

## // Die Fälschungsschutzrichtlinie – ein Maßnahmenpaket zum Schutz der Patienten vor Arzneimittelfälschungen in der legalen Vertriebskette innerhalb der EU //

M. WITTSTOCK

(BfArM)

R. STREIT

(PEI)

**Aufgrund der steigenden Anzahl von Fälschungsfällen bei Arzneimitteln in der legalen Vertriebskette beschlossen das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union im Jahr 2011 die Richtlinie 2011/62/EU (sog. Fälschungsschutzrichtlinie), mit der die arzneimittelrechtlichen Bestimmungen ergänzt wurden. Diese Richtlinie beinhaltet ein Maßnahmenpaket mit dem Ziel, Patienten besser vor gefälschten Arzneimitteln zu schützen. Die vier konkreten Bausteine betreffen die Wirkstoffproduktion, den illegalen Internethandel, eine verbesserte Großhandelsqualifizierung und spezifische Sicherheitsmerkmale für die Arzneimittel. In diesem Artikel soll vor allem auf die Einführung der Sicherheitsmerkmale und den aktuellen Stand der Umsetzung zur Serialisierung der Arzneimittelpackungen eingegangen werden. Anhand von konkret aufgetretenen Fälschungsfällen wird außerdem dargestellt, wie die Serialisierung zukünftig das Eindringen von Fälschungen in den legalen Markt verhindern soll.**

### **MASSNAHMENPAKET ZUM SCHUTZ DER LEGALEN VERTRIEBSKETTE**

Arzneimittelfälschungen können von ihrer Art her sehr unterschiedlich sein. Daher sind die Methoden hinsichtlich der Entdeckung sowie das Risikopotenzial für die Patientensicherheit ebenfalls sehr unterschiedlich. Die geringe Anzahl der bekanntgewordenen Fälle von Arzneimittelfälschungen in der legalen Vertriebskette lässt den Schluss zu, dass diese in Deutschland bisher als sicher angesehen werden kann. Anders sieht es naturgemäß bei illegalen Vertriebswegen, insbesondere dem illegalen Internethandel aus.<sup>1</sup> Die Trends zeigen, dass aber auch in der legalen Vertriebskette vermehrte Anstrengungen nötig sein werden, um diese sicher zu halten und den illegalen Handel mit Fälschungen weiter einzudämmen.<sup>2</sup> Mit der Fälschungsschutzrichtlinie 2011/62/EU<sup>3</sup> wurde ein Maßnahmenpaket beschlossen, das die legale Vertriebskette vor Arzneimittelfälschungen schützen soll.

### **ERWEITERUNG DER LEITLINIEN ZUR GUTEN VERTRIEBSPRAXIS**

Die Lieferketten von Arzneimitteln verlaufen häufig vom pharmazeutischen Unternehmer über mehrere Großhändler und ggf. Parallelimporteure, bis sie schließlich in einer Apotheke enden. Was den europäischen Arzneimittelmarkt betrifft, ist festzustellen, dass diese Lieferketten oft länderübergreifend innerhalb der EU verlaufen, d. h., es sind Unternehmen in mehreren EU-Mitgliedstaaten involviert. Die 2015 ergänzten Leitlinien zur Guten Vertriebspraxis (Good Distribution Practice, GDP) sollen noch effizienter sicherstellen, dass die Arzneimittel auf diesem Weg ordnungsgemäß transportiert, gelagert und gehandelt werden.<sup>4</sup> Jeder Großhändler innerhalb der Lieferkette muss überprüfen, ob sein Lieferant und sein Käufer Arzneimittel entsprechend den Anforderungen transportieren, lagern und handeln darf. Die benötigten Informationen hierzu sind in der EudraGMDP-Datenbank zu finden. Die zuständigen Behörden, für Deutschland sind das im Arzneimittelbereich die Landesüberwachungsbehörden, tragen die qualifizierten Großhändler in die EudraGMDP-Datenbank ein. Hierdurch soll sichergestellt werden, dass die Arzneimittel in der legalen Lieferkette bleiben bzw. dass keine illegalen Produkte eingeschleust werden.

### INTERNET-LOGO DER EU FÜR DEN ARZNEIMITTELHANDEL

2014 wurde ein einheitliches Logo in der EU geschaffen, das es ermöglicht zu erkennen, ob es sich bei der Internetapotheke um eine legale Apotheke handelt. Das Logo (Abbildung) enthält in der jeweiligen Landessprache die Aufforderung, auf das Logo zu klicken und dadurch eine Bestätigung für die Legalität des jeweiligen Internethändlers zu erhalten. Die Bestätigung findet in Deutschland durch das



Versandapothekenregister des DIMDI statt.<sup>5</sup> Deutsche Internetapotheken sind seit Oktober 2015 verpflichtet, dieses Logo auf ihrer Homepage zu führen. Das EU-Logo löste das freiwillige deutsche Logo des DIMDI ab. Durch das EU-weit geltende Logo ist es nun möglich, bei der Vielzahl der im Internet vertretenen Händler eine legale Internetapotheke sicher zu erkennen.

Abbildung:  
Internet-Logo der EU für den  
Arzneimittelhandel

### MANIPULATIONSSCHUTZ DER ARZNEITTELPACKUNG

Der Erstöffnungsschutz oder Manipulationsschutz (anti-tampering device) ist eine Vorrichtung an der äußeren Verpackung von Arzneimitteln, d. h. zum Beispiel an der Faltschachtel, welche die Arzneimittelblister, das Plastikfläschchen mit den Kapseln oder Tabletten, Durchstechflaschen oder auch Fertigspritzen enthält. Diese Vorrichtung soll ermöglichen, die Unversehrtheit der äußeren Verpackung zu erkennen. Dadurch sind sowohl die vorherige Entnahme des Arzneimittels aus der äußeren Verpackung als auch eine mögliche Manipulation des Inhalts erkennbar. Ein unauffälliges Verpacken von gefälschten Arzneimitteln in eine Originalpackung wird damit deutlich erschwert bis unmöglich gemacht. Für die Anbringung des Manipulationsschutzes gibt es in Abhängigkeit von der Beschaffenheit der äußeren Verpackung verschiedene Möglichkeiten;<sup>6</sup> sie kann bei einer Faltschachtel zum Beispiel aus einem an der Öffnung aufgeklebten Siegel bestehen, das beim Öffnen zerstört wird.

### SERIALISIERUNG DER ARZNEITTELPACKUNG

Eine weitere wichtige Maßnahme ist die Serialisierung der Arzneimittel auf der äußeren Verpackung durch Aufbringung eines für diese Schachtel individuellen Erkennungsmerkmals (unique identifier). Damit ist jede einzelne Packung eines Arzneimittels, die diesen „unique identifier“ trägt, einzigartig und damit individuell erkenn- und nachverfolgbar. Dieses individuelle Erkennungsmerkmal wird in einem maschinenlesbaren 2D-Barcode und in Klarschrift aufgebracht und enthält Produktcode, Seriennummer, Chargennummer, Verfallsdatum und Kostenerstattungsnummer. In Deutschland werden Produktcode und nationale Erstattungsnummer durch die Pharmazentralnummer (PZN) abgedeckt. Die Serialisierung wird vom Hersteller des Arzneimittels aufgedruckt und ermöglicht es der Apotheke, die ab 09.02.2019 vorgeschriebene Identitätsprüfung jeder Packung durchzuführen; die Großhändler sind ab diesem Zeitpunkt ebenfalls zur Überprüfung verpflichtet, sofern sie nicht direkt vom Hersteller ihr Arzneimittel bezogen haben. Ein Präparat, dessen Überprüfung negativ ausfällt, darf vom Apotheker oder Großhändler nicht abgegeben werden. Grundsätzlich werden die Verpackungen aller verschreibungspflichtigen Arzneimittel dieses individuelle Erkennungsmerkmal tragen müssen, während alle verschreibungsfreien Arzneimittel mit wenigen Ausnahmen von der Serialisierung ausgenommen sind. Hiervon sind aktuell nur bestimmte omeprazolhaltige Arzneimittel betroffen.

Darüber hinaus gibt es auch Ausnahmen für verschreibungspflichtige Arzneimittel, sofern diese gemäß Artikel 45 der delegierten Verordnung (EU) 2016/161 der Kommission im Anhang I dieser Verordnung aufgeführt sind. Weiter besteht die Möglichkeit, in die sogenannte „White List“ der Europäischen Kommission aufgenommen zu werden, wenn das Arzneimittel unter anderem ein geringes Fälschungspotenzial aufweist. Anträge zur Aufnahme auf die „White List“ sind an die zuständige Zulassungsbehörde zu

stellen und werden von dort über das Bundesministerium für Gesundheit an die Europäische Kommission weitergeleitet, die auch abschließend über die Aufnahme entscheidet.

### **AKTUELLER SACHSTAND ZUR SERIALISIERUNG DER ARZNEIMITTEL**

Die Regelungen zu den Sicherheitsmerkmalen wurden 2011 mit der Richtlinie 2011/62/EU festgeschrieben. Am 02.10.2015 wurde von der Europäischen Kommission ergänzend hierzu die delegierte Verordnung (EU) 2016/161<sup>7</sup> verabschiedet, welche die Umsetzung der Serialisierung konkret beschreibt. Mit Verabschiedung dieser Verordnung wurde der Startschuss zur Umsetzung der Serialisierung gegeben, die am 09.02.2019 EU-weit zu erfolgen hat. Eine um drei Jahre längere Umsetzungsfrist haben lediglich Belgien, Griechenland und Italien erhalten, da dort schon nationale Serialisierungssysteme existieren. Auch können Arzneimittel, die vor dem 09.02.2019 freigegeben wurden, noch bis zum Ende ihrer Haltbarkeit ohne Serialisierung auf den Markt gebracht werden. Zusätzlich zur delegierten Verordnung hat die Europäische Kommission ein Fragen-und-Antworten-Dokument veröffentlicht, das regelmäßig ergänzt wird. In den Mitgliedstaaten arbeiten die beteiligten Akteure zurzeit mit Hochdruck daran, das ehrgeizige Ziel der Umsetzung der Serialisierung pünktlich bis Februar 2019 zu erreichen. In Deutschland hatte sich dafür schon im Jahr 2011 ein privates Konsortium aus den Verbänden der pharmazeutischen Industrie, der Apothekerschaft und dem Großhändlerverband gebildet, der securPharm e. V.<sup>8</sup> Der securPharm e. V. koordiniert den Aufbau des nationalen Datenspeichers zum Upload der Serialisierungsnummern der pharmazeutischen Unternehmer. Dieser steht kurz vor der Fertigstellung. Parallel dazu wird ein weiterer Datenspeicher, der sogenannte Apothekenserver, durch die Netzgesellschaft Deutscher Apotheker mbH (NGDA) als Teil des securPharm-Systems, konzipiert. Beide Systeme sind aus Datenschutzgründen räumlich voneinander getrennt. Am Ende müssen alle pharmazeutischen Unternehmer verschreibungspflichtiger Arzneimittel, alle deutschen Großhändler und alle Apotheken, inkl. der Krankenhaus- und krankenhausesorgenden Apotheken an diese Systeme angeschlossen sein. Das System ist als sogenanntes „end-to-end“-System vorgesehen, d. h., der Hersteller bucht seine Arzneimittel ein und die Apotheke bucht die abzugebende Ware aus.

Für den Warenverkehr innerhalb des europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) hat die Europäische Kommission mittels der hierfür gegründeten Europäischen Arzneimittel-Verifikationsorganisation (EMVO, European Medicines Verification Organisation) einen Datenspeicher eingerichtet, der die nationalen Systeme miteinander verbindet.

Zum Monitoring der Fortschritte bei der Umsetzung in den Mitgliedstaaten und zur Klärung weiterer offener Fragen werden regelmäßige Treffen von der Europäischen Kommission ausgerichtet, an denen für Deutschland das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) teilnimmt. In Deutschland finden zudem u. a. monatliche Telefonkonferenzen mit allen Beteiligten aus Industrie, Apothekerschaft und Behörden statt, in denen die Fortschritte und die noch offenen Detailfragen diskutiert werden.

### **AUSWIRKUNGEN DER SERIALISIERUNG AUF BISHER ANGEWENDETE FÄLSCHUNGSMUSTER**

Arzneimittelfälschungen können von ihrer Beschaffenheit her sehr unterschiedlich sein. Die Bandbreite reicht von einem komplett gefälschten Präparat, dessen Wirkstoff, pharmazeutische Formulierung und Primär- und Sekundärverpackung gefälscht ist, bis zu Originalpräparaten für Nicht-EU-Staaten, die illegal für den europäischen Markt umverpackt werden, oder Originalpräparaten, die gestohlen wurden und wieder in die legale Vertriebskette eingeschleust werden. Diese Vielfalt von möglichen illegalen Sachverhalten spiegelt sich auch in der Fälschungsdefinition des § 4 (40) des Arzneimittelgesetzes (AMG) wider.<sup>9</sup> Dort heißt es: „Ein gefälschtes Arzneimittel ist ein Arzneimittel mit falschen Angaben

über die Identität, die Herkunft oder den in Aufzeichnungen und Dokumenten beschriebenen Vertriebsweg.“ Bei allen Fälschungsvarianten wird es für den Fälscher nun deutlich schwieriger bzw. nahezu unmöglich, seine Ware in die legale Vertriebskette einzubringen, da Apotheken, aber auch Großhändler, die nicht direkt vom Hersteller beziehen, verpflichtet sind, die Präparate zu verifizieren. Anders stellt sich die Situation bei gestohlenen Arzneimitteln dar. Hier handelt es sich um Originalware, die Serialisierungs-codes trägt. Im Rahmen des „Herceptin-Falls“ von 2014, bei dem gestohlene Arzneimittel aus Italien illegal in die legale Vertriebskette eingeschleust und über den Parallelhandel in mehreren EU-Ländern vermarktet wurden, zeigte sich, dass es extrem schwierig und aufwendig ist, lange intransparente Lieferketten, die ihren Weg quer durch die EU nehmen, zurückzuverfolgen.<sup>10</sup> Mit der Aufbringung der Serialisierungs-codes sollte es zukünftig möglich sein, nach Bekanntwerden eines Arzneimitteldiebstahls die Codes gestohlener Arzneimittel im System zu deaktivieren, sodass bei der Verifizierung die Packungen als Fälschung entlarvt werden und nicht an den Patienten abgegeben werden können.

Es bleibt abzuwarten, wie sich das Thema Fälschungen bei Arzneimitteln zukünftig nach der Umsetzung der Fälschungsschutzrichtlinie entwickeln wird. Es ist jedenfalls davon auszugehen, dass das Einbringen von Arzneimittelfälschungen in die legale Vertriebskette durch die oben beschriebenen Maßnahmen deutlich erschwert sein wird. Kriminelle Akteure haben zukünftig ein deutlich erhöhtes Risiko hinsichtlich der Aufdeckung ihrer illegalen Geschäfte und werden zwangsläufig einen viel höheren Aufwand betreiben müssen, um ihre Geschäftsmodelle aufrechtzuerhalten. Die Serialisierung wird den Strafverfolgungsbehörden Polizei, Zoll und Staatsanwaltschaft zudem eine bessere Rückverfolgbarkeit der gefälschten Arzneimittel ermöglichen. Bis es allerdings soweit ist, dass die Serialisierung in allen EU-Mitgliedstaaten (inkl. Belgien, Italien und Griechenland) für verschreibungspflichtige Arzneimittel in der EU umgesetzt sein wird und alle im Verkehr befindlichen Arzneimittel den Serialisierungscode tragen, wird jedoch noch einige Zeit vergehen. Die Serialisierung in Kombination mit den weiteren Maßnahmen der Fälschungsschutzrichtlinie wird nach ihrer EU-weiten Umsetzung voraussichtlich einen großen Fortschritt für sicherere Arzneimittel in der legalen Vertriebskette für die Patienten bedeuten.

#### REFERENZEN

1. Wittstock M et al.: Aktuelle Fälschungsfälle bei Arzneimitteln in der Zuständigkeit des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) – Fallbeispiele und Ausmaß. Bundesgesundheitsbl. 2017;60:1196-1202
2. Arzneimittelkriminalität: Ein Wachstumsmarkt, Bericht des Bundeskriminalamts (BKA), Kriminalistisches Institut, Forschungs- und Beratungsstelle Organisierte Kriminalität, Wirtschaftskriminalität und Kriminalprävention (IZ 34) vom 17. Oktober 2016
3. 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
4. Leitlinien vom 19. März 2015 zu den Grundsätzen der guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe von Humanarzneimitteln (2015/C95/01) in Kraft 21. Sept. 2015
5. DIMDI: Versandhandels-Register; [www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/versandhandel](http://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/versandhandel)
6. CEN Norm 16679:2014 „Verpackung – Merkmale zur Überprüfung von Manipulationen an Arzneimittelpackungen“ (DIN EN 16679:2015-03)
7. Delegierte Verordnung (EU) 2016/161 der Kommission vom 2. Oktober 2015 – L 32/1 zur Ergänzung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates durch die Festlegung genauer Bestimmungen über die Sicherheitsmerkmale auf der Verpackung von Humanarzneimitteln
8. Bergen M et al.: securPharm e.V. – der Schutzschild gegen gefälschte Arzneimittel, Bundesgesundheitsbl. 2017;60:1255-1260
9. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist
10. Streit R: Der Herceptin-Fall – Ein Fälschungsfall von Arzneimitteln größeren Ausmaßes. Bundesgesundheitsbl. 2017;60:1203-1207