

## **VDC-Position:**

# **Maßnahmen zur Stärkung einer robusteren Versorgung mit Humanarzneimitteln in Deutschland**

September 2024

### **Kernforderungen:**

1. Abschaffung der nur in Deutschland geforderten Einfuhrerlaubnis für mikrobielle Wirkstoffe
2. Schaffung von Planungs- und Rechtssicherheit bei GMP-Zertifizierungen in China
3. Begrenzung der GMP-Anforderungen im Syntheseprozess, sofern das Endprodukt frei von Risiken ist
4. Klarstellung der Abgrenzung von Wirkstoffen und Arzneimitteln
5. Erleichterungen bei der Pharmakovigilanz für pflanzliche Rohstoffe mit Standardzulassung
6. Verminderung des Kostendrucks bei Arzneimitteln und Sicherstellung von mehreren Wirkstofflieferanten in Ausschreibungen und Berücksichtigung entsprechender Kosten zur Lieferantenqualifizierung

### **1. Einleitung**

Der VDC, Vereinigung der am Drogen- und Chemikalien-Groß- und Außenhandel beteiligten Firmen e.V., vertritt die Interessen der deutschen (insbesondere importierenden) Wirkstoffhändler. Diese Unternehmen sichern die Beschaffung von zentralen Vorprodukten für die Pharmaindustrie in Deutschland und Europa, aber auch weltweit. Wirkstoffe („API“) im Wert von rund 16 Milliarden Euro werden von verbandsangehörigen deutschen Händlern für die deutsche und europäische Industrie jährlich unter anderem aus wichtigen Produzentenländer wie Indien und China importiert, zu einem erheblichen Teil über den Wirtschaftsstandort Hamburg. Vielfach tragen die Unternehmen durch Exporte und Streckengeschäfte von API zu einer Versorgung auch der außereuropäischen Arzneimittelproduktion bei.

Der Handel übernimmt dabei zentrale Aufgaben für das Sourcing von API und spielt dadurch eine zentrale Rolle zur Sicherstellung der Verfügbarkeit von Medikamenten: Die Händler stellen sicher, dass ausreichend Wirkstoffe für die Arzneimittelproduktion zur Verfügung stehen. Darüber hinaus erbringen die Wirkstoffhändler zahlreiche Leistungen und Funktionen, die die Lieferketten stabil halten. Hierzu zählen beispielsweise die Lagerhaltung oder auch die Qualitätssicherung. Dieser Aspekt kommt auch in diversen Stellungnahmen zum Ausdruck, die sich mit möglichen Abhilfemaßnahmen zur Vermeidung des Medikamentenmangels befassen. Zu betonen ist, dass Lücken in der hiesigen Medikamentenversorgung nur in seltenen Fällen auf ein Fehlen des Wirkstoffs zurückzuführen sind.

Grundsätzlich kritisch zu sehen ist die Konzentration auf weltweit wenige Produzenten sowohl von Arzneimitteln als auch von Wirkstoffen, da diese sich in einem Wettbewerb durchgesetzt haben, der primär den Preis als Entscheidungskriterium berücksichtigt.

Vor diesem Hintergrund begrüßen wir die Diskussion um eine Stärkung der Robustheit bei der Arzneimittelversorgung in Deutschland ausdrücklich.

Neben einer Neuausrichtung der Ausschreibungskriterien, die neben dem Preis auch Faktoren wie Verfügbarkeit, Diversifizierung oder Lagerhaltung durch den Handel berücksichtigt, halten wir es für notwendig, auch die bestehenden regulatorischen Anforderungen auf ihre Notwendigkeit und Verhältnismäßigkeit zu überprüfen. In den Fällen, in denen keine negativen Auswirkungen auf die Risikobewertung des Endprodukts gegeben ist, sollten Vereinfachungen bei der Einfuhr von Wirkstoffen für Humanarzneimitteln angedacht werden, um eine diversifizierte Lieferkette sicherstellen zu können. Denn nur wenn die regulatorischen Anforderungen auch von kleineren Unternehmen umgesetzt werden können, ist damit zu rechnen, dass möglichst viele Lieferanten von Human-API zu einer stabilen Versorgungslage mit Wirkstoffen beitragen können.<sup>44444</sup>

## **2. Abschaffung der nur in Deutschland geforderten Einfuhrerlaubnis für mikrobielle Wirkstoffe**

In die Gruppe der nach deutschem Arzneimittelgesetz einfuhrerlaubnispflichtigen Wirkstoffe fallen API menschlicher, tierischer, gentechnischer oder mikrobieller (d.h. fermentativer) Herkunft. In der Praxis besonders wichtig sind die mikrobiellen Wirkstoffe, da die fermentative Herstellungsweise inzwischen im Vergleich zur vollsynthetischen Herstellung eine immer größere Bedeutung erlangt hat. Im Falle der mikrobiellen Wirkstoffe besteht gesetzgeberischer Spielraum, notwendige Erleichterungen bei der Einfuhr zu schaffen:

Nach § 72 AMG bedarf es bei der Einfuhr eines mikrobiellen API der Einfuhrerlaubnis der zuständigen Behörde und für eine Vielzahl wichtiger Herstellungsländer der behördlichen Drittlandsinspektion. Eine Legaldefinition des „mikrobiellen“ Wirkstoffs existiert jedoch nicht. Eine vom Bundesrat im Rechtssetzungsverfahren der AMWHV 2006 vorgeschlagene Definition („Mikroorganismen, deren Bestandteile oder hoch- und niedermolekulare Stoffwechselprodukte, die durch Fermentation gewonnen werden und von der Monografie "Fermentationsprodukte" des Europäischen Arzneibuches erfasst werden“) ist nicht aufgegriffen worden. Aus einem im Jahr 2004 veröffentlichten Schreiben des Bundesgesundheitsministerium geht die Auffassung hervor, dass dann, wenn an beliebiger Stelle im Herstellungsverfahren ein fermentativer Schritt vorgenommen wurde, ein mikrobieller Wirkstoff vorliegt. Soweit ersichtlich folgen die Bundesländer dieser Auffassung. Aus der Sicht einzelner Bundesländer reicht es bereits aus, wenn ein fermentativ hergestelltes Starting Material verwendet wurde; in diesem Zusammenhang werden Drittlandsinspektionen auch auf Vorlieferanten bzw. Hersteller von Ausgangsstoffen/Starting Materials ausgedehnt.

Vor diesem Hintergrund sprechen wir uns dafür aus, dass mikrobielle Wirkstoffe zukünftig genauso behandelt werden, wie vollsynthetische Wirkstoffe. Auch in anderen EU-Mitgliedstaaten sind, soweit ersichtlich, für mikrobielle Wirkstoffe keine besonderen Anforderungen bzw. Erlaubnispflichten installiert worden und auch durch EU-Recht nicht geboten.

Des Weiteren sprechen wir uns dafür aus, die GMP-Anforderungen im Syntheseprozess zu begrenzen. Aus unserer Sicht besteht unter der Voraussetzung, dass keine Änderung bei der Risikobewertung des Endprodukts vorliegt, keine Notwendigkeit den gesamten Syntheseprozess GMP-konform darzustellen. Sofern beispielsweise ein Lieferant für Vorprodukte ausfällt, wäre dieser deutlich schneller zu ersetzen.

### **3. Schaffung von Planungs- und Rechtssicherheit bei GMP-Zertifizierungen in China**

Ein beträchtlicher Anteil der Wirkstoffe wird in der Volksrepublik China hergestellt. Im Jahr 2023 hat die Volksrepublik eine Verschärfung des Anti-Spionage-Gesetz verabschiedet. Diese Verschärfung erweitert nun die Befugnisse der Regierung dahingehend, dass auch Tätigkeiten, die im Rahmen von Audits oder Inspektionen durchgeführt werden, unter Strafe gestellt werden können.

Die Inspektionen durch die zuständigen Behörden finden daher verständlicherweise nicht mehr in einem Maße statt, wie diese angesichts der auslaufenden GMP-Zertifikate notwendig wäre.

Vor diesem Hintergrund fordern wir eine Klärung und Schaffung von Rechtssicherheit mit der chinesischen Regierung.

### **4. Klarstellung der Abgrenzung von Wirkstoffen und Arzneimitteln**

Wirkstoffe werden teilweise in einer Kombination mit einem Hilfsstoff („Direct compressed - DC“) importiert. Einige Überwachungsbehörden der Länder gehen hier davon aus, dass in dieser Zusammensetzung bereits ein Arzneimittel vorliegt und deshalb bei der Einfuhr eine Erlaubnis nach § 72 AMG bzw. für den Handel eine Großhandelserlaubnis nach § 52a AMG erforderlich sei. Dies erschwert ohne zwingende Not die Einfuhrvoraussetzungen für Wirkstoffe. Die gleiche Problematik stellt sich bei sterilisierten Wirkstoffen, die ebenfalls bereits als Arzneimittel angesehen werden und der Einfuhrerlaubnis bzw. der Großhandelserlaubnis bedürfen.

Die Weiterverarbeitung ist kein im AMG vorgesehenes Abgrenzungskriterium zwischen Wirkstoff und Arzneimittel. Es zählt allein die Zweckbestimmung. Da die Wirkstoff/Hilfsstoff-Kombination noch nicht dazu bestimmt ist, als Arzneimittel eingenommen zu werden, finden allein die Regelungen über Wirkstoffe und damit **nicht** die §§ 72 und 52a AMG Anwendung. So sieht dies auch das VG Hamburg im Urteil 11 K1 683/11 vom 19. Februar 2013 (keine Erlaubnispflicht bei Granulaten als Vorprodukten von Funktionsarzneimitteln). Diese Auffassung steht auch im Einklang mit der Wirkstoffdefinition in Artikel 1 Ziffer 3a der EU-Humanarzneimittelrichtlinie 2001/83/EG: „jeder Stoff oder jedes Gemisch von Stoffen, der bzw. das bei der Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden soll“.

Für sterile Wirkstoffe gilt die gleiche Überlegung. Ungeachtet des Sterilisationsprozesses bleibt der Stoff ein Wirkstoff, da er zum Einsatz in einem Arzneimittel bestimmt ist und selbst definitionsgemäß noch kein Arzneimittel ist. Hier bedarf es dringend einer Klarstellung seitens des Bundesgesundheitsministeriums, um den bestehenden Definitionen des Arzneimittelgesetzes Geltung zu verschaffen und Auslegungsspielräume der Überwachungsbehörden der Länder zu begrenzen. Dies wäre ein wichtiger Beitrag, um unnötige Rechtsunsicherheit abzuschaffen und die Einfuhr von Wirkstoff-Hilfsstoff-Kombinationen, von sterilisierten Wirkstoffen sowie Granulaten und Mischungen zu vereinfachen.

### **5. Erleichterungen bei der Pharmakovigilanz für pflanzliche Rohstoffe mit Standardzulassung**

Einen wichtigen Beitrag zur Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln leisten auch die pflanzlichen Ausgangsstoffe für die Arzneimittelherstellung, die nach ihrer weiteren Verarbeitung vom hiesigen Hersteller als pflanzliches Arzneimittel mit einer Standardzulassung (z.B. Kamillenblüten) in Verkehr gebracht werden. Es bestehen vermeidbare Erschwernisse für die Inverkehrbringer standardzugelassener Arzneimittel, die in uns bekannten Fällen bereits dazu geführt haben, dass standardzugelassene Arzneimittel aus dem Produktportfolio genommen wurden.

Standardzugelassene Arzneimittel unterliegen vollumfänglich den Pharmakovigilanzregelungen. Seit 2017 existiert die EUDRAVIGILANCE Datenbank, die es ermöglichen soll, Nebenwirkungen, unerwünschte Wirkungen und ggf. neue Wechselwirkungen zentral zu erfassen und jeder involvierten Person zugänglich zu machen. Die Anforderungen unterscheiden jedoch nicht, ob es sich bei dem Produkt mit Standardzulassung wie Kamillenblüten handelt oder um Antibiotika. Schon für die Eingabe der Daten in die Datenbank ist eine Schulung notwendig und vorgeschrieben. Auch für die folgenden Tätigkeiten sind jeweils umfangreiche Trainings- und Schulungsmaßnahmen bei der EMA zu absolvieren, verbunden mit Erfolgskontrollen und einer Zertifizierung: Registrierung der eigenen Firma, Registrierung des jeweiligen Arzneimittels (jeder genutzten Standardzulassung), Berufung eines Stufenplanbeauftragten gemäß AMG, der dann für die Pharmakovigilanz die Qualifizierte Person (QPPV) ist.

Folgende Dokumente müssen dabei in diesem Fall eingereicht werden: Handelsregisterauszug, QPPV-Erklärung, Kopie der ID-Karte vom QPPV, Nachweis für die Standardzulassung, Kopie des EudraVigilance-Trainingszertifikats für den „Individual Case Safety Report“ (ICSR), Kopie des erfolgreichen Nachweises der EVMPD (EudraVigilance Medicinal Product Dictionary) Wissensbewertung.

Für die Produktregistrierung sind dann folgende Informationen in Excel-Form gefragt: Nummer der Standardzulassung, Bezeichnung, erstes Inverkehrbringen, ENR -Nummer, Inhaltsstoffe.

Darüber hinaus ist ein ICSR-Download notwendig sowie ein L2A-Datenexport, eine Behördenmeldung, eine wöchentliche EudraVigilance-Abfrage sowie eine Literaturrecherche, die weltweit mindestens einmal wöchentlich pro Arzneimittel zu erfolgen hat. Eine Begrenzung beispielsweise auf die Pharmazeutische Zeitung, in der über Nebenwirkungen, unerwünschte Wirkungen und ggf. neue Wechselwirkungen umfassend berichtet wird, wäre hier hilfreich.

Der Aufwand für einen solchen PSUR (Periodic Safety Update Report) steht aus unserer Sicht in keinem Verhältnis zu dem Risiko, welches von einer Heilpflanze/Arzneidroge ausgeht, die seit Jahrzehnten in Europa angewendet werden und teilweise auch innerhalb der Lebensmittelindustrie als vollständig unbedenklich betrachtet wird. Die reine Festlegung einer pharmazeutischen Zweckbestimmung führt zur Notwendigkeit eines PSUR für genau die Rohstoffe, die in der Lebensmittelindustrie zu Recht auch für den täglichen Verzehr als unbedenklich gelten.

## **6. Verminderung des Kostendrucks bei Arzneimitteln und Sicherstellung von mehreren Wirkstofflieferanten in Ausschreibungen und Berücksichtigung entsprechender Kosten zur Lieferantenqualifizierung**

Der enorm hohe Kostendruck in der Arzneimittelversorgung sowie die Fokussierung von Ausschreibungen auf den Preisfaktor in Deutschland hat zu einer massiven Konzentration in den Lieferketten geführt. Das Preisargument war wichtiger als eine nachhaltige, diversifizierte Arzneimittelversorgung. Erfreulicherweise wurden hierzu erste Schritte zur Öffnung der Ausschreibungen gemacht. Nun gilt es, diesen Weg konsequent weiterzugehen. So sprechen wir uns dafür aus, dass es immer mindestens zwei Lieferanten von Arzneimitteln geben sollte.