

Gesetzgebung und Maßnahmen zum Fälschungsschutz bei Arzneimitteln in der Europäischen Union, den USA und Brasilien – ein Vergleich aus behördlicher Sicht unter besonderer Berücksichtigung der Serialisierungsvorhaben

Wissenschaftliche Prüfungsarbeit
zur Erlangung des Titels

„Master of Drug Regulatory Affairs, M.D.R.A.“

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

André Florian Bick

aus Hannover

Sinzig 2021

Betreuer und Erster Referent: Dr. Marcus Wittstock

Zweiter Referent: PD Dr. Hubert Rein

Danksagung

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Dr. Marcus Wittstock, der meine Masterarbeit betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken. Auch möchte ich Herrn Dr. Hubert Rein für das Zweitgutachten danken.

Einen ganz herzlichen Dank an das gesamte Team der DGRA-Geschäftsstelle für die Organisation des MDRA-Studiums auch während der Pandemie. Für die Beratung zu den organisatorischen Fragestellungen zur Masterarbeit möchte ich Frau Dr. Jasmin Fahnenstich besonders danken.

Nicht zuletzt möchte ich diese Arbeit meiner Familie widmen. Meiner Frau Nicole danke ich für Ihre Geduld und Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort.....	1
2. Einführung	3
2.1 Arzneimittelfälschungen – gesetzliche Grundlagen	3
2.2 Jüngere historische Entwicklung	5
2.3 Begünstigende Faktoren	10
2.4 Folgen	12
2.5 Zusammenfassung	14
3. Fälschungsschutzsysteme und Serialisierungsvorhaben	15
3.1 Allgemeines	15
3.2 Europäische Union	17
3.3 Vereinigte Staaten von Amerika	28
3.4 Brasilien	33
3.5 Zusammenfassung	37
4. Diskussion	38
4.1 Vergleich der Systeme	38
4.1.1 Stand der Implementierung	38
4.1.2 Verifikation und Dekommissionierung gegenüber „Track & Trace“	39
4.1.3 Verantwortlichkeit für den Betrieb des Systems	40
4.2 Maßnahmen aus Behördensicht	42
4.2.1 Implementierung der Systeme	42
4.2.2 praktische regulatorische Aspekte	44
4.2.3 Vorgehen bei Fälschungsverdachtsfällen	46
4.2.4 Sanktionierung bei Nichteinhaltung	47
4.2.5 Grundsätzliche Überlegungen	48
4.3 Zukünftige Entwicklung	49
5. Fazit & Ausblick	52
6. Summary & Outlook	53
7. Referenzen, Anhang, Erklärung	V-XIV

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz (D)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CEP	Certificate of suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia
DQSA	Drug Quality and Security Act
DSCSA	Drug Supply-Chain Security Act
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EMVO	European Medicines Verification Organisation
EMVS	European Medicines Verification System
EU	Europäische Union
FD&C Act	Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
FDA	Food and Drug Organization
GDP	Good Distribution Practice (Gute Vertriebspraxis)
GMP	Good Manufacturing Practice (Gute Herstellungspraxis)
GSMS	Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products
IMPACT	International Medicinal Products Anti-Counterfeiting Taskforce
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RA	Regulatory Affairs
SNCM	nationales Arzneimittelkontrollsystem (Brasilien)
USA	United States of America (Vereinigten Staaten von Amerika)
WGEO	Working Group of Enforcement Officers
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1. Vorwort

“The quest to keep harmful products out of the supply chain is a quest to protect the health of people. Patients receiving such products get, at best, bad treatment. At worst, they can, and do, die” [1]. Dieses Zitat der damaligen Generaldirektorin der Weltgesundheitsorganisation (WHO), Dr. Margaret Chan, aus dem Jahr 2012 drückt die wesentliche Gefahr gefälschter Arzneimittel anschaulich aus. Patientinnen und Patienten verlassen sich darauf, dass sie die bestmögliche Arzneimitteltherapie mit wirksamen und sicheren Arzneimitteln erhalten. Dies sicherzustellen gehört zum Kern heilberuflichen Handelns, ist aber auch ein zentrales Ziel von Drug Regulatory Affairs.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen weder die grundsätzliche Arbeit von Regulatory Affairs (RA) noch der Inhalt des Common Technical Document rekapituliert werden. Es muss aber zur Einführung erwähnt werden, dass die Beurteilung des spezifischen Nutzen-Risiko-Verhältnisses das wesentliche Kriterium jeder Arzneimittelzulassung ist. Durch die Industrie und die beteiligten Zulassungs- und Überwachungsbehörden werden zeitlich, monetär und personell höchst umfangreiche Maßnahmen ergriffen, um die Arzneimittelversorgung der Bevölkerung mit sicheren und wirksamen Arzneimitteln zu gewährleisten. Auch wenn die Interessen der Industrieseite an mancher Stelle andere sind als die der Behörden, ist dies *das* (beiderseitige) zentrale Element RA-Handelns.

Maßnahmen zum Fälschungsschutz sind ein hochaktuelles und sehr relevantes Thema, denn Arzneimittelfälschungen untergraben jegliche Maßnahmen der beteiligten Marktteilnehmer nach wirksamen und sicheren Arzneimitteln in nicht hinnehmbarer, krimineller Art und Weise.

Kernpunkt der vorliegenden Arbeit ist die Beschreibung und Analyse verschiedener Fälschungsschutzsysteme in drei verschiedenen Regionen der Welt, nämlich der Europäischen Union, den Vereinigten Staaten von Amerika sowie Brasilien.

Diese drei Arzneimittelmärkte wurden für die vorliegende Analyse gewählt, da sie einerseits eine vergleichbare Größenordnung aufweisen und ihnen gemein ist, zu den wichtigs-

ten Märkten der Welt zu zählen. Andererseits bestehen jedoch genügend große Unterschiede zwischen diesen Märkten und zwischen den jeweiligen regulatorischen Systemen samt den zuständigen Behörden, um eine vergleichende Betrachtung im Rahmen einer wissenschaftlichen Arbeit zu rechtfertigen.

Betrachtet werden die jeweiligen gesetzlichen Grundlagen im Allgemeinen sowie die Maßnahmen zur Serialisierung im Rahmen des Fälschungsschutzes im Speziellen. Der Fokus liegt hierbei auf den Maßnahmen aus Behördensicht.

Dabei werden die unterschiedlichen Herangehensweisen in den drei Märkten dargestellt, Stärken und Schwächen der Serialisierungssysteme herausgearbeitet und ein Gesamtvergleich dargestellt. Abschließend wird ein Ausblick auf zukünftige Entwicklungen gewagt.

2. Einführung

2.1 Arzneimittelfälschungen – gesetzliche Grundlagen

Um eine einheitliche Sprachregelung zu finden, hat die WHO die drei folgenden Definitionen festgelegt [2]:

- „Substandard medicinal products“ (Minderwertige Arzneimittel): Zugelassene Arzneimittel, die bezüglich Ihrer Qualität von den Spezifikationen abweichen.
- „Unregistered/unlicensed medicinal products“ (Nicht zugelassene Arzneimittel): Arzneimittel, die keiner Bewertung und/oder Genehmigung durch die jeweils zuständige Regulierungsbehörde unterzogen wurden.
- „Falsified medicinal products“ (Gefälschte Arzneimittel): Arzneimittel, bei denen Identität, Zusammensetzung oder Herkunft in betrügerischer Absicht falsch dargestellt sind.

Diesen Definitionen folgend ist in den folgenden Betrachtungen mit „Arzneimittelfälschung“ ein „Falsified medicinal product“ gemeint. Eine Fälschung entsteht insbesondere durch eine betrügerische Absicht; nicht immer muss die Qualität schlechter sein als bei dem entsprechenden Originalarzneimittel. Herstellung, Transport und Vertrieb sind aber nicht gemäß den gültigen Regularien wie Good Manufacturing Practice (GMP) und Good Distribution Practice (GDP) erfolgt.

Im deutschen Recht als Beispiel für eine nationale Gesetzgebung innerhalb des europäischen Rechtsrahmens findet sich eine sehr umfangreiche und vielschichtige Definition des Begriffes „Arzneimittelfälschung“ in § 4 Absatz 40 Arzneimittelgesetz (AMG) [3]:

„Ein gefälschtes Arzneimittel ist ein Arzneimittel mit falschen Angaben über

- 1. die Identität, einschließlich seiner Verpackung, seiner Kennzeichnung, seiner Bezeichnung oder seiner Zusammensetzung in Bezug auf einen oder mehrere seiner Bestandteile, einschließlich der Hilfsstoffe und des Gehalts dieser Bestandteile,*
- 2. die Herkunft, einschließlich des Herstellers, das Herstellungsland, das Herkunftsland und den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder den Inhaber der Zulassung oder*
- 3. den in Aufzeichnungen und Dokumenten beschriebenen Vertriebsweg.“*

Wesentlich an dieser Definition ist die Erkenntnis, dass es sich bei einer Fälschung eben nicht nur, wie es die verbreitete Laienmeinung sein dürfte, um ein „nachgemachtes“ Arzneimittel handeln kann. Auch die Angaben über die Herkunft und den Vertriebsweg sind wesentliche Eigenschaften eines Arzneimittels und können Ursache dafür sein, dass ein Originalarzneimittel als Fälschung zu betrachten und entsprechend zu behandeln ist.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass es sich immer dann um eine Arzneimittelfälschung handelt, wenn Angaben über Zusammensetzung, Herkunft und Vertriebsweg nicht mit den in der Zulassung bzw. in weiteren Dokumenten, z. B. gemäß GMP, gemachten Angaben übereinstimmen. Voraussetzung für eine solche Klassifikation ist aber vorsätzliches Handeln, das in der Regel mit einer betrügerischen Absicht einhergeht. Unbeabsichtigte Herstellungs- oder Vertriebsfehler führen nicht dazu, dass aus einem regulären Arzneimittel eine Arzneimittelfälschung wird.

Im US-amerikanischen Food, Drug & Cosmetic Act § 106-121 [4] wird noch der Begriff der "counterfeit drug" festgelegt: *"The term "counterfeit drug" means a drug which, or the container or labeling of which, without authorization, bears the trademark, trade name or other identifying mark, imprint, or device, or any likeness thereof, of a drug manufacturer, processor, packer or distributor other than the person or persons who in fact manufactured, processed, packed or distributed such drug and which thereby falsely purports or is represented to be the product of, or to have been packed or distributed by, such other drug manufacturer, processor, packer or distributor."* Hier liegt der Fokus auf dem Verstoß gegen Markenrecht, also eher einer klassischen Nachahmung. Die Unterscheidung zwischen „counterfeit“ und „falsified“ ist im Deutschen schwierig, weil beides mit dem Begriff „gefälscht“ übersetzt wird.

In Brasilien wurde die Definition der WHO „falsified medicinal products“ in die Gesetzgebung übernommen („falsificação medicamentos“).

Einige Fallbeispiele der jüngeren Vergangenheit werden in Kapitel 2.2 behandelt. Zur Verdeutlichung der Begriffsbestimmung sei aber nochmals darauf verwiesen, dass auch Originalarzneimittel, die die legale Lieferkette verlassen haben und wieder in diese einge-

schleust werden, in allen betrachteten Märkten als Fälschungen definiert sind. Dies kann beispielsweise bedeuten, dass innerhalb des europäischen Wirtschaftsraums existierende Preisunterschiede ausgenutzt werden, indem Präparate aus einem günstigeren Arzneimittelmarkt in betrügerischer Absicht entfernt und in die legale Parallelimportkette eines Marktes mit höherem Preisniveau eingeschleust werden.

Ebenso trifft dies auf Ware aus Drittstaaten zu, die als EU-Ware umdeklariert wird. In beiden Fällen werden die Herkunft und der Vertriebsweg vorsätzlich verschleiert.

Eine weitere Art von gefälschten Arzneimitteln sind Präparate, die ursprünglich für Krankenhausapotheken vorgesehen sind und damit nicht der Arzneimittelpreisverordnung unterliegen, die dann aber in die Lieferkette von öffentlichen Apotheken eingeschleust werden. Auch hier beinhaltet die Fälschung nicht zwingend eine schlechtere Qualität; durch das Verlassen der vorgesehenen legalen Lieferkette ist diese Qualität aber nicht mehr durch die Einhaltung der GDP-Regularien sichergestellt.

2.2 Jüngere historische Entwicklung

Vermutlich findet die Fälschung von Arzneimitteln statt, seit Menschen Produkte zum Zweck der Heilung und Linderung von Krankheiten verwenden und damit Handel betreiben.

Verlässliche historische Statistiken über den Anteil gefälschter Arzneimittel finden sich naturgemäß nicht, da die Dunkelziffer von Fälschungen nicht bekannt ist. Belegt ist aber beispielhaft ein Fall von gefälschter und qualitativ minderwertiger Chinarinde. *„Diese wurde in Großbritannien gegen Malaria verwendet, als diese in Europa noch endemisch war. Ein britischer Arzt, William Saunders, hat in einer 1783 veröffentlichten Broschüre sowohl den Grund für die Fälschung als auch ihre Folgen aufgezeigt: "Es besteht eine gewisse Gefahr, dass [die Rinde] durch die Gier der Händler verfälscht wird ... ein Umstand, der sie in Verruf bringen kann" [2].*

Der Umfang des illegalen Handels mit gefälschten Arzneimitteln hat in den vergangenen Jahren bis heute zugenommen, siehe etwa [5], [6], [7]. Die Statistiken und Einschätzungen bezüglich des Anteils gefälschter Arzneimittel variieren jedoch stark. Die WHO nimmt bei-

spielsweise für Südasien einen Anteil von Fälschungen am Gesamtmarkt von 30-40 % und für Afrika bis zu 20 % an [1]. Wissenschaftlichen Studien zufolge sind diese Werte allerdings zu hoch gegriffen bzw. zu undifferenziert. Nach Professor Heide (Universität Tübingen) liegt der Anteil von Arzneimitteln ohne oder mit falschem Wirkstoff in afrikanischen Ländern bei ungefähr 2 %, der Anteil an Fälschungen insgesamt hänge sehr stark vom Vertriebsweg ab [8]. Für die EU, die USA und Japan wird tendenziell von einem nur geringen Anteil gefälschter Arzneimittel in der legalen Lieferkette ausgegangen [9]. Dies liegt an der starken Regulierung der Arzneimittelmärkte in diesen Regionen.

Grundsätzlich unterliegen alle Arzneimittel einer gewissen Fälschungsgefahr. In Entwicklungsländern sind tendenziell eher die legale Lieferkette und hier die häufig abgegebenen Wirkstoffgruppen wie Antiinfektiva und Analgetika betroffen [10]. In den westlichen Industriestaaten finden sich dagegen Arzneimittelfälschungen eher bei hochpreisigen Arzneimitteln in der legalen Lieferkette sowie bei sogenannten „Lifestyle-Präparaten“ in der illegalen Lieferkette (Online-Handel, Sportlerszene etc.) [10].

„Die Arzneimittel enthalten oft minderwertige, gefälschte oder überhaupt keine Inhaltsstoffe oder Wirkstoffe, so dass sie eine erhebliche Bedrohung für die öffentliche Gesundheit darstellten“ [2]. Die Liste der seit Mitte der 1980er-Jahre gefundenen Arzneimittelfälschungen ist umfangreich und betrifft alle Regionen sowie verschiedenste Arzneimittelklassen. Einige prominente Beispiele für Fälschungsfälle waren:

- USA 1985: 1,5 Millionen Antibabypillen werden beschlagnahmt, die zu wenig Wirkstoff enthalten [5].
- Nigeria 1990: Ein Hustensaft wird mit giftigem Lösungsmittel gestreckt. Über 100 Kinder sterben [5].
- Italien / Europa 2014: gestohlenen Herceptin® (Trastuzumab, Roche) und zahlreiche weitere Arzneimittel werden in italienischen Krankenhausapotheken gestohlen und in die legale Lieferkette eingeschleust [11].
- Brasilien 1992: Wirkstofffreie Antibabypillen haben über 200 Schwangerschaften zur Folge [5].

Diese Liste ließe sich lang fortsetzen. Die folgende Tabelle 1 sowie die Abbildung 1 stellen das globale Problem nochmals dar [2]:

Type of product	Number of Member States reporting	Total number of product reports	Percentage of all products reported to database ^a
Anaesthetics and painkillers	29	126	8.5
Antibiotics	46	244	16.9
Cancer medicines	19	100	6.8
Contraception and fertility treatments	19	29	2.0
Diabetes medicines	7	11	0.8
Heart medicines	22	75	5.1
HIV/hepatitis medicines	9	43	2.9
Lifestyle products ^b	37	124	8.5
Malaria medicines	26	286	19.6
Mental health medicines	19	45	3.1
Vaccines	11	29	2.0

^a Since only selected products are reported in this table, the percentages in this column do not add up to 100%. A table showing the breakdown of all reports using the anatomical therapeutic chemical classification is provided in the Annex.

^b So-called lifestyle products include products for cosmetic use, erectile dysfunction, body-building and dieting.

Tabelle 1: von Fälschungen betroffene Arzneimittelgruppen

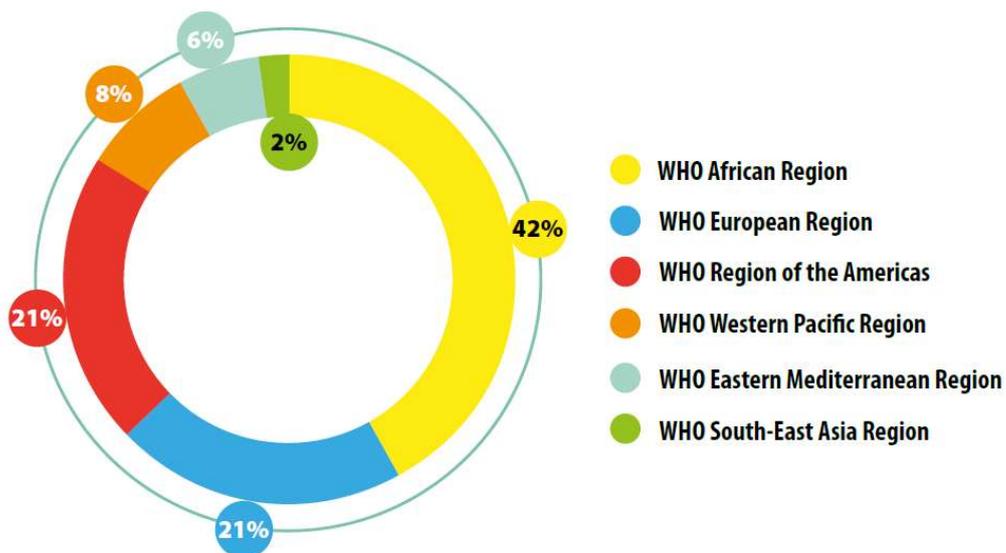


Abbildung 1: Prozentsatz der Berichte aus jeder WHO-Region an den GSMS (2013-2017)

Internationale Reaktionen auf die steigende Anzahl an Arzneimittelfälschungen

Als ein ernsthaftes Problem wurden Arzneimittelfälschungen auf der internationalen Konferenz der WHO 1985 in Nairobi anerkannt [5].

Nachdem die Problematik erkannt war und immer mehr Fälschungsfälle auftauchten, etablierte sich der internationale Wille, Gegenmaßnahmen zu ergreifen. So wurde im Jahr 1988 die Resolution WHA 41.16 verabschiedet. Diese forderte "Regierungen und Arznei-

mittelhersteller auf, bei der Aufdeckung und Verhinderung der zunehmenden Häufigkeit des Exports oder Schmuggels von falsch gekennzeichneten, gefälschten oder minderwertigen pharmazeutischen Präparaten zusammenzuarbeiten". Zudem wurde der Generaldirektor der WHO aufgefordert, "Programme zur Verhinderung und Aufdeckung des Exports, Imports und Schmuggels von falsch gekennzeichneten, gefälschten oder minderwertigen pharmazeutischen Präparaten einzuleiten" [5].

Als Folge dieser Resolution fand im Jahr 1992 in Genf eine Tagung der WHO statt, an welcher Regierungsinstitutionen, Interpol, Vertreter der Internationalen Föderation der Arzneimittelhersteller und -verbände (IFPMA) sowie weitere Organisationen und Verbände teilnahmen [5].

Mit der Resolution WHA 47.13 aus dem Jahr 1994 wurden die begonnenen Anstrengungen weiter gestärkt und vertieft.

Schließlich wurde im Jahr 2006 die *International Medicinal Products Anti Counterfeiting Taskforce* (IMPACT) gebildet, die 2012 in den *WHO Member State Mechanism on substandard and falsified medicinal products* umgewandelt wurde und bis heute auf WHO-Ebene federführend ist. Diese Gruppe ist ein internationaler Zusammenschluss verschiedener Arzneimittelbehörden, deren Interesse die Erhaltung und Verbesserung der öffentlichen Gesundheit im Zusammenhang mit Arzneimitteln ist. Sie ist Folge der Erkenntnis, dass im Rahmen eines globalen Arzneimittelhandels einzelne Akteure nicht viel ausrichten können, sondern Arzneimittelfälschungen nur mit gemeinsamer Anstrengung zu begegnen ist [12].

Aus dieser Erkenntnis heraus wurde durch die WHO auch die ursprünglich durch die FDA aufgesetzte Initiative „Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products“ (GSMS) zu einem globalen Netzwerk ausgebaut. Dieses soll die Möglichkeit geben, auf die globalen Handelsströme zu reagieren, Meldungen zu Arzneimittelfälschungen unverzüglich nachgehen zu können und gegenseitig Erkenntnisse auszutauschen.

Auf europäischer Ebene wurde im Jahr 2007 zudem die *HMA Working Group of Enforcement Officers* (Arbeitsgruppe der Vollzugsbeamten, WGEO) geschaffen. Hierbei handelt es sich um ein Netzwerk, in dem die Maßnahmen zur Bekämpfung der Arzneimittelkriminalität im Allgemeinen und zum Fälschungsschutz im Speziellen abgestimmt und die Zusammenarbeit vertieft wird. Neben den Vertretern der zuständigen europäischen Arzneimittelbehörden sowie Polizei- und Zollbehörden sind in der WGEO auch Institutionen der Europäischen Union sowie – als Beobachter – Teilnehmer außerhalb der EU vertreten, unter anderem aus den USA [13]. Über die Zusammenarbeit in der WGEO findet ein ganz wesentlicher Teil des Informationsaustausches bezüglich der strafrechtlichen Verfolgung von Arzneimittelfälschern statt.

Bis vor einigen Jahren war das Fälschen von Arzneimitteln kaum strafbewährt bzw. wurde verhältnismäßig gering nach dem allgemeinen Strafrecht sanktioniert. Meist erfolgte dies aufgrund eines festgestellten Straftatbestands der Körperverletzung in verschiedenen Schweregraden mit erfolgtem Personenschaden.

In der Europäischen Union wurde dies mit Einführung der Fälschungsschutzrichtlinie (s. Kapitel 3.2) geändert. Mittlerweile sind in den meisten Mitgliedsstaaten explizit *„Herstellung, Vertrieb, Vermittlung, Einfuhr, Ausfuhr gefälschter Arzneimittel sowie deren Verkauf im Wege des Fernabsatzes strafrechtlich sanktioniert. Dabei sind in 21 Mitgliedstaaten Fälschungen bereits strafbar, ohne dass nachgewiesen werden muss, dass das Produkt gesundheitsgefährdend ist (abstrakte Gefährdung) [14].“* Das Höchstmaß der Freiheitsstrafe liegt in einigen Mitgliedsstaaten bei bis zu 15 Jahren [14].

In den USA ist die Rechtslage je nach Bundesstaat unterschiedlich. Grundsätzlich wurden aber auch hier auf Bundesebene die Strafen im Jahr 2012 deutlich erhöht. Hier können nun eine Gefängnisstrafe von bis zu zehn Jahren und eine Geldstrafe von bis zu 2.000.000 US-Dollar drohen [15], [16].

In Brasilien wird das Fälschen von Arzneimitteln bereits seit 1998 als Verbrechen gegen die öffentliche Gesundheit mit Geldstrafen und einer Freiheitsstrafe von bis zu 15 Jahren geahndet [17].

2.3 Begünstigende Faktoren

Arzneimittelfälschung wird zumeist im Rahmen der organisierten Kriminalität betrieben, da ein relativ hohes Maß an Ressourcen und Expertise benötigt wird [6]. Es werden Schwachstellen im System und jegliche sich bietenden Marktmöglichkeiten ausgenutzt. Im Gegensatz zum Handel mit Substanzen, die unter betäubungsmittelrechtliche Bestimmungen fallen, bietet der Handel mit gefälschten Arzneimitteln aus krimineller Sicht einige Vorteile. Ein gewichtiger ökonomischer Anreiz ist, dass die zu handelnden Produkte staatlich zugelassen sind. Es existiert ein legaler Markt mit entsprechend etablierten logistischen Ketten, in welche auch illegale Produkte mit eingebracht werden können, und deren Aufbau und Aufrechterhaltung damit nicht komplett selbst geleistet werden müssen.

Des Weiteren ist der zu erwartende Profit, der mit dem Handel von gefälschten Arzneimitteln zu erzielen ist, höher als beim illegalen Handel mit Betäubungsmitteln: *„Mit einem Kilogramm des Arzneimittels Viagra®, das der Behandlung erektiler Dysfunktionen dient und weltweit als ‚Lifestyle-Produkt‘ auch ohne medizinische Indikation und ärztliches Attest eingenommen wird, lassen sich auf dem Schwarzmarkt zwischen 90.000 und 100.000 € erzielen. Für Kokain hingegen erhält man ‚nur‘ 65.000 €, für Heroin 50.000 € [6].“*

Ein wesentlich die Fälschungsgefahr erhöhender Aspekt ist die globalisierte Arzneimittelherstellung. Produktion und Vertrieb erstrecken sich häufig über mehrere Staaten, oftmals sogar über verschiedene Kontinente. Dies kann anhand der europäischen Eignungszertifikate (Certificates of suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia, CEP) verdeutlicht werden.

Viele Arzneimittelhersteller produzieren ihre Wirkstoffe nicht selbst, sondern kaufen diese bei darauf spezialisierten Herstellern. Die Qualität des Wirkstoffes muss dann nicht mehr vollständig selbst im Dossier dargestellt werden, sondern wird mittels CEP dokumentiert. Dieses Verfahren hat in der Praxis eine hohe Relevanz und findet breite Anwendung.

Über 50 % der CEPs sind an Hersteller in Indien und China vergeben; Asien insgesamt erreicht über 60 % der CEPs. Für 93 der in Europa benötigten Wirkstoffe gibt es keine CEPs für Hersteller in Europa [18].

Komplexe logistische Ketten, die sich über verschiedenen regulierte Märkte verteilen, können das Eindringen gefälschter Arzneimittel in den legalen Markt erleichtern sowie Vorbeugung und Nachverfolgung durch die Behörden erschweren.

Eine weitere große Schwachstelle des globalen und regionalen Arzneimittelmarktes sind bestehende Preisunterscheide. Hier existieren sogar innerhalb der Europäischen Union teilweise so große Unterschiede, dass die Idee eines illegalen Imports, Exports oder Re-Imports sehr lukrativ erscheinen kann. Hier können mit vergleichsweise geringem Aufwand enorme Gewinnspannen erzielt werden. In diesem Zusammenhang ist auch der Aspekt der Bezahlbarkeit von Therapien zu nennen. Staaten mit einer flächendeckenden Krankenversicherung sind hier sicherlich im Vorteil. Patienten, die ihre Arzneimittel selbst finanzieren müssen, unterliegen unter Umständen dem Irrtum, eine günstiger angebotene Alternative wäre in jedem Fall ebenso wirksam und unbedenklich.

Auch instabile politische Verhältnisse, wirtschaftlich schwierige Phasen oder auch Notfallsituationen wie Naturkatastrophen erhöhen das Risiko von Arzneimittelfälschungen. Solche äußeren Umstände führen zu einer vordergründigen Zweitrangigkeit des Themas, wenn grundlegendere Dinge die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit beanspruchen. Korruption und fehlender Wille zur Sanktionierung fördern aber in jedem Fall die Entstehung von organisierter Kriminalität im Allgemeinen und Arzneimittelfälschungen im Besonderen.

Neben diesen skizzierten Anreizen bestand bis vor einigen Jahren auf der Seite der Sanktionierung das Problem, dass das Fälschen von Arzneimitteln vergleichsweise milde strafbewährt war, da es lediglich als Produktpiraterie bewertet wurde. In Deutschland wurde dies mit der 12. AMG-Novelle im Jahr 2004 adäquat geändert, so dass nun, wie oben erwähnt, bis zu zehn Jahre Freiheitsstrafe drohen. In anderen Staaten wurden die Strafen ebenfalls entsprechend erhöht.

Zwei weitere aktuelle Themen des Jahres 2021 könnten die Gefahr gefälschter Arzneimittel massiv verstärken. Diese sind die derzeitige Pandemielage sowie das stetig steigende Problem der Lieferengpässe.

Durch das globale Grassieren des neuartigen Coronavirus entsteht ein hoher Bedarf an Therapie- und Prophylaxe-Optionen gegen SARS-CoV-2. Die insbesondere zu Beginn des Jahres 2021 noch sehr angespannte Versorgungslage mit den verschiedenen SARS-CoV-2-Impfstoffen führte beispielsweise zu mehreren Fälschungen dieser Produkte. So wurden verschiedenen europäischen Regierungen mit Stand vom 25.02.2021 insgesamt 900 Millionen Dosen im Wert von 12,7 Milliarden Euro angeboten [19].

Die hohe Anzahl an Lieferengpässen, mit Stand vom 16.02.2021 sind 217 [20] allein in der Zuständigkeit des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gelistet, stellt ebenso eine große Gefahr dar. Selbst in ansonsten stabilen Arzneimittelmärkten wie dem deutschen sind teilweise bestimmte Arzneimittel nicht zu erhalten, so dass es durch Apotheken zu irrational erhöhter Bevorratung kommen kann. Es erscheint gut möglich, dass so zumindest punktuell die Hemmschwelle, die dringend benötigten und nachgefragten Arzneimittel über dubiose Quellen zu beziehen, sinkt.

Auch Patienten können durch anhaltende Lieferengpässe oder andere Umstände dazu verleitet werden, auf weniger sichere Bezugsquellen zurückzugreifen, beispielsweise nicht zertifizierte Onlineanbieter. Dies gilt insbesondere bei den erwähnten „Lifestyle-Arzneimitteln“ (Arzneimittel gegen erektile Dysfunktion, Muskelaufbaumittel oder Haarwuchsmittel), welche ohne Verschreibung über dubiose Quellen bezogen werden.

2.4 Folgen

Das offenkundigste Problem der meisten Arzneimittelfälschungen ist, dass die Patienten nicht die adäquate Therapie für ihre Erkrankung erhalten. Dies kann dazu führen, dass sie länger erkranken, schwerwiegender erkranken oder im Extremfall ihrer Erkrankung erliegen, obwohl die korrekte Therapie möglicherweise schnell und einfach zur Heilung geführt hätte. Auch mögliche Verunreinigungen oder Ersatzwirkstoffe können negative bis letale Folgen nach sich ziehen.

An Arzneimitteln lässt sich gut zeigen, dass rein nationalstaatliche Maßnahmen in den meisten Fällen nicht zum Ziel führen. In strukturell ärmeren Ländern sind häufig Antibiotika von Fälschungen betroffen [10]. Diese enthalten zumeist weniger Wirkstoff als deklariert, so dass die Krankheitserreger nicht vollständig eradikadiert werden. Eine Anwendung gefälschter Antibiotika kann so der Bildung von Resistenzen leicht Vorschub leisten, die sich im Rahmen des globalisierten Verkehrs ausbreiten können. Im Ergebnis können dann auch die etablierten Antibiotika in den Industrienationen ihre Wirksamkeit verlieren.

Auf den ersten Blick ist die Schädigung aller Marktteilnehmer und insbesondere der Originalhersteller der betroffenen Arzneimittel aus Patientensicht weniger relevant. Ein Rückruf als Folge einer aufgedeckten Arzneimittelfälschung bindet jedoch Ressourcen bei Herstellern, Vertriebsfirmen, Apotheken, Krankenhäusern und nicht zuletzt den Aufsichts-, Zulassungs- und Strafverfolgungsbehörden, die möglicherweise an anderer Stelle benötigt würden.

Der finanzielle Schaden für die betroffenen Unternehmen ist meist erheblich. Im Ergebnis entsteht so ein Innovationshemmnis, das wiederum zur Verschlechterung bzw. zu einer ausbleibenden Verbesserung von Therapieoptionen führt und so alle Patienten betrifft.

Arzneimittelfälschungen können außerdem das Vertrauen der Bevölkerung in die generelle Sicherheit von Arzneimitteln gefährden und negativen Einfluss auf die Therapietreue (compliance) der Patienten haben. Es könnte beispielsweise fatale Folgen haben, wenn durch einen gefälschten Impfstoff ein größerer gesundheitlicher Schaden entstünde oder die erwartete Schutzwirkung durch Immunität ausbliebe. Der Vertrauensverlust wäre sicherlich besonders groß, weil Impfgegner die resultierenden Meldungen für Kampagnen gegen das Impfen nutzen könnten. Auch bei weniger im Fokus der öffentlichen Aufmerksamkeit stehenden Arzneimittelgruppen ist das Vertrauen der Bevölkerung selbstverständlich von elementarer Wichtigkeit, um die Adhärenz und damit den Erfolg von Arzneimitteltherapien sicherzustellen.

Gemäß Bundeskriminalamt [6] können zumindest in Deutschland nur sehr wenige konkrete Patientenschädigungen durch Arzneimittelfälschungen nachgewiesen werden, da der

eindeutige Beweis eines Ursache-Wirkung-Zusammenhangs oftmals sehr schwierig ist. Entscheidend ist daher insbesondere die oben skizzierte abstrakte indirekte Gefährdung.

2.5 Zusammenfassung

Es lassen sich zusammenfassend die folgenden wesentlichen Punkte festhalten:

- Arzneimittelfälschungen sind ein zunehmendes, globales Problem und stellen eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit dar.
- Der Schutz des legalen Arzneimittelmarktes vor Arzneimittelfälschungen ist ein elementares Interesse aller an der Arzneimittelversorgung Beteiligten.
- Arzneimittelfälschung geschieht zumeist im Rahmen von organisierter Kriminalität. Dies erfordert eine mit entsprechenden Ressourcen und Kompetenzen ausgestattete, koordinierte Bekämpfung.

Unter den Maßnahmen gegen Arzneimittelfälschungen ist die Serialisierung von besonderer Bedeutung. Im folgenden Kapitel 3 soll der derzeitige Stand der Implementierung in verschiedenen Märkten dargestellt werden. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Gesetzgebung und den an der Umsetzung jeweils beteiligten Behörden.

3. Fälschungsschutzsysteme und Serialisierungsvorhaben

3.1 Allgemeines

Individuelle Seriennummer

Das wesentliche Merkmal der Serialisierung ist, dass jede Packung derjenigen Arzneimittel, die gemäß der jeweiligen Rechtsakte¹ unter die Serialisierungspflicht fallen, eine maschinenlesbare **individuelle Seriennummer** erhält. Diese wird in allen drei betrachteten Regionen in Form einer *Data Matrix* im sogenannten GS1-Standard auf die Packung, zumeist also das Sekundärpackmittel, aufgebracht [21], [22]. Dieser maschinenlesbare zweidimensionale Code enthält neben der Seriennummer noch den nationalen Produkt-Code (beinhaltet u. a. Bezeichnung, Darreichungsform, Stärke und Packungsgröße), die Chargenbezeichnung sowie das Verfalldatum. Wenn in dem jeweiligen Land eine Nummer ähnlich der deutschen Pharmazentralnummer (Abrechnungszwecke) existiert, kann diese ebenfalls in den Code integriert werden. Schlussendlich ergeben sich für die verschiedenen Regionen folgende, für das menschliche Auge sehr gleichartige Angaben zur Serialisierung [21], [22]:

Europa:	 Data Matrix	(01) Product code (e.g. GTIN/NTIN/PPN) (21) Serial Number (10) Batch/Lot Number (17) Expiry Date National reimbursement number (applicable to DE, FR, BR, ES, PT,)
USA:		(01) National Drug Code (21) Serial Number (10) Batch/Lot Number (17) Expiry Date
Brasilien:		GTIN 07891234567895 Reg. ANVISA 1234567890123 Serial METAUKCCAURDL Validade 01/2023 Lote VISIOTT

Diese Codes werden entlang der Logistikkette mittels Scannern gelesen und dienen als Basis für die technische Kommunikation. Über den Code kann jede Transaktion eindeutig genau *einer* Arzneimittelpackung zugeordnet werden, zum Beispiel „Packung

¹ Detailangaben zu den einschlägigen Rechtsgrundlagen der betrachteten Regionen finden sich in den jeweiligen Kapiteln

1234567890ABCD46 wurde in einer Apotheke abgegeben und aus dem System ausgebucht“.

Die technische Umsetzung der Serialisierung soll hier lediglich kurz erwähnt werden, da dieses Thema im Detail aus Sicht der Behörden zunächst weniger relevant ist. Die Thematik war und ist insbesondere für die herstellenden Marktteilnehmer wichtig, da frühzeitig entsprechende Produktionsstraßen beschafft und die Serialisierung geplant und implementiert werden mussten bzw. noch müssen. Es war beispielsweise ein großes Problem, die relativ kleinen Codes in einer ausreichend guten Qualität auf die Packungen aufzubringen, ohne nennenswerte Einbußen bei der Produktionsgeschwindigkeit in Kauf nehmen zu müssen [23].

Aggregation

Eine wesentliche Fragestellung für die Codierung ist, ob die serialisierten Arzneimittel einer genauen Sendungsverfolgung – „Track & Trace“ – unterliegen oder nicht. In der Europäischen Union ist dies nicht der Fall, in den USA und Brasilien hingegen schon. Dieser Aspekt wird bei der Betrachtung der jeweiligen Softwaresysteme in den folgenden Kapiteln deutlicher.

„Track & Trace“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass zu jeder Zeit festgestellt werden kann, an welcher Stelle der Lieferkette sich die einzelne Packung befindet oder befunden hat. Mindestens auf den ersten Stufen der Lieferkette, also beispielsweise vom Hersteller zum Großhändler, werden Arzneimittelpackungen allerdings selten einzeln logistisch bewegt. Sie werden meist in größeren Aggregaten gebündelt. Für ein „Track & Trace“-System muss im Fall von Aggregaten ein nachvollziehbarer Zusammenhang zwischen den gebündelten Arzneimitteln mit ihren Seriennummern und der Kennzeichnung auf der Bündelpackung bestehen.

In den jeweiligen Gesetzgebungen wird entsprechend zwischen den Verpackungsebenen unterschieden. Die europäische Gesetzgebung erwähnt lediglich die „Verpackung“ des Arzneimittels und meint damit die Verkaufsverpackung an den Endverbraucher. In den entsprechenden Bestimmungen der USA und Brasilien wird zwischen der Verkaufsverpackung und der Umverpackung unterschieden.

3.2 Europäische Union

Allgemeines

Die Europäische Union (EU) besteht seit dem Austritt Großbritanniens aus 27 Mitgliedsstaaten (MS) mit einer Bevölkerung von ungefähr 447 Millionen Menschen [24]. Der Arzneimittelmarkt ist zwar durch die europäische Gesetzgebung geprägt, viele Arzneimittel sind durch die Europäische Kommission zentral zugelassen und mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) existiert eine gesamteuropäische Arzneimittelbehörde.

Nichtsdestotrotz handelt es sich nicht um *einen* einheitlichen Markt. Für die Thematik der vorliegenden Arbeit ist insbesondere wichtig zu erwähnen, dass in jedem MS eigene Zulassungs- und Überwachungsbehörden existieren, die sich in ihrer Zuständigkeit und ihrer Organisation unterscheiden, und die EMA in der Regel lediglich eine koordinierende Funktion durch ihre Gremien hat, die aus Vertretern der MS gebildet werden.

Nicht einheitlich sind auch die Arzneimittelpreise, welche (wie in Kapitel 2 beschrieben) einen Einfluss auf das Fälschungsrisiko haben können. Dies zeigt ein systematischer Preisvergleich des Arzneimittelsortiments [24]. Mitauslöser sowie weiterer Beleg für den heterogenen Arzneimittelmarkt innerhalb der EU ist der unterschiedliche Mehrwertsteuersatz für Arzneimittel. Hier reicht die Spanne von 0 % (bspw. Zypern, Malta) bis 25 % (Dänemark) [25]. Dieser hat einen massiven Einfluss auf die Endpreise im europäischen Vergleich.

Des Weiteren ist in der EU nicht einheitlich festgelegt, welche Wirkstoffe unter welchen Bedingungen verschreibungspflichtig sind. Die Richtlinie 2001/83/EG [26] enthält lediglich die grundlegenden Kriterien für die Unterstellung unter die Rezeptpflicht. Die Entscheidung über den Abgabestatus eines einzelnen Wirkstoffs liegt bei den MS [27].

Fälschungsschutzrichtlinie und delegierte Verordnung

In der EU wurde auf der Grundlage verschiedener Richtlinien und Verordnungen ein System geschaffen, dessen Zwecke die Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit sowie das Funktionieren des europäischen Binnenmarktes sind. Die elementare Rechtsgrundlage ist die Richtlinie 2001/83/EG [26]. Als Richtlinie ist diese nicht unmittelbar verbindlich, son-

dern musste durch die MS in nationales Recht umgesetzt werden. In Deutschland beispielsweise geschah dies durch verschiedene Novellierungen des AMG [3], in den übrigen europäischen Staaten analog durch Anpassung der jeweiligen nationalen Arzneimittelgesetze.

Durch die Richtlinie 2011/62/EU [7] des europäischen Parlamentes und des Rates vom 8. Juni 2011, im Folgenden „Fälschungsschutzrichtlinie“ genannt, wurden die Bestimmungen zur Kennzeichnung von Arzneimitteln, die sich aus der Richtlinie 2001/83/EG ergeben, um zwei Sicherheitsmerkmale erweitert, um das Eindringen gefälschter Arzneimittel in die legale Lieferkette zu verhindern. Zum einen ein individuelles Erkennungsmerkmal, das bedeutet eine in Form eines Data Matrix-Code aufgebrachte und in einer Datenbank hinterlegte eindeutige Seriennummer („unique identifier“), sowie zum anderen eine Vorrichtung, die eine Manipulation der äußeren Umhüllung erkennen lässt („anti-tampering device“, Unversehrtheitssiegel, Manipulationsschutz, Erstöffnungsschutz). In den folgenden Betrachtungen soll nur auf die Serialisierung eingegangen werden, wenngleich das dort eingeführte Unversehrtheitssiegel ebenfalls einen wichtigen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit leistet.

Des Weiteren fordert die Fälschungsschutzrichtlinie die Einführung eines „Datenspeicher- und -abrufsystems“, in dem die Sicherheitsmerkmale hinterlegt sind und abgerufen werden können [7].

Ein weiterer wesentlicher Rechtsakt ist die delegierte Verordnung (EU) 2016/161 der Kommission vom 02. Oktober 2015 [28], im Folgenden „delegierte Verordnung“ genannt. Anders als eine Richtlinie ist eine Verordnung nach europäischem Recht in allen MS unmittelbar gültig und bedarf keiner weiteren Umsetzung in nationales Recht. Verordnungen treten zumeist nach einer bei der Veröffentlichung bekannt gemachten Übergangszeit in Kraft, im Fall der delegierten Verordnung war dies der 9. Februar 2019.

In der delegierten Verordnung sind gemäß Artikel 1 festgelegt [28]:

- „a) die Merkmale und technischen Spezifikationen des individuellen Erkennungsmerkmals, das die Überprüfung der Echtheit von Arzneimitteln und die Identifizierung von Einzelpackungen ermöglicht;*
- b) die Modalitäten der Überprüfung der Sicherheitsmerkmale;*
- c) die Bestimmungen über die Einrichtung und Verwaltung des Datenspeicher- und -abrufsystems, das die Informationen zu den Sicherheitsmerkmalen enthält, sowie die Bestimmungen über den Zugang zu diesem System;*
- d) die Liste der verschreibungspflichtigen Arzneimittel und Arzneimittelkategorien, die die Sicherheitsmerkmale nicht tragen dürfen (White List);*
- e) die Liste der nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel und Arzneimittelkategorien, die die Sicherheitsmerkmale tragen müssen (Black List);*
- f) die Verfahren, mit deren Hilfe die nationalen zuständigen Behörden der Kommission nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, die nach ihrer Auffassung fälschungsgefährdet sind, und verschreibungspflichtige Arzneimittel, die nach ihrer Auffassung nicht fälschungsgefährdet sind, gemäß den Kriterien des Artikels 54a Absatz 2 Buchstabe b der Richtlinie 2001/83/EG melden;*
- g) die Verfahren für eine schnelle Bewertung der in Buchstabe f dieses Artikels genannten Meldungen und für eine schnelle Entscheidung über diese.“*

Gemäß der Fälschungsschutzrichtlinie dürfen verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel nach Inkrafttreten der delegierten Verordnung am 09. Februar 2019 nur für den Verkauf oder Vertrieb freigegeben werden, wenn sie die genannten Sicherheitsmerkmale tragen. Nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel hingegen dürfen – mit der Ausnahme von Omeprazol-Kapseln – grundsätzlich *nicht* serialisiert werden. Allerdings sind bezüglich des Unversehrtheitsiegels nationale Einzelregelungen möglich. So dürfen beispielsweise in Deutschland alle Arzneimittel mit einem Unversehrtheitsiegel versehen werden [29]. In den Anhängen 1 und 2 der delegierten Verordnung sind jeweils Ausnahmen von den Bestimmungen zur Serialisierung festgelegt. Mit Stand vom November 2020 waren in Deutschland allein in der Zuständigkeit des BfArM 101.559 verkehrsfähige Arzneimittel im Handel, davon 46.699 verschreibungspflichtig [30].

Das Datenspeicher- und -abrufsystem

Eine große Herausforderung zum Stichtag 09. Februar 2019 war die Implementierung des Datenspeicher- und -abrufsystems gemäß Artikel 1 Buchstabe C. Dieses stellt das wesentliche Kernelement zur Serialisierung der Arzneimittel in Europa dar.

Betrieben wird das European Medicines Verification System (EMVS) als European Hub durch die European Medicines Verification Organisation (EMVO).

Die EMVO mit Sitz in Brüssel wurde 2015 gegründet. Ihre Mitglieder sind „Organisatio- nen, die Arzneimittel-Hersteller und -Paralleleinführer, Großhändler, Apotheker sowie Krankenhäuser und Krankenhausapotheken vertreten [31].“

Alle technischen Entwicklungen des EMVS werden ausnahmslos von Arzneimittel- Herstellern und -Paralleleinführern finanziert, während Großhändler und Apotheken Bei- träge zur Leitung der EMVO und der nationalen Systeme leisten. „Das bedeutet, dass kei- ne öffentlichen Mittel für die Verbesserung der Sicherheit der Arzneimittellieferkette ver- wendet werden“ [31]. Das System stellt die Verbindung aller teilnehmenden Pharmaun- ternehmen, Großhändler, Apotheken und Krankenhausapotheken in den Staaten des eu- ropäischen Wirtschaftsraums (derzeit 30 Staaten, EU-MS sowie Norwegen, Liechtenstein, Island) dar und wird in deren Verantwortung betrieben:

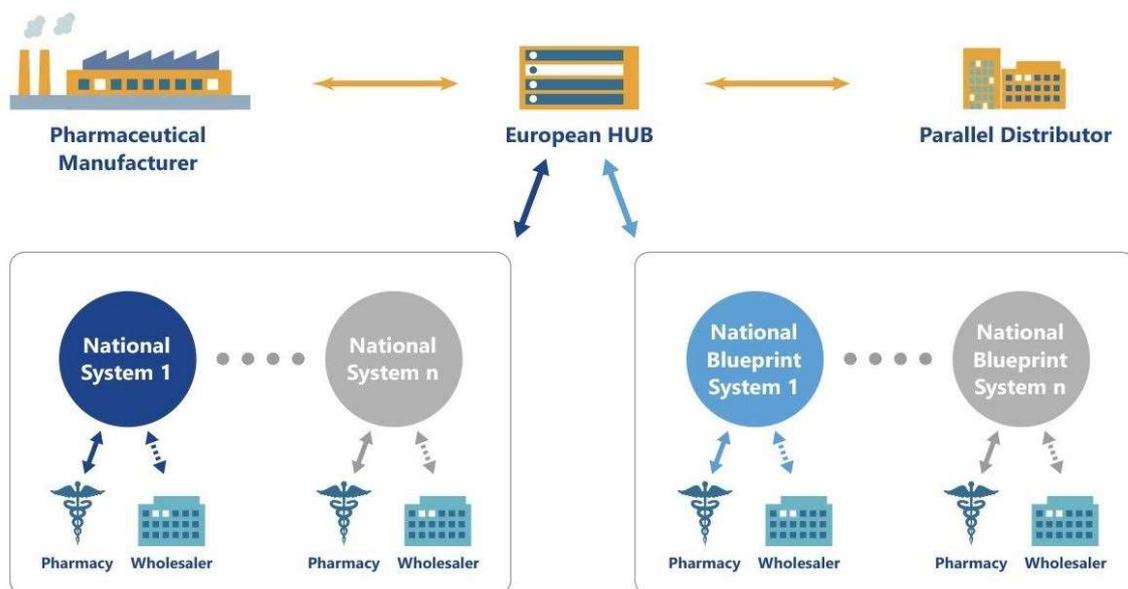


Abbildung 2: Funktionsweise EMVS

Nationales Beispiel: Securpharm in Deutschland

Zum genaueren Verständnis der Arbeitsweise des Datenspeicher- und -abrufsystems soll eine nationale Datenbank am Beispiel des deutschen Securpharm-Systems dargestellt werden. Zur Umsetzung der Fälschungsschutzrichtlinie in Deutschland hat sich die Initiative Securpharm e. V. gegründet. Es handelt sich hierbei um eine Initiative zum Schutz des Patienten vor gefälschten Arzneimitteln in der legalen Lieferkette. „Sie wird getragen von einem Konsortium aus Pharma-, Großhandels- und Apothekerverbänden“ [32]. Die Behörden sind erst seit Kurzem bei Securpharm beratend vertreten, das BfArM und das BMG stellen jeweils ein Mitglied des Beirats.

Securpharm e. V. entwickelte bereits seit Veröffentlichung der Fälschungsschutzrichtlinie im Jahr 2011 ein IT-System zum Abgleich von Daten mit dem Ziel des Nachweises der legalen Lieferkette bzw. der Identifizierung von Fälschungen.

Der obere Teil der Abbildung zeigt die Lieferkette der Arzneimittel vom pharmazeutischen Unternehmer über den Großhändler in die Apotheke, wo der allergrößte Anteil der Arzneimittel an Patienten abgegeben wird.

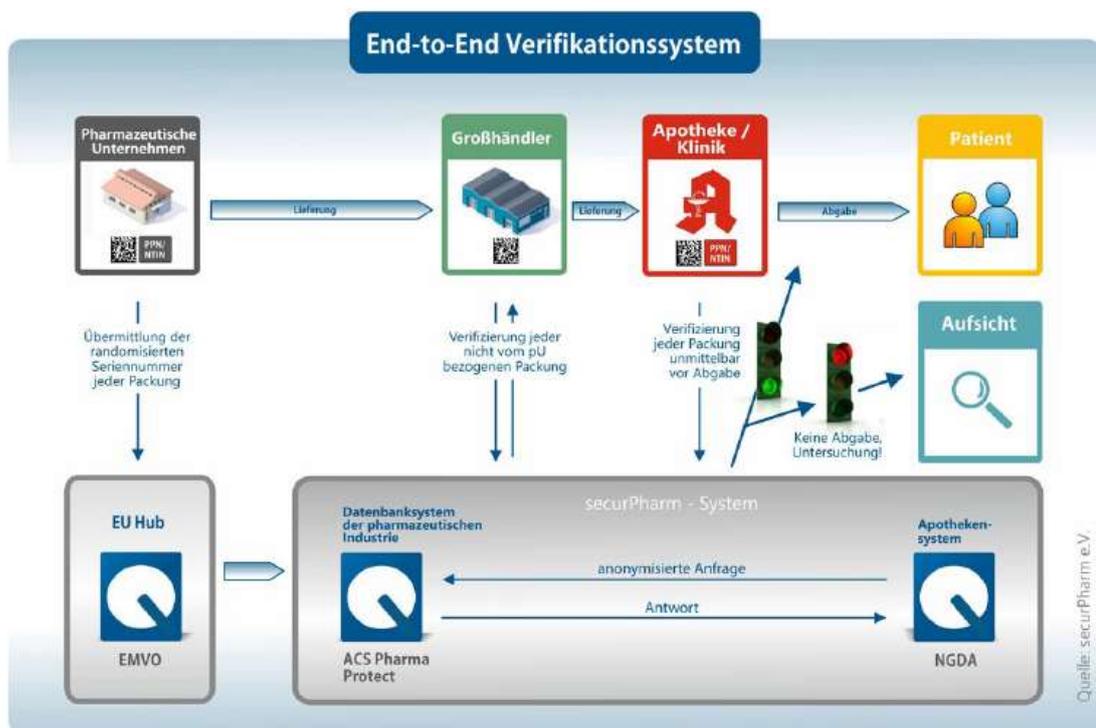


Abbildung 3: Weg eines Arzneimittels durch das Securpharm-System

Seit dem 09. Februar 2019 sind pharmazeutische Unternehmer dazu verpflichtet, ihre Arzneimittel gemäß der Fälschungsschutzrichtlinie mit einer Seriennummer in Form eines 2D-Codes (Data-Matrix-Code) zu kennzeichnen und die Daten in das Datenbanksystem der pharmazeutischen Industrie – das ACS-PU-System – hochzuladen. Apotheken unterliegen gemäß Artikel 25 der delegierten Verordnung der Pflicht, unmittelbar vor der Abgabe die Echtheit des Arzneimittels zu verifizieren. Dabei erfolgt durch das Apothekensystem eine Abfrage, ob die jeweilige Seriennummer tatsächlich durch den Hersteller hinterlegt wurde, die betreffende Nummer noch nicht ausgebucht wurde oder ein anderer Grund gegen die Abgabe spricht, beispielsweise eine Sperrung oder ein Rückruf. Zusätzlich hat die Prüfung des Unversehrtheitssiegels zu erfolgen. Nur bei positiver Prüfung beider Kriterien darf das Arzneimittel abgegeben werden.

Das Zusammenspiel von EMVS und den nationalen Systemen ist in Abbildung 4 dargestellt:

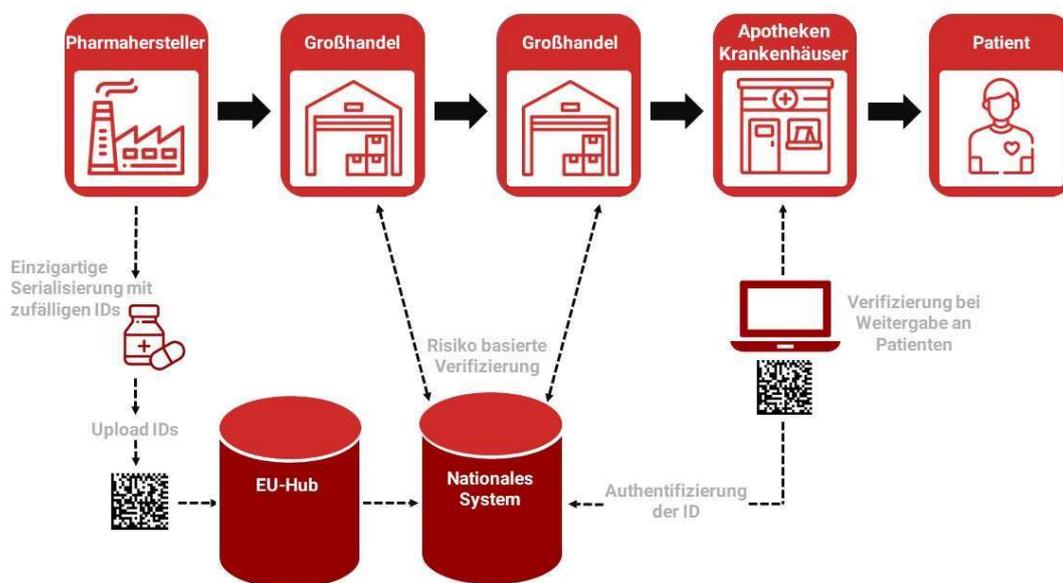


Abbildung 4: EU-Hub und nationales System

Situation in weiteren EU-Staaten

Da sowohl die rechtlichen Bestimmungen als auch die technischen Anforderungen durch das EMVS europaweit grundsätzlich identisch sind, sind auch die Systeme der einzelnen MS grundsätzlich ähnlich. Der Fortschritt der Anbindung ist allerdings derzeit noch recht

unterschiedlich. Beispielsweise haben Belgien, Italien und Griechenland eine verlängerte Übergangsfrist bis zum Jahr 2025 erhalten, da dort bereits andersartige Serialisierungssysteme etabliert waren. Belgien verzichtete allerdings auf die verlängerte Frist.

In Österreich existiert ein dem deutschen Securpharm ähnliches System, welches durch die Austrian Medicines Verification Organisation betrieben wird [33].

Hingegen sind in Frankreich bis dato erst wenige Apotheken an das System angeschlossen [34].

Insgesamt sind die technischen Systeme in den MS vergleichbar. Die Firma Arvato Systems wurde von der EMVO offiziell als National Blueprint Service Provider benannt [35]. Auf dieses System beziehen sich daher grundsätzlich alle nationalen Lösungen.

Andererseits ist der Grad der Implementierung des Serialisierungssystems mit Stand von Ende 2020 dennoch sehr unterschiedlich, obwohl der Stichtag 09. Februar 2019 grundsätzlich für alle MS außer Belgien, Griechenland und Italien verbindlich war [34].

Das System aus Behördensicht

Die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln ist eine hoheitliche Aufgabe, die entsprechend durch Behörden wahrgenommen wird. Sowohl die EMVO, als auch alle übrigen Betreiber der Serialisierungssysteme in der EU sind jedoch keine Behörden, sondern private Institutionen.

Zudem ist die jeweilige Struktur des nationalen Überwachungssystems europaweit sehr uneinheitlich. In Deutschland ist die Verwaltung föderal sowie grundsätzlich dreigliedrig aufgebaut. Anlage 1 zeigt die Vielzahl der Überwachungsbehörden der Länder allein in Deutschland. Hinzu kommen noch die Bundesoberbehörden BfArM und Paul-Ehrlich-Institut (PEI). In anderen europäischen Staaten sind die Zuständigkeiten zwar insgesamt gebündelter als in Deutschland. Im Gegensatz zu Brasilien und den USA (siehe Kapitel 3.3 und 3.4) gibt es aber nicht eine zentrale Behörde in der EU, die für Zulassung und Überwachung des Arzneimittelverkehrs alleinzuständig wäre.

Als Folge aus diesen dezentral verteilten Aufsichtskompetenzen und dem Betrieb der Serialisierungssysteme durch private Organisationen haben die Behörden nur bedingten

Einfluss auf die Gestaltung des Datenspeicher- und –abrufsystems. So lautet zwar der Artikel 39 der delegierten Verordnung:

„Eine Rechtsperson, die einen Datenspeicher einrichtet und verwaltet, der zur Überprüfung der Echtheit oder zur Deaktivierung individueller Erkennungsmerkmale von Arzneimitteln genutzt wird, die in einem Mitgliedstaat in Verkehr gebracht werden, gewährt den zuständigen Behörden dieses Mitgliedstaats für folgende Zwecke Zugang zu diesem Datenspeicher und den darin enthaltenen Informationen: a) Überwachung der Funktionsweise der Datenspeicher und Untersuchung potenzieller Fälschungsfälle; b) Kostenerstattung; c) Pharmakovigilanz oder Pharmakoepidemiologie.“ [28]

Es bedarf aber in jedem Fall eines eigenen Vertrages jeder Einzelbehörde mit den entsprechenden Systembetreibern, um etwa den technischen Zugriff auf die Datenbanken entsprechend zu regeln. [34].

Obwohl das EMVS mit einigen Jahren Vorlauf startete und seit dem Stichtag im Wirkbetrieb läuft, ist eine zufriedenstellende Funktion, wie in der Fälschungsschutzrichtlinie gefordert, derzeit noch nicht gewährleistet. Als wesentliche Herausforderungen aus Behördensicht können derzeit identifiziert werden:

1) Anbindung der Behörden an das System

Die technische Anbindung der Behörden stellt die Grundlage für regulatorische Tätigkeiten und andere Maßnahmen dar. Wie oben bereits erwähnt muss jede Behörde hier einen eigenen Zugang beantragen, was nach derzeitigem Stand noch nicht flächendeckend geschehen ist [34].

Wie im späteren Verlauf der Arbeit noch diskutiert wird, ist die Rolle der europäischen Behörden bei der Etablierung des Fälschungsschutzsystems im internationalen Vergleich relativ gering. Wesentliche Aufgaben der Umsetzung und des Betriebs des Systems werden von den so genannten Stakeholdern selbst wahrgenommen.

Die Einbindung der Behörden in das System ist aber aufgrund ihrer hoheitlichen Aufgabe für das Funktionieren des Systems im Sinne der regulatorischen Absichten von elementarer Bedeutung. Zum einen sind viele in den Zulassungsbehörden getroffenen Entschei-

dungen wichtig für das System, beispielsweise die Entscheidung über eine mögliche Entlassung aus der Verschreibungspflicht. Auch die zügige Genehmigung von Änderungen (Variations) durch die zuständigen Behörden, die aufgrund der Anpassungen an die neue Gesetzgebung entstehen, ist ein wichtiger Bestandteil. Die EMA hat hierzu einen Leitfaden mit Beschreibungen veröffentlicht, wie die Anforderungen regulatorisch umgesetzt werden sollen [36].

Insbesondere muss aber geklärt sein, wie mit möglichen Alarmen aus dem System heraus weiter verfahren werden soll. Die Behörden, insbesondere die Überwachungsbehörden, haben hier einen wesentlichen Beitrag zur Überwachung des Arzneimittelverkehrs zu leisten, der ohne Zugang zum System deutlich erschwert ist.

2) Anteil von Fehlalarmen am Gesamteldeaufkommen

Bisher ist es noch nicht möglich, unter den zahlreichen Alarmen mögliche Verdachtsfälle herauszufiltern.

Abbildung 5 zeigt die Quote und Anzahl an Alarmen pro Woche. Hierbei ist weniger die genaue Anzahl entscheidend, sondern die Erkenntnis, dass die Zahl derzeit noch sehr bzw. zu hoch ist. Zur Verdeutlichung dessen sei daran erinnert, dass jede „Transaktion“ eine Tätigkeit im Rahmen der legalen Lieferkette darstellt.

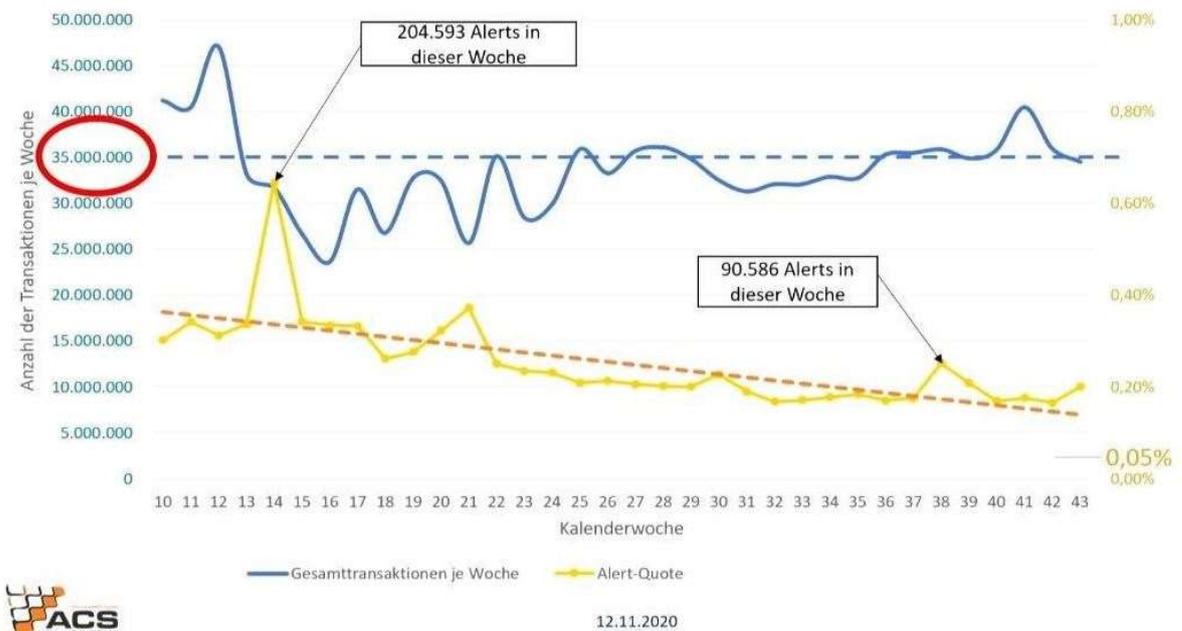


Abbildung 5: Wöchentliche Anzahl an Alerts

Als hauptsächliche Fehlerquellen werden angenommen [37]:

- „Handhabungsfehler der Systemnutzer
- Unvorhergesehenes Systemverhalten aufgrund hoher Komplexität
- Fehlender oder unvollständiger Daten-Upload
- Fehlkonfiguration in den beteiligten Systemen“

Abbildung 6 verdeutlicht zum einen die noch in allen MS zu hohe Quote an (Fehl-)Alarmen, andererseits werden aber auch Unterschiede innerhalb der EU deutlich. Die Gründe dafür können vielschichtig sein und sind nicht final geklärt. Eindeutig scheint jedoch zu sein, dass es sich nicht um echte Fälschungsfälle handelt, sondern um anderweitig gelagerte, systematische und technische Fehler.

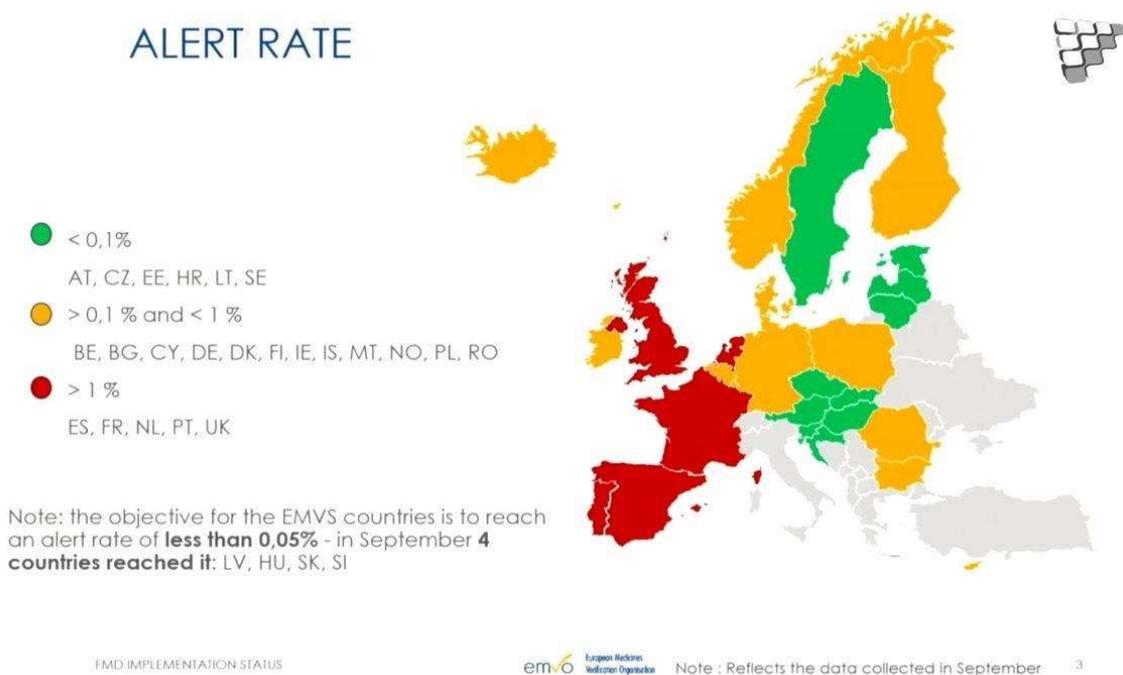


Abbildung 6: Unterschiedliche Anteile an Alerts

Damit ist der Sinn des Systems – „bei Alarm keine Abgabe“ – derzeit aus praktischer Sicht kaum einzuhalten. Nichtsdestotrotz ist dies aber die gesetzliche Forderung, die insbesondere auch aus Behördensicht aufrechtzuerhalten ist. Für das langfristige Funktionieren des Systems ist es in jedem Fall elementar, dass jedem Alarm des Systems auch nachgegangen wird und die Kapazitäten der Behörden dies auch hergeben. Wie hoch die tatsächliche, detektierte Fälschungsquote letztendlich ist, wird sich vermutlich erst in einiger

Zukunft feststellen lassen können. Als Zielmarke wird aus heutiger Sicht ein Prozentsatz von 0,05 angenommen, welcher dem als real angenommenen Wert entspräche und überhaupt eine Nachverfolgung ermöglichen würde [38].

3) Beitrag zur Sicherheit des legalen Arzneimittelmarktes in Europa

Auch nach Übergang in den Wirkbetrieb im Februar 2019 ist der Beitrag des Systems zur Sicherheit des legalen Arzneimittelmarktes noch überschaubar. Aufgrund der bisher noch unzureichenden Anbindung aller Behörden an das System konnten bisher keine Handlungsoptionen abgeleitet werden. Derzeit scheint es so zu sein, dass bei einem Alarm tendenziell davon ausgegangen wird, dass auf der technischen Seite etwas nicht korrekt ist. Wenn die Behörden überhaupt Kenntnis von den Alarmen erlangen, kann aufgrund der Vielzahl an Fällen kaum zwischen echten Fälschungsverdachtsfällen und Fehlalarmen unterschieden werden.

3.3 Vereinigte Staaten von Amerika

Allgemeines

Die Vereinigten Staaten von Amerika (englisch United States of America, USA) sind eine föderale Republik. Sie sind sowohl nach Fläche, als auch nach Einwohnerzahl der drittgrößte Staat der Erde mit einer Bevölkerung von etwa 328 Millionen Menschen [39]. Die USA sind weltweit der Staat mit dem größten Bruttoinlandsprodukt und sie sind im Gegensatz zur Europäischen Union *ein* Staat mit einem entsprechend einheitlichen Arzneimittelmarkt.

Mit der Food and Drug Organization (FDA) existiert *eine* Behörde, deren Aufgaben unter anderem die Zulassung von und die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln ist. Die FDA reguliert alle Arzneimittel im gesamten Gebiet der USA.

Die USA haben einen dominierenden Anteil am weltweiten Pharmamarkt. Das Land beheimatet einige der größten Pharmaunternehmen weltweit, und die amerikanischen Verbraucher haben „Zugang zu einem der fortschrittlichsten Pharmsysteme der Welt, wenn auch zu einem hohen Preis“ [40]. Die Kosten für Arzneimittel verdoppelten sich seit dem Jahr 2006 auf über 500 Mrd. US \$ im Jahr 2019 [41].

Diesen außerordentlich hohen Arzneimittelausgaben steht der Umstand gegenüber, dass in den USA keine flächendeckende, verpflichtende Krankenversicherung existiert. Im Jahr 2018 waren über 27 Millionen US-Amerikaner weder krankenversichert, noch hatten sie Anspruch auf staatliche Gesundheitsfürsorge [42] und mussten somit für alle entstehenden Krankheitskosten selbst aufkommen, also auch für ihre Arzneimittel. Dadurch steigt der wirtschaftliche Anreiz für Verbraucherinnen und Verbraucher, auf vermeintlich günstigere „Alternativen“ zurückgreifen zu wollen.

Gesetzliche Grundlagen

Das erste Arzneimittelgesetz in den USA war der Pure Food and Drug Act von 1906. Der Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [4] aus dem Jahr 1938 ist bis heute in Kraft, wurde aber mehrmals novelliert. Die für den Fälschungsschutz wesentliche Ände-

zung erfolgte 2013 mit der Unterzeichnung des Drug Quality and Security Act (DQSA) [43]. Insbesondere dessen zweiter Abschnitt beschäftigt sich mit der Sicherheit der Arzneimittelieferkette (Drug Supply-Chain Security Act (DSCSA)).

Der DSCSA definiert zunächst die wesentlichen Begriffe [43], [44]:

„Product“ meint ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel in der zur Abgabe an den Endverbraucher vorgesehene Verpackung. Ausgenommen sind Blutprodukte, Radiopharmaka, Kontrastmittel, Infusionen, medizinische Gase und homöopathische Arzneimittel.

„Authorized“ im Sinne des Gesetzes meint Hersteller, Großhändler, Umverpacker, Logistiker und Apotheken einschließlich Krankenhausapotheken.

„Illegitimate Products“ sind gefälschte, gestohlene, zweckentfremdete oder in ihrer Zusammensetzung veränderte Arzneimittel.

Der Fokus des Gesetzes liegt dabei insbesondere auf dem Patientenschutz, also dem Schutz vor möglichen negativen gesundheitlichen Konsequenzen.

Es ist bereits hier zu erkennen, dass es Parallelen zwischen dem DSCSA und dem europäischen Fälschungsschutz gibt. Darauf wird in Kapitel 4 detaillierter eingegangen.

Anders als in der europäischen Gesetzgebung wird aber im DSCSA zusätzlich zwischen Packung („package“) und Umverpackung („homogenous case“) unterschieden. Dabei muss auf der Einzelpackung ein Code in Form einer Data Matrix aufgebracht sein und auf der Umverpackung eine Data Matrix oder ein linearer Strichcode. Der Hintergrund der Serialisierung der Umverpackung ist, dass im amerikanischen System ein „Track & Trace“ vorgesehen ist. Im Laufe der logistischen Kette vom Hersteller bis zur abgebenden Apotheke wird meist mit Gebinden gearbeitet. Dabei muss eine Zuordnung der im Gebinde enthaltenen Einzelpackungen über die Seriennummern möglich sein.

Der DSCSA bestimmt weiterhin, dass ein elektronisches, interoperables System für die Verfolgung verschreibungspflichtiger Arzneimittel in den Vertriebskanälen im Inland eingerichtet werden soll [43].

Die Rolle der FDA

Die FDA als maßgeblich zuständige Bundesbehörde ist einerseits die in den USA zuständige Zulassungsbehörde, aber ebenso für die Überwachung des Arzneimittelverkehrs verantwortlich. Die Rolle der FDA für die Implementierung des Serialisierungssystems ist – anders als bei den Behörden in der Europäischen Union – daher eine zentrale. Die Planung, Koordinierung und Implementierung liegen in der Verantwortung der FDA. Die verschiedenen Schritte wurden und werden dabei entsprechend auf der FDA-Homepage bekanntgemacht [45], ebenso wie wesentliche Leitfaden- und Grundsatzdokumente [46]. Den an der Lieferkette beteiligten Marktteilnehmern wird in Form von Anhörungen und öffentlichen Sitzungen die Gelegenheit zur Teilnahme gewährt.

Seit dem Jahr 2014 wurden unter Federführung der FDA verschiedene Schritte zur Implementierung unternommen. Beispielsweise wurde das Tracing auf Ebene der Chargennummern unter Einbeziehung von Herstellern, Umverpackern, Großhandel und Apotheken bereits 2015 auf den Weg gebracht. Sie sollen Informationen für die Verfolgung der Präparate liefern und austauschen [47]. Es wird also nach dem Ansatz verfahren, zunächst die Kennzeichnung der Produkte zu regeln (Data Matrix Code, linearer Strichcode) und erst im weiteren Verlauf das System zu etablieren.

Gemäß Implementierungsplan der FDA ist der nächste Schritt die Einrichtung und Testung „eines oder mehrerer Pilot-Projekte in Koordination mit Interessenvertretern, um Methoden zur Verbesserung der Sicherheit in der Lieferkette zu untersuchen und zu bewerten“ [45]. Die Planung sieht vor, bis Ende des Jahres 2021 mindestens ein Testsystem zu etablieren sowie ein komplettes Technologie- und Softwareassessment durchgeführt zu haben. Inwieweit die derzeitige Pandemielage das Vorhaben beeinflusst, ist zum heutigen Zeitpunkt Spekulation – vereinfachen dürfte sie die Planung aber nicht.

Die FDA hat das Ziel, die erfassten Arzneimittel lückenlos zu verfolgen. Eine der Bedingungen für das System ist die Möglichkeit der Überwachung, wo sich ein Arzneimittel befindet und wer damit umgegangen ist, um sicherzustellen, dass es legal im Markt ist und nicht manipuliert wurde [45]. Das System muss außerdem für alle Akteure der Lieferkette die Möglichkeit sicherstellen, verdächtige Arzneimittel („suspect products“) zu identifizieren und entsprechend aus der Lieferkette auszusondern [47].

Als gesetzlicher Zieltermin ist der 27. November 2023 festgelegt, also genau zehn Jahre nach dem Inkrafttreten des DSCSA. Ab diesem Stichtag muss das vollständige „Track & Trace“-System funktionieren. Wichtige Meilensteine zur Vorbereitung wurden dafür bereits genommen [48]:

- 27.11.2018: Hersteller sind zur Serialisierung ihrer Produkte verpflichtet
- 27.11.2019: Großhändler dürfen ausschließlich serialisierte Ware handeln
- 27.11.2020: Alle abgebenden Stellen, also insbesondere (Krankenhaus-)Apotheken, müssen die neuen gesetzlichen Bestimmungen einhalten.

Nichtsdestotrotz existiert derzeit noch kein System, um die serialisierten Arzneimittel auch tatsächlich zu überwachen. Die FDA wird vermutlich eine zentrale Rolle einnehmen und das System zumindest in letzter Verantwortung betreiben, da sie auf diese Weise – anders als die europäischen Behörden – uneingeschränkten Zugang zu den erfassten Daten und Transaktionen erhalte.

Überlegungen zur Systemwahl

Das Design des Repository ist derzeit noch nicht geklärt. Anzunehmen ist, dass es sich um ein Cloud-basiertes System handeln wird.

Innerhalb der US-amerikanischen Pharmaindustrie [49] scheint zur Umsetzung der DSCSA-Vorgaben nach derzeitigem Stand ein System besonders interessant zu sein, das bisher noch verhältnismäßig wenig ökonomischen Nutzen hat: Die Technologie der so genannten Blockchain. Bekannt wurde sie in den letzten Jahren insbesondere durch die Kryptowährung Bitcoin.

Eine Blockchain kann als dezentrales Datenmanagementsystem verstanden werden. Es handelt sich um eine kontinuierlich erweiterbare Liste von Datensätzen, die mittels krypt-

tographischer Verfahren miteinander verkettet sind [50]. Das System erfüllt – im Gegensatz zu einer hier ebenso denkbaren zentralen Datenbank – deutlich mehr der Anforderungen, die sich aus dem DSCSA ergeben.

Daten, die einmal in der Blockchain stehen, sind im Nachhinein unveränderlich und werden von jedem Marktteilnehmer, in dessen Verantwortung sich das spezifische Produkt aktuell befindet, weitergeführt.

Ein Kernelement der Blockchain ist, dass sie nicht hierarchisch aufgebaut ist und oftmals sogar im Gegenteil als unorganisiert und chaotisch wahrgenommen wird. Durch die Block-technologie ist aber das Gegenteil der Fall. Ein typischer Lebenslauf einer Arzneimittelpackung oder eines Aggregats durch die Lieferkette könnte bei Nutzung der Blockchain-Technologie folgendermaßen aussehen [51]:

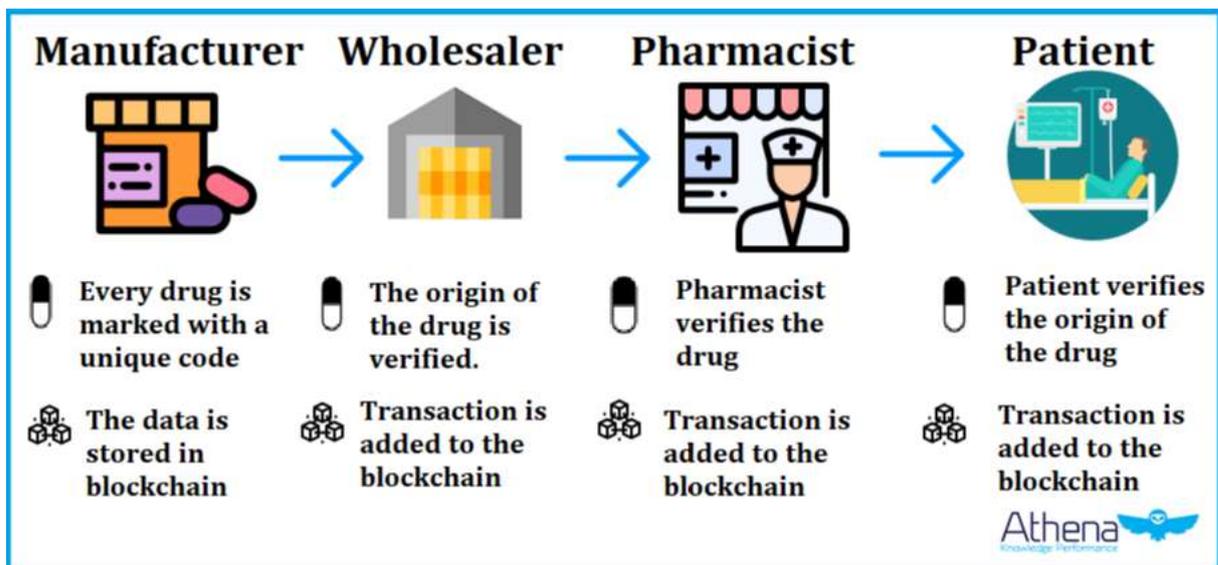


Abbildung 7: Blockchain

Dabei kann jeder der Marktakteure zu jeder Zeit sehen, wo sich ein Produkt befindet und was bisher mit ihm geschehen ist. Die Blockchain könnte aus Sicht der FDA den Nachteil haben, dass es sich um ein nicht-hierarchisches System handelt. Eine Blockchain wird per Definition nicht in der Verantwortung nur eines Teilnehmers betrieben, bei dem sich die übrigen Akteure anmelden müssen. Insofern wird es spannend sein zu verfolgen, welche Systeme getestet werden und auf welches in letzter Konsequenz die Wahl fällt.

3.4 Brasilien

Allgemeines

Brasilien ist der Fläche nach der fünftgrößte und mit ungefähr 210 Millionen Einwohnern der Bevölkerung nach sechstgrößte Staat der Erde. Es handelt sich um eine präsidentiale Bundesrepublik [52], [53]. Entsprechend der mit Abstand größten südamerikanischen Einwohnerzahl eines Landes ist der brasilianische Arzneimittelmarkt der bei weitem umsatzstärkste. Ebenso wie die USA und wiederum im Gegensatz zur europäischen Union ist Brasilien *ein* Staat mit einem entsprechend einheitlichen Arzneimittelmarkt.

Die brasilianische Bevölkerung wächst und wird durchschnittlich älter, wodurch chronische und altersbedingte Krankheiten zunehmen und die Nachfrage nach Arzneimitteln erhöhen. Im Jahr 2020 war Brasilien der sechstgrößte Pharmamarkt weltweit, in dem insgesamt ein Marktvolumen von 24,8 Mrd. US \$ erreicht wurde [54]. Gute Wachstumsaussichten und die Abwertung der brasilianischen Währung verlocken einerseits multinationale Konzerne zu Investitionen, andererseits expandieren auch die brasilianischen Konzerne [54].

Laut Branchenverband Sindusfarma produzieren 241 Hersteller Arzneimittel in Brasilien. Davon handelt es sich zu 60 Prozent um brasilianische Unternehmen, die hauptsächlich Generika und nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel herstellen. Etwa 52 Prozent des Marktumsatzes erwirtschaften multinationale Konzerne [54].

Die zuständige brasilianische Behörde ist die „Agência Nacional de Vigilância Sanitária“ (Brazilian Health Regulatory Agency - ANVISA). Diese wurde 1999 gegründet und hat ihren Sitz in Brasilia. Zu den vielfältigen Aufgaben der ANVISA gehören die Zulassung von Arzneimitteln sowie die Koordination des Nationalen Systems zur Gesundheitsüberwachung [55].

Die Angaben zum Anteil gefälschter Arzneimittel auf dem brasilianischen Markt sind nicht eindeutig. Laut ANVISA sei *„das Auftreten von gefälschten Medikamenten im Land selten, sowohl wegen der Robustheit des Nationalen Gesundheitsüberwachungssystems als auch*

wegen der Richtlinien für den Zugang zu Medikamenten, dennoch deuten die durchgeführten Maßnahmen auf eine Zunahme von Arzneimittelfälschungen. Im Jahr 2018 wurden drei Fälschungen von Arzneimitteln in der legalen Lieferkette identifiziert, im Jahr 2019 waren es vier, und im Jahr 2020 wurden bisher 16 Fälle identifiziert“ [56].

Laut der Health Sanitary Inspection in Brasilien [53] beträgt der Anteil von Fälschungen bis zu 7 % und würde damit ein massives Problem darstellen. Wenn auch den Angaben einer Behörde tendenziell Glauben zu schenken ist, scheint hier noch systematischer Klärungsbedarf zu bestehen, wobei auch beachtet werden muss, welche Arzneimittel in die Statistik mit einbezogen werden (s. u.) und wie hoch die Dunkelziffer ist.

Fälschung von Arzneimitteln gilt in Brasilien als Verbrechen gegen die öffentliche Gesundheit gemäß Artikel 273 des brasilianischen Strafgesetzbuches [56].

Gesetz 11.903/2009 und Nationales Arzneimittelkontrollsystem (SNCM)

Mit dem Gesetz 11.903/2009 („Datamatrix-Gesetz“) wurde ein nationales Arzneimittelkontrollsystem (SNCM) geschaffen, um Arzneimittel in der gesamten Produktionskette von der Herstellung bis zum Patienten zu überwachen. Das Gesetz 13.410/2016 änderte das vorgenannte Gesetz und legte Fristen für die Regulierung, Prüfung, Validierung und Implementierung der Rückverfolgbarkeit fest [55]. Nachdem das System im Dezember 2016 zunächst versuchsweise gestartet wurde, begann nach weiteren Zwischenschritten im April 2019 die Implementierungsphase [55], [56].

Derzeit sind die Marktteilnehmer aufgefordert, den nächsten Meilenstein (April 2021) zu einzuhalten. Das Gesetz 13.410/2016 schreibt dabei vor, dass zu diesem Zeitpunkt 50 % der Produkte auf dem Markt den Anforderungen des Gesetzes entsprechen müssen. Dazu gehört auch die Möglichkeit, um die entsprechenden Meldungen im SNCM kommunizieren zu können (siehe Bild 9). Am 28. April 2022 wird die Implementierungsphase enden und das System wird vollumfänglich anzuwenden sein.

Resolution Nr. 157

Vergleichbar der europäischen delegierten Verordnung legt auch hier ein weiterer Rechtsakt genaue Bestimmungen für das System fest: Resolution Nr. 157 (RDC 157, Resolução da Diretoria Colegiada, Resolution of the Board of Directors No. 157) [57].

Diese definiert die Bestimmungen für ein „Track & Trace“-System, mit dem zu jedem Zeitpunkt festgestellt werden kann, wo bzw. in wessen Verantwortung sich eine einzelne Packung befindet. Dabei wird auch in Brasilien der GS1-Standard genutzt (siehe Kapitel 3.1).

Das System steht unter grundsätzlicher Verantwortung der ANVISA und kann schematisch folgendermaßen dargestellt werden [53]

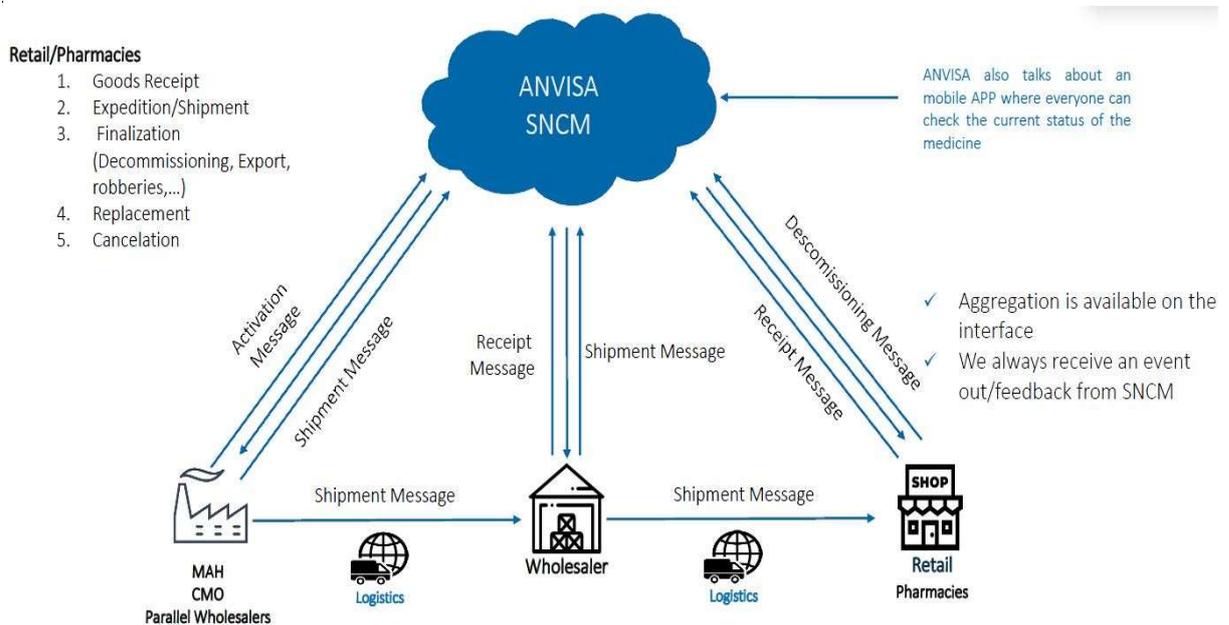


Abbildung 8: Nationales Arzneimittelkontrollsystem (SNCM)

Das Schaubild verdeutlicht, dass die zentrale Datenbank durch die ANVISA betrieben wird und diese der zentrale Punkt ist, an dem sämtliche Bewegungen jeder einzelnen Arzneimittelpackung dokumentiert werden.

Das „Track & Trace“-Verfahren bedingt die Kennzeichnung der Aggregate. Da Arzneimittelpackungen normalerweise nicht einzeln, sondern in größeren Gebinden transportiert

werden, muss auf der äußersten Umhüllung, also zumeist auf der Tertiärverpackung, ein weiterer Code angebracht werden, der die Identifikation erlaubt.

Gemäß § 2 RDC 157 sind folgende Arzneimittel von den Bestimmungen zur Serialisierung ausgenommen [57]:

- I - Seren und Impfstoffe, die Teil des Nationalen Immunisierungsprogramms sind;
- II - Radiopharmazeutika;
- III - nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel;
- IV - Arzneimittel, die zu den Programmen des Gesundheitsministeriums gehören, mit freier Verteilung und individueller Abgabekontrolle;
- V - spezifische Arzneimittel, pflanzliche Arzneimittel und dynamisierte Arzneimittel;
- VI - kostenlose Muster;
- VII - injizierbare Kontrastmittel;
- VIII - medizinische Gase.

Dies gilt zwar zunächst nur für die derzeit laufende Versuchsphase. Im Ergebnis lässt sich aber festhalten, dass sich das SNCM bis auf Weiteres auf verschreibungspflichtige Arzneimittel mit einem gewissen Marktanteil bezieht, da hier aus Sicht der ANVISA das Fälschungsrisiko am höchsten ist.

Eine gesetzliche Grundlage für den weiteren Betrieb existiert derzeit noch nicht. Es ist aber davon auszugehen, dass diese auf Grundlage der in der Implementierungsphase gewonnenen Erkenntnisse rechtzeitig geschaffen wird und das System nach dem April 2022 dauerhaft betrieben wird. Im Entwurf dieser Rechtsgrundlage ist festgelegt, dass 60 Tage vor dem Wirkbetrieb im April 2022 alle Beteiligten technisch und regulatorisch in der Lage sein müssen, ihre Daten im System an die ANVISA zu übermitteln und die entsprechenden Rückmeldungen zu empfangen [58].

3.5 Zusammenfassung

In der folgenden Tabelle 2 sind einige der in Kapitel 3 dargestellten Punkte nochmals kurz zusammengefasst:

	Europäische Union 	USA 	Brasilien 
Gesetzliche Grundlage	RL 2011/62/EU; delegierte VO (EU) 2016/161	Drug Quality and Security Act	LEI N° 11.903/2009; LEI N° 13.410/2016; Resolution Nr. 157
Zuständigkeit für System	Stakeholder (Konsortium aus Pharma-, Großhandels- und Apothekerverbänden)	FDA	ANVISA
Anzahl zuständige Behörden für Arzneimittelverkehr	Vielzahl nationaler Behörden sowie EMA	1	1
Im Wirkbetrieb seit/ab	09.02.2019	27.11.2023	28.04.2022
Regulatorische Maßnahmen zur Implementierung umgesetzt	ja	nein	nein
Track & Trace	nein	ja	ja
Behörden haben vollumfänglichen Zugriff auf System	nein	ja (nach Stichtag)	ja (nach Stichtag)
Probetrieb gesetzlich vorgesehen	nein	ja	ja

Tabelle 2: Zusammenfassung wesentlicher Merkmale der drei Serialisierungssysteme

4. Diskussion

4.1 Vergleich der Systeme

Das Ziel der getroffenen Maßnahmen zur Serialisierung in der EU, den USA und Brasilien ist grundsätzlich das gleiche, nämlich die jeweiligen legalen Arzneimittelmärkte vor Fälschungen zu schützen und damit die Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten.

Augenscheinlich sind drei wesentliche Unterschiede, die sich interessanterweise alle zwischen dem System der EU einerseits und den Systemen der USA und Brasilien andererseits erkennen lassen.

4.1.1. Stand der Implementierung

Grundsätzlich wurde dargestellt, dass das System der Europäischen Union seit dem 9. Februar 2019 im Wirkbetrieb ist. Dem gegenüber befinden sich die Systeme der USA und Brasilien noch in der Vorbereitung bzw. in der Testphase. Das System der USA wird voraussichtlich ab dem 27. November 2023 vollumfänglich anzuwenden sein, das brasilianische voraussichtlich ab dem 28. April 2022.

Interessant ist hier der Vergleich der Entwicklungs- und Übergangszeiten, also vom Zeitpunkt der ersten gesetzlichen Initiative bis zum jeweils verbindlichen Stichtag. In der EU betrug dieser Übergangszeitraum etwa 8 Jahre (2011-2019). In den USA wird er voraussichtlich 10 Jahre betragen (2013-2023) und in Brasilien sogar 13 Jahre (2009-2022). Vorteilhaft ist hier jedoch, dass in den USA bereits seit 2020 auch die abgebenden Stellen die Bestimmungen der Serialisierung einhalten müssen (siehe Kapitel 3.3) und in Brasilien alle Marktteilnehmer zur Einhaltung der Meilensteine im Rahmen des Testprojektes aufgefordert sind (siehe Kapitel 3.4).

Die wesentliche Erkenntnis ist hier, dass das europäische System im Vergleich schnell etabliert wurde. Eine teilweise jahrelange verbindliche Testphase wie in den USA und Brasilien war nicht vorgesehen.

Mehr als zwei Jahre nach seiner Einführung funktioniert das europäische System zwar technisch stabil, kann jedoch derzeit noch keinen erkennbaren Beitrag zur Arzneimittelsicherheit leisten. Dies ist im Wesentlichen in der hohen Anzahl an Alarmen begründet, bei denen in den allermeisten Fällen davon ausgegangen wird, dass es sich um Fehllalarme handelt. Auch dass die Zulassungs- und Überwachungsbehörden noch keinen routinemäßigen Zugriff auf die Datenbanken haben, steht einer entsprechenden Nutzung im Weg. Der Nutzen des Zugangs zu den Datenbanken wäre allerdings aufgrund der noch zu hohen Zahl an vermutlichen Fehllarmen für die Behörden voraussichtlich eher begrenzt.

Dennoch ist es als Vorteil im Kampf gegen Arzneimittelfälschungen zu sehen, dass das europäische System überhaupt bereits etabliert ist. Auch wenn die USA und Brasilien strukturelle Vorteile haben (siehe Kapitel 3), muss dies nicht zwingend zur Folge haben, dass die dortigen Systeme sofort an den gesetzlichen Stichtagen einwandfrei funktionieren und somit einen signifikanten Beitrag zur Arzneimittelsicherheit leisten können. Auch unter Berücksichtigung der zurzeit in der EU gemachten Erfahrungen sind Fehler insbesondere zu Beginn des Betriebs nicht ausgeschlossen.

Ob die längere Übergangszeit zur Etablierung der Systeme genutzt wurde, um mögliche Fehler bereits vorher zu eliminieren, wird sich erst nach den gesetzlichen Stichtagen zeigen.

Erfahrungsgemäß werden jedoch im Wirkbetrieb von Datenbanksystemen Schwachstellen und mögliche Fehler besser identifiziert, als sie bei der reinen theoretischen Vorüberlegung antizipiert bzw. im Testbetrieb erkannt werden können.

4.1.2 Verifikation und Dekommissionierung gegenüber „Track & Trace“

Unterschieden wird zwischen „Verifikation und Dekommissionierung“ in der EU sowie den „Track & Trace“-Verfahren in den USA und Brasilien.

Im europäischen System haben weder die pharmazeutische Industrie, noch die Behörden unmittelbaren Zugriff auf die Daten der Apotheken. Es ist somit nicht ersichtlich, an welcher Stelle der Lieferkette sich eine spezifische Arzneimittelpackung zu einem bestimmten Zeitpunkt befindet. Lediglich bei einem Fälschungsverdachtsfall können die Daten zusammengeführt werden (sogenanntes „End-to-end-Überprüfungssystem“ [28]), um den

logistischen Weg der betroffenen Packung(en) nachvollziehen zu können. Auf diesen Datenschutzaspekt wurde im deutschen System durch die Etablierung zweier getrennter Datenbanken nochmals besonderer Wert gelegt. Dieses wird zwar relativiert durch die gesetzliche risikobasierte Verpflichtung [38] sämtlicher Zwischenhändler, insbesondere Großhändler, in ihrem Besitz befindliche Arzneimittel zu verifizieren, ohne sie jedoch auszubuchen [28]. Nichtsdestotrotz ist eine lückenlose Verfolgbarkeit der Lieferketten nicht ohne weiteres möglich.

Im Vergleich dazu sind die Systeme in den USA und Brasilien auf eben diese lückenlose Verfolgbarkeit ausgerichtet („Track & Trace“). Wie oben dargelegt steht das genaue Design der amerikanischen Datenbank noch nicht abschließend fest. Sicher ist jedoch, dass das amerikanische System von der FDA und das brasilianische von der ANVISA betrieben werden wird. Beide Systeme verlangen von allen Beteiligten der Lieferkette Meldungen an die Behörden für jede logistische Tätigkeit (Abgabe- und Empfangsbestätigungen).

So haben die FDA und die ANVISA theoretisch eine genaue Übersicht, auf welcher Stufe der logistischen Kette sich welche Arzneimittelpackung bzw. welches -aggregat befindet. Im Ergebnis führt dies zu einer lückenlosen Datenbank der Behörden, die Informationen über den genauen Lebenslauf jeder Arzneimittelpackung beinhaltet. Aus Behördensicht ist dies sicherlich ein sehr positiver Aspekt. Beispielsweise könnte so bei einer Inspektion theoretisch der tagesgenaue Bestand detailliert geprüft werden.

Bei der Betrachtung einer solchen Datenbank ergeben sich aus der europäischen Perspektive mögliche datenschutzrechtliche Bedenken, denn hier werden große Datenmengen in einer einzigen Datenbank vereint. Dieser Aspekt spielte augenscheinlich in den USA und in Brasilien eine kleinere Rolle.

4.1.3 Verantwortlichkeit für den Betrieb des Systems

Wie bereits mehrfach dargelegt, ist die Systemverantwortlichkeit von FDA und ANVISA ein großer Unterschied zum europäischen System. Beide Behörden sind in ihren jeweiligen Staaten der zentrale Akteur bei der Implementierung des jeweiligen Serialisierungssystems. Die Datenbanken werden dort betrieben werden, die zu erreichenden Meilensteine zur Umsetzung werden durch sie kommuniziert und sie werden durch den Betrieb

der Datenbanken eine zumindest theoretisch detaillierte Dokumentation über die logistischen Ketten aller betroffenen Arzneimittel besitzen.

Dem gegenüber erscheint die Rolle der europäischen Behörden bisher weniger zentral zu sein. Eine wesentliche Ursache hierfür ist sicherlich, dass es in Europa eben nicht die eine Behörde gibt, die allein für die Zulassung aller Arzneimittel und die Überwachung des Arzneimittelmarktes zuständig wäre.

Allerdings kann durchaus die Frage gestellt werden, ob die Federführung und Hauptverantwortung für die Etablierung eines Serialisierungssystems überhaupt durch eine Behörde wahrgenommen werden sollte.

Die europäische delegierte Verordnung richtet sich grundsätzlich an alle Beteiligten des Verkehrs mit Arzneimitteln und war zum Stichtag durch diese umzusetzen – Stichwort: Eigenverantwortung der pharmazeutischen Unternehmer. Insofern ist es sinnvoll und konsequent, dass das System durch die direkt betroffenen Marktteilnehmer im Sinne eines Stakeholder-Systems umgesetzt wurde.

Auch die entsprechenden Rechtsgrundlagen in den USA (DSCSA) und Brasilien (vorläufig noch Resolution Nr. 157) richten sich grundsätzlich an alle Marktteilnehmer.

FDA und ANVISA nehmen aus der europäischen Perspektive bei der jeweiligen Umsetzung der Bestimmungen eine Rolle ein, die die übrigen Marktteilnehmer zwar stark reglementiert, aber auch ein Stück weit aus der Eigenverantwortung entlässt, da beispielsweise keine dem europäischen Stakeholder-System vergleichbare Plattform mehr etabliert werden muss.

Mit der Zuständigkeit für den Betrieb des Systems ergibt sich auch die Verantwortung, dies auch jederzeit sicher zu gewährleisten. Dieser Umstand scheint geeignet, beide Behörden vor Herausforderungen zu stellen. Es ergibt sich eine enorme Verantwortung bezüglich des Datenbankschutzes, der Funktionsfähigkeit und der Funktionalität der Datenbanken.

Dennoch ist eine zeitnahe Anbindung der europäischen Behörden an das System elementar für die Funktion des europäischen Systems. Wenn dies soweit fehlerfrei läuft, dass ein Alarm auch tatsächlich einen faktischen Verdachtsfall darstellt, ist eine direkte und rasche Information der zuständigen Behörde unerlässlich, damit diese ihrem gesetzlichen Auftrag nachkommen kann.

4.2 Maßnahmen aus Behördensicht

4.2.1 Implementierung der Systeme

Die Rollen der FDA und der ANVISA im Rahmen der Serialisierungsprojekte sind strukturell ähnlich, obgleich die brasilianische Gesetzgebung noch nicht endgültig feststeht (siehe Kapitel 3.4). Beide Behörden sind jedoch bereits seit geraumer Zeit dabei, die derzeit gültige Gesetzgebung umzusetzen. Beispielsweise wird den Marktteilnehmern in Form von Webinaren ausführlich dargelegt, wie der Umgang mit den serialisierten Arzneimitteln stattzufinden hat [53], [59].

Eine weitere Gemeinsamkeit des amerikanischen und des brasilianischen Systems ist der Umstand, dass der Implementierungszeitraum zwar, wie oben erwähnt, länger ist, jedoch in beiden Fällen eine längere Testphase als in der EU eingeplant wurde.

Im US-amerikanischen Arzneimittelmarkt gelten folgenden Stichtage (siehe auch Kapitel 3.3):

- 27.11.2018: Hersteller sind zur Serialisierung ihrer Produkte verpflichtet
- 27.11.2019: Großhändler dürfen ausschließlich serialisierte Ware handeln
- 27.11.2020: Alle abgebenden Stellen, also insbesondere (Krankenhaus-)Apotheken, müssen die neuen gesetzlichen Bestimmungen einhalten.

Damit ist seit dem vergangenen Jahr die gesamte logistische Kette bereits serialisiert. Der gesetzlich festgelegte Endtermin ist der 27.11.2023; bis zu diesem Tag kann das System nun noch getestet und weiter verbessert werden. Die FDA wird hier voraussichtlich die treibende Kraft sein.

Das brasilianische Konzept sieht ebenfalls eine längere Übergangsfrist vor, wenngleich sie etwas kürzer als in den USA ausfällt. Im Dezember 2016 wurde das System zunächst versuchsweise gestartet und nach weiteren Zwischenschritten begann im April 2019 die Implementierungsphase. Bis zum gesetzlichen Zieltermin im April 2022 sind die Marktteilnehmer aufgefordert, die Serialisierung umzusetzen, wobei die ANVISA jeweils Meilensteine festgelegt hatte. Wie in Kapitel 4.1.1 bereits erwähnt, muss eine längere Testphase nicht zwangsläufig zu einem besseren System führen, wenn der gesetzlich verbindliche

Betrieb startet. Zumindest aus Behördensicht haben die vollständige Serialisierung der Arzneimittel sowie ein entsprechender Vorabbetrieb des Systems aber sicherlich einen Vorteil.

In der EU war eine ausgiebige Testphase des Systems nicht vorgesehen. Nach Veröffentlichung der delegierten Verordnung im Februar 2016 begann die dreijährige Übergangszeit und dauerte bis zum Februar 2019. Die Marktteilnehmer hatten also insgesamt deutlich weniger Zeit sich auf das Serialisierungssystem einzustellen. Insbesondere gab es keine steuernde Behörde, die ggf. Meilensteine hätte festlegen können.

Hinzu kommen noch zwei weitere Punkte, die das Funktionieren des Systems generell sowie eine Überwachung durch die Behörden im Speziellen erschweren: Der Stichtag der delegierten Verordnung besagt, dass ab dem 09. Februar 2019 nur noch Ware *freigegeben* werden darf, die die Sicherheitsmerkmale trägt [28]. Bis zum 08. Februar 2019 durfte Ware ohne Sicherheitsmerkmale freigegeben und danach bis zum Ablauf des Verfallsdatums vertrieben werden. Auch die durch Italien und Griechenland in Anspruch genommenen verlängerten Übergangsfristen bis zum Jahr 2025 erschweren die konsistente Umsetzung.

Die europäischen Behörden haben bei der Implementierung des Serialisierungssystems lediglich eine Nebenrolle eingenommen, was im Vergleich zur FDA und ANVISA besonders deutlich wird.

In der Europäischen Union wird das System nunmehr bereits seit mehr als zwei Jahren betrieben, ohne dass eine messbare Verbesserung des Fälschungsschutzes festzustellen ist, die den bisher betriebenen Aufwand tatsächlich rechtfertigen könnte. Dies wird durch die hohe Anzahl an (Fehl-)Alarmen ohne sich anschließende Nachverfolgung deutlich. Die Folge kann eine sinkende Akzeptanz des Systems bei den Marktteilnehmern sein.

Dies ist aus Behördensicht ein großes Manko des Systems, denn die Gesetzgebung besagt, dass eine Abgabe an den Endverbraucher nicht erfolgen darf, wenn das System einen Fälschungsverdacht meldet. Des Weiteren müssen die europäischen Zulassungs- und Überwachungsbehörden noch technisch an das System angeschlossen werden.

Die Anzahl an (Fehl-)Alarmen muss in jedem Fall deutlich gesenkt werden, um von Behördenseite jeden Fall adäquat nachverfolgen zu können. Über die Anzahl an (Fehl-)Alarmen bei der FDA und der ANVISA im Testbetrieb gibt es derzeit noch keine veröffentlichten Aussagen.

4.2.2 Praktische regulatorische Aspekte

a) Implementierung des individuellen Erkennungsmerkmals auf der äußeren Umhüllung

Zur Implementierung der Sicherheitsmerkmale waren bzw. sind die Änderungen an den Arzneimittelpackungen bei den jeweiligen Zulassungsbehörden anzuzeigen. In der EU waren hierfür Variations gemäß der Verordnung (EG) 1234/2008 [60] ohne besonderes Assessment einzureichen: *„Aufgrund der zusätzlichen Erkennungsmerkmale auf der äußeren Verpackung hat sich der Abschnitt Etikettierung im QRD-Template für die Produktinformationstexte von der EMA um die Punkte 17 („Individuelles Erkennungsmerkmal – 2D-Barcode“) und 18 („Individuelles Erkennungsmerkmal – vom Menschen lesbares Format“) erweitert“* [61].

In den USA gilt für die Einreichung zur *Aufnahme des Produktidentifikators eines bereits zugelassenen verschreibungspflichtigen Arzneimittels* ein Guidance-Dokument der FDA [62]. Danach *„kann gemäß Abschnitt 582(a)(8) des FD&C Acts [4] eine Änderung des Verpackungsetiketts eines Arzneimittels im Jahresbericht eingereicht werden. In bestimmten Fällen kann es angebracht sein, eine Kennzeichnungsänderung in einem Prior Approval Supplement oder in einem Changes Being Effected statt in einem Jahresbericht einzureichen.“*

In Brasilien wird das Serialisierungsmerkmal gemäß Aussage der ANVISA [63] durch eine Meldung bei Behörde ebenfalls ohne besondere Begutachtung beantragt.

Insgesamt ist die Anzeige bei der jeweiligen Behörde also vom grundsätzlichen Ablauf her sehr gleichartig.

b) Überwachung des Systems

Mit der Überwachung des Systems sind in der EU gemäß Artikel 44 der delegierten Verordnung [28] die nationalen zuständigen Behörden betraut. Beispielsweise wurde das deutsche Securpharm-System am 18. November 2019 durch die zuständige Landesüberwachungsbehörde, die Bezirksregierung Detmold, erstinspiziert [37].

Da in den USA und Brasilien die jeweiligen Überwachungsbehörden die Systeme selbst betreiben, werden sie diese voraussichtlich nicht im Rahmen ihrer üblichen Abläufe überwachen. Hier liegen interne Festlegungen nahe, um den Betrieb gesetzeskonform sicherzustellen, ggf. unterstützt von Standard Operation Procedures, internen Audits und Ähnlichem.

c) Festlegung der Arzneimittel, die unter die Regelungen zur Serialisierung fallen.

Hinsichtlich der Bestimmungen, welche Arzneimittel serialisiert werden müssen, sind sich die drei in der vorliegenden Arbeit betrachteten Regionen sehr ähnlich. Im Wesentlichen sind verschreibungspflichtige Arzneimittel betroffen, von denen wiederum einzelne Gruppen ausgenommen sind. Beispielhaft seien nochmals Radiopharmaka, Arzneimittel für neuartige Therapien oder medizinische Gase genannt.

In der Europäischen Union werden diese Ausnahmen durch den Anhang I – der so genannten „White List“ – der delegierten Verordnung [28] festgelegt, in dem verschreibungspflichtige Arzneimittel aufgeführt sind, die nicht serialisiert werden müssen. Eine Neuaufnahme in die White List müsste gemäß Artikel 46 Absatz 2 [28] über die Zulassungsbehörden bei der Europäischen Kommission zur Prüfung vorgelegt werden. Bisher wurde allerdings erst ein Antrag positiv beschieden, nämlich der bezüglich BioBag® Fliegenlarven. Eine entsprechende offizielle Änderung der White List steht noch aus. Dies wird absehbar bis auf Weiteres die einzige Änderung der Liste sein.

Anhang II – die so genannte „Black List“ – nennt nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel, die dennoch serialisiert werden müssen. Dies betrifft derzeit nur Omeprazol-Hartkapseln 20 und 40 mg.

Grundsätzlich ist also bereits durch die Gesetzgebung festgelegt, welche Arzneimittel serialisiert werden müssen. Gemäß Artikel 43 [28] jedoch stellen die *nationalen zuständigen Behörden ... den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Herstellern, Groß-*

händlern und zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigten oder befugten Personen auf Anfrage ... Informationen über die in ihrem Hoheitsgebiet in Verkehr gebrachten Arzneimittel, die die Sicherheitsmerkmale gemäß Artikel 54 Buchstabe o der Richtlinie 2001/83/EG und gemäß dieser Verordnung tragen müssen, zur Verfügung.

Die Festlegungen der brasilianischen Gesetzgebung beziehen sich lediglich auf die derzeit laufende Testphase. Allerdings kann dies als Indiz dafür gelten, dass ähnliche Bestimmungen sich auch in der noch zu verabschiedenden Gesetzesgrundlage für den Regelbetrieb finden werden.

4.2.3 Vorgehen bei Fälschungsverdachtsfällen

Die bereits bestehenden gesetzlichen Grundlagen in der EU und den USA [28], [43] legen fest, dass bei einem Verdacht auf Fälschung das entsprechende Arzneimittel nicht abgegeben werden darf. In Brasilien dürfte sich dies auch nach dem Abschluss der Testphase nicht wesentlich unterscheiden. Allerdings muss es eine eindeutige Forderung der Überwachungsbehörden sein, dass ein Arzneimittel bei Fälschungsverdacht nicht nur nicht abgegeben werden darf, sondern auch, dass entsprechende Folgeschritte einzuleiten sind, beispielsweise die Information der jeweils beteiligten Behörden.

In der EU wird diese grundlegende gesetzliche Anforderung aufgrund der viel zu hohen Anzahl an Alerts auch nach zwei Jahren im Regelbetrieb nicht eingehalten. Grundsätzlich darf zwar ein Arzneimittel bei Auslösung eines Alarmes nicht abgegeben werden, dies hätte aber zur Folge, dass Patienten häufig ihr benötigtes Arzneimittel nicht oder verzögert erhalten würden. Hier wird daher regelmäßig angenommen, dass es sich um einen – beispielsweise technisch bedingten – Fehlalarm handelt.

Dies ist nicht nur, aber insbesondere aus der Sicht der Behörden ein unhaltbarer Zustand. Auch eine Nutzung des Systems zur Überwachung der Marktteilnehmer ist somit nicht sinnvoll.

In Deutschland ist geplant, *„dass das Securpharm-System über das Behördenportal das BfArM automatisch informiert, sobald im Securpharm-System ein Alarm als Fälschungsverdachtsfall klassifiziert wurde. Das BfArM koordiniert dann in Absprache mit dem PEI die Fälle, trägt diese in eine eigene behördeninterne Fälschungsdatenbank ein und informiert*

die für den betroffenen pharmazeutischen Unternehmer zuständige Aufsichtsbehörde. Die automatische Meldung durch das Securpharm-System ist aber eine zusätzliche Meldung, die nicht die bisherigen Meldepflichten der Marktakteure ersetzt. Es gelten weiterhin die bisherigen Meldepflichten bei einem begründeten Fälschungsverdachtsfall“ [37].

Beim möglichen Vorgehen der europäischen Behörden werden zwei Schwachstellen nochmals besonders deutlich. Dies sind einerseits der Parallel- und Reimport von Arzneimitteln, und andererseits die vielen Schnittstellen, die sich im Verdachtsfall als großes Problem darstellen.

Der praktische Umgang mit Verdachtsfällen in den USA und Brasilien wird sich erst in den kommenden Monaten bis wenigen Jahren herauskristallisieren. Aus der Sicht der FDA und der ANVISA wird es in dieser Zeit darauf ankommen, die gesetzlich festgelegte Übergangszeit zu nutzen. Mögliche Systemfehler sollten identifiziert und möglichst eliminiert werden. Auch könnten bereits Festlegungen getroffen werden, wie mit einer möglicherweise insbesondere zu Beginn hohen Anzahl an Verdachtsfällen umgegangen werden soll. Hier müssen, ähnlich wie in der EU, Überlegungen zu Ressourcen und weiteren Aspekten der öffentlichen Gesundheit mit einbezogen werden, insbesondere die Sicherstellung der Lieferfähigkeit.

4.2.4 Sanktionierung bei Nichteinhaltung

Eine sinnvolle Überwachung lässt sich üblicherweise nur sicherstellen, wenn entsprechende Sanktionierungsmöglichkeiten festgelegt sind.

Dies ist in der EU derzeit nicht der Fall, denn in der delegierten Verordnung sind keinerlei Maßnahmen vorgesehen. Dies kann die Überwachungsbehörden vor Herausforderungen stellen, wenn es darum geht, die Einhaltung der Regelungen mit entsprechendem Nachdruck zu überwachen.

Das US-amerikanische DQSA [43] legt in Kapitel 206 („Penalties“) die Änderung des US „Prohibited acts“ [63] fest, womit Nichteinhaltung der Bestimmungen zur Serialisierung unter Strafe gestellt wird.

In Brasilien steht die endgültige Gesetzgebung noch nicht fest. Aus Sicht der ANVISA wäre eine Regelung zur Sanktionierung wünschenswert.

4.2.5 Grundsätzliche Überlegungen

Serialisierte Arzneimittel sind grundsätzlich geeignet, Fälschungen zu erschweren bzw. diese besser aufdecken zu können. Nichtsdestotrotz überwiegt bei der Betrachtung des europäischen Systems bisher der Eindruck, dass der Aufwand für die Marktteilnehmer sehr hoch war und ist, der Nutzen jedoch derzeit noch begrenzt. Dies muss sich nicht nur aus Behördensicht kurz- bis mittelfristig unbedingt ändern.

In Diskussionen über den Fälschungsschutz wird häufig argumentiert, dass nur wenige Fälschungsfälle im Rahmen der tatsächlichen legalen Lieferkette ablaufen, an deren Ende die Abgabe eines Arzneimittels an den Endverbraucher in einer Apotheke steht. Das weit- aus größere Problem sei der Erwerb von Arzneimitteln über das Internet [34].

Jedoch ist die Serialisierung lediglich *eine* Maßnahme zur Sicherstellung der legalen Lieferkette. So wurde beispielsweise in der Fälschungsschutzrichtlinie 2011/62/EU [7] auch das EU-weit gültige Logo festgelegt, um die Legalität einer Online-Apotheke zu verifizieren. Dabei handelt sich um legale Apotheken, die serialisierte Ware handeln und einer gesetzlichen Überwachung unterliegen.

Ziel der gesetzgeberischen und damit letztendlich auch der arzneimittelbehördlichen Tätigkeit ist die Sicherstellung der legalen Lieferkette. Das Nutzen nichtlegaler Bezugsquellen durch Endverbraucher sollte kein Argument gegen solche Bemühungen sein.

Des Weiteren haben die Reglementierungen der legalen Lieferkette auch Konsequenzen für den illegalen Handel. Beispielsweise ist denkbar, dass es Patienten auffallen würde, wenn die ihnen bekannten Arzneimittel keine Data Matrix und keinen Erstöffnungsschutz aufweisen würden.

4.3 Zukünftige Entwicklung

Die drei Systeme befinden sich derzeit in unterschiedlichen Stadien der Implementierung.

In der Europäischen Union wird es kurzfristig im Wesentlichen das Ziel sein müssen, die hohe Fehlalarmquote zu reduzieren. Die Behörden müssen an das System angebunden werden, um ihrer gesetzlichen Aufgabe nachkommen zu können. Außerdem muss eine Minimierung der Anzahl von falschen Verdachtsfällen erreicht werden, um tatsächliche Fälschungsfälle angemessen verfolgen zu können.

In den USA wird der nächste Schritt voraussichtlich sein, das Datenbanksystem auszuwählen und zu etablieren. Laut FDA-Implementierungsplan sind die beiden konkreten Termine bis zum gesetzlichen Stichtag die Veröffentlichung von Vorschriften zum Betreiben des Systems am 27.11.2021 sowie die Ausarbeitung von Bestimmungen für das Betreiben der Datenbank am 27.11.2022 [45].

Der Stichtag zur verbindlichen Anwendung des brasilianischen Systems liegt im April 2022. Bis zu diesem Zeitpunkt wären noch Mühen und Anstrengungen nötig, um diejenigen Marktteilnehmer, die noch keine serialisierte Ware produzieren, entsprechend anzuleiten und die Zeitspanne für den Testbetrieb des Systems zu nutzen.

Brasilien gilt allerdings derzeit als weltweit eines der am schlimmsten von der COVID19-Pandemie betroffenen Staaten. Aktuelle Zahlen (Stand: 15.04.2021) zählen über 13 Millionen Fälle seit Ausbruch, 362.000 und derzeit täglich weitere 4000 an oder mit dem Coronavirus Verstorbene [64]. Im Einführungskapitel wurde dargelegt, dass Naturkatastrophen, Pandemien und ähnliche Ereignisse geeignet sind, den Fälschungsschutz in den Hintergrund geraten zu lassen. Die ANVISA wird ebenso wie das gesamte brasilianische Gesundheitssystem also vor die herausfordernde Aufgabe gestellt sein, die eigenen Ressourcen entsprechend der pandemischen Lage zu priorisieren. Es scheint denkbar, dass die derzeitige Situation der öffentlichen Gesundheit in Brasilien eine reibungslose Implementierung des Systems nicht zulässt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach dem derzeitigen Stand keines der Systeme bereits einen wesentlichen Beitrag zu Arzneimittelsicherheit leisten kann. Neben den er-

wähnten grundsätzlichen weiteren Schritten ist zu überlegen, wie die Systeme sich zukünftig entwickeln müssen oder könnten.

Vor dem Hintergrund der auch im Gesundheitssektor voranschreitenden Digitalisierung kann beispielsweise angestrebt werden, durch bestimmte Signaldetektionsalgorithmen aus einer möglichen Vielzahl an Fälschungsverdachtsfällen die tatsächlichen zu identifizieren zu helfen [38]. Hier wäre dann die einheitliche Anbindung aller Beteiligten umso relevanter, um Daten- oder Medienbrüche zu vermeiden.

In den USA werden derzeit Überlegungen zur Systemwahl angestellt. Wie in Kapitel 3.3 bereits erwähnt, wurde vonseiten der Industrie hier auch eine Blockchain als sinnvoll erachtet [49]. Ganz grundsätzlich wird dieser Technologie in vielen Bereichen des täglichen Lebens, aber speziell auch in der Pharmalogistik großes Potential zugesprochen [65], [66], [67]. Sie gilt als praktisch fälschungssicheres System. Insgesamt erfüllt die Blockchain-technologie eine Vielzahl der Anforderungen an eine Serialisierungsdatenbank. Jeder logistische Schritt erzeugt als Transaktion einen zusätzlichen Block in der Kette. Diese Kette ist im Nachhinein nicht veränderlich und bei jedem weiteren Schritt erfolgt die automatische Prüfung der Korrektheit der vorherigen Blöcke.

Im Gegensatz dazu wirken klassische Datenbanken, die zentralisiert betrieben werden, möglicherweise etwas veraltet und anfällig für unautorisierte Manipulation.

Bereits heute wird dieses System getestet, vor allem für die Sicherstellung der Kühlkette und anderer kritischer logistischer Tätigkeiten wie dem Handel mit Betäubungsmitteln in Apotheken [68]. Sollte solch ein System flächendeckend etabliert werden, wird es spannend werden zu beobachten, welche Forderungen vonseiten der Marktteilnehmer an die Bestimmungen zur Serialisierung aufkommen.

Die Entwicklung könnte hier durchaus dahingehen, dass die Serialisierungsprüfung ebenfalls über eine Blockchain erfolgt.

Die Folge wäre einerseits, dass zwar die zentralen Datenbanken, insbesondere die beiden bei der FDA und der ANVISA betriebenen, überholt wären, weil die Serialisierung theoretisch über eine App auf jedem beliebigen Endgerät geprüft werden könnte.

Andererseits hätte sich jedoch das System des „Track & Trace“ weitgehend durchgesetzt, da auch in einer Blockchain im Prinzip jederzeit geprüft werden kann, auf welcher Ebene der logistischen Kette sich ein Arzneimittel aktuell befindet.

Die Behörden müssen bereits heute offen sein, um solche Technologien regulatorisch zu begleiten, die Technologie nutzen zu können und Kapazitäten entsprechend zu lenken.

Der Betrieb von Datenbanken mit damit verbundener Anhäufung von logistischen Daten zählt an sich nicht zu den klassischen Behördenaufgaben. Die Blockchain-Technologie ist hier unter Umständen die naheliegende Lösung, um ein transparentes System zu schaffen, welches jederzeit in Echtzeit überwacht werden kann und als sehr fälschungssicher angesehen wird. Insofern kann die regulatorische Unterstützung der Einführung einer Blockchain-Technologie ein mögliches Betätigungsfeld der Behörden sein.

Grundsätzlich könnte auch die Frage gestellt werden, ob eine weitere Internationalisierung und Vereinheitlichung möglich und wünschenswert wäre. Die einheitliche Serialisierung im GS1-Standard (siehe Kapitel 3.1) scheint dies zumindest theoretisch zu ermöglichen.

5. Fazit & Ausblick

In der vorliegenden Masterarbeit wurden die Fälschungsschutzsysteme aus drei verschiedenen Regionen der Welt beschrieben und analysiert – nämlich der EU, den USA sowie Brasilien. Betrachtet wurden die jeweiligen gesetzlichen Grundlagen im Allgemeinen sowie im Speziellen die Maßnahmen zur Serialisierung aus Behördensicht.

Dabei wurde insbesondere gezeigt, dass die Behörden in der EU bei der Etablierung der Systeme eine deutlich weniger zentrale Rolle einnehmen als die FDA in den USA und die ANVISA in Brasilien. Auch wurde deutlich, dass sich die Systeme an unterschiedlichen Entwicklungsstufen der Implementierung befinden.

Daraus wurden Handlungsmöglichkeiten und -notwendigkeiten der Behörden abgeleitet.

In den Jahren 2022 und 2023 werden die Fälschungsschutzsysteme der USA und Brasilien in den Wirkbetrieb übergehen. Hier wird es spannend sein zu beobachten, ob die Anzahl der von den Systemen gemeldeten Fälschungsverdachtsfälle zu Beginn ähnlich hoch sein wird, wie dies derzeit noch in der EU der Fall ist, und wie die beiden Behörden damit umgehen.

Des Weiteren könnte eine weitere interessante Entwicklung die Implementierung der Blockchain-Technologie in die pharmazeutische Logistik sein. Diese Technologie könnte unter Umständen auch für den Fälschungsschutz genutzt werden. Die Implikationen dieser möglichen Entwicklung könnten eine interessante Aufgabe für weitere Untersuchungen sein.

6. Summary & Outlook

This master thesis describes and analyzes the counterfeiting protection systems from three different regions of the world, namely the EU, the USA and Brazil. The respective legal foundations in general and, more specifically, the measures for serialization from the perspective of the government authorities were examined.

In particular, it was determined that the authorities in the EU play a much less central role in establishing the systems than the FDA in the USA and the ANVISA in Brazil. It also became clear that the systems are at different stages of implementation.

This served as a basis for deriving opportunities and needs for action by the authorities.

In 2022 and 2023, the counterfeiting protection systems of the USA and Brazil will be put into active operation. It will be interesting to see whether the number of suspected counterfeiting cases reported by the systems will be as high at the beginning as is currently the case in the EU and how the two authorities will deal with this.

Furthermore, another interesting development could be the implementation of the blockchain technology in pharmaceutical logistics. This technology could possibly also be used for protection against counterfeiting. The implications of this possible development could be an interesting field for further research.

7. Referenzen

- [1] Dr. Chan, Margaret, Director-General of the World Health Organization, Opening remarks at the First meeting of the Member State mechanism on substandard/spurious/false-labelled/falsified/counterfeit medical products, Buenos Aires, Argentina, 19. November 2012
http://www.who.int/dg/speeches/2012/medical_products_20121119/en/
aufgerufen 27.07.2018
- [2] WHO Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified Medical Products, WHO 2017, ISBN 978-92-4-151342-5
- [3] Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist
- [4] FDA Food, Drug & Cosmetic Act, United States Code, Title 21
- [5] Prof. Schweim: Hintergrundinformation Gefälschte Arzneimittel – aus der Dritten Welt in die Industrienationen
<https://www.dra.uni-bonn.de/hintergrundinformationen>
- [6] Bundeskriminalamt: Arzneimittelkriminalität – Zusammenfassung, Stand: 09. November 2016
- [7] 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
- [8] Prof. Lutz Heide, Vortrag „Pharmazie in Entwicklungszusammenarbeit und Katastrophenhilfe“, pharmacon-Kongress 2017, Meran
- [9] ABDA Faktenblatt Arzneimittelfälschungen, 24.Oktober.2017
- [10] Schäfermann, Simon (AK Prof Heide), Vortrag bei action medeor Tönisvorst, 12.10.2017
- [11] Streit, Renz: Der Herceptin-Fall, veröffentlicht Bundesgesundheitsblatt 2017 60:1203-1207: Springer Verlag, 2017
- [12] WHO International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce FAQ
<https://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact-faqwa.pdf>
- [13] M. Wittstock, R. Streit: Die Arbeitsgruppe der Vollzugsbeamten (WGEO), veröffentlicht Bundesgesundheitsbl 2017 60:1228-1232: Springer Verlag, 2017

- [14] COM(2018) 49 final BERICHT DER KOMMISSION AN DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DEN RAT über die Umsetzung durch die Mitgliedstaaten von Artikel 118a der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel in der durch die Richtlinie 2011/62/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 8. Juni 2011 geänderten Fassung; Brüssel, den 26.1.2018
- [15] United States Code, 2006 Edition, Supplement 5, Title 18 - CRIMES AND CRIMINAL PROCEDURE, Sec. 2320 - Trafficking in counterfeit goods or services, January 3, 2012
- [16] United States Code, 2006 Edition, Supplement 4, Title 21 - FOOD AND DRUGS, section 331, January 7, 2011
- [17] Rev. Saúde Pública vol.46 no.1 São Paulo Feb. 2012 Epub Jan 06, 2012, http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102012000100019&script=sci_arttext&tlng=en
- [18] progenerika - WOHER KOMMEN UNSERE WIRKSTOFFE? EINE WELTKARTE DER API PRODUKTION, Finaler Report, September 2020
- [19] <https://www.spiegel.de/wissenschaft/corona-news-am-donnerstag-die-wichtigsten-entwicklungen-zu-sars-cov-2-und-covid-19-a-2b9d89e4-2407-40db-b5c4-bb609227aa85>
- [20] <https://lieferengpass.bfarm.de/ords/f?p=30274:2:609130577714::NO::>
- [21] <https://www.wipotec-ocs.com/de/serialisierung-pharma/faelschungsrichtlinien/>
- [22] <https://www.visiott.com/brazilian-pharmaceutical-traceability/>
- [23] BAH-Praxistag zur Umsetzung der EU-Fälschungsschutzrichtlinie, 29.06.2016
- [24] <https://de.statista.com/themen/2332/bevoelkerung-in-eu-und-euro-zone/>
- [25] <https://www.medi-learn.de/humanmedizin/assistentenarzt/artikel/Europaeische-Arzneimittelpreise-im-Vergleich-Deutschland-im-Mittelfeld-Seite1.php>
- [26] 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)
- [27] <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2017/daz-36-2017/grenzbereiche-der-rezeptpflicht>

- [28] Delegierte Verordnung (EU) 2016/161 der Kommission vom 2. Oktober 2015 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
- [29] Gemeinsame Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Umsetzung des Artikels 54a Absatz 5 Satz 3 der Richtlinie 2001/83/EG zur Vorrichtung gegen Manipulationen (anti-tampering device), 11. April 2017
- [30] https://www.bfarm.de/DE/Service/Statistiken/AM_statistik/statistik-verkf-am-zustBfArM.html
- [31] <http://www.pharma-zeitung.de/european-medicines-verification-organisation-arzne.10161.php>
- [32] Statusbericht Securpharm 2018, Stand 09.02.2018
- [33] <https://www.gesundheit.gv.at/aktuelles/arzneimittel-faelschungsrichtlinie>
- [34] virtueller ACS/ Securpharm-Erfahrungsaustausch, Vortrag EMVO, Tobis Beer, 12.11.2020
- [35] <https://www.arvato-systems.de/branchen/branchen-im-ueberblick/gesundheitswesen/nationale-verifikationssysteme>
- [36] Implementation plan for the introduction of the safety features on the packaging of centrally authorised medicinal products for human use, 29 June 2017
EMA/785582/2014 rev.2
- [37] Securpharm-Statusbericht 2021, Februar 2021
- [38] Marcus Wittstock, Vorlesung im Rahmen des MDRA-Studiums. Modul 7 Teil 1, 20.03.2021
- [39] https://de.wikipedia.org/wiki/Vereinigte_Staaten
- [40] <https://www.statista.com/topics/1719/pharmaceutical-industry/>
- [41] <https://www.statista.com/statistics/238689/us-total-expenditure-on-medicine/>
- [42] <https://www.nzz.ch/wirtschaft/krankenversicherung-usa-275-mio-2018-unversichert-ld.1508049>
- [43] Drug Quality and Security Act, PUBLIC LAW 113–54—NOV. 27, 2013, 127 STAT. 587

- [44] Wilfried Weigelt: Arzneimittelsicherheit in der Lieferkette; Pharm. Ind. 81, Nr. 8, 1062-1068 (2019)
- [45] <https://www.fda.gov/drugs/drug-supply-chain-security-act-dscsa/drug-supply-chain-security-act-dscsa-implementation-plan>
- [46] <https://www.fda.gov/drugs/drug-supply-chain-security-act-dscsa/drug-supply-chain-security-act-law-and-policies>
- [47] <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/02/20/fda-startet-pilotprojekte-zum-arzneimittel-faelschungsschutz>
- [48] <https://www.visiott.com/dscsa-solutions-with-aggregation/>
- [49] <https://www.pharmaceuticalcommerce.com/information-technology/blockchain-technology-make-dscsa-work-2023/>
- [50] <https://de.wikipedia.org/wiki/Blockchain>
- [51] <https://blog.athenagt.com/blockchain-for-drug-supply-chain-and-its-application-to-dscsa/>
- [52] <https://de.wikipedia.org/wiki/Brasilien#Politik>
- [53] Websession-Aufzeichnung | Pharma in Brasilien; Arvato-Systems;
<https://www.arvato-systems.de/mehr/termine-events/webinar-pharma-in-brazil/thank-you-web-session-pharma-in-brazil?confirm=Sp0YAHoFMo93qa2k7Hwi5PaUWsOXHTXfDOIXYE351nlkKI25uMRtgcC%2BZVKPNU441cZYvieUIDsXol5eawEnAkiONapnSQrvHz8qblhqq%2Bx%2F23jK3iAn54xbqX5Ewe0FMx1FXydHNnVRn1thLLaY1x38wmZEUxOyt1Tlz3WIWmGw7o%2F1xr3MYVzhtyMrweFB%2BAVEDFXAYyEV0QzcdHBBia7vRsZjWcJLj8FE%2FRaacI%2B7A2cTaF71H4PvXNylc0Je>, aufgerufen 30.12.2020
- [54] <https://www.gtai.de/gtai-de/trade/branchen/branchenbericht/brasilien/brasilien-pharmaindustrie-weiter-auf-wachstumskurs-225806>
- [55] <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/english>
- [56] Anvisa alerta para a falsificação de medicamentos:
http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-bus-ca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content%2F101_assetEntryId=5906595&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=anvisa-alerta-para-a-falsificacao-de-

[medicamentos&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busa%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26p_p_groupId%3D0%26p_p_keywords%3Dfalsifica%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bde%2Bmedicamentos%26p_p_cur%3D1%26p_p_struts_ac-tion%3D%252Fsearch%252Fsearch%26p_p_format%3D%26p_p_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true](http://www.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_id=3D3%26p_p_lifecycle=3D0%26p_p_state=3Dnormal%26p_p_mode=3Dview%26p_p_col_id=3Dcolumn-1%26p_p_col_count=3D1%26p_p_groupId=3D0%26p_p_keywords=3Dfalsifica%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bde%2Bmedicamentos%26p_p_cur=3D1%26p_p_struts_ac-tion=3D%252Fsearch%252Fsearch%26p_p_format=3D%26p_p_formDate=3D1441824476958&inheritRedirect=true)

- [57] Staatsanzeiger FÖDERALE REPUBLIK BRASILIEN, N° 91 - DOU vom 15/05/17 - Abschnitt 1 - S.40, MINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT, NATIONALE GESUNDHEITS-ÜBERWACHUNGSAGENTUR, KOLLEGIALDIREKTION
BESCHLUSS DES KOLLEGIALEN VERWALTUNGSRATS - RDC N° 157, 11. MAI 2017
- [58] Pharmaceutical traceability in Brazil, The Brazilian Drug Control System SNCM, Ms. Bianca Zimon Giacomini Ribeiro, Deputy Chief Adviser for International Affairs, National Agency of Sanitary Surveillance (Anvisa), Brazil, 18.10.2017
- [59] <https://www.fda.gov/drugs/drug-supply-chain-security-act-dscsa/drug-supply-chain-security-act-webinars-and-presentations>
- [60] VERORDNUNG (EG) Nr. 1234/2008 DER KOMMISSION vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln
- [61] <https://www.pharmadocs.de/aktuelles/regulatorische-massnahmen-durch-die-neue-faelshungsrichtlinie>
- [62] <https://www.fda.gov/media/116304/download>
- [63] Title 21 - FOOD AND DRUGS CHAPTER 9 - FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT SUBCHAPTER III - PROHIBITED ACTS AND PENALTIES Sec. 331 - Prohibited acts
- [64] <https://www.google.com/search?q=brasilien+corona+statistik>
- [65] <https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/pharma-digital/blockchain-ein-blick-in-die-zukunft>
- [66] <https://nirolution.com/de/blockchain-pharma-use-cases/>
- [67] <https://101blockchains.com/blockchain-in-pharma/>
- [68] <https://programm-stage.ard.de/TV/Programm/Jetzt-im-TV/?sendung=287254260985767>

Der letzte Zugriff auf diejenigen Internetpfade, bei denen kein abweichendes Datum angegeben ist, erfolgte am 15.04.2021

Anmerkung: Übersetzungen aus dem Englischen, Amerikanischen oder Portugiesischen erfolgten mittels der freien Übersetzungssoftware „DeepL“ (www.deepl.com/translator)

Anhang

Anlage 1: Überwachungsbehörden Deutschland



Zentrale der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten
Heinrich-Böll-Ring 10 · 53119 Bonn · Tel.: 0228 97794-0 · Fax: 0228 97794-44 · zlg(at)plg.nrw.de

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (Prozentsatz der Berichte aus jeder WHO-Region an den GSMS)

Quelle: WHO Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified Medical Products, WHO 2017, ISBN 978-92-4-151342-5

Abbildung 2 (Funktionsweise EMVS)

Quelle: <https://emvo-medicines.eu/mission/emvs/>

Abbildung 3 Weg eines Arzneimittels durch das Securpharm-System

Quelle: Securpharm-Statusbericht 2021, Februar 2021

Abbildung 4 (EU-Hub und nationales System)

Quelle: <https://www.cosys.de/european-medicines-verification-system>

Abbildung 5 (wöchentliche Anzahl an Alerts)

Quelle: virtueller ACS/ Securpharm-Erfahrungsaustausch, Vortrag EMVO, Tobis Beer, 12.11.2020

Verwendung schriftlich genehmigt (Schriftverkehr kann bei Bedarf vorgelegt werden)

Abbildung 6 (unterschiedliche Anteile an Alerts)

Quelle: virtueller ACS/ Securpharm-Erfahrungsaustausch, Vortrag EMVO, Tobis Beer, 12.11.2020

Verwendung schriftlich genehmigt (Schriftverkehr kann bei Bedarf vorgelegt werden)

Abbildung 7 (Blockchain)

Quelle: <https://blog.athenagt.com/blockchain-for-drug-supply-chain-and-its-application-to-dcsca/>

Abbildung 8 Nationales Arzneimittelkontrollsystem (SNCM)

Quelle: Websession-Aufzeichnung | Pharma in Brasilien; Arvato-Systems; <https://www.arvato-systems.de/mehr/termine-events/webinar-pharma-in-brazil/thank-you-websession-pharma-in-bra->

[zil?confirm=Sp0YAHoFMo93qa2k7Hwi5PaUWsoXHTXfDOIXYE351nlkKI25uMRtgC%2BZVKPNU441cZYvieUIDsXol5eawEnAkiONapnSQrvHz8qblhqk%2Bx%2F23jK3iAn54xbqX5EweOFMx1FXydHNNVRn1thLLaY1x38wmZEUxOyt1Tlz3WIWmGw7o%2F1xr3MYVzhtyMrweFB%2BAVEDFXAYyEV0QzcdHBBia7vRsZjWcJLj8FE%2FRaaci%2B7A2cTaF71H4PvXNylc0Je](https://www.arvato-systems.de/mehr/termine-events/webinar-pharma-in-brazil/thank-you-websession-pharma-in-brazil?confirm=Sp0YAHoFMo93qa2k7Hwi5PaUWsoXHTXfDOIXYE351nlkKI25uMRtgC%2BZVKPNU441cZYvieUIDsXol5eawEnAkiONapnSQrvHz8qblhqk%2Bx%2F23jK3iAn54xbqX5EweOFMx1FXydHNNVRn1thLLaY1x38wmZEUxOyt1Tlz3WIWmGw7o%2F1xr3MYVzhtyMrweFB%2BAVEDFXAYyEV0QzcdHBBia7vRsZjWcJLj8FE%2FRaaci%2B7A2cTaF71H4PvXNylc0Je), aufgerufen 30.12.2020

Verwendung schriftlich genehmigt (Schriftverkehr kann bei Bedarf vorgelegt werden)

Anlage 1 (Überwachungsbehörden Deutschland)

Quelle: <https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/laenderbehoerden>

Der letzte Zugriff auf die angegebenen Internetpfade erfolgte am 09.05.2021

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 (von Fälschungen betroffene Arzneimittelgruppen)

Quelle: WHO Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified Medical Products, WHO 2017, ISBN 978-92-4-151342-5

Tabelle 2 (Zusammenfassung wesentlicher Merkmale der drei Serialisierungssysteme)

Quelle: eigene Tabelle

Erklärung an Eides statt

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.

Bonn, 11.06.2021

(Unterschrift)