verbunden. Gewisse Akteure schlagen im Sinne einer pragmatischen Umsetzung vor, einzelne spezifische Probleme (wie z.B. die Schulung von LKW-Fahrern / vom Personal im Transport) später in Form von "Technical Interpretations" zu publizieren. Andere Akteure empfehlen, bei einer Übernahme der neuen GDP-Leitlinien ins Landesrecht, sämtliche legislatorischen Spielräume auszuschöpfen.

Ausgangslage

Mit dem Ziel, das Eindringen gefälschter Arzneimittel in die legale Lieferkette zu verhindern, wurde auf europäischer Ebene die sogenannte Falsified Medicines Directive (Richtlinie 2011/62/EU⁶) in Kraft gesetzt. Diese EU-Richtlinie führte zur Änderung der EU-Richtlinie 2001/83/EG⁷ über die Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, welche unter anderem Bestimmungen für die Herstellung, die Einfuhr, das Inverkehrbringen, den Großhandelsvertrieb von Arzneimitteln sowie Bestimmungen für Wirkstoffe enthält. In der Folge hat die EU auch die aus dem Jahr 1994 stammenden Leitlinien für die Gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (ABl. 94/C 63/03, S. 4) überarbeitet. Die revidierte Version dieser GDP-Leitlinien ist in der EU im September 2013 in Kraft getreten. Aufgrund einzelner sachlicher Fehler mussten die Leitlinien ein weiteres Mal überarbeitet werden. Die nun geltende Fassung (ABl. C 343/1, 23.11.2013) wurde im November 2013 veröffentlicht⁸.

Das Grundprinzip und die Zielsetzung bleiben in den neuen GDP-Leitlinien unverändert. Es gilt nach wie vor, den sachgerechten Umgang mit Arzneimitteln und die Qualität der Arzneimittel während der gesamten Vertriebstätigkeit und Lagerung sicherzustellen. Die neuen GDP-Leitlinien enthalten Vorschriften zu folgenden Bereichen: Qualitätsmanagement (Kapitel 1), Anforderungen an Personal (Kapitel 2), Betriebsräume und Ausrüstungen (Kapitel 3), Dokumentation (Kapitel 4), Betrieb (Kapitel 5), Beschwerden, Rückgaben, Verdacht auf gefälschte Arzneimittel, Arzneimittelrückrufe (Kapitel 6), Ausgelagerte Tätigkeiten/Tätigkeiten im Auftrag (Kapitel 7), Selbstinspektionen (Kapitel 8), Transport (Kapitel 9) und besondere Vorschriften für Vermittler (Kapitel 10).

Das schweizerische Recht verweist sowohl in Art. 9 Abs. 2 AMBV⁹ als auch im MRA¹⁰ auf die bisherige Version der GDP-Leitlinien (ABl. 94/C 63/03 vom 01.03.1994). Der Verweis auf die Leitlinien ist für die Schweiz vor allem im Bereich des MRA von grosser wirtschaftlicher Bedeutung, da durch die gegenseitige Anerkennung von Konformitätsbewertungen für zahlreiche Industrieprodukte Handelshemmnisse abgebaut werden.

Mit der Inkraftsetzung der neuen GDP-Leitlinien im September 2013 hat das BAG ein Revisionsprojekt aufgelegt, in dessen Rahmen die ökonomischen und strukturellen Konsequenzen einer integralen Übernahme der revidierten GDP-Leitlinien ins schweizerische Recht beurteilt werden sollen. In einem ersten Schritt wurden die betroffenen Akteure um ihre

⁶ Richtlinie 2011/62/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 8. Juni 2011 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette, ABl. L 174 vom 1.7.2011, S. 74.

⁷ Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

⁸ Diese neue Fassung berichtigt sachliche Fehler, die in den Unterkapitel 5.5 und 6.3 der überarbeiteten Leitlinien festgestellt wurden. Ausserdem enthält sie ausführlichere Erläuterungen zur Grundlage der Überarbeitung und ein Datum für den Anwendungsbeginn. Die nun wirksame revidierte Fassung der Leitlinien gilt seit dem 24. November 2013.

⁹ s. oben FN 4.

¹⁰ S. FN 3.

Einschätzungen ersucht. Der vorliegende Bericht fasst diese Konsultationsergebnisse zusammen.

Vorgehen

Die **Vertreter der Pharmaindustrie (Interpharma, Vips, Intergenerika, scienceindustries und Novartis)**, der **Verband der Pharmavollgrossisten in der Schweiz (Pharmalog)**, **Swissmedic**¹¹, die **Kantonsapothekervereinigung (KAV)**, die **regionalen Inspektorate**¹² (**4 Stellen**) und **PostLogistics** wurden gebeten, dem BAG, Sektion Heilmittelrecht (HMR), bis Ende März 2014 eine Einschätzung darüber abzugeben, welche Konsequenzen (insbes. welche strukturellen und ökonomischen Auswirkungen) eine Übernahme der neuen GDP-Leitlinien (2013/C 343/01) ins schweizerische Recht auf den wirtschaftlichen Praxisalltag hat. Anhand einer Tabelle, in welcher die einzelnen Bestimmungen der GDP-Leitlinien vom November 2013 (2013/C 343/01) aufgeführt waren, konnten sich die Akteure im Detail äussern. Es wurden bei dieser Gelegenheit auch einige akteurspezifische Fragen gestellt. Diese erste vom BAG durchgeführte Konsultation beschränkte sich auf diejenigen Akteure, die – anlässlich der Änderung und Inkraftsetzung der GDP-Leitlinien (2013/C 343/01) in der EU – bereits mit dem BAG in Kontakt standen. Nach Auswertung dieser ersten Konsultation wurden weitere Akteure ermittelt, die von den neuen GDP-Leitlinien betroffen sein könnten. Hierzu gehören: Die **Armeeapotheke**, der **Verband der Schweizerischen Versandapotheken (VSVA)**, der **Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapotheker (GSASA)**, die **Spitäler der Schweiz (H+)**, **pharmaSuisse**, die **Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte (FMH)**, **Galliker Transport und Logistics**. Auch diese Akteure wurden vom BAG darum ersucht, sich zu den möglichen Folgen einer Übernahme der neuen GDP-Leitlinien ins schweizerische Recht zu äussern.

Ausser **Galliker Transport und Logistics** haben alle oben erwähnten Akteure eine Stellungnahme eingereicht. Die Stellungnahmen der regionalen Inspektorate wurden von **KAV** gesammelt und an das BAG weitergeleitet. In diesem Bericht werden sie als eine einzige und gemeinsame Stellungnahme (**KAV - Regionale Inspektorate**) wiedergegeben. Das BAG hat alle Eingaben gesammelt und systematisch ausgewertet. Nachfolgend werden die Einschätzungen der Akteure, nach den Kapiteln der neuen GDP-Leitlinien geordnet, wiedergegeben.

¹¹ Swissmedic leitete im Juli 2013 in Absprache mit Industrievertretern eine Empfehlung (inkl. Revisionsentwurf) an das zuständige BAG für die rechtliche Anpassung an die neuen GDP Leitlinien.

¹² Die Organisation des Inspektionswesens in der Schweiz, das sogenannte „Schweizer GMP/GDP-Inspektionswesen“ besteht aus dem Inspektorat von **Swissmedic (IS)**, das aus zwei Swissmedic Abteilungen gebildet wird sowie aus den vier Inspektoraten der Kantone (IK): **Inspectorat de Suisse Occidentale des Produits Thérapeutiques (ISOPTh)**, **Ispettorato regionale dei medicinali della Svizzera del Sud (IRM-S)**, **Regionale Fachstelle der Ost- und Zentralschweiz (RFS-OZ)**, **Regionales Heilmittelinspektorat der Nordwestschweiz (RHI NW)**.

Allgemeine Bemerkungen zu den revidierten GDP-Leitlinien

Die meisten befragten Akteure befürworten die Umsetzung der revidierten GDP-Leitlinien in der Schweiz. Sowohl die Vertreter der **Pharmaindustrie** als auch **Pharmalog, KAV - Regionale Inspektorate**, die **Armeeapotheke** und **pharmaSuisse** würden jedoch grosszügige Umsetzungsfristen begrüssen (gemäss **Pharmalog**: 3-4 Jahre, je nach Themengebiet).

Gemäss den Fachleuten der Pharmaunternehmen (**Interpharma, Vips, Intergenerika und scienceindustries**) sollte die GDP-Praxis in der Schweiz grundsätzlich mit derjenigen in der EU übereinstimmen. Die exportierenden, im EU-Geschäft tätigen Firmen richteten sich bereits heute nach den neuen europäischen GDP-Leitlinien (2013/C 343/01). Das Aufrechterhalten dualer Standards für den Export resp. Inlandmarkt würde zu parallelen und möglicherweise inkonsistenten Umsetzungen führen. Die Pharmaindustrie beurteilt dies als wenig kosteneffizient und befürchtet Risiken für die Patienten- und Versorgungssicherheit. Sie ist auch der Meinung, dass Einzelfragen und Umsetzungsbeispiele, sowohl innerhalb der EU wie auch in der Schweiz, in Form von "Technical Interpretations", "Aide memoires" oder "Q&A-Dokumenten" erarbeitet und ergänzend publiziert werden sollten (z.B. im Rahmen des PIC/S oder im Austausch zwischen Swissmedic, den Inspektoraten und der betroffenen Industrie). Die Pharmaindustrie fordert pragmatische und realitätsbezogene Lösungen, insbesondere in Bezug auf die Transportvorgaben ("dedicated transportation"; inkl. Trainings von LKW-Chauffeuren innerhalb GDP).

Pharmalog besteht darauf, dass behördliche Anforderungen von allen Bewilligungsinhabern eingehalten und von den Inspektoraten in der ganzen Schweiz einheitlich überprüft und durchgesetzt werden. Wo in den GDP-Leitlinien Interpretationsspielraum in einem derartigen Ausmass bestehe, dass bei der Umsetzung grössere Ungleichheiten geschaffen würden, sollten die Anforderungen – vor Ablauf der Umsetzungsfrist – durch die Behörden mittels technischer Interpretationen geklärt werden. Hierfür sei ein regelmässiger Erfahrungsaustausch zwischen Bewilligungsinhabern und Behörden (Swissmedic, Inspektorate) erforderlich.

Swissmedic ist der Ansicht, dass es für die Branche und den Wirtschaftsstandort Schweiz förderlich wäre, die neuen GDP Leitlinien der EU so rasch wie möglich in den Anhang 2 der AMBV aufzunehmen. Eine inhaltliche Diskussion zu den einzelnen Elementen der GDP Leitlinien ist aus Sicht von **Swissmedic** nicht zielführend, da nur eine integrale Übernahme die - insbesondere von der Industrie - angestrebte EU-Äquivalenz gewährleiste und damit Handelshemmnisse verhindere.

Gemäss **KAV - Regionale Inspektorate** ist das Qualitätsrisikomanagement eine zentrale Aufgabe, welche in allen Bereichen umgesetzt werden müsse. Die Bereiche Qualitätsmanagement, die Auslagerung (Outsourcing) von Tätigkeiten, die Qualifizierung und Validierung von Betriebsräumen und Ausrüstung, die Qualifizierung von Kunden sowie der Transport (eigenes Kapitel) könnten als zentrale neue Komponenten hervorgehoben werden. Für den Vollzug seien jedoch diese Vorgaben nicht neu – einige der zentralen Anforderungen würden bereits heute risikobasiert und unter dem Titel „Sorgfaltspflicht“ referenziert. Trotzdem sei es möglich, dass einzelne GDP-Inspektorinnen bzw. GDP-Inspektoren zur Umsetzung der neuen Richtlinie in gewissen Bereichen eine spezifische Schulung benötigten. Nach der Einschätzung von **KAV - Regionale Inspektorate** werden die neuen GDP-Leitlinien vor allem auf die kleineren und mittleren Unternehmen (KMU) eine Auswirkung haben. Für kleinere Grosshandelsbetriebe müssten die neuen GDP-Anforderungen risikobasiert angewendet

werden. Die Umsetzung der neuen GDP-Leitlinien bedeute für viele KMU, ihr Qualitätsmanagementsystem mit neuen Anforderungen erweitern zu müssen. Das entsprechende Know-how sei eventuell nicht in allen kleineren Grosshandelsbetrieben vorhanden. Das Angebot an GDP-Weiterbildungskursen sei stetig am wachsen.

KAV - Regionale Inspektorate und **pharmaSuisse** merken an, dass der Geltungsbereich der GDP-Leitlinien in der Schweiz breiter sei als in der EU; In der Schweiz gelte die GDP nicht nur für Arzneimittel im Humanbereich, sondern auch für Tierarzneimittel sowie für nicht verwendungsfertige Arzneimittel (Art. 9 Abs. 2 der AMBV). Nach Ansicht von **KAV - Regionale Inspektorate** sollte diese Regelung im Grundsatz beibehalten werden. Dies könne aber für Betriebe, die ausschliesslich Tierarzneimittel handhaben, zu Problemen führen. Darüber hinaus weist **KAV - Regionale Inspektorate** auf die abweichenden Begriffe zwischen der Schweiz und der EU hin. Gemäss den neuen GDP-Leitlinien (Kapitel 5.2.) müssten Grosshändler, welche bestimmte Arzneimittel aus Drittländern einführen, über eine Herstellungserlaubnis verfügen um sie auf dem EU-Markt in Verkehr zu bringen. Eine Grosshandelsbewilligung (wie in der Schweiz) reiche dagegen nicht aus. Darüber hinaus besitze die Schweiz ein besonderes Modul für den Import von in der Schweiz zugelassenen Arzneimitteln (Einfuhrbewilligung mit Marktfreigabe), das in der EU nicht existiere. Sodann würden in der Schweiz und der EU unterschiedliche Definitionen von "Grosshandelsbetrieb" und "Broker" ("Vermittler") bestehen. Nach den GDP-Leitlinien (Kapitel 5.3) dürfe der Grosshandel nur Personen beliefern, welche zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit berechtigt seien. Demgegenüber dürften in der Schweiz auch *Anwendungsberechtigte* (z.B. Hebammen) beliefert werden. Es wurde zudem darauf hingewiesen, dass das Bewilligungsmodul „Handel im Ausland“, im Sinne von Art. 21 des Heilmittelgesetzes (HMG)¹³, nicht in den GDP-Leitlinien enthalten und deshalb zu klären sei, ob solche Betriebe ebenfalls die GDP einhalten müssten. **KAV - Regionale Inspektorate** hebt zusätzlich hervor, dass in den neuen GDP-Leitlinien, im Gegensatz zu den früheren GDP (Ziff. 19; GDP-Leitlinien von 1994, 94/C 63/03¹⁴), keine besondere Bestimmung zur Notfallsversorgung durch Grosshändler mehr bestehe. **PharmaSuisse** betont, dass es nötig sei, die bei den Begriffsdefinitionen und heilmittelrechtlichen Anforderungen vorhandenen Abweichungen vom EU-Recht und die damit einhergehenden Unklarheiten zu bereinigen. **GSASA** begrüsst sämtliche in der ersten Konsultationsrunde eingereichten Stellungnahmen der **KAV - Regionale Inspektorate**.

PostLogistics merkt an, dass alle Transport- und Logistikdienstleister sowie Versandapotheken dem Geltungsbereich der Leitlinien unterstellt sind. Aus ihrer Sicht ist die Möglichkeit eines einheitlichen, durch die zuständige Behörde definierten Standards für Transportdienstleister zu begrüssen; dieser Standard solle anschliessend durch eine unabhängige Fachinstanz überprüft werden.

VSVA empfiehlt grundsätzlich eine Harmonisierung des nationalen Rechts mit dem Europäischen und befürwortet eine möglichst baldige Übernahme der Grundsätze der GDP-Leitlinien ins Landesrecht. **VSVA** empfiehlt, grundsätzlich keine strengeren Regeln im Landesrecht zu treffen als die von den GDP-Leitlinien Vorgesehenen. Bei der Übernahme ins Landesrecht sollten sämtliche legislatorischen Spielräume ausgeschöpft werden, insbesondere

¹³ Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG), SR 812.21.

¹⁴ Ziff. 19 Leitlinie 94/C 63/03: "Grosshändler sollten in Notfällen in der Lage sein, die von ihnen regelmässig vertriebenen Arzneimittel ohne Verzögerung an die Personen zu liefern, die zur Abgabe an die Öffentlichkeit befugt sind".

sollte dort, wo die GDP-Leitlinien eine Bandbreite von Massnahmen zur Verfügung stellen, nur dem Minimal Standard genügt werden müssen. **VSVA** unterstützt sämtliche in der ersten Konsultationsrunde eingereichten Stellungnahmen der **PostLogistics**.

PharmaSuisse begrüsst die revidierten EU GDP-Leitlinien, die ihrer Meinung nach zu einer Steigerung der Heilmittelsicherheit beitragen sollten. Wegen der „activity based“ Kostenzunahme der Grossisten könne die Belieferung von gewissen Regionen unrentabel bzw. noch unrentabler werden. Das Risiko einer Verschlechterung der Versorgung aufgrund der Konzentration von Abgabestellen und der Verdünnung des Apothekennetzes stehe im Widerspruch zu Art. 1 Abs. 2 Bst. c HMG. Eine umsichtige gesundheitspolitische Debatte über die Versorgungssicherheit unter Einbezug aller Verantwortlichen und Betroffenen im Heilmittelbereich sei vonnöten. Aus Sicht **pharmaSuisse** sind die Bestimmungen über den Grosshandel für Apotheken, welche nur gelegentlich Arztpraxen oder – in kleinem Umfang – Heime beliefern, unverhältnismässig. Es sollte eine vernünftige Menge festgelegt werden, ab welcher eine Bewilligung des Instituts für den Grosshandel (nach Art. 28 HMG) verlangt wird. **PharmaSuisse** erinnert daran, dass die Feinverteilung über die KMU's Apotheken geschieht und diese nicht unnötigen administrativen Aufwand haben sollten. Unter dem Aspekt der Sicherheit genüge es, wenn die importierenden Betriebe die Produktesicherheit gewährleisten könnten. **PharmaSuisse** teilt ausserdem die Meinung der Logistik- und Transportunternehmen, die aufgrund des voraussichtlich grösseren personellen und strukturellen Aufwandes vor beträchtlichen Mehrkosten warnen, welche auf die Kunden überwälzt werden würden

Die **Armeeapotheke** weist darauf hin, dass das Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S) im Juni 2014 einen PIC/S Guide zur Guten Vertriebspraxis für Arzneimittel (Good Distribution Practices [GDP] for Medicinal Products [PE 011-1]) veröffentlicht hat. Zur Aufrechterhaltung der Versorgungssicherheit der bis anhin als Kunden des Grosshandels qualifizierten Ärzte und ihrer Patienten beantragt die **FMH**, den international abgestützten und offeneren PIC/S Guide anstelle der revidierten Leitlinien 2013/C 343/01 in Kraft zu setzen.

Kapitel 1 - Qualitätsmanagement

In diesem Kapitel der neuen GDP-Leitlinien finden sich die Grundsätze des Qualitätsmanagements, welche die Grosshändler einhalten müssen. Explizit umschrieben werden dabei: das Qualitätssicherungssystem (Ziff. 1.2), die Verwaltung ausgelagerter Tätigkeiten (Ziff. 1.3), die Überprüfung und Überwachung durch die Geschäftsführung (Ziff. 1.4) und das Qualitätsrisikomanagement (Ziff. 1.5).

Gemäss **KAV - Regionale Inspektorate** gibt es keine grundsätzlichen Neuerungen für das Qualitätssicherungssystem. Es gebe jedoch neue explizite Anforderungen an die Verwaltung ausgelagerter Tätigkeiten (Ziff. 1.3), an die Überprüfung und Überwachung durch die Geschäftsführung (Ziff. 1.4) und an das Qualitätsrisikomanagement (Ziff. 1.5). Die sehr spezifischen neuen Anforderungen könnten Auswirkungen auf die Inspektionen (präzisere Art der Fragestellung und Referenzierung möglich) und auf die Bewilligungsinhaber (höhere Anforderungen betreffend Compliance) haben.

PostLogistics merkt an, dass Drittdienstleister und deren Tätigkeiten (Ziff. 1.3) ebenfalls ins Qualitätsmanagementsystem (QMS) einbezogen werden müssen. **PostLogistics** macht zudem darauf aufmerksam, dass das zweistufige Kontrollsystem im Heilmittelbereich (Swissmedic kontrolliert die Grosshändler / Grosshändler kontrollieren die Dienstleister) für die Paketpost zu einer unlösbaren Aufgabe wird: Massengeschäft auf der einen, kundenindividuelle Steuerung auf der anderen Seite. Sie schlägt eine eigenständige Bewilligung durch Swissmedic vor, auf welche sich alle Grosshändler beziehen können. In dieser Bewilligung müssten klare Anforderungen an die jeweiligen Dienstleistungsklassen enthalten sein. Damit ergebe sich, insbesondere für die Transportbranche, die dringend benötigte Planungssicherheit für die nachfolgenden Logistikprozesse.

Pharmalog weist jedoch darauf hin, dass Transportdienstleister in der Schweiz nicht zwingend eine Bewilligung brauchen, wenn sie im Auftrag eines Betriebes, der über eine Grosshandelsbewilligung verfügt, die Auslieferung oder Zwischenlagerung besorgen. Dabei verweist **Pharmalog** auf die technische Interpretation "Bewilligungsanforderungen an die Lagerung von Arzneimitteln durch Logistikunternehmen" von Swissmedic.

Die **Armeeapotheke** schlägt vor, dass spezialisierte Logistikunternehmen innerhalb der Pharmabranche sämtliche Anforderungen optimiert erfüllen und mit Synergienutzung die Kosten tief halten können (analog zu der geschlossenen Kühlkette im Lebensmittelbereich). Diese Betriebe sollten über eine eigenständige Bewilligung durch Swissmedic verfügen.

Kapitel 2 - Personal

In diesem Kapitel der neuen GDP-Leitlinien sind alle Grundsätze aufgeführt, welche die Zuständigkeiten der einzelnen Mitarbeiter beschreiben. Hierzu gehören die Anforderungen an die verantwortliche Person (Ziff. 2.2), das sonstige Personal (Ziff. 2.3), die Schulung (Ziff. 2.4) und die Hygiene (Ziff. 2.5).

Die Fachleute der Pharmaindustrie (**Interpharma, Vips, Intergenerika** und **scienceindustries**) sowie **KAV - Regionale Inspektorate** heben hervor, dass die Bestimmungen der revidierten GDP-Leitlinien, welche die „verantwortliche Person“ betreffen (Ziff. 2.2), bereits heute in der Schweiz durch die Anforderungen der AMBV (Art. 7) abgedeckt werden. **PostLogistics** macht jedoch darauf aufmerksam, dass nach heutigem Recht, für den Transportbereich keine "verantwortliche Person" vorgeschrieben ist. Diese neue Anforderung würde den Personalaufwand erhöhen und zu zusätzlichen Kosten führen. Die Zusatzkosten dieser Quality Assurance (QA) seien Teil der Preiszuschläge, welche zukünftig für ambient-Sendungen¹⁵ verlangt werden müssten. Gemäss der Interpretation von **Pharmalog** sei diese Anforderung dagegen nicht neu; zudem würden nur Betriebe mit Grosshandelsbewilligung eine "verantwortliche Person" brauchen.

KAV - Regionale Inspektorate fügt hinzu, dass sich die Forderung nach einem „Organigramm“ (Ziff.2.3.) bereits heute aus den Bestimmungen der AMBV (Art. 7 Abs. 1 Bst. c AMBV) ableitet. **PostLogistics** fragen weiter nach den Konsequenzen der Vorschriften für das "sonstige Personal", denen zu Folge sämtliche Transportdienstleister auf allen Ebenen des Grosshandelsvertriebs eine angemessene Zahl kompetenter Mitarbeiter vorsehen müssen. Es sei nicht absehbar, ob in diesem Zusammenhang neue Stellen aufgebaut werden müssten (mit entsprechenden Kostensteigerungen).

Die Vorschriften über die Schulung (Ziff. 2.4) werfen bei einigen Akteuren viele Fragen auf. Alle Vertreter der Pharmaindustrie (**Interpharma, Vips, Intergenerika, scienceindustries** und **Novartis**) fragen nach sinnvollen und adäquaten Trainings für die LKW-Chauffeure von Transportunternehmen. Es wird dies betreffend nach einer pragmatischen Umsetzung verlangt, möglich sei auch der Erlass von "Technical Interpretations", "Aide memoires" oder "Q&A-Dokumenten", in welchen Beispiele zur praxisbezogenen Anwendung aufgezeigt werden könnten. Die pharmazeutischen Unternehmen weisen darauf hin, dass sie sich auf diejenigen Logistikpartner und Transportunternehmen abstützen werden, welche die genannten Bedingungen erfüllten. Bezüglich der Schulung von Chauffeuren müssten die Transportunternehmen ihre Prozesse und Anforderungen in "Standard Operating Procedures" oder ähnlichen Qualitätssystemen festschreiben. Die Pharmaindustrie fragt auch, wer die regelmässige Ausbildung der LKW-Fahrer überprüfe. **Pharmalog** sieht hier die Auftraggeber in der Pflicht. Gemäss **PostLogistics** sind die Ausbildungsanforderungen sehr problematisch. Sie führten zu hohen Zusatzkosten (auch für Kurzausbildung) und zu Mehrbelastungen für die gesamte Organisation. Bei der Post könnten über zehntausend Mitarbeitende betroffen sein. **PostLogistics** schlagen vor, zumindest bei den Drittfahrern auf eine spezielle Ausbildung zu verzichten, diese dann aber im Rahmen einer Lieferantenqualifizierung zu überprüfen. Weitergehende Anforderungen würden zu unverhältnismässigen Kostensteigerungen führen.

Die **Armeeapotheke** merkt an, dass die Qualifizierung der Berufsfahrer [Chauffeurzulassungsverordnung (CZV)¹⁶] bereits seit dem 1. Sept. 2009 sowohl im EU Raum als auch in der Schweiz ein etablierter Prozess ist. Für die Qualifizierung sei in der Schweiz das Bundesamt für Strassen (ASTRA) zuständig. Die Aufnahme der GDP-Leitlinien ins Ausbildungsprogramm sei wünschenswert. Wenn das bereits etablierte Weiterbildungsangebot die Anforderungen der GDP dem Grundsatz nach aufnehme, entstünden für die betroffenen

¹⁵ Die **PostLogistics** hat das Projekt "ambient-Sendungen" entwickelt: Eine eigene Zustellkette für Arzneimittelpakete (Kanal im Kanal). Die Temperatur des Pakets wird durch ein vollständiges passives System (Isolierbox) eingehalten.

¹⁶ Verordnung vom 15. Juni 2007 über die Zulassung von Fahrzeugführern und Fahrzeugführerinnen zum Personen- und Gütertransport auf der Strasse (Chauffeurzulassungsverordnung, CZV), SR 741.521.

Transportdienstleister geringe Zusatzkosten. Die GDP-Kurse sollten an die CZV angerechnet werden. Bereits heute würden branchenspezifische Ausbildungsanforderungen berücksichtigt (z.B. ADR/SDR¹⁷, GGBV¹⁸, etc). **PharmaSuisse** bringt vor, dass das Personal in der Pharmaindustrie und den diversen Logistikunternehmen, welche Pharmaprodukte lagern und transportieren, bereits heute den GDP-Leitlinien entsprechend geschult ist.

Gemäss **KAV - Regionale Inspektorate** sind die Anforderungen an die Hygiene neu. **Pharmalog** fügt aber hinzu, dass sich diese "nur" auf die Sauberkeit der Mitarbeiter beziehen würden und in diesem Rahmen dazu dienen, Arzneimittel vor Beeinträchtigungen zu schützen (siehe FAQ EU Commission). Die in den GDP-Leitlinien aufgeführten Anforderungen würden sich also wesentlich von den Hygienevorschriften in der Herstellung (GMP) unterscheiden. **PostLogistics** weisen darauf hin, dass alle weitergehenden Anforderungen an die Hygiene zu unabsehbaren Konsequenzen und Zusatzkosten führen könnten, obwohl die Grundsätze der Hygiene bereits heute implementiert seien.

Kapitel 3 - Betriebsräume und Ausrüstung

Dieses Kapitel der neuen GDP-Leitlinien enthält Grundsätze zu den Anforderungen an die Betriebsräume (Ziff. 3.2) und Ausrüstungen (Ziff. 3.3). Die Vorschriften sollen eine ordnungsgemässe Lagerung und einen ordnungsgemässen Vertrieb der Arzneimittel gewährleisten.

Gemäss **Novartis** ist die Definition bzw. Abgrenzung zwischen „mobiler Lagerung“ (Transport) und „immobiler Lagerung“ (Warehouse / Storage) nach Ziffer "3.2 Betriebsräume" zu klären. Die **Armeeapotheke** teilt diese Ansicht. Zuzufolge der Pharmaindustrie haben die meisten Vertriebsfirmen die Lagerhaltung und Logistik-Dienstleistungen an Pre-Wholesaler delegiert. Lagerhäuser bei Dritten (Third Party Warehouses) werden bereits heute gemäss den Bedingungen dieses Kapitels ausgewählt. Art und Umfang solcher Dienstleistungen würden in Serviceverträgen und/oder Technical & Quality Agreements (TQA) geregelt¹⁹. Die **Armeeapotheke** hebt hervor, dass die Betriebsräume innerhalb der Armee, in welchen Humanarzneimittel gelagert und umgeschlagen werden, auch nach den GDP-Leitlinien qualifiziert und validiert werden mussten, was hohe Investitionsvolumen und lange Einführungszeiten (Planung, Budgetierung, Beschaffung etc...) verursacht hat.

Gemäss **Pharmalog** lassen die revidierten GDP-Leitlinien in Ziff. 3.3 "Ausrüstung" offen, ob bei der Qualifizierung bzw. Validierung bestimmte Standards oder Leitfäden angewendet werden sollen (z.B. EU GMP Annex 11, GAMP). **Pharmalog** schliesst daraus, dass die Art der Qualifizierung und Validierung dem jeweiligen Betrieb überlassen werde. Nach **Pharmalog** sollte qualifiziert bzw. validiert werden, was bei einer Fehlfunktion die Arzneimittelqualität und damit die Patientensicherheit konkret (und nicht abstrakt) gefährdet.

¹⁷ Verordnung vom 29. November 2002 über die Beförderung gefährlicher Güter auf der Strasse (SDR), **RS 741 621**, SDR 2013 inkl. Anhänge 1-3

¹⁸ Verordnung vom 15. Juni 2001 über Gefahrgutbeauftragte für die Beförderung gefährlicher Güter auf Strasse, Schiene und Gewässern (Gefahrgutbeauftragtenverordnung, GGBV) (Stand 1.1.2013), **RS 741.622**

¹⁹ Die Pharmaindustrie weist darauf hin, dass die Schweiz für die EU nicht unter die "Drittländer" fällt (gemäss dem bilateralen Abkommen von 1999 mit der EU über den Abbau technischer Handelshemmnisse [auch MRA - «Mutual Recognition Agreement»-genannt])

Nach der Ansicht von **KAV - Regionale Inspektorate** gibt es keine grundsätzlichen Neuerungen in diesem Kapitel (mit der Ausnahme von 3.3.1 „Computergestützte Systeme“ und 3.3.2 „Qualifizierung und Validierung“). Die sehr spezifischen Anforderungen könnten jedoch Auswirkungen auf die Inspektionen (präzisere Art der Fragestellung und Referenzierung möglich) und auf die Bewilligungsinhaber (höhere Anforderungen betr. Compliance) haben.

PostLogistics bemerkt, dass dieses Kapitel für die Umschlagsstandorte einen kritischen Punkt darstellt (für Lagerstandorte sind diese Vorschriften bereits umgesetzt). Die Post sei besonders betroffen von dieser Regelung, da sie im Transportbereich ausschliesslich Umschlagsstandorte betreibe. Sollte hier eine vollumfängliche Übernahme der Regelungen verlangt sein, würde beispielsweise keine einzige Umschlagsfläche der Post den Anforderungen genügen. Damit wäre die Distribution de facto nur noch über spezialisierte Netzwerke möglich. Für die Post hiesse dies, entweder ein spezialisiertes Netz mit eigenen Standorten und eigener Flotte aufbauen (mit entsprechenden Kostenfolgen für die Kunden und Auftraggeber) oder aber sich aus diesem Segment zurückziehen zu müssen. Beides hätte erhebliche Konsequenzen, einerseits für die Kunden, andererseits für die schweizweite Versorgung mit Medizinalprodukten.

Nach Auffassung von **PostLogistics** kann das Betriebsmittelmanagement in der Logistikbranche die Anforderungen an die Ausrüstung (Ziff. 3.3) heute nicht erfüllen. Selbst die **PostLogistics** als Marktführerin in der Schweiz erfülle nicht alle Anforderungen vollständig. Eine dahingehende Ausweitung würde zu Mehrkosten und zusätzlichem Dokumentationsaufwand führen. Die Qualifizierung von Betriebsmittel sei eine hochspezialisierte Angelegenheit, bei welcher nur grosse Pharmaproduzenten über eigenes Know-how verfügen; für die Logistikbranche würde jede Qualifizierung den Einsatz von externen Beratern erfordern. Ein besonderes Thema stellt – nach **PostLogistics** – die Qualifizierung der Transportfahrzeuge dar (Neben den Kosten von ca. CHF 10'000.- pro Fahrzeug ergibt sich vor allem ein Problem: Das Fahrzeug muss auf ein ganz bestimmtes Geschäft qualifiziert werden. Ändert sich das Nutzungsprofil des Fahrzeuges, muss es auf diese Nutzung neu qualifiziert werden).

PostLogistics sieht auch den Bereich „IT-Validierung“ (Ziff. 3.3.1 „Computergestützte Systeme“) als kritischen Punkt. Die Erfahrungen der Post und ihrer Mitbewerber im Bereich „Validierung der Software für die Lagerhaltung“ seien klar: Die Herstellung eines validierten Zustandes sei ein mittelgrosses Projekt, in welchem kritische Ressourcen gebunden werden müssen (QA, IT-Entwickler, Prozessleute) und ein Einkauf von externen Beraterleistungen zwingend sei. **PostLogistics** bringt als Beispiel die Validierung des Lagerverwaltungs- und Transportsystems, welches Kosten von ca. 100'000 CHF verursacht habe. Diese Validierung sei kostengünstig erfolgt. Ausserdem habe es sich beim Lagerverwaltungssystem um ein kleines, isoliertes Stück Software gehandelt. Nach Ansicht der **PostLogistics** ist auch die Aufrechterhaltung des einmal hergestellten validierten Zustandes kritisch. Neben sehr starren Genehmigungsverfahren, an die sich alle zu halten hätten, sei die Einführung eines spezialisierten Release-Software-Dokumentations-Systems faktisch zwingend. Diese Tools seien in ihrer Beschaffung und ihrem Unterhalt sehr teuer. Aufgrund der Komplexität der heutigen Systemlandschaft gehöre die **PostLogistics** zu den wenigen Transportdienstleistern, die hier ein systematisches Release-Management betreiben würden. Dagegen hätten die Mitbewerber wohl erhebliche Mühe, ein solches sicherzustellen.

Kapitel 4 - Dokumentation

In diesem Kapitel der neuen GDP-Leitlinien werden die Anforderungen an die Dokumentation aufgeführt, welche ein wesentlicher Bestandteil des Qualitätssicherungssystems darstellt und die Nachvollziehbarkeit der relevanten Arbeitsvorgänge beim Vertrieb von Arzneimitteln sicherstellt.

Obwohl keine grundsätzlichen Neuerungen festgestellt wurden, sind sich **KAV - Regionale Inspektorate** und **PostLogistics** einig, dass der Aufwand an die Dokumentation deutlich erhöht wird. Gemäss **KAV - Regionale Inspektorate** könnten diese sehr spezifischen Anforderungen, Auswirkungen auf die Inspektionen (präzisere Art der Fragestellung und Referenzierung möglich) und auf die Bewilligungsinhaber (höhere Anforderungen betr. Compliance) haben. **PostLogistics** fügt hinzu, dass sich die Vorgaben für den Umgang mit Nachweisdokumenten stark an die GMP-Tätigkeiten anlehnen. Sie fragt sich, ob die geforderte Qualität bei Logistikmitarbeitenden wirklich durchgesetzt werden kann.

Kapitel 5 - Betrieb

Dieses Kapitel der neuen GDP-Leitlinien enthält diejenigen Anforderungen, welche die Sicherheit aller Tätigkeiten gewährleisten, die im Zusammenhang mit Arzneimitteln stehen. Es werden detaillierte Angaben über "Qualifizierung der Zulieferer" (Ziff. 5.2), "Qualifizierung der Kunden" (Ziff. 5.3), "Entgegennahme von Arzneimitteln" (Ziff. 5.4), "Lagerung" (Ziff. 5.5), "Vernichtung veralteter Ware" (Ziff. 5.6) und "Warenkommissionierung" (Ziff. 5.7) aufgeführt.

Viele Akteure (**Interpharma**, **Vips**, **Intergenerika**, **scienceindustries**, **Pharmalog**, **Armeeapotheke** und **PostLogistics**) sind sich einig, dass die neuen Anforderungen an die Qualifizierung und Verifizierung von Zulieferern und Kunden (Ziff. 5.2 und 5.3) mit einem höheren administrativen Aufwand und mit höheren Kosten verbunden sind. Gewisse Akteure (**Interpharma**, **Vips**, **Intergenerika**, **scienceindustries**, **pharmalog**, **GSASA** und **H+**) verlangen eine aktuelle Datenbank, in der alle Lieferanten/Kunden erfasst werden, welche über eine Bewilligung verfügen. Nach Ansicht der Pharmaindustrie (**Interpharma**, **Vips**, **Intergenerika** und **scienceindustries**) ist die Überprüfung der Betriebsbewilligungen durch die Grosshändler in der Schweiz derzeit verbesserungswürdig und die heutige Praxis – die Bewilligungen sind schriftlich anzufordern – sehr zeitaufwendig. Hier sollte man sich auf die Betriebsbewilligung der Swissmedic stützen können, deren Gültigkeit auf der Swissmedic-Homepage überprüft werden kann. Weitere Details zur pragmatischen Umsetzung sowie Beispiele zur praxisbezogenen Anwendung könnten später in Form von "Technical Interpretations", "Aide memoires" oder "Q&A-Dokumenten" publiziert werden. Gemäss **Pharmalog** sollte diese Datenbank so strukturiert und beschaffen sein, dass ein Abgleich mit den bzw. eine Übernahme der Daten in ein ERP System vollumfänglich möglich sei. Es sei wichtig, dass in einer solchen Datenbank alle Betriebe bzw. Personen mit Bezugsberechtigung für Arzneimittel abgebildet sind (z.B. Drogerien). Das Betriebemodul/Register MedReg baue zurzeit eine Schnittstelle. Für **Pharmalog** ist eine zusätzliche gegenseitige Qualifizierung wirtschaftlich nicht sinnvoll. Ein Vollgrossist in der Schweiz unterhalte aktive Beziehungen zu ca. 250 Arzneimittellieferanten und mehreren Tausend Kunden. Eine Vor-Ort Qualifizierung bei

einem Lieferanten würde in der Regel einen Tag dauern und beanspruche Ressourcen sowohl auf Seiten der Lieferanten als auch auf Seiten der Grossisten. Nach **Pharmalog** könne der Initialaufwand für die Anpassungen der ERP Systeme mit etwa CHF 50.000 beziffert werden (sofern die Bewilligungsdaten nicht automatisiert in das ERP System übernommen würden, sondern manuell eingepflegt werden müssten, läge die manuelle Pflege im Bereich 1 FTE, was einem Betrag von ca. CHF 120.000 pro Jahr entspräche). Nach Ansicht von **Pharmalog** könnte der zusätzliche Aufwand dieser Qualifizierung dazu führen, dass nur noch Kunden mit einem entsprechenden Umsatz beliefert würden. Dies könnte Konsequenzen für die Versorgung haben.

Bezüglich Ziff. 5.3 "Qualifizierung der Kunden" beantragt die **FMH**, an Stelle der EU-GDP Leitlinien 2013, die PIC/S-Guide to Good Distribution Practice for medicinal products vom Juni 2014 (PIC/S-GDP 2014) in Kraft zu setzen. Die PIC/S-GDP 2014 sei mit dem jetzigen Wortlaut des Art. 2 Bst. e AMBV²⁰ kompatibel. Nach diesem Artikel gelten als qualifizierte Kunden des Grosshandels, andere Grosshändler oder Personen, die berechtigt sind, Arzneimittel zu verarbeiten, abzugeben oder berufsmässig anzuwenden. In den revidierten GDP-Leitlinien würden diese qualifizierten Kunden anders definiert, nämlich lediglich als Grosshändler oder Personen, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit berechtigt seien. Für den Fall der Inkraftsetzung der EU-GDP-Leitlinien 2013, ist die **FMH** der Ansicht, dass die Versorgungssicherheit mit Arzneimitteln durch eine Anpassung des Art. 2 Bst. e AMBV zu gewährleisten sei, welche die bisherigen schweizerischen Kundenqualifikationen in EU-GDP-kompatibler Art und Weise aufrecht erhalte²¹.

Nach **Novartis** sollte die systemische Prüfung der Marktzulassung bei der Entgegennahme von Arzneimitteln (Ziff. 5.4) den Verhältnissen in der Schweiz angepasst werden (die Umsetzung dieser Vorgabe sei für **PostLogistics** auch unklar).

Die Pharmaindustrie (**Interpharma, Vips, Intergenerika** und **scienceindustries**) macht noch darauf aufmerksam, dass die Vorgaben zur Ausfuhr in Drittländer (Ziff. 5.9)²² für den Grosshandel im EU-Raum neu eingeführt worden seien. Die Umsetzung in der Schweiz sei jedoch u.a. durch den Art. 28 und 29 HMG sowie Art. 12 AMBV bereits gegeben.

Mit Ausnahme der Ziffern "5.9 Ausfuhr in Drittländer" und "5.7 Warenkommissionierung" sehen **KAV - Regionale Inspektorate** keine grundsätzlichen Neuerungen in diesem Kapitel 5. Jedoch könnten die sehr spezifischen Anforderungen, Auswirkungen auf die Inspektionen (präzisere Art der Fragestellung und Referenzierung möglich) und auf die Bewilligungsinhaber (höhere Anforderungen betr. Compliance) haben.

²⁰ Art. 2 Bst. e AMBV:

e. Grosshandel: Vermittlung von Arzneimitteln an Personen, die ermächtigt sind, mit ihnen zu handeln, sie zu verarbeiten, abzugeben oder berufsmässig anzuwenden.

²¹ Anpassungsvorschlag der FMH für Art.2 (neu) AMBV:

e. Grosshandel: Vermittlung von Arzneimitteln an Personen, die ermächtigt sind, mit ihnen zu handeln oder sie an die Öffentlichkeit abzugeben. Im Sinne dieser Verordnung sind der Abgabe an die Öffentlichkeit, die Abgabe an eigene Patienten sowie die berufsmässige Anwendung gleichgestellt.

²² Gemäss Ziff. 5.9 Ausfuhr in Drittländer der EU-GDP-Leitlinien: "Liefere Großhändler Arzneimittel an Personen in Drittländern, haben sie dafür zu sorgen, dass eine solche Lieferung nur an Personen erfolgt, die ermächtigt oder befugt sind, Arzneimittel zum Großhandel oder zur Abgabe an die Öffentlichkeit gemäß den anwendbaren Rechts- und Verwaltungsvorschriften des betreffenden Drittlandes zu erhalten".

Kapitel 6 - Beschwerden, Rückgaben, Verdacht auf gefälschte Arzneimittel, Arzneimittelrückrufe

In diesem Kapitel der neuen GDP-Leitlinien sind alle Grundsätze hinsichtlich eventueller Beschwerden (Ziff. 6.2), zurückgegebener Arzneimittel (Ziff. 6.3), des Verdachts auf gefälschte Arzneimittel (Ziff. 6.4) sowie möglicher Arzneimittelrückrufe (Ziff. 6.5) aufgeführt.

Mit Ausnahme von Ziff. "6.2 Beschwerden", sehen **KAV - Regionale Inspektorate** in diesem Kapitel der GDP-Leitlinien 2013 keine grundsätzlichen Neuerungen. Die sehr spezifischen Anforderungen könnten jedoch Auswirkungen auf die Inspektionen (präzisere Art der Fragestellung und Referenzierung möglich) und auf die Bewilligungsinhaber (höhere Anforderungen betr. Compliance) haben.

Pharmalog weist darauf hin, dass der hohe Abklärungsaufwand, der mit der Rückgabe von Arzneimitteln (Ziff. 6.3) verbunden ist, in der Umsetzung diskutiert werden müsse, um den Aufwand bei Retouren auf das wirtschaftlich vertretbare Mass zu beschränken (z.B. Ausschluss von Kühlretouren). Das verschärfte Retourenmanagement könne eine Sortimentsverkleinerung und Lagervorratsminimierung bei den Grossisten nach sich ziehen und indirekt Konsequenzen auf die Versorgungsqualität bei Apotheken oder Ärzten haben (diese Aussage teilt auch **pharmaSuisse**). **Pharmalog** stellt die Frage, ob die Entgegennahme von Retouren als wirtschaftliche Dienstleistung angeboten werde oder ob die Qualität bzw. Patientensicherheit im Vordergrund stehe. **Pharmalog** fügt noch hinzu, dass die Anforderungen an Rückgaben (Nachweis, dass die Ware gemäss Angaben auf der Packung transportiert, gelagert und gehandhabt wurde [siehe FAQ EU Commission]) nur realistisch seien, wenn bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (ab 2018) das Verwenden von Sicherheitsmerkmalen eingeführt werde. Gemäss **Pharmalog** müssten die Behörden die Dauer zwischen Auslieferung und Rücklieferung genau und verbindlich definieren (möglichst kurz, nicht mehr als 5 Tage, analog zu Grossbritannien). Hier wäre ein risikobasierter Ansatz nutzlos, denn dieser würde dazu führen, dass jeder Grosshändler das Risiko anders einschätzen würde. **Pharmalog** ist der Meinung, dass die Grosshändler, auf Kosten der Qualität, Mittel und Wege definieren würden, sich gegenseitig zu konkurrenzieren.

Gemäss der **Armeeapotheke** sollte das Beschwerde- und Retourenmanagement (Ziff. 6.2 und 6.3) ein standardisiertes einfaches Verfahren darstellen, um Beschwerde- und Rückgabehemmnisse zu verhindern. Für den Transportbereich sollte eine Abholung von Retouren bzw. eine Retourenlieferung, welche nicht mit einer gleichzeitigen Anlieferung erfolgt, als neuer Auftrag verrechenbar sein. Die Lagerbedingungen sollten auch in der Redistribution eingehalten werden.

Gemäss **PostLogistics** ist dieses Kapitel für den Transportbereich weniger relevant. Der Transportbereich Sorge dafür, dass retournierte Waren wieder zum Grosshändler zurückkommen. Dieser entscheide über das weitere Vorgehen. Die Transportorganisationen seien aber für eine vollständige Dokumentation der Rückgabe zuständig. **PostLogistics** sieht keine wesentlichen Änderungen zu den heutigen Prozessen, fragt sich jedoch, wie die Mitarbeiter in Bezug auf Fälschungen geschult werden könnten (Ziff. 6.4 gefälschte Arzneimittel). **Pharmalog** sieht die Erkennbarkeit von Fälschungen ebenfalls als Problem. Dies würde sich mit dem Einführen von Sicherheitsmerkmalen ändern. Ohne Sicherheitsmerkmale und ohne Erkennbarkeit von Fälschungen wäre das grösste Risiko der Beschaffung von Arzneimitteln bei Drittlieferanten, d.h. nicht direkt beim Marketing Authorisation Holder (MAH)

bzw. dessen Prewholesaler (PWS). Das Risiko, dass Fälschungen beschafft werden, könnte demnach bereits heute massiv reduziert werden, wenn die Beschaffung beim MAH erfolgen würde. **VSVA** lehnt es grundsätzlich ab, Medizinalpersonen sowie im Handel mit Pharmazeutika tätiges Personal mit polizeilichen Aufgaben zu betrauen, welche über die heutigen hinausgehen. Die in Ziffer 6.4 der neuen GDP-Leitlinien stipulierte Pflicht, jeglichen Verdacht auf gefälschte Arzneimittel melden zu *müssen*, würde den betroffenen Kreisen (Händlern) teilweise unzumutbare und betriebsintern schwer kontrollierbare Pflichten auferlegen.

Kapitel 7 - Ausgelagerte Tätigkeiten / Tätigkeiten im Auftrag

Dieses Kapitel der neuen GDP-Leitlinien enthält alle Tätigkeiten, die in den Geltungsbereich der Leitlinien fallen und ausgelagert werden. Zwischen dem Auftraggeber (Ziff. 7.2) und dem Auftragnehmer (Ziff. 7.3) muss ein schriftlicher Vertrag geschlossen werden, in welchem die Pflichten jeder Partei klar festgelegt sind.

Gemäss der Pharmaindustrie (**Interpharma, Vips, Intergenerika und scienceindustries**) werden Art und Umfang solcher Dienstleistungen in Serviceverträgen und/oder Technical & Quality Agreements (TQA) geregelt. **KAV - Regionale Inspektorate** sehen hier neue Anforderungen, die sich auf die Inspektionen (präzisere Art der Fragestellung und Referenzierung möglich) und auf die Bewilligungsinhaber (höhere Anforderungen betr. Compliance) auswirken können.

Nach Ansicht der **PostLogistics** ist dieses Kapitel für den Transportbereich problematisch, da Absprachen und Regelungen zur Aufgaben- und Verantwortlichkeitsabgrenzung heute in der Branche nicht üblich seien. Vor allem könnten die durchgeführten Audits des Auftragsgebers zu massiven Mehrkosten und Problemen bei der **PostLogistics** führen. **PostLogistics** habe ca. 300 Kunden im Bereich Pharma und müsse spezielles Personal zu deren Betreuung einsetzen. Es wäre auch schwierig, alle Anforderungen von aller Kunden zu erfüllen.

Kapitel 8 - Selbstinspektionen

In diesem Kapitel der neuen GDP-Leitlinien sind alle Grundsätze der Selbstinspektion aufgeführt.

KAV - Regionale Inspektorate und die **Armeeapotheke** sehen keine grundsätzlichen Neuerungen. Die sehr spezifischen Anforderungen könnten jedoch Auswirkungen auf die Inspektionen (präzisere Art der Fragestellung und Referenzierung möglich) und auf die Bewilligungsinhaber (höhere Anforderungen betr. Compliance) haben.

Bei der **PostLogistics** werden Selbstinspektionen bereits heute durchgeführt. Der Transport soll in Zukunft vermehrt inspiziert werden. Dies könnte zusätzliche Kosten verursachen.

Kapitel 9 - Transport

In diesem Kapitel der neuen GDP-Leitlinien finden sich alle Grundsätze bezüglich des Transports [Transport (Ziff. 9.2), der Behälter, Verpackung und Etikettierung (Ziff. 9.3) sowie der Produkte, für die besondere Bedingungen gelten (Ziff. 9.4)].

Novartis fragt nach pragmatischen "Technical Interpretations", die aufzeigen sollten, wie die Vorgaben dieses Kapitels konkret umzusetzen seien. Die Frage der Verantwortung stelle sich auch, da Firmen wie **Novartis** Pharma Schweiz zwingend auf Drittanbieter im Transportwesen angewiesen seien, welche die verlangten Bedingungen sicherstellen.

Die Vertreter der Pharmaindustrie (**Interpharma, Vips, Intergenerika** und **scienceindustries**), **Pharmalog**²³, **PostLogistics** und **pharmaSuisse** sind sich einig, dass sich durch die Anforderungen an die Einhaltung der Temperatur (Ziff. 9.1) eine signifikante Erhöhung der Transportpreise für die gesamte Medizinalbranche und die Detailversorgung mit Medikamenten im ganzen Land ergeben werde, da Transportunternehmen und Logistikpartner eine hinreichende Ausrüstung bereitstellen müssten. Gemäss den Vertretern der Pharmaindustrie (**Interpharma, Vips, Intergenerika** und **scienceindustries**) verfügen einzelne Logistikfirmen für grosse Transportmengen bereits heute über diese Möglichkeiten; z.T. befinden sich solche Systeme aktuell in der Entwicklung. Für kleine Transportmengen von Arzneimitteln gebe es im Moment noch keinen Anbieter, der einen validierten Transport bei Raumtemperatur anbiete. Viele Firmen würden die Schweizerische Post nutzen, um Arzneimittel zu verschicken. Ein Transportsystem für den Paketversand sei in der Entwicklung. Die Pharmaindustrie weist zudem auf Folgendes hin: Sollten in der nachgelagerten Vertriebskette Abweichungen von der Transporttemperatur aufgetreten und eine Beurteilung / Empfehlung gewünscht worden sein, sei auf Grund der entsprechenden Anfragen an den Zulassungsinhaber mit Mehraufwand zu rechnen. Die Transportunternehmen müssten hierzu ihre Prozesse und Anforderungen in "Standard Operating Procedures" oder ähnlichen Qualitätssystemen festschreiben. Die Pharmaindustrie stellt darüber hinaus fest, dass die Vorgaben dieses Kapitels durch die exportierenden Firmen resp. den Grosshandel im Export und im Verkehr mit der EU bereits umgesetzt werden. Sie empfiehlt zudem, weitere Details zur pragmatischen Umsetzung oder Beispiele zur praxisbezogenen Anwendung später in Form von "Technical Interpretations", "Aide memoires" oder "Q&A-Dokumenten" zu publizieren. Aus Sicht **Pharmalog** sollten die Vertriebsmarge des Grosshandels diesen höheren Anforderungen angepasst werden. **Pharmalog** macht weiter darauf aufmerksam, dass sich eine Einschränkung des Transportangebots auf lohnende (zentralere) Destinationen ergeben könnte, was die Versorgung in Randgebieten gefährden würde.

PostLogistics merkt an, dass der "liefernde Grosshändler" in die Pflicht genommen wird, den Drittbeauftragten, wie die Post oder andere Dienstleister, auf die Anforderungen der neuen Leitlinien hinzuweisen (vgl. Ziffer 9.2). Die Dienstleister der Grosshändler wären somit

²³ Abschätzung **Pharmalog**: Die Aufrüstung eines Kleintransporters auf einen temperaturgeführten Laderaum könnte Zusatzinvestitionen pro Fahrzeug in Höhe von ca. CHF 25.000 verursachen. Dies entspreche einer Erhöhung des Anschaffungspreises von 50-75%. Zudem sei mit einem Mehrverbrauch pro 100 km von ca. 1-2 Liter Kraftstoff zu rechnen. Das zusätzliche Gewicht für die Klimageräte sowie die Isolierung, welche zur Sicherstellung des geforderten Temperaturbereiches verbaut werden müsse, würde die Nutzlast erheblich reduzieren. Als Konsequenz müssten für die Auslieferung des gleichen Warenvolumens mehr Fahrzeuge eingesetzt werden, was wiederum in Mehrkosten resultieren würde und ökologisch einen Schritt in die falsche Richtung bedeuten würde. Dieses Problem könnte deutlich entschärft werden, wenn in der Schweiz das zulässige Gesamtgewicht für Kleintransporter von 3.5 Tonnen an die im nahen Ausland üblichen 4.5 Tonnen angeglichen würde.

unmittelbar von der Regelung betroffen, müssten die an sie gestellten konkreten Anforderungen jedoch in jedem Einzelfall mit dem Grosshändler vereinbaren. Sämtliche Dienstleister, die in irgendwelcher Form eine standardisierte Lösung anbieten wollten, ständen hier vor einem Problem. Aus Sicht der **PostLogistics** wäre daher die Möglichkeit eines einheitlichen, durch die zuständige Behörde definierten Standards für Transportdienstleister zu begrüssen. **PostLogistics** macht noch darauf aufmerksam, dass der Planung des Transports ein risikobasierter Ansatz zugrunde liegen sollte, was viel Interpretationsspielraum in der Umsetzung zuliesse (**Pharmalog** teilt diese Ansicht).

PostLogistics schlägt zwei verschiedene Konzepte für die Einhaltung der Temperatur beim Transport vor, wobei beide zu einer erheblichen Verteuerung der Distributionskette führen würden. Das aktive Konzept (Beschaffung temperaturgeführter Fahrzeuge, ausgerüstet für Pharmatransporte; z.B. Fahrzeug 3.5 t, inkl. Anhänger) würde ca. 175'000 CHF pro Fahrzeug kosten – anstelle ca. 50'000 CHF pro Fahrzeug für normale Güter. Auch die Wartung (Klimaanlage, Temperaturfühler, etc.), der Kilometerpreis und die Qualifizierung des Fahrzeugs würden sich im Vergleich zu normalen Fahrzeugen deutlich verteuern. Das passive Konzept (Isolationen) sei auch teuer, da Isolationen das Ladevolumen von Sendungen verringern würden. Derzeit würden auf dem Markt keine Isolationen existieren, welche während den normalen Laufzeiten der Pakete die Temperatur ausreichend halten könnten. Isolationsverpackungen würden nach speziellen Kommissionierprozessen im Lager verlangen, was zu Mehrkosten führe. Sodann erforderten Isolationsverpackungen eine Retourenlogistik, damit die Spezialbehältnisse wieder an den Ursprungsort zurückgelangen sowie eine Lagerlogistik für die Zwischenpufferung.

Nach **PostLogistics** ist auch die Etikettierung von Behältern, in denen Arzneimittel transportiert werden, problematisch (Ziff. 9.3). Im Paketkanal der Schweizerischen Post sei aufgrund der Etikettierung derzeit nicht identifizierbar, was sich in den Paketen befinde. Somit seien Pharmasendungen grundsätzlich nicht als solche erkennbar. Ausserdem sei es der **PostLogistics** aufgrund der Pflicht zur Wahrung des Postgeheimnisses nach Art. 321^{ter} des Schweizerischen Strafgesetzbuches (StGB)²⁴ verboten, aktiv den Inhalt von Postsendungen zu erforschen.

Bezüglich der Produkte, für die besondere Bedingungen gelten (Ziff. 9.4), fügt **PostLogistics** an: Sollte nach den GDP-Leitlinien bei sämtlichen Arzneimitteln ein Temperaturband eingehalten werden müssen, würden alle Arzneimittel unter das Stichwort „temperaturempfindlich“ fallen (**Pharmalog** teilt diese Ansicht). Eine Differenzierung zwischen „empfindlich“ und „unempfindlich“ sei nur über Stabilitätsdatenanalysen auf Ebene der einzelnen Artikel möglich. Die Logistik sei nicht in der Lage, solche Analysen selber durchzuführen und der Grosshandel würde diese Analysen zum heutigen Zeitpunkt nicht von den Herstellern erhalten. Als Konsequenz davon, wäre eine Differenzierung zwischen „empfindlich“ und „unempfindlich“ nur möglich, wenn die Hersteller dies auf der Packung vermerkten, was aber einen anderen regulatorischen Ansatz und Anpassungen der Logistik voraussetzen würde. Für Betäubungsmittel gebe es bei der **PostLogistics** keine speziell gesicherte Lieferkette. Aus Sicht der Post bieten die Standardprozesse derzeit genügend Schutz. Würde die Inspektionspraxis der Swissmedic zu einem anderen Schluss kommen, müssten diese Arzneimittel durch spezielle Sicherheitsnetzwerke geschleust werden, wie sie heute für Wertsachen im Einsatz stehen. Solche Transportwege seien jedoch nicht nur teurer, sondern heute auch gar nicht auf

²⁴ RS 311.0

temperaturgeführte Sendungen eingerichtet; entsprechende Strukturen müssten daher zuerst noch geschaffen werden. Für temperaturempfindliche Produkte (Cold-Bereich) sei die Umstellung auf die neuen GDP-Leitlinien weniger bedeutend, da Thermofahrzeuge und spezielle passive Transportlösungen seit Jahren zum Standardangebot jedes Logistikdienstleisters gehören würden. Neu zu erfüllen seien dagegen die in den GDP-Leitlinien genannten organisatorischen Bedingungen.

Die **Armeeapotheke** vermerkt, dass bei der Übernahme der neuen GDP-Leitlinien ebenfalls die Distributionslogistik von Humanarzneimitteln innerhalb der Armee angepasst werden müsste.

KAV - Regionale Inspektorate sehen in diesem Kapitel grundsätzliche Neuerungen, die Auswirkungen auf die Inspektionen (präzisere Art der Fragestellung und Referenzierung möglich) und auf die Bewilligungsinhaber (höhere Anforderungen betr. Compliance) haben könnten.

GSASA und **H+** merken an, dass viele Spitalapotheken im Besitze einer Grosshandelsbewilligung für die Belieferung von Kunden mit Nischenprodukten seien. Der Transport der Arzneimittel erfolge in validierten Behältnissen und unter validierten Transportbedingungen, so dass man davon ausgehen könne, dass *„die Arzneimittel keinerlei Bedingungen ausgesetzt werden, die ihre Qualität oder Unversehrtheit beeinträchtigen könnten“*. Die neuen EU-GDP-Leitlinien würden diesbezüglich aber einen Nachweis verlangen, was im Fall der Lieferung von Kleinstmengen einen ungerechtfertigt hohen Mehraufwand darstelle und auch Mehrkosten mit sich bringen würde. Die **GSASA** und **H+** würden daher eine Art „GDP in kleinen Mengen“ (analog GMP in kleinen Mengen) sehr begrüßen.

Kapitel 10 - Besondere Vorschriften für Vermittler

In diesem Kapitel werden besondere Vorschriften für die Vermittler aufgeführt. Diese sind verpflichtet, ein Qualitätssicherungssystem zu führen (Ziff. 10.2) sowie die Anforderungen an das Personal (Ziff. 10.3) und die Dokumentation (Ziff. 10.4) einzuhalten.

Gemäss dem **KAV - Regionale Inspektorate** sind die Vermittler in der Schweiz schon heute bewilligungs- und inspektionspflichtig (insbesondere im Bereich der Vermittlung von pharmazeutischen Wirkstoffen). Es sei aber fragwürdig, ob das schweizerische Bewilligungsmodul "Handel im Ausland" diesem Kapitel unterstellt wäre. Die sehr spezifischen Anforderungen könnten jedoch Auswirkungen auf die Inspektionen (präzisere Art der Fragestellung und Referenzierung möglich) und auf die Bewilligungsinhaber (höhere Anforderungen betr. Compliance) haben.

Die **Armeeapotheke** merkt an, dass der PIC/S Guide zu Good Distribution Practices (GDP) vom Juni 2014 die „besonderen Bestimmungen für Broker“ (Kapitel 10) nicht übernommen hat.

Abkürzungsverzeichnis und Glossar

AMBV	Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung)	SR 812.212.1
ASTRA	Bundesamt für Strassen	
BAG	Bundesamt für Gesundheit	
CZV	Verordnung vom 15. Juni 2007 über die Zulassung von Fahrzeugführern und Fahrzeugführerinnen zum Personen- und Gütertransport auf der Strasse (Chauffeurzulassungsverordnung)	SR 741.521
EU	Europäische Union	
FMH	Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte	
GDP	Good Distribution Practice	
GGBV	Verordnung vom 15. Juni 2001 über Gefahrgutbeauftragte für die Beförderung gefährlicher Güter auf Strasse, Schiene und Gewässern (Gefahrgutbeauftragtenverordnung)	SR 741.622
GMP	Good Manufacturing Practice	
GSASA	Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapotheker	
H+	Spitäler der Schweiz	
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz)	SR 812.21
Interpharma	Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz	
KAV	Kantonsapothekervereinigung	
KMU	kleinere und mittlere Unternehmen	
MAH	Marketing Authorisation Holder	
MRA	Abkommen vom 21. Juni 1999 zwischen der Schweizerischen Eidgenossenschaft und der Europäischen Gemeinschaft über die gegenseitige	0.946.526.81

	Anerkennung von Konformitätsbewertungen («Mutual Recognition Agreement»)	
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme	
PWS	Prewholesaler	
QMS	Qualitätsmanagementsystem	
Pharmalog	Verband der Pharmavollgrossisten in der Schweiz	
Vips	Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz	
scienceindustries	Schweizer Wirtschaftsverband Chemie Pharma Biotech	
StGB	Schweizerisches Strafgesetzbuch vom 21. Dezember 1937	RS 311.0
Intergenerika	Verband der Hersteller und Vertriebsfirmen von Generika/Biosimilars in der Schweiz (Branchenverband)	
SDR	Verordnung vom 29. November 2002 über die Beförderung gefährlicher Güter auf der Strasse	SR 741.621
Swissmedic	Schweizerisches Heilmittelinstitut	
TQA	Technical & Quality Agreements	
VSVA	Verband der Schweizerischen Versandapotheken	

Anhang

II

(Mitteilungen)

MITTEILUNGEN DER ORGANE, EINRICHTUNGEN UND SONSTIGEN STELLEN DER EUROPÄISCHEN UNION

EUROPÄISCHE KOMMISSION

Leitlinien

vom 5. November 2013

für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln

(Text von Bedeutung für den EWR)

(2013/C 343/01)

EINLEITUNG

Diese Leitlinien beruhen auf Artikel 84 und Artikel 85b Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG ⁽¹⁾.

1994 veröffentlichte die Kommission EU-Leitlinien für die gute Vertriebspraxis ⁽²⁾. Im März 2013 wurden überarbeitete Leitlinien veröffentlicht ⁽³⁾, mit denen den jüngsten Fortschritten bei den Verfahren für die geeignete Lagerung und den Vertrieb von Arzneimitteln in der Europäischen Union sowie den mit der Richtlinie 2011/62/EU ⁽⁴⁾ eingeführten neuen Anforderungen Rechnung getragen werden sollte.

Mit der vorliegenden Fassung werden sachliche Fehler berichtigt, die in den Unterkapiteln 5.5 und 6.3 der überarbeiteten Leitlinien festgestellt wurden. Außerdem enthält sie ausführlichere Erläuterungen zur Grundlage der Überarbeitung und ein Datum für den Anwendungsbeginn.

Sie ersetzt die im März 2013 veröffentlichten Leitlinien für die gute Vertriebspraxis.

Der Großhandelsvertrieb von Arzneimitteln ist ein wichtiger Bestandteil des Managements der integrierten Versorgungskette.

⁽¹⁾ Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

⁽²⁾ Leitlinien für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln, ABl. C 63 vom 1.3.1994, S. 4.

⁽³⁾ Leitlinien vom 7. März 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln, ABl. C 68 vom 8.3.2013, S. 1.

⁽⁴⁾ Richtlinie 2011/62/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 8. Juni 2011 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette, ABl. L 174 vom 1.7.2011, S. 74.

Das Vertriebsnetz für Arzneimittel wird immer komplexer und umfasst viele Wirtschaftsakteure. Die Leitlinien enthalten geeignete Instrumente, die die Großhändler bei ihrer Tätigkeit unterstützen und verhindern sollen, dass gefälschte Arzneimittel in die legale Lieferkette gelangen. Durch die Einhaltung dieser Leitlinien wird eine Kontrolle der Vertriebskette sichergestellt und somit die Qualität und Unversehrtheit von Arzneimitteln aufrechterhalten.

Gemäß Artikel 1 Absatz 17 der Richtlinie 2001/83/EG gilt als Großhandelsvertrieb von Arzneimitteln „jede Tätigkeit, die in der Beschaffung, der Lagerung, der Lieferung oder der Ausfuhr von Arzneimitteln besteht, mit Ausnahme der Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit; diese Tätigkeiten werden mit Herstellern oder deren Kommissionären, Importeuren oder sonstigen Großhändlern oder aber mit Apothekern und Personen abgewickelt, die in dem betreffenden Mitgliedstaat zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind.“

Jede Person, die als Großhändler tätig ist, muss über eine Großhandelsgenehmigung verfügen. Gemäß Artikel 80 Buchstabe g der Richtlinie 2001/83/EG müssen Großhändler die Leitlinien guter Vertriebspraxis einhalten.

Eine Herstellungserlaubnis beinhaltet auch die Genehmigung zum Vertrieb der von der Erlaubnis erfassten Arzneimittel. Hersteller, die ihre eigenen Produkte vertreiben, müssen sich daher ebenfalls an die gute Vertriebspraxis halten.

Für die Definition des Großhandelsvertriebs spielt es keine Rolle, ob der Händler in einem bestimmten Zollgebiet, z. B. einer Freizone oder einem Freilager, niedergelassen oder tätig ist. Alle Verpflichtungen, die sich aus der Großhandelstätigkeit (z. B. Ausfuhr, Lagerung oder Lieferung) ergeben, gelten auch für

diese Händler. Relevante Abschnitte dieser Leitlinien sollten auch von anderen am Vertrieb von Arzneimitteln beteiligten Wirtschaftsakteuren eingehalten werden.

Auch andere Wirtschaftsakteure, wie Vermittler (Broker), können bei den Vertriebswegen für Arzneimittel eine Rolle spielen. Gemäß Artikel 85b der Richtlinie 2001/83/EG müssen Personen, die Arzneimittel vermitteln, auch bestimmte der für Großhändler geltenden Vorschriften sowie die speziellen Vorschriften für die Vermittlung einhalten.

KAPITEL 1 — QUALITÄTSMANAGEMENT

1.1 Grundsatz

Großhändler müssen ein Qualitätssicherungssystem unterhalten, in dem die Verantwortlichkeiten, Abläufe und die Grundsätze des Risikomanagements in Bezug auf ihre Tätigkeiten dargelegt sind⁽¹⁾. Alle Vertriebstätigkeiten sollten klar definiert und systematisch überprüft werden. Alle kritischen Abschnitte der Vertriebsabläufe und wesentlichen Änderungen sollten begründet und, soweit erforderlich, validiert werden. Zuständig für das Qualitätssicherungssystem sind die Geschäftsführer der Organisation, welche die Leitung übernehmen und sich aktiv beteiligen sollten; die Belegschaft sollte das System unterstützen.

1.2 Das Qualitätssicherungssystem

Das System zur Gewährleistung der Qualität sollte die Organisationsstruktur, Verfahren, Prozesse und Ressourcen sowie Tätigkeiten umfassen, mit denen sichergestellt werden kann, dass Qualität und Unversehrtheit des gelieferten Produkts beibehalten werden und es während Transport und Lagerung in der legalen Lieferkette verbleibt.

Das Qualitätssicherungssystem sollte vollständig dokumentiert und seine Wirksamkeit überwacht werden. Alle Tätigkeiten im Zusammenhang mit dem Qualitätssicherungssystem sollten definiert und dokumentiert werden. Auch sollte ein Qualitäts-Handbuch oder eine ähnliche Dokumentation erstellt werden.

Die Geschäftsführung sollte eine verantwortliche Person benennen, die über eine klar definierte Weisungsbefugnis und Zuständigkeit für die Implementierung und Wahrung des Qualitätssicherungssystems verfügt.

Die Geschäftsführung des Händlers sollte dafür sorgen, dass für alle Teilbereiche des Qualitätssicherungssystems ausreichend kompetentes Personal sowie geeignete und ausreichende Räumlichkeiten, Ausrüstung und Einrichtungen zur Verfügung stehen.

Bei der Entwicklung bzw. Änderung des Qualitätssicherungssystems sollten Umfang, Struktur und Komplexität der Tätigkeiten des Händlers berücksichtigt werden.

Es sollte ein Änderungskontrollsystem geben. Dieses System sollte auch Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements berücksichtigen und verhältnismäßig sowie wirksam sein.

Mit dem Qualitätssicherungssystem sollte gewährleistet werden, dass

- i) Arzneimittel in Übereinstimmung mit den Anforderungen der guten Vertriebspraxis beschafft, gelagert, geliefert und exportiert werden;
- ii) die Verantwortlichkeiten der Geschäftsführung klar definiert sind;
- iii) Produkte innerhalb einer zufriedenstellenden Frist an die richtigen Empfänger geliefert werden;
- iv) Aufzeichnungen zeitnah erstellt werden;
- v) Abweichungen von den festgelegten Verfahren dokumentiert und untersucht werden;
- vi) geeignete Korrektur- bzw. Vorbeugemaßnahmen (Corrective and Preventive Measures — „CAPA“) zur Korrektur bzw. Verhinderung von Abweichungen gemäß den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements ergriffen werden.

1.3 Verwaltung ausgelagerter Tätigkeiten

Das Qualitätssicherungssystem sollte sich auch auf die Kontrolle und Überprüfung jeglicher ausgelagerten Tätigkeit im Zusammenhang mit der Beschaffung, der Lagerung, der Lieferung oder der Ausfuhr von Arzneimitteln erstrecken. Die entsprechenden Verfahren sollten das Qualitätsrisikomanagement umfassen und Folgendes beinhalten:

- i) Bewertung der Eignung und Kompetenz des Auftragnehmers für die Durchführung der Tätigkeit sowie erforderlichenfalls Überprüfung seiner Berechtigung;
- ii) Festlegung der Verantwortlichkeiten und der Kommunikationsprozesse für die qualitätsbezogenen Tätigkeiten der beteiligten Parteien;
- iii) Überwachung und Überprüfung der Leistung des Auftragnehmers und regelmäßige Bestimmung und Implementierung jeglicher erforderlichen Verbesserungen.

1.4 Überprüfung und Überwachung durch die Geschäftsführung

Die Geschäftsführung sollte über formelle Prozesse für eine regelmäßige Überprüfung des Qualitätssicherungssystems verfügen. Überprüft werden sollte dabei Folgendes:

- i) Messung des Erreichens der Ziele des Qualitätssicherungssystems;
- ii) Bewertung von Leistungsindikatoren, die zur Überwachung der Wirksamkeit der im Qualitätssicherungssystem vorgesehenen Verfahren verwendet werden können, beispielsweise Beschwerden, Abweichungen, CAPA und Prozessänderungen, Feedback über ausgelagerte Tätigkeiten, Selbstbewertungsprozesse, einschließlich Risikobewertungen und Audits sowie externe Bewertungen wie Inspektionen, Untersuchungsergebnisse und Kundenaudits;
- iii) neu auftretende Regelungs-, Anleitungs- oder Qualitätsprobleme, die Auswirkungen auf das Qualitätsmanagementsystem haben können;
- iv) Innovationen, mit denen das Qualitätssicherungssystem verbessert werden könnte;
- v) Änderungen des Unternehmensumfeldes oder der Unternehmensziele.

⁽¹⁾ Artikel 80 Buchstabe h der Richtlinie 2001/83/EG.

Die Ergebnisse jeder Überprüfung des Qualitätssicherungssystems durch das Management sollten zeitnah dokumentiert und wirksam intern kommuniziert werden.

1.5 Qualitätsrisikomanagement

Unter Qualitätsrisikomanagement versteht man einen systematischen Prozess zur Bewertung, Kontrolle, Kommunikation und Überprüfung von Risiken in Bezug auf die Qualität von Arzneimitteln. Dieser Prozess kann sowohl proaktiv als auch retrospektiv durchgeführt werden.

Mithilfe des Qualitätsrisikomanagements sollte sichergestellt werden, dass die Bewertung der Risiken für die Qualität auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und Erfahrung mit den entsprechenden Prozessen beruht und letztlich den Schutz der Patienten fördert. Der diesbezügliche Aufwand und der Umfang der Formalitäten und Dokumentation des Prozesses sollten dem Risikoniveau entsprechen. Beispiele für Prozesse und Anwendungen des Qualitätsrisikomanagements sind in der Leitlinie Q9 der Internationalen Harmonisierungskonferenz („ICH“) zu finden.

KAPITEL 2 — PERSONAL

2.1 Grundsatz

Der ordnungsgemäße Vertrieb von Arzneimitteln hängt immer von Menschen ab. Daher ist es wichtig, dass ausreichend fachkundiges Personal zur Verfügung steht, um die Tätigkeiten, für die der Großhändler verantwortlich ist, tatsächlich auszuführen. Die Mitarbeiter sollten sich über die einzelnen Zuständigkeiten — die auch aufgezeichnet werden sollten — im Klaren sein.

2.2 Verantwortliche Person

Der Großhändler muss eine verantwortliche Person benennen. Diese verantwortliche Person sollte über alle von dem betreffenden Mitgliedstaat rechtlich vorgeschriebenen Qualifikationen und Voraussetzungen verfügen⁽¹⁾. Ein Hochschulabschluss in Pharmazie ist wünschenswert. Die verantwortliche Person sollte über angemessene Kompetenz und Erfahrung sowie über Kenntnisse und eine Ausbildung in der guten Vertriebspraxis verfügen.

Sie sollte ihre Verantwortung persönlich wahrnehmen und jederzeit erreichbar sein. Die verantwortliche Person kann bestimmte Aufgaben delegieren, nicht aber ihre Verantwortung.

In der schriftlichen Arbeitsplatzbeschreibung für die verantwortliche Person sollte klar festgelegt sein, dass sie die Befugnis hat, die für die Wahrnehmung ihrer Zuständigkeiten erforderlichen Entscheidungen zu treffen. Der Großhändler sollte der verantwortlichen Person die zur Erfüllung ihrer Aufgaben erforderliche Weisungsbefugnis und die erforderlichen Ressourcen und Zuständigkeiten übertragen.

Die verantwortliche Person sollte ihre Aufgaben so ausführen, dass der Großhändler die Einhaltung der guten Vertriebspraxis nachweisen kann und dass die gemeinwirtschaftlichen Verpflichtungen erfüllt werden.

Der Verantwortungsbereich der verantwortlichen Person umfasst Folgendes:

- i) Sicherstellung der Implementierung und Aufrechterhaltung eines Qualitätsmanagementsystems;

- ii) Konzentration auf die Durchführung genehmigter Tätigkeiten, sowie auf Genauigkeit und Qualität der Aufzeichnungen;
- iii) Sicherstellung, dass regelmäßig ein- und weiterführende Schulungsprogramme durchgeführt werden;
- iv) Koordinierung und unmittelbare Durchführung jeglicher Arzneimittel-Rückrufaktion;
- v) Sicherstellung, dass einschlägige Kundenbeschwerden angemessen bearbeitet werden;
- vi) Sicherstellung, dass Zulieferer und Kunden zugelassen sind;
- vii) Genehmigung aller ausgelagerten Tätigkeiten, die Auswirkungen auf die gute Vertriebspraxis haben könnten;
- viii) Sicherstellung, dass in angemessen regelmäßigen Abständen Selbstinspektionen nach einem vorab festgelegten Programm durchgeführt und die erforderlichen Korrekturmaßnahmen ergriffen werden;
- ix) Führen angemessener Aufzeichnungen über sämtliche delegierten Aufgaben;
- x) Entscheidung über den endgültigen Verbleib zurückgegebener, zurückgewiesener, zurückgerufener oder gefälschter Arzneimittel;
- xi) Genehmigung sämtlicher Wiederaufnahmen in den verkaufsfähigen Bestand;
- xii) Gewährleistung, dass alle in den nationalen Rechtsvorschriften festgelegten zusätzlichen Auflagen für bestimmte Produkte eingehalten werden⁽²⁾.

2.3 Sonstiges Personal

Auf allen Ebenen des Großhandelsvertriebs von Arzneimitteln sollte eine angemessene Zahl kompetenter Mitarbeiter zur Verfügung stehen. Die erforderliche Mitarbeiterzahl hängt vom Umfang der Tätigkeiten und dem Tätigkeitsbereich ab.

Die Organisationsstruktur des Großhändlers sollte in einem Organigramm aufgezeichnet sein. Rolle, Zuständigkeiten und Beziehungen aller Mitarbeiter zueinander sollten dabei klar angegeben werden.

Rolle und Verantwortlichkeiten der Mitarbeiter in Schlüsselpositionen sollten — ebenso wie die entsprechenden Vertretungsregeln — in schriftlichen Arbeitsplatzbeschreibungen festgehalten werden.

2.4 Schulung

Alle Mitarbeiter, die an den Großhandelstätigkeiten beteiligt sind, sollten hinsichtlich der Anforderungen der guten Vertriebspraxis geschult sein. Sie sollten vor Aufnahme ihrer Tätigkeit über die erforderliche Kompetenz und Erfahrung verfügen.

⁽¹⁾ Artikel 79 Buchstabe b der Richtlinie 2001/83/EG.

⁽²⁾ Artikel 83 der Richtlinie 2001/83/EG.

Jeder Mitarbeiter sollte vor Übernahme seiner Rolle speziell für diese geschult und danach ständig weitergebildet werden; dies sollte auf der Grundlage schriftlich niedgelegter Verfahren und eines schriftlich festgelegten Schulungsprogramms geschehen. Auch die verantwortliche Person sollte ihre Kompetenzen im Bereich der guten Vertriebspraxis durch regelmäßige Fortbildung immer auf dem neuesten Stand halten.

In den Schulungen sollte auch auf Aspekte der Produktidentifizierung eingegangen werden sowie darauf, wie verhindert werden kann, dass gefälschte Arzneimittel in die Lieferkette gelangen.

Personen, die mit Produkten zu tun haben, für die strengere Handhabungsbedingungen gelten, sollten speziell dafür geschult werden. Zu diesen Produkten gehören z. B. gefährliche Produkte, radioaktives Material, Produkte mit besonders hohem Missbrauchsrisiko (einschließlich Betäubungsmittel und psychotrope Substanzen) und temperaturempfindliche Produkte.

Über alle Schulungen sollten Aufzeichnungen geführt werden, und ihre Wirksamkeit sollte regelmäßig überprüft und dokumentiert werden.

2.5 Hygiene

Es sollten den Tätigkeiten angepasste Verfahren für die Personalhygiene eingeführt und eingehalten werden. Diese Verfahren sollten Gesundheit, Hygiene und Kleidung betreffen.

KAPITEL 3 — BETRIEBSRÄUME UND AUSRÜSTUNG

3.1 Grundsatz

Großhändler müssen über geeignete und ausreichende Betriebsräume, Anlagen und Ausrüstungen verfügen ⁽¹⁾, um eine ordnungsgemäße Lagerung und einen ordnungsgemäßen Vertrieb der Arzneimittel zu gewährleisten. Die Betriebsräume sollten insbesondere sauber, trocken und angemessen temperiert sein.

3.2 Betriebsräume

Die Betriebsräume sollten so konzipiert bzw. eingerichtet werden, dass die erforderlichen Lagerbedingungen eingehalten werden. Sie sollten ausreichend sicher und baulich einwandfrei sein sowie über ausreichende Kapazität für die sichere Lagerung und Handhabung der Arzneimittel verfügen. Die Lagerbereiche sollten ausreichend beleuchtet sein, damit alle Tätigkeiten fehlerfrei und sicher durchgeführt werden können.

Unterstehen die Betriebsräume nicht unmittelbar dem Großhändler, sollte ein entsprechender Vertrag bestehen. Die von dem Vertrag umfassten Betriebsräume sollten von einer separaten Großhandelserlaubnis abgedeckt sein.

Arzneimittel sollten in gesonderten, deutlich gekennzeichneten Bereichen gelagert werden, zu denen nur befugtes Personal Zugang hat. Jedes System, das eine physische Trennung ersetzt, wie

beispielsweise ein computergestütztes System zur Trennung, sollte eine vergleichbare Sicherheit bieten und validiert sein.

Produkte, über deren weitere Verwendung entschieden werden soll, oder Produkte, die aus dem verkaufsfähigen Bestand entfernt wurden, sollten gesondert gelagert werden, und zwar ebenfalls entweder physisch abgesondert oder mit einem vergleichbaren elektronischen System abgegrenzt. Dies betrifft beispielsweise Produkte, bei denen der Verdacht auf Fälschung besteht, sowie zurückgegebene Produkte. Arzneimittel aus Drittländern, die nicht für den Unionsmarkt bestimmt sind, sollten ebenfalls physisch gesondert gelagert werden. Alle gefälschten Arzneimittel, abgelaufenen, zurückgerufenen und zurückgewiesenen Produkte, die sich in der Lieferkette finden, sollten unverzüglich physisch abgesondert und in einem speziell dafür eingerichteten Bereich abseits von den übrigen Arzneimitteln gelagert werden. In diesen Bereichen sollten geeignete Sicherheitsmaßnahmen Anwendung finden, damit solche Artikel vom verkaufsfähigen Bestand getrennt bleiben. Diese Bereiche sollten deutlich markiert sein.

Besondere Aufmerksamkeit sollte dabei der Lagerung von Produkten zuteilwerden, die gemäß nationalem Recht speziellen Handhabungsvorschriften unterliegen. Für solche Produkte (z. B. Betäubungsmittel und psychotrope Substanzen) sind möglicherweise besondere Lagerungsvoraussetzungen (und spezielle Genehmigungen) erforderlich.

Radioaktives Material und andere gefährliche Produkte sowie leicht brennbare oder explosive Produkte (z. B. medizinische Gase, Brennstoffe, brennbare Flüssigkeiten oder Feststoffe) sollten ebenfalls in einem oder mehreren speziell dafür vorgesehenen Bereichen gelagert werden, die den lokalen Rechtsvorschriften und geeigneten Sicherheitsmaßnahmen unterliegen.

Warenannahme- und Versandstelle sollten so gestaltet sein, dass die Produkte vor Wettereinflüssen geschützt sind. Annahme- und Versandstelle und Lagerbereich sollten angemessen voneinander abgegrenzt sein. Es sollten Verfahren zur Kontrolle der ein- und ausgehenden Waren vorhanden sein. Die Bereiche, in denen eingehende Waren nach der Annahme überprüft werden, sollten gekennzeichnet und angemessen ausgestattet sein.

Der Zugang Unbefugter zu den von der Genehmigung erfassten Betriebsräumen sollte verhindert werden. Zu den üblichen Vorbeugemaßnahmen in diesem Bereich gehören eine personell überwachte Einbruchmeldeanlage und eine angemessene Zugangskontrolle. Besucher sollten begleitet werden.

Betriebs- und Lagerräume sollten sauber und frei von Müll und Staub sein. Es sollten Reinigungsprogramme, -anweisungen und -berichte existieren. Es sollten geeignete Reinigungsmittel und Reinigungsmittel gewählt werden, damit sich daraus keine Kontamination ergeben kann.

Die Betriebsräume sollten so gestaltet und eingerichtet sein, dass keine Insekten, Nagetiere und anderen Tiere eindringen können. Es sollte ein vorbeugendes Schädlingsbekämpfungsprogramm geben.

⁽¹⁾ Artikel 79 Buchstabe a der Richtlinie 2001/83/EG.

Die Ruhe-, Wasch- und Erfrischungsräume für das Personal sollten von den Lagerbereichen angemessen abgetrennt sein. Lebensmittel, Getränke, Tabakwaren oder Arzneimittel zum persönlichen Gebrauch des Personals sollten in den Lagerbereichen unterstakt sein.

3.2.1 Temperatur- und Umgebungskontrolle

Es sollten geeignete Ausrüstungen und Verfahren für die Kontrolle der Umgebung, in der Arzneimittel gelagert werden, eingesetzt werden. Zu beachtende Umgebungsfaktoren sind dabei z. B. Temperatur, Licht, Feuchtigkeit und Sauberkeit der Betriebsräume.

Vor Inbetriebnahme der Räumlichkeiten sollte eine Temperaturverteilungsstudie unter repräsentativen Bedingungen im Lagerbereich durchgeführt werden. Die Temperaturüberwachungsanlage sollten gemäß den Ergebnissen der Temperaturverteilungsstudie so eingerichtet werden, dass Überwachungsgeräte vor allem in den Bereichen mit den größten Temperaturschwankungen aufgestellt werden. Die Temperaturverteilungsstudie sollte auf der Basis einer entsprechenden Risikobewertung wiederholt werden, bzw. immer dann, wenn erhebliche Veränderungen an den Räumlichkeiten oder der Temperaturüberwachungsanlage vorgenommen werden. In kleineren Betriebsräumen, die nur wenige Quadratmeter groß sind und in denen Raumtemperatur herrscht, sollte eine Bewertung des potenziellen Risikos (z. B. durch Heizkörper) durchgeführt werden, und es sollten entsprechende Temperaturüberwachungsgeräte aufgestellt werden.

3.3 Ausrüstung

Alle Ausrüstungsgegenstände, die einen Einfluss auf die Lagerung und den Vertrieb der Arzneimittel haben, sollten nach einem ihrem Zweck entsprechenden Standard konzipiert, platziert und gewartet werden. Für Ausrüstungsgegenstände, die für die Funktionsfähigkeit des Betriebs unbedingt erforderlich sind, sollte ein Wartungsplan aufgestellt werden.

Geräte, die zur Überwachung und Kontrolle der Lagerumgebung der Arzneimittel benutzt werden, sollten regelmäßig — auf der Grundlage einer Risiko- und Zuverlässigkeitsbewertung — kalibriert werden.

Die Kalibrierung der Geräte sollte auf einer nationalen oder internationalen Messnorm beruhen. Es sollten geeignete Alarmsysteme bestehen, die Abweichungen von den prädefinierten Lagerbedingungen melden. Die Alarmstufen sollte angemessen festgelegt und die Ausrüstung regelmäßig auf ordnungsgemäße Funktionsweise überprüft werden.

Die Reparatur, Wartung und Kalibrierung von Geräten sollten so durchgeführt werden, dass die Unversehrtheit der Arzneimittel nicht beeinträchtigt wird.

Über die Reparatur, Wartung und Kalibrierung der wichtigsten Gerätschaften sollten angemessene Aufzeichnungen geführt und aufbewahrt werden. Zu diesen wichtigsten Gerätschaften zählen beispielsweise die Kühlräume, die personell überwachte Einbruchmeldeanlage, die Zugangkontrollsysteme, Kühlschränke,

Thermo-Hygrometer und andere Temperatur- und Feuchtigkeitsaufzeichnungssysteme, Klimaanlage und alle Gerätschaften im Zusammenhang mit der weiterführenden Lieferkette.

3.3.1 Computergestützte Systeme

Bevor ein computergestütztes System in Betrieb genommen wird, sollte durch eine geeignete Validierung oder durch Verifikationsstudien nachgewiesen sein, dass das System in der Lage ist, die gewünschten Ergebnisse genau, kontinuierlich und reproduzierbar zu erreichen.

Eine schriftliche, detaillierte Beschreibung des Systems (einschließlich gegebenenfalls Diagramme) sollte vorliegen und stets auf dem neuesten Stand gehalten werden. In dem Dokument sollten die Grundlagen, Ziele, Sicherheitsmaßnahmen, der Erfassungsbereich des Systems und seine wichtigsten Funktionalitäten beschrieben sein, sowie wie es verwendet wird und wie es sich in andere Systeme einbinden lässt.

Daten sollten nur von hierzu befugten Personen in das computergestützte System eingegeben oder geändert werden.

Die Daten sollten physisch oder elektronisch gesichert sein und gegen versehentliche oder unbefugte Änderung geschützt sein. Es sollte regelmäßig überprüft werden, dass Zugang zu den gespeicherten Daten besteht. Die Daten sollten durch regelmäßige Sicherheitskopien geschützt werden. Sicherheitskopien sollten für den in den nationalen Rechtsvorschriften hierfür vorgesehenen Zeitraum, wenigstens jedoch fünf Jahre lang, an einem separaten und gesicherten Ort aufbewahrt werden.

Es sollten Verfahren für den Fall eines Systemausfalls oder -zusammenbruchs festgelegt werden, einschließlich Systemen für die Wiederherstellung der Daten.

3.3.2 Qualifizierung und Validierung

Großhändler sollten bestimmen, welche Schlüsselqualifizierungen für die Ausrüstung und/oder Schlüsselverfahrensvalidierungen für die korrekte Einrichtung und den korrekten Betrieb erforderlich sind. Art und Umfang solcher Qualifizierungs- und/oder Validierungstätigkeiten (wie Lagerung, „pick-and-pack“-Verfahren) sollten auf der Grundlage eines dokumentierten Risikobewertungsansatzes festgelegt werden.

Ausrüstungen und Verfahren sollten vor der Benutzung bzw. Anwendung sowie nach jeder wesentlichen Änderung oder Wartung qualifiziert bzw. validiert werden.

Es sollten Validierungs- und Qualifizierungsberichte erstellt werden, in denen die Ergebnisse zusammengefasst und etwaige Abweichungen kommentiert werden. Abweichungen von den etablierten Verfahren sollten dokumentiert und Maßnahmen zu ihrer Korrektur und zur Vermeidung eines erneuten Auftretens (Korrektur- und Präventivmaßnahmen) ergriffen werden. Erforderlichenfalls sollten die CAPA-Grundsätze angewendet

werden. Nachweise der zufriedenstellenden Validierung und Abnahme eines Verfahrens oder eines Ausrüstungsgegenstandes sollten von hierfür qualifizierten Mitarbeitern erstellt und genehmigt werden.

KAPITEL 4 — DOKUMENTATION

4.1 Grundsatz

Gute Dokumentation ist ein wesentlicher Bestandteil des Qualitätssicherungssystems. Eine schriftliche Dokumentation vermeidet Irrtümer, die sich in die mündliche Kommunikation einschleichen können, und ermöglicht es, die relevanten Arbeitsgänge beim Vertrieb von Arzneimitteln nachzuvollziehen.

4.2 Allgemein

Die Dokumentation umfasst alle schriftlich niedergelegten Verfahren, Anweisungen, Verträge, Berichte und Daten auf Papier oder in elektronischer Form. Die Dokumentation sollte leicht zugänglich/abrufbar sein.

Bei der Verarbeitung personenbezogener Daten von Angestellten, Beschwerdeführern oder anderen natürlichen Personen gilt die Richtlinie 95/46/EG ⁽¹⁾ zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr.

Der Tätigkeitsbereich des Großhändlers sollte umfassend dokumentiert sein und zwar in einer für das Personal verständlichen Sprache. Die Dokumentation sollte klar und eindeutig formuliert sowie fehlerfrei sein.

Verfahren sollten von der verantwortlichen Person genehmigt, abgezeichnet und datiert sein. Die Dokumentation sollte von den entsprechend befugten Personen je nach Bedarf genehmigt, abgezeichnet und datiert sein. Sie sollte nicht handschriftlich verfasst sein, jedoch sollte, wo erforderlich, Platz für entsprechende handschriftliche Einträge gelassen werden.

Jede Änderung der Dokumentation sollte abgezeichnet und datiert sein; die Originalfassung sollte trotz der Änderung weiterhin erkennbar bleiben. Erforderlichenfalls sollte der Grund der Änderung festgehalten werden.

Unterlagen sollten über den in den nationalen Rechtsvorschriften vorgesehenen Zeitraum, mindestens jedoch fünf Jahre lang, aufbewahrt werden. Personenbezogene Daten sollten gelöscht oder anonymisiert werden, sobald ihre Speicherung für die Zwecke der Großhandelstätigkeiten nicht mehr erforderlich ist.

Jeder Angestellte sollte direkten Zugang zu allen für seine Aufgaben erforderlichen Unterlagen haben.

Es sollte darauf geachtet werden, dass nur gültige und genehmigte Verfahren angewendet werden. Der Inhalt der Unterlagen sollte eindeutig sein; Titel, Art und Zweck sollten klar angegeben sein. Sie sollten regelmäßig überprüft und stets auf dem

neuesten Stand gehalten werden. Bei den Verfahren sollte eine Versionskontrolle angewendet werden. Nach Überarbeitung eines Dokuments sollte ein System sicherstellen, dass nicht aus Versehen nicht mehr gültige Versionen verwendet werden. Nicht mehr gültige oder überholte Verfahren sollten von den Arbeitsplätzen entfernt und archiviert werden.

Alle Transaktionen mit Arzneimitteln — Eingang, Lieferung oder Vermittlung — sind entweder in der Form von Einkaufs-/Verkaufsrechnungen und Lieferscheinen, in computergestützter oder in einer anderen Form aufzuzeichnen.

Die Aufzeichnungen müssen mindestens folgende Angaben enthalten: Datum, Name des Arzneimittels, eingegangene, gelieferte oder vermittelte Menge, Name und Anschrift des Lieferanten, Kunden, Vermittlers bzw. des Empfängers sowie mindestens die Chargennummer des Arzneimittels, das die Sicherheitsmerkmale trägt ⁽²⁾.

Die Aufzeichnungen sollten zeitgleich mit der Durchführung der Tätigkeiten erfolgen.

KAPITEL 5 — BETRIEB

5.1 Grundsatz

Bei allen vom Großhändler ausgeführten Tätigkeiten sollte gewährleistet werden, dass die Identität des Arzneimittels nicht verloren geht und dass der Großhandelsvertrieb der Arzneimittel gemäß den Angaben auf der äußeren Umhüllung erfolgt. Der Großhändler sollte sich aller verfügbaren Mittel bedienen, um das Risiko des Eindringens gefälschter Arzneimittel in die legale Lieferkette zu minimieren.

Alle von einem Großhändler in der EU vertriebenen Arzneimittel müssen über eine von der EU oder einem Mitgliedstaat erteilte Zulassung verfügen ⁽³⁾.

Jeder Großhändler, der nicht der Zulassungsinhaber ist und der ein Arzneimittel aus einem anderen Mitgliedstaat einführt, muss dem Zulassungsinhaber und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in den das Arzneimittel eingeführt werden soll, seine Absicht zur Einfuhr des Arzneimittels mitteilen ⁽⁴⁾. Alle im Folgenden aufgeführten Schlüsselvorgänge sollten im Qualitätssicherungssystem anhand geeigneter Aufzeichnungen genau beschrieben sein.

5.2 Qualifizierung der Zulieferer

Großhändler dürfen sich ihre Bestände an Arzneimitteln nur bei Personen beschaffen, die selbst Inhaber einer Großhandelsgenehmigung sind oder die über eine Herstellungserlaubnis für das betreffende Produkt verfügen ⁽⁵⁾.

Großhändler, die Arzneimittel aus Drittländern einführen, die zum Inverkehrbringen auf dem EU-Markt bestimmt sind, müssen über eine Herstellungserlaubnis verfügen ⁽⁶⁾.

⁽²⁾ Artikel 80 Buchstabe e und Artikel 82 der Richtlinie 2001/83/EG.

⁽³⁾ Artikel 76 Absätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG.

⁽⁴⁾ Artikel 76 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG.

⁽⁵⁾ Artikel 80 Buchstabe b der Richtlinie 2001/83/EG.

⁽⁶⁾ Artikel 40 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG.

⁽¹⁾ ABl. L 281 vom 23.11.1995, S. 31.

Stammen die Arzneimittel von einem anderen Großhändler, muss der die Produkte empfangende Großhändler überprüfen, ob der Zulieferer die Grundsätze und Leitlinien der guten Vertriebspraxis einhält und über eine Genehmigung/Erlaubnis verfügt; dies kann beispielsweise durch Konsultation der EU-Datenbank geschehen. Bei Beschaffung des Arzneimittels durch Vermittlung muss der Großhändler überprüfen, ob der Arzneimittelvermittler registriert ist und den Anforderungen von Kapitel 10 genügt⁽¹⁾.

Eine geeignete Qualifizierung und Zulassung der Zulieferer sollte vor jeglicher Beschaffung von Arzneimitteln erfolgen. Dies sollte mittels eines Verfahrens kontrolliert werden; die Ergebnisse sollten aufgezeichnet und regelmäßig überprüft werden.

Bevor ein Großhändler ein neues Vertragsverhältnis mit einem neuen Zulieferer eingeht, sollte er eine Due-Diligence-Prüfung durchführen, um Eignung, Kompetenz und Zuverlässigkeit der anderen Partei zu bewerten. Berücksichtigt werden sollte dabei

- i) Ansehen oder Zuverlässigkeit des Zulieferers,
- ii) Angebot von Arzneimitteln, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Fälschung höher ist,
- iii) Angebote über große Mengen an Arzneimitteln, die im Allgemeinen nur in begrenzter Menge zur Verfügung stehen und
- iv) unübliche Preise.

5.3 Qualifizierung der Kunden

Großhändler müssen sicherstellen, dass sie Arzneimittel nur an Personen liefern, die entweder selbst Inhaber einer Großhandels-genehmigung sind oder die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind.

Im Rahmen der Überprüfung und regelmäßigen Neuüberprüfung können folgende Maßnahmen ergriffen werden: Ersuchen um Kopien der Genehmigungen gemäß nationalem Recht, über die der Kunde verfügt, Überprüfung des Status auf der Website einer Behörde, Ersuchen um Nachweise der Qualifikationen oder Befugnisse nach nationalem Recht.

Großhändler sollte ihre Transaktionen überwachen und jeder Unregelmäßigkeit in den üblichen Verkaufsmustern für Betäubungsmittel, psychotrope Substanzen oder andere Gefahrstoffe nachgehen. Ungewöhnliche Verkaufsmuster, die auf eine Abzweigung von Arzneimitteln oder einen Arzneimittelmissbrauch hindeuten können, sollten untersucht und erforderlichenfalls den zuständigen Behörden gemeldet werden. Großhändler sollten alle erforderlichen Maßnahmen zur Erfüllung der ihnen auferlegten gemeinwirtschaftlichen Verpflichtungen ergreifen.

⁽¹⁾ Artikel 80 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.

5.4 Entgegennahme von Arzneimitteln

Beim Wareneingang soll kontrolliert werden, ob die eingehende Sendung korrekt ist, die Arzneimittel von zugelassenen Zulieferern stammen und dass sie während des Transports nicht sichtbar beschädigt wurden.

Arzneimittel, die eine spezielle Lagerung oder besondere Sicherheitsmaßnahmen erfordern, sollten prioritär behandelt und nach Abschluss der angemessenen Kontrollen sofort in geeignete Lagerräume gebracht werden.

Chargen von Arzneimitteln, die für EU- oder EWR-Länder bestimmt sind, sollten nicht in den verkaufsfähigen Bestand aufgenommen werden, bevor nicht gemäß schriftlich niedergelegten Verfahren sichergestellt ist, dass sie zum Verkauf zugelassen sind. Bei Chargen aus einem anderen Mitgliedstaat sollte vor ihrer Aufnahme in den verkaufsfähigen Bestand der in Artikel 51 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG genannte Kontrollbericht oder ein anderer, auf einem gleichwertigen System beruhender Nachweis der Marktzulassung von angemessen ausgebildetem Personal sorgfältig geprüft werden.

5.5 Lagerung

Arzneimittel und erforderlichenfalls Gesundheitsprodukte sollten getrennt von anderen Produkten gelagert werden, welche diese möglicherweise verändern könnten, und sollten vor den negativen Auswirkungen von Licht, Temperatur, Feuchtigkeit und anderen externen Faktoren geschützt werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte Produkten gewidmet werden, die besonderer Lagerungsbedingungen bedürfen.

Angelieferte Arzneimittelbehälter sollten, falls erforderlich, vor der Lagerung gereinigt werden.

Das Lagerverfahren muss gewährleisten, dass geeignete Lagerbedingungen eingehalten werden und die Bestände angemessen gesichert werden können.

Die Lagerbestände sollten nach dem Prinzip „first expired — first out“ (FEFO — die Waren, deren Verfalldatum zuerst überschritten wird, verlassen das Lager zuerst) verwaltet werden. Ausnahmen sollten dokumentiert werden.

Arzneimittel sollten so gehandhabt und gelagert werden, dass ein Austreten, Zu-Bruch-Gehen, eine Kontaminierung oder Verwechslung weitestgehend vermieden werden. Arzneimittel sollten nicht direkt auf dem Boden gelagert werden, es sei denn, die Verpackung ist für eine solche Lagerung gedacht (beispielsweise bestimmte Flaschen für medizinische Gase).

Arzneimittel, deren Verfalldatum/Haltbarkeit überschritten ist, sollten sofort entweder physisch oder mittels gleichwertiger elektronischer Trennung aus dem verkaufsfähigen Bestand entfernt werden.

Es sollten regelmäßige Inventuren durchgeführt werden, wobei jeweils die nationalen rechtlichen Anforderungen zu berücksichtigen sind. Unregelmäßigkeiten im Bestand sollten untersucht und dokumentiert werden.

5.6 Vernichtung veralteter Ware

Arzneimittel, die vernichtet werden sollen, sollten angemessen gekennzeichnet, gesondert gelagert und gemäß einem schriftlich niedergelegten Verfahren gehandhabt werden.

Die Vernichtung von Arzneimitteln sollte im Einklang mit den nationalen Anforderungen an Handhabung, Transport und Entsorgung solcher Produkte geschehen.

Über alle vernichteten Arzneimittel sollten für einen bestimmten Zeitraum Aufzeichnungen aufbewahrt werden.

5.7 Warenkommissionierung

Es sollte Kontrollen geben, mit denen gewährleistet werden kann, dass das richtige Produkt entnommen wird. Jedes entnommene Produkt sollte noch über eine angemessen lange Haltbarkeit verfügen.

5.8 Lieferung

Allen Lieferungen muss ein Dokument (z. B. der Lieferschein) beiliegen, auf dem Datum, Name und pharmazeutische Form des Arzneimittels, Chargennummer des Arzneimittels zumindest bei den Arzneimitteln, die die Sicherheitsmerkmale tragen, gelieferte Menge, Name und Anschrift des Lieferanten, Name und Lieferanschrift des Empfängers (hier tatsächliche Anschrift der Lagerräumlichkeiten, falls es sich dabei nicht um die gleiche Anschrift handelt) sowie eventuell erforderliche Transport- und Lagerbedingungen angegeben sind⁽¹⁾. Aufzeichnungen sollten so geführt werden, dass der tatsächliche Lagerort eines Produkts jederzeit erkennbar ist.

5.9 Ausfuhr in Drittländer

Die Ausfuhr von Arzneimitteln in Drittländer fällt unter den Begriff des Großhandelsvertriebs⁽²⁾. Eine Person, die Arzneimittel exportiert, muss über eine Großhandelsgenehmigung oder eine Herstellungserlaubnis verfügen. Dies gilt auch, wenn der exportierende Großhändler seine Tätigkeiten von einer Freizone aus durchführt.

Die Vorschriften für den Großhandel sind auf die Ausfuhr von Arzneimitteln vollumfänglich anwendbar. Arzneimittel, die zur Ausfuhr bestimmt sind, benötigen jedoch keine Zulassung der EU oder eines Mitgliedstaats⁽³⁾. Die Großhändler müssen die notwendigen Vorkehrungen treffen, damit diese Arzneimittel nicht auf den Unionsmarkt geraten. Liefern Großhändler Arzneimittel an Personen in Drittländern, haben sie dafür zu sorgen, dass eine solche Lieferung nur an Personen erfolgt, die ermächtigt oder befugt sind, Arzneimittel zum Großhandel oder zur Abgabe an die Öffentlichkeit gemäß den anwendbaren Rechts- und Verwaltungsvorschriften des betreffenden Drittlandes zu erhalten.

KAPITEL 6 — BESCHWERDEN, RÜCKGABEN, VERDACHT AUF GEFÄLSCHTE ARZNEIMITTEL, ARZNEIMITTELRÜCKRUF

6.1 Grundsatz

Alle Beschwerden, Rückgaben, Verdachtsfälle gefälschter Arzneimittel und Rückrufe sind zu dokumentieren und gemäß

schriftlich niedergelegten Verfahren zu bearbeiten. Die entsprechenden Aufzeichnungen sollten den zuständigen Behörden zugänglich gemacht werden. Bevor zurückgegebene Arzneimittel wieder zum Verkauf freigegeben werden, sollte eine Bewertung der Produkte erfolgen. Um Arzneimittelfälschungen wirksam bekämpfen zu können, müssen alle Teilnehmer der Lieferkette einem einheitlichen Ansatz folgen.

6.2 Beschwerden

Beschwerden sollten in allen ursprünglich angegebenen Einzelheiten aufgezeichnet werden. Dabei sollte nach Beschwerden über die Qualität des Arzneimittels und Beschwerden über den Vertrieb unterschieden werden. Von einer Beschwerde über die Qualität eines Arzneimittels und einen möglichen Produktmangel sollten der Hersteller und/oder der Zulassungsinhaber umgehend in Kenntnis gesetzt werden. Jeder Beschwerde über den Vertrieb sollte gründlich nachgegangen werden, um die Ursache des Beschwerdegrundes festzustellen.

Für die Bearbeitung von Beschwerden sollte eine Person benannt werden, der auch genügend Personal zur Unterstützung zur Verfügung gestellt werden sollte.

Wenn nötig, sollten nach Untersuchung und Bewertung der Beschwerde geeignete Folgemaßnahmen ergriffen werden (einschließlich CAPA), zu denen erforderlichenfalls auch eine Meldung an die nationalen Behörden gehören kann.

6.3 Zurückgegebene Arzneimittel

Zurückgegebene Arzneimittel sind gemäß einem schriftlich niedergelegten, risikobasierten Prozess zu handhaben, bei dem das betroffene Produkt, eventuell erforderliche besondere Lagerbedingungen und die seit der ursprünglichen Versendung verstrichene Zeit berücksichtigt werden. Rückgaben sollten gemäß nationalem Recht und im Einklang mit den zwischen den Parteien bestehenden Vertragsbestimmungen erfolgen.

Arzneimittel, die die Betriebsräume des Händlers verlassen haben, sollten nur dann wieder in den verkaufsfähigen Bestand aufgenommen werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- i) Die Arzneimittel befinden sich noch in ihrer ungeöffneten und unbeschädigten Sekundärverpackung und sind in gutem Zustand; ihr Verfalldatum ist nicht überschritten und sie sind nicht Gegenstand eines Rückrufs;
- ii) Arzneimittel, die von einem Kunden, der nicht über eine Großhandelsgenehmigung verfügt, oder von Apotheken, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit befugt sind, zurückgegeben werden, sollten nur dann erneut in den verkaufsfähigen Bestand aufgenommen werden, sofern sie innerhalb einer akzeptablen Frist (z. B. zehn Tage) zurückgegeben werden;
- iii) der Kunde hat nachgewiesen, dass die Arzneimittel gemäß den für sie geltenden besonderen Lagerbedingungen transportiert, gelagert und gehandhabt wurden;
- iv) sie wurden von einer ausreichend geschulten, sachkundigen und entsprechend befugten Person untersucht und bewertet;

⁽¹⁾ Artikel 82 der Richtlinie 2001/83/EG.

⁽²⁾ Artikel 1 Absatz 17 der Richtlinie 2001/83/EG.

⁽³⁾ Artikel 85a der Richtlinie 2001/83/EG.

- v) der Händler hat angemessene Nachweise (Kopien der Lieferscheine oder Verweise auf Rechnungsnummern usw.) über die tatsächliche Auslieferung des Produkts an den entsprechenden Kunden; die Chargennummern der Produkte, die die Sicherheitsmerkmale tragen, sind bekannt, und es gibt keinen Grund zu der Annahme, dass das Produkt gefälscht wurde.

Arzneimittel, die eine Lagerung bei besonderen (beispielsweise niedrigen) Temperaturen erfordern, dürfen darüber hinaus nur dann in den verkaufsfähigen Bestand zurückgeführt werden, wenn dokumentierte Nachweise vorliegen, dass das Produkt während des gesamten Zeitraum unter den genehmigten Lagerbedingungen gelagert wurde. Gab es irgendwelche Abweichungen, ist eine Risikobewertung durchzuführen, mit der die Unversehrtheit des Produkts nachgewiesen werden kann. Nachweise sollten vorliegen über:

- i) Lieferung an den Kunden;
- ii) Untersuchung des Produkts;
- iii) Öffnen der Transportverpackung;
- iv) Zurücklegen des Produkts in die Verpackung;
- v) Abholung und Rückgabe an den Händler;
- vi) Rückführung in die Kühleinrichtung des Händlers.

Produkte, die wieder in den verkaufsfähigen Bestand aufgenommen wurden, sollten nach dem System „first expired — first out“ (FEFO) gehandhabt werden.

Gestohlene Arzneimittel, die wieder aufgefunden werden, können nicht wieder in den verkaufsfähigen Bestand aufgenommen und an Kunden verkauft werden.

6.4 Gefälschte Arzneimittel

Großhändler müssen die zuständige Behörde und den Zulassungsinhaber sofort über jedes Produkt unterrichten, das sie als gefälscht erkennen oder von dem sie vermuten, dass es gefälscht ist⁽¹⁾. Ein entsprechendes Verfahren sollte vorhanden sein. Solche Fälle sollten in allen Einzelheiten aufgezeichnet und untersucht werden.

Alle gefälschten Arzneimittel, die sich in der Lieferkette finden, sollten unverzüglich physisch abgesondert und in einem speziell dafür eingerichteten Bereich, abseits von den übrigen Arzneimitteln, gelagert werden. Alle einschlägigen Maßnahmen, die in Bezug auf solche Produkte ergriffen werden, sollten dokumentiert und die Aufzeichnungen aufbewahrt werden.

6.5 Arzneimittelrückrufe

Die Wirksamkeit der Vorkehrungen für Produktrückrufaktionen sollte regelmäßig bewertet werden (mindestens einmal pro Jahr).

Rückrufaktionen sollten jederzeit und zügig eingeleitet werden können.

Der Händler muss die Anweisungen einer Rückrufnachricht befolgen, die, falls erforderlich, von den zuständigen Behörden genehmigt werden sollte.

Jede Rückrufaktion sollte zeitgleich mit der Durchführung dokumentiert werden. Die entsprechenden Aufzeichnungen sollten den zuständigen Behörden leicht zugänglich gemacht werden.

Die Aufzeichnungen über den Vertrieb sollten den für den Rückruf zuständigen Personen leicht zugänglich sein und ausreichende Angaben zu den Händlern und direkt belieferten Kunden enthalten (Anschriften, Telefon- und/oder Faxnummern während und außerhalb der Geschäftszeiten, Chargennummern mindestens der Produkte, die die rechtlich vorgeschriebenen Sicherheitsmerkmale tragen, gelieferte Mengen) sowie Angaben über exportierte Produkte und Arzneimittelproben.

Der Fortschritt der Rückrufaktion sollte für die Zwecke eines Abschlussberichts aufgezeichnet werden.

KAPITEL 7 — AUSGELAGERTE TÄTIGKEITEN/TÄTIGKEITEN IM AUFTRAG

7.1 Grundsatz

Alle Tätigkeiten, die in den Erfassungsbereich des Leitfadens über die gute Vertriebspraxis fallen und ausgelagert werden, sollten genau definiert, abgestimmt und kontrolliert werden, damit Missverständnisse, die die Unversehrtheit des Produkts beeinträchtigen könnten, vermieden werden. Zwischen dem Auftraggeber und dem Auftragnehmer muss ein schriftlicher Vertrag geschlossen werden, in dem die Pflichten jeder Partei klar festgelegt sind.

7.2 Auftraggeber

Der Auftraggeber ist für die ausgelagerte Tätigkeit verantwortlich.

Der Auftraggeber ist dafür verantwortlich, die Fähigkeit des Auftragnehmers zur erfolgreichen Durchführung der Arbeiten zu bewerten und mittels Vertragsgestaltung und Audits sicherzustellen, dass die Grundsätze und Leitlinien der guten Vertriebspraxis eingehalten werden. Vor Aufnahme der ausgelagerten Tätigkeiten sowie bei jeder Änderung der ausgelagerten Tätigkeiten sollte ein Audit des Auftragnehmers durchgeführt werden. Die Häufigkeit der Audits sollte auf Risikobasis je nach Art der ausgelagerten Tätigkeiten festgelegt werden. Audits sollten jederzeit gestattet sein.

Der Auftraggeber sollte dem Auftragnehmer alle Informationen zu Verfügung stellen, die zur Durchführung der ausgelagerten Tätigkeiten gemäß den spezifischen Produkthanforderungen und anderen einschlägigen Anforderungen erforderlich sind.

7.3 Auftragnehmer

Der Auftragnehmer sollte über angemessene Betriebsräume, Ausrüstung, Fachkenntnis und Erfahrung sowie über fachkundiges Personal zur Durchführung der in Auftrag gegebenen Tätigkeiten verfügen.

Der Auftragnehmer sollte die ihm im Rahmen des Vertrags übertragenen Aufgaben nur dann an eine dritte Partei weitergeben, wenn der Auftraggeber diese Vereinbarung zuvor bewertet und gutgeheißen hat und die Drittpartei entweder vom Auftraggeber oder vom Auftragnehmer auditiert worden ist. Die

⁽¹⁾ Artikel 80 Buchstabe i der Richtlinie 2001/83/EG.

zwischen dem Auftragnehmer und einer dritten Partei getroffenen Abmachungen sollten gewährleisten, dass die Informationen über den Großhandelsvertrieb ebenso zu Verfügung gestellt werden wie in dem ursprünglichen Vertrag zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer vorgesehen.

Der Auftragnehmer sollte keinerlei Tätigkeiten ausführen, die die Qualität der im Namen des Auftraggebers gehandhabten Produkte beeinträchtigen könnten.

Der Auftragnehmer hat dem Auftraggeber gemäß den Anforderungen des Vertrags jede Information weiterzuleiten, die einen Einfluss auf die Qualität des Produkts haben könnte.

KAPITEL 8 — SELBSTINSPEKTIONEN

8.1 Grundsatz

Zur Überwachung der Umsetzung und Einhaltung der Grundsätze der guten Vertriebspraxis und um erforderliche Korrekturmaßnahmen vorschlagen zu können, sollten regelmäßig Selbstinspektionen durchgeführt werden.

8.2 Selbstinspektionen

Es sollte ein Selbstinspektionsprogramm durchgeführt werden, in dessen Rahmen alle Aspekte der guten Vertriebspraxis und die Einhaltung der Rechtsvorschriften, Leitlinien und Verfahren innerhalb eines bestimmten Zeitraums überprüft werden. Selbstinspektionen können in mehrere einzelne Selbstinspektionen geringeren Umfangs unterteilt werden.

Selbstinspektionen sollten von hierfür benannten, kompetenten Unternehmensmitarbeitern genau und unvoreingenommen durchgeführt werden. Von externen Experten durchgeführte Audits können ebenfalls nützlich sein; sie können jedoch die Selbstinspektion nicht ersetzen.

Es sollten Aufzeichnungen über alle Selbstinspektionen geführt werden. Die Berichte sollten alle im Rahmen der Inspektion gemachten Beobachtungen enthalten. Der Geschäftsführung und anderen zuständigen Personen sollte eine Kopie des Berichts weitergeleitet werden. Werden Unregelmäßigkeiten und/oder Mängel festgestellt, sollten die Gründe hierfür untersucht werden; die ergriffenen Korrektur- oder Präventivmaßnahmen (CAPA) sollten dokumentiert und weiterverfolgt werden.

KAPITEL 9 — TRANSPORT

9.1 Grundsatz

Der liefernde Großhändler ist für den Schutz der Arzneimittel vor Bruch, Beeinträchtigung und Diebstahl verantwortlich und muss sicherstellen, dass die Temperaturbedingungen sich während des Transports in einem akzeptablen Bereich bewegen.

Unabhängig von der Transportweise sollte es möglich sein nachzuweisen, dass die Arzneimittel keinerlei Bedingungen ausgesetzt wurden, die ihre Qualität oder Unversehrtheit beeinträchtigen könnten. Der Planung des Transports sollte ein risikobasierter Ansatz zugrunde liegen.

9.2 Transport

Die erforderlichen Lagerbedingungen für Arzneimittel sollten während des Transportweges innerhalb der vom Hersteller oder auf der äußeren Umhüllung angegebenen Grenzen gehalten werden.

Kommt es während des Transports zu Abweichungen, wie einer Temperaturabweichung, oder zu einer Beschädigung des Produkts, sollten der Händler und der Empfänger der betroffenen Arzneimittel davon unterrichtet werden. Außerdem sollte es ein Verfahren für die Untersuchung und die Handhabung von Abweichungen von der Referenztemperatur geben.

Es liegt in der Verantwortung des Großhändlers sicherzustellen, dass die für den Vertrieb, die Lagerung oder die Handhabung von Arzneimitteln verwendeten Fahrzeuge und Ausrüstungen für die betreffende Verwendung geeignet und so ausgerüstet sind, dass die Produkte keinen Bedingungen ausgesetzt werden, durch die ihre Qualität beeinträchtigt oder ihre Verpackung beschädigt werden könnte.

Für Betrieb und Wartung aller Fahrzeuge und Geräte, die im Vertriebsprozess verwendet werden, sollte es schriftlich niedergelegte Verfahren geben, die auch die Reinigung und Sicherheitsvorkehrungen erfassen.

Um festzustellen, wo Temperaturkontrollen erforderlich sind, sollte eine Risikobewertung der Transportwege durchgeführt werden. Ausrüstungen zur Temperaturüberwachung beim Transport in Fahrzeugen und/oder Behältern sollten regelmäßig — mindestens einmal pro Jahr — gewartet und kalibriert werden.

Für Arzneimittel sollten, soweit möglich, diesem Zweck vorbehaltene Fahrzeuge und Ausrüstungen verwendet werden. Werden Fahrzeuge und Ausrüstungen benutzt, die nicht diesem Zweck vorbehalten sind, sollten Verfahren bestehen, mit denen gewährleistet werden kann, dass die Qualität der Arzneimittel nicht beeinträchtigt wird.

Es sollte an die auf dem Lieferschein angegebene Adresse und zu Händen oder an die Betriebsräume des Empfängers geliefert werden. Arzneimittel sollten nicht in anderen Betriebsräumen abgegeben werden.

Für dringende Lieferungen außerhalb der üblichen Bürozeiten sollten Personen benannt sein und schriftlich niedergelegte Verfahren bestehen.

Übernimmt eine dritte Partei den Transport, sollte der mit dieser abgeschlossene Vertrag die Anforderungen des Kapitels 7 beinhalten. Transportdienstleister sollten vom Großhändler auf die für die Sendung geltenden Transportbedingungen hingewiesen werden. Umfasst der Transportweg das Abladen, Umladen oder die Zwischenlagerung an einem Verkehrsumschlagplatz, sollte der Überwachung der Temperatur, der Sauberkeit und der Sicherheit jedes Zwischenlagers besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, um die Dauer von Zwischenlagerungen bis zur nächsten Transportetappe zu minimieren.

9.3 Behälter, Verpackung und Etikettierung

Arzneimittel sollten in Behältern transportiert werden, die keine negativen Auswirkungen auf die Qualität der Produkte haben und einen angemessenen Schutz vor äußeren Einflüssen und Kontamination bieten.

Die Wahl der Behälter und der Verpackung sollte je nach Lagerungs- und Transportanforderungen der Arzneimittel erfolgen, d. h. danach, wie viel Platz für die Arzneimittelmenge benötigt wird, welche äußeren Temperaturen zu erwarten sind, wie lange der Transport höchstens dauert (einschließlich Zwischenlagerung beim Zoll), sowie nach dem Qualifikationsstatus der Verpackung und dem Validierungsstatus der Versandbehälter.

Behälter sollten mit Etiketten versehen sein, die ausreichende Informationen über die Handhabungs- und Lagerbedingungen sowie Vorsichtsmaßnahmen enthalten, damit sichergestellt ist, dass die Produkte jederzeit korrekt gehandhabt werden und gesichert sind. Anhand der Behälter sollten sich ihr Inhalt und ihre Herkunft bestimmen lassen.

9.4 Produkte, für die besondere Bedingungen gelten

Bei Arzneimittellieferungen, die Produkte enthalten, die besonderen Bedingungen unterliegen, wie Betäubungsmittel oder psychotrope Substanzen, sollte der Großhändler für eine sichere und geschützte Lieferkette gemäß den Rechtsvorschriften des betreffenden Mitgliedstaates sorgen. Für die Lieferung solcher Produkte sollte es zusätzliche Kontrollsysteme geben. Für den Fall eines Diebstahls sollte es ein spezifisches Protokoll geben.

Arzneimittel, die hochaktives oder radioaktives Material enthalten, sollten in sicheren, geschützten und hierfür bestimmten Behältern und Fahrzeugen transportiert werden. Die einschlägigen Sicherheitsmaßnahmen sollten den internationalen Abkommen und den nationalen Rechtsvorschriften entsprechen.

Für temperaturempfindliche Produkte sollten qualifizierte Ausrüstungen (z. B. Thermalverpackungen, temperierte Behälter oder Fahrzeuge mit Temperaturkontrolle) verwendet werden, damit auf dem Weg vom Hersteller zum Großhändler und zum Kunden ordnungsgemäße Transportbedingungen gewährleistet sind.

Werden Fahrzeuge mit Temperaturkontrolle verwendet, sollten die Ausrüstungen zur Überwachung der Temperatur während des Transports in regelmäßigen Abständen gewartet und kalibriert werden. Es sollte eine Temperaturverteilungsstudie unter repräsentativen Bedingungen durchgeführt werden, bei der auch die jahreszeitlich bedingten Schwankungen berücksichtigt werden.

Auf Verlangen eines Kunden sollten ihm Angaben vorgelegt werden, aus denen hervorgeht, dass die Lagerbedingungen in Bezug auf die Temperatur für die Produkte eingehalten wurden.

Werden Kühlakkus in Isolierbehältern verwendet, müssen sie so platziert werden, dass die Arzneimittel nicht in direkten Kontakt mit den Kühlakkus kommen. Das Personal muss in den Verfahren für die Montage von Isolierbehältern (unterschiedlich je nach Jahreszeit) und der Wiederverwendung von Kühlakkus geschult sein.

Es sollte ein System zur Kontrolle der Wiederverwendung der Kühlakkus geben, mit dem ausgeschlossen werden kann, dass versehentlich unzureichend gekühlte Akkus verwendet werden. Es sollte eine angemessene physische Trennung von tiefgeköhlten und gekühlten Kühlelementen bestehen.

Für den Lieferungsprozess empfindlicher Produkte und die Kontrolle jahreszeitlich bedingter Temperaturschwankungen sollte es ein schriftlich niedergelegtes Verfahren geben.

KAPITEL 10 — BESONDERE VORSCHRIFTEN FÜR VERMITTLER ⁽¹⁾

10.1 Grundsatz

Ein „Vermittler“ ist eine Person, die Tätigkeiten durchführt, die im Zusammenhang mit dem An- oder Verkauf von Arzneimitteln stehen, mit Ausnahme des Großhandelsvertriebs, die nicht mit physischem Umgang verbunden sind und die darin bestehen, unabhängig und im Namen einer anderen juristischen oder natürlichen Person zu verhandeln ⁽²⁾.

Vermittler unterliegen einer Registrierungspflicht. Sie müssen über eine ständige Anschrift verfügen und ihre Kontaktangaben in dem Mitgliedstaat, in dem sie registriert sind, vorlegen ⁽³⁾. Sie müssen der zuständigen Behörde Änderungen dieser Angaben unverzüglich melden.

Definitionsgemäß beschaffen, liefern oder lagern Vermittler keine Arzneimittel. Daher gelten die Anforderungen der Richtlinie 2001/83/EG an Betriebsräume, Einrichtungen und Ausrüstung für sie nicht. Alle anderen für Großhändler geltenden Bestimmungen der Richtlinie 2001/83/EG gelten jedoch auch für Vermittler.

10.2 Das Qualitätssicherungssystem

Das Qualitätssicherungssystem eines Vermittlers sollte schriftlich niedergelegt, genehmigt und stets aktuell sein. Darin sollten die Verantwortlichkeiten, Prozesse und das Risikomanagement im Zusammenhang mit ihrer Tätigkeit festgelegt sein.

Das Qualitätssicherungssystem sollte auch einen Notfallplan umfassen, der die wirksame Durchführung jeder Aktion zur Rücknahme eines Arzneimittels vom Markt gewährleistet, die vom Hersteller oder von den zuständigen Behörden angeordnet wird bzw. in Zusammenarbeit mit dem Hersteller oder dem Zulassungsinhaber für das betreffende Arzneimittel erfolgt ⁽⁴⁾. Der Vermittler muss die zuständige Behörde sofort unterrichten, wenn er den Verdacht hat, dass Arzneimittel, die in der Lieferkette angeboten werden, gefälscht sind ⁽⁵⁾.

10.3 Personal

Jeder Mitarbeiter, der an den Vermittlungstätigkeiten beteiligt ist, sollte in Bezug auf das geltende EU- und nationale Recht und die Probleme mit gefälschten Arzneimitteln geschult sein.

10.4 Dokumentation

Es gelten die allgemeinen Aufzeichnungsvorschriften des Kapitels 4.

⁽¹⁾ Artikel 85b Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG.

⁽²⁾ Artikel 1 Absatz 17a der Richtlinie 2001/83/EG.

⁽³⁾ Artikel 85b der Richtlinie 2001/83/EG.

⁽⁴⁾ Artikel 80 Buchstabe d der Richtlinie 2001/83/EG.

⁽⁵⁾ Artikel 85b Absatz 1 Unterabsatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG.

Außerdem sollte es zumindest die folgenden Verfahren und Anweisungen sowie die dazugehörigen Aufzeichnungen über deren Ausführung geben:

- i) Verfahren für die Bearbeitung von Beschwerden;
- ii) Verfahren für die Unterrichtung der zuständigen Behörden und Zulassungsinhaber über Arzneimittel, bei denen der Verdacht einer Fälschung besteht;
- iii) Verfahren für Produktrückrufe;
- iv) Verfahren, mit denen sichergestellt wird, dass die vermittelten Arzneimittel über eine Zulassung verfügen;
- v) Verfahren, mit denen überprüft werden kann, ob die zuliefernden Großhändler über eine Großhandelsgenehmigung und die zuliefernden Hersteller oder Importeure über eine Herstellungserlaubnis verfügen und die Kunden in dem betreffenden Mitgliedstaat zur Abgabe von Arzneimitteln befugt sind;

- vi) der Vermittler muss für alle Vermittlungs-Transaktionen mit Arzneimitteln Aufzeichnungen in Form von Einkaufs-/Verkaufsrechnungen, in computergestützter Form oder in irgendeiner sonstigen Form aufbewahren, aus denen mindestens folgende Angaben hervorgehen: Datum, Name des Arzneimittels, vermittelte Menge, Name und Anschrift des Zulieferers und des Kunden, sowie mindestens die Chargennummer der Produkte, die die Sicherheitsmerkmale tragen.

Aufzeichnungen sollten den zuständigen Behörden während des in den nationalen Rechtsvorschriften vorgesehenen Zeitraums, mindestens jedoch fünf Jahre lang, zu Prüfungszwecken zur Verfügung gehalten werden.

KAPITEL 11 — SCHLUSSBESTIMMUNGEN

Diese Leitlinien ersetzen die am 1. März 1994 veröffentlichten Leitlinien für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln ⁽¹⁾ und die Leitlinien vom 7. März 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln ⁽²⁾.

Diese Leitlinien werden ab dem Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* angewendet.

⁽¹⁾ ABl. C 63 vom 1.3.1994, S. 4.

⁽²⁾ ABl. C 68 vom 8.3.2013, S. 1.

ANHANG

Glossar

Begriffe	Begriffsbestimmung
Gute Vertriebspraxis	Die gute Vertriebspraxis ist der Teil der Qualitätssicherung, mit dessen Hilfe gewährleistet wird, dass die Qualität von Arzneimitteln während sämtlicher Etappen der Lieferkette — vom Herstellungsort bis zur Apotheke oder zu der zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigten oder befugten Person — erhalten bleibt.
Ausfuhrverfahren	Ausfuhrverfahren erlauben es Gemeinschaftsgütern, das Zollgebiet der Union zu verlassen. Für die Zwecke der Leitlinien wird die Lieferung von Arzneimitteln aus einem EU-Mitgliedstaat an einen Vertragsstaat des Europäischen Wirtschaftsraums nicht als Ausfuhr betrachtet.
Gefälschtes Arzneimittel ⁽¹⁾	Jedes Arzneimittel, bei dem Folgendes gefälscht wurde: a) seine Identität, einschließlich seiner Verpackung und Kennzeichnung, seines Namens oder seiner Zusammensetzung in Bezug auf jegliche Inhaltsstoffe, einschließlich der Arzneiträgerstoffe und des Gehalts dieser Inhaltsstoffe; b) seine Herkunft, einschließlich Hersteller, Herstellungsland, Herkunftsland und Zulassungsinhaber; oder c) seine Herkunft, einschließlich der Aufzeichnungen und Dokumente in Zusammenhang mit den genutzten Vertriebswegen.
Freizonen und Freilager ⁽²⁾	Freizonen und Freilager sind Teile des Zollgebiets der Gemeinschaft oder in diesem Zollgebiet gelegene Räumlichkeiten, die vom übrigen Zollgebiet getrennt sind und in denen a) Gemeinschaftswaren für die Erhebung der Einfuhrabgaben und Anwendung der handelspolitischen Maßnahmen bei der Einfuhr als nicht im Zollgebiet der Gemeinschaft befindlich angesehen werden, sofern sie nicht in den zollrechtlich freien Verkehr oder ein anderes Zollverfahren übergeführt oder unter anderen als den im Zollrecht vorgesehenen Voraussetzungen verwendet oder verbraucht werden; b) für bestimmte Gemeinschaftswaren aufgrund des Verbringens in die Freizone oder das Freilager die Maßnahmen anwendbar werden, die grundsätzlich an die Ausfuhr der betreffenden Waren anknüpfen, sofern dies in einer besonderen Gemeinschaftsregelung vorgesehen ist.
Lagerung	Lagerung von Arzneimitteln.
Transport	Das Verbringen von Arzneimitteln von einem Ort an einen anderen, ohne dass sie unterwegs für ungerechtfertigte Zeiträume zwischengelagert werden.
Beschaffung	Das Erlangen und Beziehen, der Erwerb oder Kauf von Arzneimitteln von Herstellern, Importeuren oder anderen Großhändlern.
Qualifizierung	Nachweis, dass Ausrüstungsgegenstände korrekt funktionieren und mit ihnen tatsächlich die erwarteten Ergebnisse erreicht werden können. Der Begriff der „Validierung“ wird mitunter so weit ausgelegt, dass er auch das Qualifizierungskonzept umfasst. (Definiert in EudraLex, Band 4, im Glossar zu den Leitlinien für die gute Herstellungspraxis)

Begriffe	Begriffsbestimmung
Lieferung	Alle Tätigkeiten der Bereitstellung, des Verkaufs oder der Schenkung von Arzneimitteln an Großhändler, Apotheker oder Personen, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind.
Qualitätsrisikomanagement	Ein systematisches Verfahren für die Bewertung, Kontrolle und Überprüfung von Risiken in Bezug auf die Qualität des Arzneimittels über den gesamten Lebenszyklus des Produkts hinweg.
Qualitätssicherungssystem	Die Summe aller Teile eines Systems zur Umsetzung der Qualitätspolitik eines Unternehmens und Gewährleistung des Erreichens der Qualitätsziele. (Internationale Konferenz zur Angleichung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln, Q9)
Validierung	Nachweis, dass jedes Verfahren, jeder Prozess, jeder Ausstattungsgegenstand, jedes Material, jede Tätigkeit oder jedes System tatsächlich zum Erreichen der erwarteten Ziele führt. (Vgl. auch „Qualifizierung“) (Definiert in EudraLex, Band 4, im Glossar zu den Leitlinien für die gute Herstellungspraxis)

(¹) Artikel 1 Absatz 33 der Richtlinie 2001/83/EG.

(²) Artikel 166 bis 181 der Verordnung (EWG) Nr. 2913/92 des Rates vom 12. Oktober 1992 zur Festlegung des Zollexkodex der Gemeinschaften (ABl. L 302 vom 19.10.1992, S. 1).