

Schutz vor Arzneimittel- fälschungen

Regelungen zur Arzneimittelsicherheit
Technische Umsetzung · Ausblick

Herausgegeben von
Frank Stienecker
Martin W. Wesch



EDITIO CANTOR VERLAG

Schutz vor Arzneimittelfälschungen

Regelungen zur Arzneimittelsicherheit
Technische Umsetzung · Ausblick

Frank Stieneker, Martin W. Wesch (Hrsg.)

Unter Mitarbeit von M. Abdel-Tawab, E. Anhalt, J. Focke, D. Kobsdaj,
M. Kretzer, N. Lampka, A. Leko, A. Maack, F. Redeker, B. Rist, R. Schulze,
F. Stieneker, E. Sultanow, W. Weigelt, M. W. Wesch, M. Zich

Inhalt

Vorwort	8
Teil 1 – Einleitung	
1 Entwicklung und Situation heute	
<i>F. Stienecker, M. W. Wesch</i>	10
2 Merck Anti-Counterfeiting Operational Network (MACON)	
<i>A. Maack, A. Leko</i>	12
2.1 Fälschungen betreffen schon lange nicht mehr nur Lifestyle-Produkte	14
2.2 Globales Netzwerk von Merck	14
2.3 Funktion des Product Crime Officer (PCO)	16
2.4 Pharmaceutical Security Institute – ein Baustein von vielen	17
Teil 2 – Rechtlicher Rahmen	
3 Nationale und internationale Schutzbestimmungen und Initiativen	
<i>M. W. Wesch</i>	20
3.1 Rechtlicher Rahmen	20
3.2 Strafbarkeit	23
3.3 Haftung	28
3.4 Gute Vertriebspraxis (GDP)	31
3.5 Initiativen für Maßnahmen	32
3.6 Richtlinie 2011/62/EU	41
4 Technische Spezifikationen der Sicherheitsmerkmale auf Pharmaverpackungen	
<i>R. Schulze, M. W. Wesch</i>	44
4.1 Begründung und Eingangserwägungen	44
4.2 Anwendungsbereich	47
4.3 Technische Spezifikationen des individuellen Erkennungsmerkmals	48
4.4 Überprüfung der Sicherheitsmerkmale	49
4.5 Datenspeicher- und -abrufsystem	50
4.6 Prüfpflichten der nationalen zuständigen Behörden	52
4.7 Inkrafttreten	52
5 Gute Vertriebspraxis gegen Arzneimittelfälschungen	
<i>M. W. Wesch</i>	53
5.1 Arzneimittelfälschungen	53

5.2	Anwendbarkeit der GDP-LL	54
5.3	Instrumente zur Abwehr von Arzneimittelfälschungen	54
6 Verbot des Rx-Versandhandels			
<i>M. W. Wesch</i>		64
6.1	Fakten	64
6.2	Europarechtlich zulässiges Verbot zum Schutz der öffentlichen Gesundheit	66
Teil 3 – Verpackungen			
7 Fälschungsschutz-Technologien für Arzneimittel			
<i>N. Lampka</i>		68
7.1	Fälschungsschutz durch offene, verborgene oder digitale Sicherheitsmerkmale	69
7.2	Serielle Kennzeichnung zur Produktidentifikation	72
7.3	Schutz vor Manipulation	74
7.4	Fazit	76
8 Codierung von Arzneimittelverpackungen zum Schutz vor Fälschungen			
<i>W. Weigelt, E. Anhalt</i>		77
8.1	Regulatorische Vorgaben in Kurzform	77
8.2	SecurPharm-System zur Echtheitsprüfung (Verifizierung)	79
8.3	Codierung und Serialisierung in der Praxis	80
8.4	Systemintegration und Projektierung	98
8.5	Drucksysteme	99
8.6	Lesesysteme	102
8.7	Kommunikation von Lesegeräten und Drucksystemen	103
8.8	Grundlagen zur Codierung und deren Datenstrukturen	105
8.9	Beispiele	120
8.10	Data Matrix Code als Datenträger zur Serialisierung pharmazeutischer Produkte	127
8.11	Druckqualität	139
8.12	Messtechnik	160
9 Fälschungsschutz in der Pharmabranche – Lösungen aus der Verpackungsbranche			
<i>B. Rist</i>		173
9.1	Tamper-Evidence-Faltschachteln	173
9.2	Serialisierungen	175
9.3	Fazit und Empfehlungen	179
10 Maßnahmen gegen Arzneimittelfälschungen entlang der Wertschöpfungskette			
<i>F. Redeker</i>		180
10.1	Praktische Überlegungen zur Implementierung der Produktserialisierung und zur Auswahl von Sicherheitsmerkmalen	180

10.2 Fälschungsrisiken in der Herstellungs- und Vertriebskette	181
10.3 Organisatorische Maßnahmen zur technischen Umsetzung	185
10.4 Verantwortlichkeiten bei der Bekämpfung von Fälschungen	189
11 Absicherung von Daten		
<i>D. Kobsdaj, M. Zich</i>	192
11.1 Das profitable Geschäft mit gefälschten Arzneimitteln	192
11.2 Risiko durch Datenmissbrauch	193
11.3 Technischer Lösungsansatz	194
12 Serialisierung, Track & Trace pharmazeutischer Produkte: Lösungsszenarien für IT und Produktion		
<i>J. Focke</i>	202
12.1 Serialisierung, Track & Trace zur Fälschungsbekämpfung	202
12.2 Realisierung beim Hersteller und in der Supply Chain	205
12.3 Herausforderungen in Projekten	210
13 Awareness im Pharma-Umfeld		
<i>E. Sultanow, M. Kretzer</i>	212
13.1 Einführung	212
13.2 Derivation von Awareness-Anforderungen	213
13.3 Entwicklung eines auf RFID basierenden Modells	215
13.4 Fazit	220
Teil 4 – Wirkstoffprüfung		
14 Massenspektrometrische Verfahren zum Schutz vor Arzneimittelfälschungen		
<i>M. Abdel-Tawab</i>	222
14.1 Einleitung	222
14.2 Massenspektrometrische Verfahren zum Screening auf nicht deklarierte Inhaltsstoffe	223
14.3 Fazit	239
Glossar	245
Die Herausgeber	250
Die Autoren	251
Sachverzeichnis	253

Vorwort

„*It takes a thief to catch a thief*“, wissen erfahrene Ermittler. An Arzneimittelfälscher heranzukommen, ist noch schwerer. Diese Kriminellen operieren international und mitunter aus Ländern, wo sie sich dem Zugriff europäischer Ermittler entziehen. Das Fälschen von Arzneimitteln ist für Kriminelle lukrativ: Nach Angaben der Bundesvereinigung Deutscher Apotheker-verbände e. V. (ABDA) ist gefälschtes Viagra teurer als Kokain. Auf dem Schwarzmarkt kostet ein Kilogramm an Plagiaten des Lifestyle-Arzneimittels Viagra durchschnittlich 90 000 Euro. Ein Kilogramm Kokain kostet geschätzte 65 000 Euro, Heroin 50 000 Euro, Marihuana 8 000 Euro und Ecstasy 1 300 Euro. Wer Arzneimittel fälscht, kann zwar mit einer Freiheitsstrafe von bis zu zehn Jahren bestraft werden (nach § 95 Abs. 3 Nr. 2 AMG), die Profitgier schreckt viele jedoch nicht davon ab.

Europa will nun den Arzneimittelmarkt vor dem Eindringen von Fälschungen schützen. Dafür hat die Europäische Kommission zahlreiche Maßnahmen beschlossen, besonders sog. Safety Features (Sicherheitsmerkmale), die ab 09.02.2019 auf jeder Pharma-Verpackung anzubringen sind. Das sind individuelle Produktcodes bzw. Serialisierungen und Versiegelungen, welche die Verpackungen sicherer machen sollen. Das ganze Maßnahmenbündel wird in diesem Buch vorgestellt, die technischen Ansätze und Lösungen, die Rechtslage bis hin zu Haftungsfragen. Hierzu wurden neue Beiträge namhafter Autoren ebenso wie bereits im Editio Cantor Verlag anderenorts erschienene Veröffentlichungen zusammengestellt, um einen umfassenden Überblick über die Thematik zu ermöglichen.

Allen Autoren danken wir für ihre sorgfältigen Ausarbeitungen. Unser Dank gilt weiter dem Editio Cantor Verlag und dort vor allem Frau Horbatsch und Frau Trapp, die mit großem Fleiß und Engagement das Projekt vorangetrieben haben. Ein Buch wie dieses ist eine Gemeinschaftsleistung, bei der alle an einem Strang ziehen müssen. Dafür, dass das jeweils rechtzeitig und nicht unkoordiniert geschieht, setzen sich die Damen des Verlages geschmeidig, aber nachdrücklich ein.

Der *Schutz vor Arzneimittelfälschungen* geht jeden etwas an, der mit dem Inverkehrbringen und dem Vertrieb von Arzneimitteln befasst ist, Hersteller und Auftragnehmer, welche die Arzneimittel konfektionieren, etikettieren und verpacken, Sachkundige Personen gem. § 14 AMG, die für die Anbringung der Safety Features verantwortlich sind, der Außendienst, alle die mit Information und Beratung über Arzneimittel als solche pharmazeutisch tätig sind, der Großhandel bis hin zur Apotheke und die Berater der pharmazeutischen Industrie. Wer damit Geschäfte machen will, muss wissen, ob und wie Arzneimittel zur Fälschungssicherheit herzustellen und zu prüfen sind.

Hofheim und Stuttgart im August 2018

Frank Stieneker und Martin W. Wesch

1

Entwicklung und Situation heute

Frank Stieneker, Martin W. Wesch

Arzneimittelfälschungen sind ein weltweites Problem. Zum Anteil von Fälschungen im Markt gibt es lediglich Schätzungen. Die Ermittlungsbehörden gehen von einer hohen Dunkelziffer aus.¹ Bereits 1998 rechnete die International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA) mit ca. 7 % gefälschten Arzneimitteln auf dem Weltmarkt.² Das entsprach bereits damals einem Fälschungsvolumen von mehr als 20 Mrd. US-Dollar.³ 2005 lag die Schätzung bereits bei 35 Mrd. US-Dollar.⁴ Die Bedrohung durch gefälschte Arzneimittel ist in den verschiedenen Regionen der Erde unterschiedlich. In den USA, Australien, Kanada, Japan und der EU liegt der Anteil der Fälschungen am Arzneimittelmarkt unter 1 %. In den Entwicklungsländern in Afrika, Asien und Lateinamerika beträgt deren Umfang 10–30 %, in Nigeria sogar bis zu 60 %; in einigen der ehemaligen Sowjetrepubliken beträgt der Anteil über 20 %.⁵ Bis 2010 rechnete das amerikanische Center for Medicines in the Public Interest mit einem Anstieg des Fälschungsvolumens auf rund 75 Mrd. US-Dollar; dies entspräche einer Steigerung um mehr als 90 % seit 2005.⁶

In der Europäischen Union nahm die Zahl der registrierten Fälle von Arzneimittelfälschungen seit 1999 auf insgesamt 1 550 Fälle bis 2004 zu.⁷ 2006 wurden an den EU-Außengrenzen 2 711 410 medizinische Produkte beschlagnahmt.⁸ Das entsprach einer Zunahme um 384 % gegenüber dem Vorjahr.⁹ 2011 waren es bereits 2 494 Fälle mit 27 460 538 Produkten im Wert von 27 638 540,00 Euro.¹⁰ Gefälschte Arzneimittel bildeten mit 24 % die Spitze aller an den

1 Sürmann H. Arzneimittelkriminalität – ein Wachstumsmarkt?, Köln: Luchterhand 2007, S. 41.

2 Stieneker F, Beck M, Gronwald K, Schnädelbach D, Throm S, Wesch MW. Arzneimittelfälschungen, Pharm. Ind. 2001;63(4): 321–326; Sürmann H. Arzneimittelkriminalität – ein Wachstumsmarkt?, Köln: Luchterhand 2007, S. 42.

3 Stieneker F, Beck M, Gronwald K, Schnädelbach D, Throm S, Wesch MW. Arzneimittelfälschungen, Pharm. Ind. 2001;63(4):321–326 m. w. N.

4 LKA Baden-Württemberg, Tischvorlage vom 30.10.2006, Workshop 13 – Arzneimittelfälschungen, S. 12; Spiegel 2005; 27:79.

5 WHO, Fact Sheet No. 275, revised 14.11.2006, Counterfeit Medicines, www.who.int

6 WHO, a. a. o.

7 Council of Europe Publishing, Survey Report: Counterfeit Medicines, 2006.

8 Europäische Kommission. Public Consultation in Preparation of a legal Proposal to combat Counterfeit Medicines for human use vom 11. März 2008, S. 2. <http://ec.europa.eu>

9 Europäische Kommission. Public Consultation in Preparation of a legal Proposal to combat Counterfeit Medicines for human use vom 11. März 2008, S. 2. <http://ec.europa.eu>

10 Europäische Kommission. Report on EU customs enforcement of intellectual property rights – Results at the EU border - 2011, veröffentlicht 2012, S. 24. http://ec.europa.eu/taxation_customs/resources/documents/customs/customs_controls/counterfeit_piracy/statistics/2012_ipr_statistics_en.pdf; weitere Daten bei ABDA, Faktenblatt Arzneimittelfälschungen, Stand: September 2012. www.abda.de/fileadmin/assets/Faktenblaetter/Faktenblatt_Arzneimittelfaelschungen_Sept._2012_final.pdf; vfa- Positionspapier vom 8. August 2012. www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-azneimittelfaelschungen.html

EU-Außengrenzen beschlagnahmten Produkte, gefolgt von Verpackungsmaterialien, Zigaretten und Kleidung.¹¹ China war wie in den Jahren zuvor das Hauptursprungsland, aus dem 68,20 % der gefälschten Arzneimittel in die EU versandt wurden, weit vor Indien mit 28,22 % und Hongkong mit 1,5 %.¹² Allein in Deutschland erhöhte sich die Zahl der Straftaten nach dem AMG (dazu gehören z. B. Dopingverstöße, Arzneimittelfälschungen oder Straftaten im Zusammenhang mit Tierarzneimitteln) von 1 113 Fällen im Jahr 1988 bis auf 4 708 Fälle in 2005.¹³ Seit 2002 ist eine konstante Zunahme zu verzeichnen, um 23,4 % in einem Jahr.¹⁴ Die Anzahl der Ermittlungsverfahren, die bundesweit durch die Zollfahndung geführt werden, stieg 2009 sogar um 58 % im Vergleich zum Vorjahr.¹⁵ 2015 führte dies zu 1 280 Strafverfahren, die von allen deutschen Zollfahndungsämtern in diesem Deliktsbereich neu eingeleitet wurden.¹⁶ 2017 wurden vom deutschen Zoll 284 754 Arzneimittel im Wert von 4 315 713 Euro an den Grenzen beschlagnahmt.¹⁷ Die aktuelle Marktdurchdringung mit Arzneimittelfälschungen in Deutschland und in Westeuropa ist dennoch relativ gering. Der Anteil der illegal im Handel befindlichen Arzneimittelfälschungen liegt nach Expertenschätzungen in Deutschland bei unter 1 %.¹⁸ Bei den Fälschungen handelt es sich primär um Totalfälschungen. Daneben treten Umverpackungen auf, Fälschungen von Verpackungen u. a. im Hinblick auf das Verfalldatum, Fälschungen mit ähnlich lautendem Medikamentennamen, sog. Klone, Fälschungen von Blistern und Beipackzetteln.¹⁹

Seit der Öffnung des Versandhandels für Arzneimittel über das Internet zum 1. Januar 2004 hat der illegale Handel mit Arzneimitteln deutlich zugenommen.²⁰ Ein Schwerpunkt liegt hier bei Dopingmitteln, wie z. B. anabolen Steroiden, sowie bei den Lifestyle-Präparaten.²¹ 57 % der georteten Spammails bewerben den Verkauf von Arzneimitteln, 44 % der über das Internet verkauften Viagra-Pillen sind gefälscht; eine Untersuchung von 24 Webseiten, die Arzneimittel bewerben, ergab 14 zu beanstandende Seiten.²² Über die Gefährlichkeit der Internetnutzung sollen die Verbraucher aufgeklärt werden. Jeder, der auf diesem Weg Arzneimittel bezieht, muss wissen, dass er Fälschungsgefahren in Kauf nimmt.²³

Der letzte Zugriff auf alle Links erfolgte am 09. 03. 2018.

11 Europäische Kommission, a. a. O., S. 3, 13.

12 Europäische Kommission, a. a. O., S. 27.

13 Sürmann, a. a. O., Abb. 1, S. 18.

14 Sürmann, a. a. O., S. 19.

15 Zoll, Pressemitteilung vom 14. Oktober 2010. www.zoll.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/Sonstiges/2010/x56_pm_internethandel_arzneimittel.html

16 Der Zoll gegen Arzneimittelkriminalität – Zum Schutz des Verbrauchers vor Risiken und Nebenwirkungen, Stand: April 2016.

17 Der Zoll, Jahresstatistik 2017, S. 12.

18 Sürmann, a. a. O., S. 43.

19 Sürmann, a. a. O., S. 32; Schweim H. Arzneimittelfälschungen global und in Deutschland. DAZ 2005; 145(32):40-47 (4390-4397).

20 Sürmann, a. a. O., S. 111; Schweim, a. a. O., S. 40 (4390).

21 Sürmann, a. a. O., S. 111.

22 Wesch M, Zimmer T. Konzertierte Maßnahmen gegen Arzneimittelfälschungen in Europa, Pharm. Ind. 2005;67 (11):1282-1283; Schweim H. Arzneimittelfälschungen global und in Deutschland, DAZ 2005;145(32):40-47 (4390-4397). Schweim H. Aufklären, Zukleben, Verfolgen (Interview zu Arzneimittelfälschungen). Pharma + Food 2007(3):24; Scheuermann A. Das Schweigen der Kenner. Pharma + Food 2007(3):21-28.

23 Ziercke J, Präsident des Bundeskriminalamts: „Das Internet stellt eine expandierende Kommunikationsplattform dar, die auch von Kriminellen genutzt wird, um illegale und potentiell gesundheitsgefährdende Arzneimittel anzubieten“, zitiert nach Zoll, Pressemitteilung vom 14. Oktober 2010. www.zoll.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/Sonstiges/2010/x56_pm_internethandel_arzneimittel.html

3 Nationale und internationale Schutzbestimmungen und Initiativen

Martin W. Wesch

3.1 Rechtlicher Rahmen

3.1.1 Definition gefälschter Arzneimittel und Wirkstoffe

Die WHO definiert ein gefälschtes Arzneimittel als ein vorsätzlich und in betrügerischer Absicht hinsichtlich Identität und/oder Herkunft falsch gekennzeichnetes Arzneimittel.¹ Darunter fallen Arzneimittel mit den richtigen oder falschen Wirkstoffen oder völlig ohne Wirkstoffe, mit zu geringer Wirkstoffmenge oder gefälschter Verpackung.² Nach der WHO können gefälschte Arzneimittel, die „5 D“ verursachen: Death, Disease, Disability, Discomfort and Dissatisfaction.³

Nach dem Arzneimittelgesetz (AMG)⁴ galten zunächst Arzneimittel als gefälscht, die hinsichtlich ihrer Identität oder Herkunft falsch gekennzeichnet waren (§ 8 Abs. 1 Nr. 1a AMG, alte Fassung, inzwischen weggefallen). Diese Definition galt seit Inkrafttreten der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes vom 6. August 2004.⁵ Die Notwendigkeit dieser Regelung ergab sich aufgrund von Anhörungen der Verkehrsbevölkerung und der zuständigen Behörden, wie Zoll, Arzneimittelüberwachungs- und Polizeibehörden. Zugleich wurde die Arzneimittelfälschung durch Einfügung der Nr. 3a in § 95 Abs. 1 AMG unter Strafe gestellt. In der 16. AMG-Novelle⁶ wurden gefälschte Arzneimittel neu definiert. Nach § 4 Abs. 40 AMG sind das Arzneimittel mit falschen Angaben über

1. die Identität, einschließlich seiner Verpackung, seiner Kennzeichnung, seines Namens oder seiner Zusammensetzung in Bezug auf jeden seiner Bestandteile, einschließlich der Hilfsstoffe und des Gehalts dieser Bestandteile,
2. die Herkunft, einschließlich des Herstellers, des Herstellungslandes, des Herkunftslandes und des Inhabers für die Genehmigung für das Inverkehrbringen oder des Inhabers der Zulassung oder
3. den in den Aufzeichnungen und Dokumenten beschriebenen Vertriebsweg.

1 WHO, Fact Sheet No. 275, revised 14. 11. 2006, Counterfeit Medicines, www.who.int

2 WHO, a. a. O.; Kloesel/Cyran, Bl. 27c (96. Erg.-Lief. 2005), A 1.0 zu § 8 Abs. 1 Nr. 1a.

3 Wesch M, Zimmer T. Konzentrierte Maßnahmen gegen Arzneimittelfälschungen in Europa. Pharm. Ind 2005;67 (11):1282–1283 (1283 unter Ziff. 3 lit. c).

4 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, neu gefasst am 15. Dezember 2005, BGBl. I, 3395, zuletzt geändert durch Art. 1 des Gesetzes v. 8. Juli 2017, BGBl. I, 2757.

5 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004, BGBl. I, 2031, Art. 8 Abs. 1, BGBl. I, 2053.

6 Bezeichnung des Gesetzgebers: Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 19. Oktober 2012, BGBl. I, 2192.

Diese Begriffsbestimmung erstreckt sich nicht auf unbeabsichtigte Qualitätsmängel und lässt Verstöße gegen die Rechte des geistigen Eigentums unberührt.⁷

Ein gefälschter Wirkstoff ist ein Wirkstoff, dessen Kennzeichnung auf dem Behältnis nicht den tatsächlichen Inhalt angibt oder dessen Begleitdokumentation nicht alle beteiligten Hersteller oder nicht den tatsächlichen Vertriebsweg widerspiegelt (§ 4 Abs. 41 AMG).

3.1.2 Arzneimittelrechtliche Gefahrenabwehr

3.1.2.1 Schwachstellenanalyse

Eine Schwachstellenanalyse ist als wesentliches Element des Qualitätsmanagementsystems anzusehen. Sowohl pharmazeutische Unternehmer als auch Arzneimittelgroßhändler sind verpflichtet, ein funktionierendes Qualitätsmanagementsystem zu betreiben (§ 3 AMWHV). Dadurch lassen sich Einbruchstellen für Fälscher erkennen. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass es Fälschungsmöglichkeiten im Einflussbereich des Herstellers und außerhalb seines Einflussbereichs gibt. Schwachstellen im Einflussbereich des Herstellers können z. B. sein:⁸

- Verpackungsabfall
- zurückgerufene Arzneimittel oder solche, die als nicht mehr verwendbar übrig bleiben
- normale Retouren
- überzählige klinische Prüfmuster
- Maschinenversuche

Außerhalb des Einflussbereichs des Herstellers können weitere Maßnahmen ergriffen werden, um Schwachstellen zu beseitigen oder Einbruchsmöglichkeiten zu erschweren. Art und Umfang der Maßnahmen hängen davon ab,

- wie hoch der Gefährdungsgrad durch Fälschungen sein kann (Antibiotika, psychotrope Arzneimittel, Sera),
- welche Erfahrungen über Fälschungen mit dem konkreten Arzneimittel vorliegen und
- was technisch machbar und wirtschaftlich den Marktteilnehmern zumutbar ist.⁹

3.1.2.2 Erkennungszeichen

Die Mitgliedstaaten der EU können Vorschriften zur Identifizierung und Echtheit der Arzneimittel (Etikettierungsmodalitäten) erlassen.¹⁰ Die Ermächtigung ergibt sich aus Art. 57 des Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel.¹¹ In der Bundesrepublik besteht in § 12 Abs. 1 Nr. 3 AMG eine Ermächtigung, eine Rechtsverordnung im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und mit Zustimmung des Bundesrates zur Einführung von Erkennungszeichen zu erlassen.

7 Art. 1 Nr. 33 der Richtlinie 2001/83/EG in der Fassung der Richtlinie 2011/62/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 08. Juni 2011, Art. 1 Nr. 1 lit. c).

8 Throm S. Empfehlungen des VFA zum Schutz vor Arzneimittelfälschungen im Einflussbereich des pharmazeutischen Unternehmens bei der Herstellung und Verpackung, Pharm. Ind. 2001;63(4):327–328.

9 Kloesel/Cyran, AMG, Bl. 27f. A 1.0 § 8 AMG Anm. 14.

10 Siehe Ziff. 2.6.

11 Kloesel/Cyran, AMG, EU 200.

7

Fälschungsschutz-Technologien für Arzneimittel

Ein Überblick

Nadine Lampka

Mit der 2011 verabschiedeten EU-Richtlinie zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen (Richtlinie 2011/62/EU) wurden die Weichen für eine neue Kennzeichnungspflicht in der Pharmabranche gestellt.

Jedes verschreibungspflichtige Arzneimittel muss ab dem 09.02.2019 mit einem individuellen Erkennungsmerkmal in Form eines 2-D-Codes (Data-Matrix) sowie einer Vorrichtung gegen Manipulationen der Verpackung versehen werden. Gleiches gilt für Fertigarzneimittel, die von einem anderen Hersteller umverpackt werden. Die Integration eines 2-D-Data-Matrix-Codes dient der Identifikation und Erhöhung der Transparenz entlang der Lieferkette. Damit aus einem leicht kopierbaren Serialisierungscode ein Echtheitsmerkmal zur Authentifizierung werden kann, sind weiterführende Maßnahmen zum Fälschungsschutz notwendig. Nur durch die Kombination von Manipulationsschutz und Identifizierungscode mit fälschungssicheren Echtheitsmerkmalen kann ein Verpackungskonzept ganzheitlich zum Schutz eines Produkts vor Betrug, Missbrauch und Fälschung beitragen. Idealerweise sollten Originalitätsmerkmale so ausgewählt werden, dass sowohl Verbraucher als auch Spezialisten Teil des Authentifizierungsprozesses sind.

2017 beschlagnahmten Fahnder, durch die von Interpol organisierte Operation Pangea X, in 123 Ländern 25 Mio. illegale und gefälschte Arzneimittel im Wert von 51 Mio. US-Dollar – und dies ist nur die Spitze des Eisbergs. Die WHO geht davon aus, dass in Industrieländern bis zu 7 % und in Entwicklungsländern 30–70 % aller Medikamente Fälschungen sind. Da die Gewinnspannen deutlich höher sind als beim Handel mit Drogen, wie Heroin oder Kokain, sind zunehmend auch weltweit operierende Fälschersyndikate involviert. Betroffen sind alle Darreichungsformen, wie Tabletten, Infusionen, Spritzen, Salben sowie Lösungen und hierbei nicht nur Lifestyle-Präparate wie Viagra, sondern mittlerweile auch Arzneimittel jeglicher Art. Dies bedeutet eine große Gefahr für die Sicherheit der Patienten. Fälschungen sind insbesondere in Entwicklungsländern, etwa in Afrika und Asien, verbreitet, aber auch das verstärkte Aufkommen von Internetapothen beschleunigt die weltweite Distribution. Die legale Vertriebskette wird entweder umgangen oder deren Komplexität ausgenutzt, um Produkte einzuschleusen, die hinsichtlich ihrer Identität, Inhaltsstoffe oder Herkunft gefälscht sind. Betrüger greifen dabei zu unterschiedlichen Methoden. Fälscher stellen z. B. immer professioneller detailgetreue Kopien von Verpackungen her oder benutzen bereits entsorgte Verpackungen aus dem Müll. Sie befüllen diese Verpackungen mit wirkungslosem Inhalt oder korrekten sowie anderen Wirkstoffen, welche über- oder unterdosiert sind oder gar gesundheitsschädliche oder giftige Chemikalien enthalten.

Effektive Maßnahmen zum Fälschungsschutz sollten daher immer einen ganzheitlichen Ansatz in Bezug auf Produkt- und Patientensicherheit verfolgen. Erforderlich ist hierzu beim jeweiligen Pharmahersteller ein strategisches Sicherheitsmanagement auf Unternehmensebene.

7.1 Fälschungsschutz durch offene, verborgene oder digitale Sicherheitsmerkmale

Bei Sicherheitsmerkmalen zum Nachweis von Fälschungen unterscheidet man zwischen offenen, verborgenen und digitalen Merkmalen.

7.1.1 Offene Sicherheitsmerkmale

Offene Merkmale ermöglichen die schnelle Echtheitskontrolle durch den Händler, Apotheker und Endkunden ohne Einsatz von Hilfsmitteln (Tab. 7-1). Oftmals wird wenig Information zu offenen Merkmalen bereitgestellt, d. h., die Prüfung findet meist intuitiv durch Laien statt. Eine eindeutige Prüfung setzt aber eine genaue Kenntnis der Originalitätsmerkmale voraus. Hier können auch interaktive, digitale Technologien (Tab. 7-1) einen Beitrag leisten, um dem Endnutzer zur Verifizierung des Sicherheitsmerkmals entsprechende Informationen über dessen Eigenschaften zur Verfügung zu stellen.

Tab. 7-1. Offene, verborgene und digitale Fälschungsschutz-Technologien im Überblick.

	Offene Sicherheitsmerkmale	Verbogene Sicherheitsmerkmale	Digitale Sicherheitsmerkmale
Beispiele	<ul style="list-style-type: none"> • Kippeffektfarben • Guillochen 	<ul style="list-style-type: none"> • Lumineszenzen • Taggants 	<ul style="list-style-type: none"> • RFID • Kopierschutzmuster
Prüfmittel	menschliches Auge	einfache Lesegeräte bis hin zu Spezialdetektoren	Smartphones oder 2-D-Barcode-Lesegeräte
Zielgruppe	<ul style="list-style-type: none"> • Markeninhaber • Supply Chain • Endanwender 	<ul style="list-style-type: none"> • abhängig von der Technologie • generell: Markeninhaber • eingeschränkt: Supply Chain 	<ul style="list-style-type: none"> • abhängig von der Technologie • generell: <ul style="list-style-type: none"> - Markeninhaber - Supply Chain - Endanwender
Prüf-/Trainingsaufwand	gering	gering bis hoch	mittel
Prüfergebnis	Spielraum für Interpretation	eindeutig	eindeutig
Fälschungssicherheit	niedrig bis mittel	niedrig bis hoch	mittel bis hoch
Alleinstellung	mittel	hoch	hoch

11 Absicherung von Daten

Daniel Kobsdaj, Michael Zich

11.1 Das profitable Geschäft mit gefälschten Arzneimitteln

Ein Arzneimittel, das keinen Wirkstoff enthält, kann nicht helfen. Wenn es sich zudem um ein wichtiges lebenserhaltendes Arzneimittel handelt, können die Folgen für den Patienten fatal sein. Die WHO geht davon aus, dass weltweit 10 % aller Arzneimittel gefälscht sind. In den Industrieländern soll die Fälschungsquote deutlich unter 1 % liegen. Bei einem jährlichen Umsatz von ca. 39,8 Mrd. Euro verschreibungspflichtiger Arzneimittel [1] in Deutschland wäre das jedoch immer noch eine nicht akzeptable Größenordnung. Der jährliche Schaden, der den Herstellern von Originalprodukten durch Fälschungen entsteht, wird von unterschiedlichen Quellen auf 250–300 Mrd. US-Dollar geschätzt, den größten Anteil daran haben gefälschte Arzneimittel. Bei Arzneimitteln werden Größenordnungen zwischen 40 und 100 Mrd. US-Dollar weltweit diskutiert. Die Sicherung der legalen Arzneimittellieferkette ist ein zentrales Anliegen, welches die EU-Kommission in ihrer Richtlinie 2011/62/EU zum Ausdruck gebracht hat. Über die Richtlinie und deren Umsetzung in Deutschland durch securPharm wird an anderer Stelle in diesem Buch ausführlich berichtet (Kap. 8, S. 77).

Neben der legalen – gesetzlich beschriebenen und vorgesehenen – Lieferkette, die die Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln sicherstellen soll, gibt es auch die Möglichkeit, sich auf anderen, vermeintlich günstigeren Wegen mit Arzneimitteln zu versorgen.

Im Zeitalter des wachsenden Internethandels nehmen auch Angebot und Handel mit Arzneimitteln im Internet ständig zu. In Deutschland ist der Versandhandel mit Arzneimitteln ausschließlich zugelassenen Apotheken mit behördlicher Versandhandelserlaubnis vorbehalten. Die meisten Anbieter im Internet agieren jedoch illegal. Sie versuchen, ihre Kunden – Patienten – mit vermeintlich günstigen Angeboten, diskreter und rezeptfreier Lieferung auch von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zu ködern. Dieser illegale Arzneimittelhandel lässt sich nicht sichern. Jeder, der auf solchen Wegen Arzneimittel bestellt, nimmt billigend in Kauf, gefälschte oder nicht zugelassene Arzneimittel zu erhalten. Im illegalen Internethandel soll laut Schätzung der WHO jedes zweite Arzneimittel gefälscht sein. Von Sicherheit in diesen illegalen Handels- und Lieferwegen kann also nicht die Rede sein. Diese Vertriebswege lassen sich auch nicht sicherer machen, sondern – gerade weil es illegale Wege sind – kann man diese Vertriebswege und die dahinterliegenden kriminellen Strukturen nur bekämpfen.

Unter der Koordination von Interpol findet regelmäßig die internationale Aktionswoche Operation Pangea gegen den illegalen Handel mit Arzneimitteln statt, an der sich 2015 über 100 Staaten weltweit beteiligt haben. Interpol berichtet [2] über die Beschlagnahme von 20,7 Mio. gefälschter und illegaler Arzneimittel im illegalen Internethandel, die im Rahmen der Operation Pangea VIII im Juni 2015 stattgefunden hat. Einer Pressemitteilung des BKA vom 18. 06. 2015 ist zu entnehmen:

BKA-Präsident Holger Münch warnt: „Auch wenn der Kauf von Medikamenten im Internet komfortabel ist – prüfen Sie Angebot und Anbieter sorgfältig. Den Tätern ist Ihre Gesundheit völlig gleichgültig. Denn bei dem Geschäft mit gefälschten Arzneimitteln geht es nur darum, möglichst großen Profit zu machen. Nur durch den Kauf bei zugelassenen Online-Apotheken können Sie das Risiko einer Gesundheitsgefahr minimieren.“ [3]

Dagegen sind zugelassene Online-Apotheken Teil der sog. legalen Lieferkette in Deutschland. Vereinfacht beschrieben ist die legale Lieferkette der Handels- und Lieferweg vom pharmazeutischen Hersteller über den Großhandel zu den Apotheken, wo die Arzneimittel dann an den Patienten abgegeben werden.

Bislang tragen Arzneimittel noch keine Individualkennzeichnungen. Die Arzneimittel-Charakteristiken beziehen sich auf eine unterschiedlich große Zahl von Arzneimittelleinheiten (Packungen) einer bestimmten Charge.

Als eine Folge der o. g. EU-Richtlinie sollen ab Februar 2019 Arzneimittel in der legalen Lieferkette serialisiert werden. Das bedeutet, dass jede einzelne Arzneimittelpackung eine individuelle Kennzeichnung erhält. Dieser Code wird durch den pharmazeutischen Hersteller autorisiert, also bei der ersten Abgabe des Arzneimittels in die Lieferkette (i. d. R. an Großhändler) in einem Datensystem hinterlegt. Dadurch wird dokumentiert, dass es sich bei dem Arzneimittel mit diesem individuellen Code um ein echtes Produkt handelt.

Bei der späteren Abgabe des Arzneimittels in der Apotheke an den Patienten wird dann der auf der Packung befindliche Code in einer Datenbank abgefragt und durch automatisierten Abgleich mit dem vom Hersteller hinterlegten Code überprüft. Nur wenn der in der Apotheke überprüfte Code mit dem vom Hersteller hinterlegten Code übereinstimmt, darf das Arzneimittel abgegeben werden. Durch dieses Verfahren soll sichergestellt werden, dass nur originale Arzneimittel und keine Fälschungen in der legalen Lieferkette vertrieben werden.

11.2 Risiko durch Datenmissbrauch

An dieser Stelle wird deutlich, dass bei dem geschilderten Verfahren Daten in Datenbanken hinterlegt und bei dem Abgleich auf diese Daten zurückgegriffen wird. Hier kommunizieren Datenbanken und Abfragesysteme miteinander. Genau hier könnte eine Schwachstelle im System liegen.

Nur wenn die Sicherheit der Daten in der Datenbank und während der gesamten Kommunikation gewährleistet ist, kann das System sicher funktionieren. Es muss ausgeschlossen werden, dass Unberechtigte (Kriminelle) sich Zugang zu den Daten verschaffen, um diese

- abzugreifen und dann gefälschte Arzneimittel mit genau diesen (abgegriffenen) Individualcodes in die Lieferkette einzuspeisen oder
- zu manipulieren und dann gefälschte Arzneimittel mit den eigenen – manipulierten – Codes anstelle der vom Hersteller hinterlegten Originalcodes als Originale in die Lieferkette einzubringen

Die unbefugte Erlangung und der unbefugte Gebrauch von Daten sind keine Seltenheit und betreffen nicht nur Einzelpersonen, sondern auch Firmenkonzerne und Behörden. Am 10.06.2015 berichtete Spiegel Online über einen Hackerangriff auf den deutschen Bundestag [4], der zur Folge hatte, dass das Parlament über längere Zeit vom Netz getrennt und die

14 Massenspektrometrische Verfahren zum Schutz vor Arzneimittelfälschungen

Mona Abdel-Tawab

14.1 Einleitung

Mit Sicherheit wird die Umsetzung der Fälschungsrichtlinie 2011/62/EU erheblich dazu beitragen, die bereits minimale Fälschungsrate in der deutschen legalen Vertriebskette noch weiter zu reduzieren. Es ist allerdings zu bedenken, dass sich die Serialisierung und die Authentifizierung in der Apotheke lediglich auf die äußere Verpackung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln beschränkt. Ebenso sind nicht verschreibungspflichtige Medikamente keineswegs von diesem Kontrollmechanismus betroffen. Im Zeitalter des uneingeschränkten Handels innerhalb des europäischen Wirtschaftsraums und der zunehmenden Globalisierung sowie der fortschreitenden Digitalisierung im Handelsbereich kommt daher der frühzeitigen Detektion und Verhinderung von Arzneimittelfälschungen, die sich z. T. kaum vom Original unterscheiden, nach wie vor eine enorme Bedeutung zu. Dabei spielen vor allem die folgenden Fragestellungen eine entscheidende Rolle:

- Ist der deklarierte Wirkstoff in der deklarierten Konzentration enthalten?
- Sind nicht deklarierte Substanzen z. B. in angeblich rein pflanzlichen Präparaten enthalten?

Die analytische Vorgehensweise unterscheidet sich in Abhängigkeit der Fragestellung, des Vertriebswegs und des Präparats. Während sich insbesondere bei angeblich rein pflanzlichen Präparaten aus dem Internet ein Screeningverfahren auf eine breite Palette an nicht deklarierten Inhaltsstoffen anbietet, kann für die Überprüfung von Präparaten in der legalen Vertriebskette auf Basis der bisher gemachten Erfahrung eine Überprüfung der Wirkstoffidentität und -menge ausreichen. Verwendete analytische Methoden sollten ein Maximum an Nutzen bei gleichzeitig hoher Flexibilität bieten, sodass sie stets an neue Herausforderungen angepasst werden können. Eines der wichtigsten Tools zur selektiven und empfindlichen Detektion einer enormen Menge an pharmazeutischen Substanzen in komplexen Matrices stellt die Massenspektrometrie (MS) gekoppelt an diverse Trennungstechniken wie die Flüssigchromatografie (LC-MS) und Gaschromatografie (GC-MS) dar. Wie aus dem Folgenden ersichtlich, haben beachtliche Fortschritte in der analytischen Instrumentation zu der Einführung von schnelleren und effektiveren Trennungstechniken sowie MS-Systemen geführt, die fähig sind, sowohl multiple Targets als auch Non-Target-Analysen zu detektieren, zu verifizieren und strukturell aufzuklären. Durch die Anwendung von neu eingeführten Desorptions-/Ionisationstechniken bei Atmosphärendruck kann zudem die Durchsatzrate bei der Erkennung von Fälschungen erheblich erhöht werden. Aber auch spektroskopische Methoden wie die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) und Raman-Spektroskopie eignen sich als schnelle Kontrollverfahren zur Überprüfung

bekannter und immer wiederkehrender Produkte auf mögliche Fälschungen. Ungeachtet dessen, welches analytische Verfahren angewendet wird, sollte sich die Analytik als oberstes Ziel zunächst stets der Frage widmen, ob es sich bei dem vorliegenden Produkt um ein Original oder eine Fälschung handelt. Auf diese Weise kann eine Fälschung schnell kommuniziert und alle erforderlichen Maßnahmen ohne zeitliche Verzögerung zunächst in die Wege geleitet werden. Erst im nächsten Schritt sollte die Identifizierung und detaillierte Aufklärung der chemischen Zusammensetzung einer Fälschung erfolgen.

Im Folgenden wird auf die einzelnen analytischen Verfahren, deren Anwendung, und worauf besonders geachtet werden sollte, näher eingegangen, wobei der Fokus auf den massenspektrometrischen Verfahren liegt.

14.2 Massenspektrometrische Verfahren zum Screening auf nicht deklarierte Inhaltsstoffe

Das Screening von Präparaten beinhaltet die Überprüfung auf die Abwesenheit von jeglichen nicht deklarierten Zusätzen und im Fall eines Nachweises die korrekte Identifizierung nicht deklarierter Inhaltsstoffe. Da es sich hierbei oftmals um komplizierte, i. d. R. unbekannte Matrices (Tabletten oder Lösungsgrundlagen) mit oftmals komplexen Inhaltsstoffen wie Pflanzenextrakten handelt, gestaltet sich das Screening alles andere als leicht und gleicht eher der berühmten Suche nach der Stecknadel im Heuhaufen. Vor diesem Hintergrund ist die Anwendung von rein chromatografischen Verfahren, wie z. B. der Dünnschichtchromatografie oder der Flüssigchromatografie, gekoppelt an einem UV-Detektor für Screeningzwecke nicht empfehlenswert, da eine direkte Identifizierung von unbekannten Verbindungen auf diesem Wege nicht möglich ist. Dagegen sind massenspektrometrische Verfahren für das Screening besonders geeignet, da sie neben der Identifizierung von unbekannten Substanzen auch zu Quantifizierungszwecken eingesetzt werden können.

14.2.1 Flüssigchromatografie-Massenspektrometrie (LC-MS)

Die Kopplung der Flüssigchromatografie (LC) an die Massenspektrometrie (MS) hat sich mittlerweile zu dem meist angewendeten Verfahren zur Überprüfung von Präparaten auf das Vorhandensein von nicht deklarierten Arzneistoffen entwickelt. Dies liegt in erster Linie an der Fähigkeit der LC-MS sowohl relevante strukturelle als auch quantitative Informationen zu einer großen Anzahl von unbekannten Analyten zu liefern. Die prozentuale Applikation der LC-MS im Vergleich zu anderen massenspektrometrischen Verfahren ist in Abb. 14-1 dargestellt [1].

Theoretisch werden beim LC-MS-Screening alle Substanzen, die unter den eingestellten LC-MS-Bedingungen detektierbar sind, erfasst. Eine Screeningmethode sollte aus diesem Grund möglichst unspezifisch sein und einen möglichst großen Polaritätsbereich abdecken, um eine große Anzahl an Stoffklassen mit einzuschließen. Für die erfolgreiche Applikation der LC-MS kommt der chromatografischen Optimierung, der Auswahl eines geeigneten Massenspektrometers und der Probenvorbereitung eine entscheidende Bedeutung zu.