

Sehr geehrte Damen und Herren,

heute möchten wir Sie gern in Bezug auf die neue Fälschungsschutzrichtlinie zu den folgenden Themen informieren:

1	GESETZLICHE GRUNDLAGEN	1
1.1	Vorrichtung gegen Manipulation („anti-tampering device“)	2
1.2	Individuelles Erkennungsmerkmal („unique identifier“)	2
1.3	Datenmanagement.....	2
2	BEDEUTUNG FÜR PHARMAZEUTISCHE UNTERNEHMEN	3
2.1	Umrüstung der Produktionslinie	3
2.2	IT zur Erstellung von randomisierten Seriennummern.....	3
2.3	Nutzungsverträge mit den Providern	4
2.4	Verantwortungsabgrenzungsverträge mit den Lohnherstellern	4
3	AUS REGULATORISCHER SICHT ZU BEACHTEN	4
3.1	Implementierungsfristen	4
3.2	Aktualisierung aller Produktinformationstexte	5
4	QUELLEN UND WEITERFÜHRENDE LITERATUR	6

1 GESETZLICHE GRUNDLAGEN

Mit der Richtlinie 2011/62/EU wurde im Juli 2011 die Änderung der Richtlinie 2001/83/EG auf den Weg gebracht, um die Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette zu regeln.

Mit der Veröffentlichung der delegierten Verordnung (EU) 2016/161 am 9. Februar 2016 sind die Bestimmungen über die Sicherheitsmerkmale auf der Verpackung von Humanarzneimitteln bekannt gemacht und in nationales Recht umgewandelt worden. Diese Verordnung tritt am 9. Februar 2019 in Kraft und hat für die Zulassungsinhaber verifizierungspflichtiger Arzneimittel, also derjenigen Arzneimittel, die die Sicherheitsmerkmale tragen müssen, weitreichende Folgen.

In der Verordnung ist die konkrete Umsetzung der Richtlinie genau geregelt, unter anderem:

- die technischen Spezifikationen des individuellen Erkennungsmerkmals (z. B. Träger, Druckqualität),
- die allgemeinen Bestimmungen über die Überprüfung der Sicherheitsmerkmale (z. B. Echtheit, Deaktivierung),
- die Modalitäten der Überprüfung der Sicherheitsmerkmale und der Deaktivierung des individuellen Erkennungsmerkmals durch Hersteller, Großhändler und durch Personen, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind,
- die Einrichtung und Verwaltung des Datenspeicher- und –abrufsystems sowie der Zugang zum System (Upload, EU-Hub, Datenschutz, Dateneigentum, Zugang, etc.),
- die Pflichten von Zulassungsinhabern, Paralleleinführern und Parallelhändlern (z. B. Rückruf, Diebstahl, Gratismuster),
- die Pflichten der nationalen zuständigen Behörden und
- die Listen der Ausnahmen (Anhänge I und II) und Meldungen an die Kommission.

Als Faustregel gilt, dass alle verschreibungspflichtigen Arzneimittel die Sicherheitsmerkmale tragen müssen. Ausnahmen hierzu regeln die Anhänge I („White List“) und II („Black List“): In Anhang I

werden diejenigen verschreibungspflichtigen Arzneimittel aufgeführt, die die Merkmale nicht tragen dürfen (z. B. medizinische Gase, Homöopathische Arzneimittel) und in Anhang II die Arzneimittel, die zwar nicht verschreibungspflichtig sind, die Merkmale aber dennoch tragen müssen (im Moment nur Omeprazol magensaftresistente Hartkapseln).

Alle anderen Arzneimittel dürfen die Sicherheitsmerkmale nicht tragen.

Die Sicherheitsmerkmale setzen sich zusammen aus:

- dem individuellen Erkennungsmerkmal („Unique Identifier“) und
- einer Vorrichtung gegen Manipulation („anti-tampering device“).

1.1 Vorrichtung gegen Manipulation („anti-tampering device“)

Anhand der Vorrichtung gegen Manipulation kann überprüft werden, ob die Verpackung des Arzneimittels manipuliert (z. B. geöffnet) wurde. In der Verordnung gibt es hierzu kaum Vorgaben, in den Q & A der EMA zum Thema Fälschungsschutz wird jedoch empfohlen, dem Standard EN 16679:2014 zu folgen.

1.2 Individuelles Erkennungsmerkmal („unique identifier“)

Per Definition bezeichnet das individuelle Erkennungsmerkmal das Sicherheitsmerkmal, das die Überprüfung der Echtheit und die Identifizierung einer Einzelpackung eines Arzneimittels ermöglicht. Das individuelle Erkennungsmerkmal setzt sich zusammen aus:

1. dem Produktcode
2. einer Seriennummer
3. der Chargennummer
4. dem Verfalldatum und
5. einer nationalen Kostenerstattungsnummer, falls diese nicht bereits im Produktcode enthalten ist.

Diese Angaben sind im zweidimensionalen Barcode (Data Matrix Code) auf die äußere Verpackung zu drucken.

Auf die Zusammensetzung des Produktcodes, die genauen Vorgaben zu den Seriennummern und die Codierung als Matrix wird in diesem Rundschreiben nicht im Detail eingegangen.

Kurz beschrieben, werden die Seriennummern der individuellen Packungen vor dem Inverkehrbringen an das nationale oder das EU-Verifikationssystem übermittelt. Diese Datenbanken speichern und verwalten die Nummern. Vor Abgabe der einzelnen Packungen an die Öffentlichkeit werden die individuellen Erkennungsmerkmale eingescannt und im nationalen Verifikationssystem abgeglichen. Dieses meldet dann entweder die Echtheit der Nummer (das Arzneimittel wird dann aus dem System ausgebucht und kann abgegeben werden) oder den Verdacht auf Fälschung, wenn die Nummer nicht in der Datenbank vorhanden ist. Sonderfälle wie Klinikpackungen, Gratismuster etc. werden in der Verordnung beschrieben.

1.3 Datenmanagement

Jedes EU-Land sowie Liechtenstein, die Schweiz, Norwegen und Island benötigen ein nationales Verifikationssystem, das von „Stakeholdern“ betrieben wird und mit dem die Daten zu den

Arzneimittelpackungen verwaltet werden. Die nationalen Systeme sind mit dem sogenannten „EU-Hub“ verbunden, den man als zentralen Informations- und Datenrouter innerhalb dieser Gemeinschaft verstehen kann.

Die einzelnen Länder haben die Möglichkeit, entweder ein eigenes nationales System zu entwickeln oder sich eines „Blueprints“ zu bedienen: Dies ist eine Art Kopie eines bereits bestehenden Systems, das von der EMVO (European Medicines Verification Organisation, ein Zusammenschluss aus diversen Europäischen Verbänden) mitverwaltet wird.

Deutschland hat sich bislang als einziges Land dafür entschieden, ein eigenes System zu entwickeln. Dieses nationale Verifikationssystem wird von der Organisation securPharm e.V. aufgebaut, einem Konsortium aus Pharma-, Großhandels- und Apothekenverbänden (BAH, BPI, vfa, PHAGRO und ABDA). Betreiber der Datenbank für das nationale System ist die ACS PharmaProtect GmbH, die ebenfalls von den Verbänden gegründet wurde.

Das EU-Verifikationssystem wird von der EMVO betrieben, die sich ebenfalls aus diversen europäischen Verbänden zusammensetzt.

Deutschland und Schweden sind die beiden Länder, die bislang am weitesten vorangeschritten sind, die technischen Voraussetzungen für ein funktionierendes Sicherheitssystem zu schaffen. In vielen EU-Ländern ist noch nicht entschieden, in welcher Form ein nationales System organisiert und wie die technischen Voraussetzungen geschaffen werden sollen.

2 BEDEUTUNG FÜR PHARMAZEUTISCHE UNTERNEHMEN

Pharmazeutische Unternehmen, die nur Arzneimittel herstellen, die nicht verifizierungspflichtig sind, müssen lediglich ihre Produktinformationstexte an das neue QRD-Template anpassen (siehe Abschnitt 3.2).

Die übrigen pharmazeutischen Unternehmen sollten idealerweise bereits jetzt mit der Umsetzung der Verordnung beginnen, da sie einige Zeit erfordern wird. Das Zusammenspiel aller Unternehmensbereiche ist komplex und sollte nicht unterschätzt werden. Wir können hier nur einen kleinen Ausschnitt aller erforderlichen Veränderungen anreißen. Wichtig zu erwähnen ist auch, dass die Hersteller der Hardware und die Anbieter der Software, deren Dienste für die Umsetzung der Individualisierung der Arzneimittelpackungen erforderlich sind, bereits jetzt stark nachgefragt sind und es daher auch durchaus zu längeren „Wartezeiten“ in der Vergabe der Aufträge kommen kann.

2.1 Umrüstung der Produktionslinie

Um jede einzelne Arzneimittelpackung mit einer eigenen, individuellen Seriennummer zu versehen, müssen an der Produktionslinie die entsprechenden technischen Voraussetzungen, beispielsweise in Form eines Druckers sowie von Lesegeräten zur Überprüfung des Druckes, geschaffen werden. Die Geräte müssen beschafft und gemäß den entsprechenden Richtlinien qualifiziert und in Betrieb genommen werden.

2.2 IT zur Erstellung von randomisierten Seriennummern

Um entsprechend den Anforderungen randomisierte, einzigartige Seriennummern zu erzeugen und zu verwalten, ist ein elektronisches System erforderlich. Dieses IT-System muss in die bereits bestehenden Systeme integriert werden und auch das Hochladen der erstellten und vergebenen Seriennummern zum nationalen Verifikationssystem oder dem EU-Hub gewährleisten.

2.3 Nutzungsverträge mit den Providern

Für die Nutzung des nationalen Verifikationssystems und des EU-Hubs muss der pharmazeutische Unternehmer einen Nutzungsvertrag mit den entsprechenden Providern abschließen. In Deutschland ist dies für das nationale Verifikationssystem securPharm e.V.

Möchte man nach dem 9. Februar 2019 seine verifizierungspflichtigen Arzneimittel weiterhin vermarkten, ist also ein Vertragsabschluss mit securPharm e.V. unumgänglich. Dies gilt auch für im Ausland ansässige pharmazeutische Unternehmer, die in Deutschland national zugelassene Arzneimittel (nicht aus MRP/DCP) auf den Markt bringen.

Wenn Produkte aus MRP-/DCP-Verfahren in den Markt gebracht werden sollen, ist es sinnvoll, diese direkt über den EU-Hub hochzuladen. Dann ist auch ein Vertragsabschluss mit der EMVO erforderlich. Es ist noch nicht abschließend geklärt, ob in jedem Fall ein Vertragsabschluss mit der EMVO erforderlich sein wird.

Die Nutzungsgebühren, die von securPharm e.V. erhoben werden, setzen sich zusammen aus:

- einer einmaligen Ersteinrichtungsgebühr (gestaffelt: Je später der Vertragsabschluss, desto höher die Gebühr),
- einer jährlichen Betriebsgebühr (degressiv gestaffelt: Je mehr Unternehmen bei securPharm e.V. Mitglied werden, desto geringer die Betriebsgebühr),
- einer Gebühr pro Datensatz bzw. Packungsvolumen (degressiv gestaffelt: Je mehr Packungen gemeldet werden, desto geringer die Gebühr pro Datensatz/Packungsvolumen).

2.4 Verantwortungsabgrenzungsverträge mit den Lohnherstellern

Auch ein Lohnhersteller kann im Zuge der Produktion individualisierter Arzneimittelpackungen die Seriennummern an das nationale System oder den EU-Hub melden, dazu muss er aber von dem pharmazeutischen Unternehmer offiziell benannt sein. Vertragspartner mit securPharm e.V. bleibt der pharmazeutische Unternehmer; die Verwendung und ggf. Übermittlung der Seriennummern muss in den Verantwortungsabgrenzungsvertrag aufgenommen werden. Es ist immer der pharmazeutische Unternehmer dafür verantwortlich, dass die Daten seiner Produkte vor dem Inverkehrbringen des Arzneimittels in das Datenspeicher- und -abrufsystem hochgeladen werden.

3 AUS REGULATORISCHER SICHT ZU BEACHTEN

Aus regulatorischer Sicht sind die Implementierungsfristen der Verordnung zu beachten, die sowohl für das Inverkehrbringen als auch für die Aktualisierung der Produktinformationstexte gelten.

3.1 Implementierungsfristen

Nach der Veröffentlichung der delegierten Verordnung am 9. Februar 2016 haben die Zulassungsinhaber verifizierungspflichtiger Arzneimittel 3 Jahre Zeit, die neuen Regelungen umzusetzen.

Verifizierungspflichtige Arzneimittel, die ab dem 9. Februar 2019 von der QP zum Inverkehrbringen freigegeben werden, müssen die Sicherheitsmerkmale tragen, sonst dürfen sie nicht verkauft oder vertrieben werden.

Verifizierungspflichtige Arzneimittel, die vor dem 9. Februar 2019 für das Inverkehrbringen freigegeben und danach weder unverpackt noch umetikettiert wurden, dürfen bis zum Ablauf ihres Haltbarkeitsdatums auf den Markt gebracht, vertrieben und verkauft werden.

Das bedeutet, dass es auch einige Jahre nach der Frist verifizierungspflichtige Arzneimittel auf dem Markt geben könnte, die die Sicherheitsmerkmale nicht tragen, weil sie vor Ablauf der Frist freigegeben wurden.

Für drei EU-Länder gibt es allerdings eine Ausnahmeregelung: Belgien, Griechenland und Italien wenden die Verordnung mit einem Aufschub von 6 Jahren spätestens am 9. Februar 2025 an, da sie zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der Verordnung bereits über ein System zur Überprüfung der Echtheit von Arzneimitteln und zur Identifizierung von Einzelpackungen verfügten.

3.2 Aktualisierung aller Produktinformationstexte

Zeitgleich mit der Veröffentlichung der Verordnung wurde auch ein neues QRD-Template für die Produktinformationstexte von der EMA veröffentlicht. In dieser bindenden Vorlage sind für die Etikettierung die Punkte 17 („Individuelles Erkennungsmerkmal – 2D-Barcode“) und 18 („Individuelles Erkennungsmerkmal – vom Menschen lesbares Format“) hinzugekommen.

Da es sich bei der Hinzunahme dieser Punkte um eine Änderung der Kennzeichnung handelt, ist die Änderung anzeigepflichtig. Die Behörden haben den pharmazeutischen Unternehmern jedoch einen unkomplizierten Weg der Anzeige zur Verfügung gestellt:

Die Aktualisierung auf das neue QRD-Template kann mit jedem regulatorischen Vorgang, der die Texte betrifft (neben Variations aller Typen – IA, IB und II - auch Verlängerungsanträge und dergleichen), eingereicht werden. Eine eigene Klassifizierung und Kategorisierung gibt es dabei nicht. Bei IA-Variations dürfen allerdings keine weiteren Änderungen am QRD-Template vorgenommen werden.

Zur Umsetzung des Updates hat der pharmazeutische Unternehmer, wie auch mit der Implementierung der Sicherheitsmerkmale selber, 3 Jahre Zeit, bis zum 9. Februar 2019 sollten also für alle Produkte die Texte aktualisiert sein.

Fällt in diesem Zeitraum kein passender regulatorischer Vorgang an, muss die QRD-Aktualisierung als sogenannte „Non-Variation“ nach Artikel 61, Absatz 3 2001/83/EG (Änderungen an der Gebrauchsinformation und/oder der Etikettierung, die die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht betreffen; kostenpflichtig) angezeigt werden.

Ein wichtiger Hinweis in diesem Zusammenhang ist, dass die Anpassung an das aktuelle QRD-Template (Aufnahme der Punkte 17 und 18 in der Etikettierung) nicht bedeutet, dass die Sicherheitsmerkmale im Rahmen der Variation auch tatsächlich bereits angebracht worden sind (Type IA) bzw. in kurzer zeitlicher Abfolge zur Variation angebracht werden (Type IB, II), sondern als Absichtserklärung angesehen wird, diese Sicherheitsmerkmale bis zum 9. Februar 2019 zu implementieren.

Ebenfalls zu bedenken ist, dass auch für diejenigen Arzneimittel, die nicht verifizierungspflichtig sind, eine Aktualisierung der Produktinformation erfolgen muss. Bei diesen Arzneimitteln werden ebenfalls die Punkte 17 und 18 in die Etikettierung mit dem Hinweis „nicht zutreffend“ aufgenommen.

Auch für die Frist zur Umsetzung des Updates gibt es eine Ausnahmeregelung für Belgien, Griechenland und Italien. Hier wird vom CMDh empfohlen, sich nach Ablauf der 3 Jahre an die jeweilige zuständige Landesbehörde zu wenden, um die aktuell gültige nationale Frist für das Update zu erfragen.

4 QUELLEN UND WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- 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
- DIN EN 16679:2015-03 (D) Verpackung - Merkmale zur Überprüfung von Manipulationen an Arzneimittelverpackungen; Deutsche Fassung EN 16679:2014
- European Commission: Safety Features for Medicinal Products for Human Use, Questions and Answers, Version 5
- 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
- securPharm: Gemeinsam für mehr Sicherheit im Arzneimittelmarkt, Überblick über die Regelungen der delegierten Verordnung (EU) Nr. 2016/161 und das deutsche System zur Echtheitsprüfung von Arzneimitteln
- securPharm: Regeln zur Codierung verifizierungspflichtiger Arzneimittel im deutschen Markt
- securPharm: Statusbericht 2016

Mit freundlichen Grüßen

Ihr DiaMed-Team

Die Informationen dieses Newsletters und dessen Anlagen (sofern vorhanden) sind mit äußerster Sorgfalt und nach bestem Wissen erstellt worden und können daher als korrekt und verlässlich angesehen werden. Dennoch übernimmt DiaMed keinerlei Gewähr oder Haftung für die Vollständigkeit und Korrektheit der bereitgestellten Informationen oder für etwaige Schäden, die aus der Verwendung der Informationen durch den Benutzer resultieren.