

# Výroba a distribuce léčiv v souvislosti se zabráněním vstupu padělků na trh



Jiří Dohnal  
FaF MU, 10.02.2022

# Padělky ve farmacii

## Osnova

- Právní úprava týkající se padělků a ilegálních přípravků
- Rozbor současné situace
- Úloha regulačních orgánů
- Analytické techniky při odhalování padělků
- Opatření proti vstupu padělků
- Ochranné prvky
- Označování a zabezpečování LP
- Úložiště
- Nové povinnosti výrobců a distributorů LP

# Padělky ve farmacii

## Co přispívá k rozšiřování padělků

- nedostatek politické vůle a odhodlání
- nedostatek odpovídající lékové legislativy
- slabá léková regulace (LR) nebo její absence v některých státech (191 členů WHO, jen 20 % dobrá LR, 50 % implementace LR na různé úrovni, 30 % nemá LR nebo jen s velice malou kapacitou)
- slabá výkonná moc a sankce
- korupce a konflikty zájmů

# Padělky ve farmacii

## Co přispívá k rozšiřování padělků

- vysoká cena léků
- nedostatečná spolupráce mezi stakeholdery
- nedostatek regulace v exportujících zemích a v zónách volného obchodu
- obchodování přes několik prostředníků

# Padělky ve farmacii

## Definice WHO - SSFFC

<i>Substandard</i>	zahrnuje nevyhovující léčivé přípravky, které jsou mimo specifikaci, spadají sem například přípravky s úmyslnými chybami ve výrobě nebo s chybami z nedbalosti
<i>Spurious</i>	nepravé/falešné léčivé přípravky, jde o terminologii používanou v jižní Asii pro přípravky, které jsou falešně označeny nebo jinak upravené s úmyslem oklamat zákazníka
<i>Falsely labelled</i>	falešně označené léčivé přípravky, což jsou originální přípravky s padělaným obalem
<i>Falsified</i>	falšovaný léčivý přípravek, jde o terminologii používanou v Evropě, jsou to přípravky zhotovené s úmyslem oklamat zákazníka
<i>Counterfeit</i>	padělaný léčivý přípravek, který je vyroben s úmyslem napodobit originální produkt

# Padělky léků

## - definice zákona o léčivech

**Padělaný léčivý přípravek** - jakýkoli humánní LP,

a) na němž jsou uvedeny **nepravdivé** údaje o jeho totožnosti, včetně obalu a označení na obalu, názvu nebo složení z hlediska kterékoli jeho složky včetně pomocných látek a síly těchto složek,

b) na němž jsou uvedeny **nepravdivé** údaje o jeho původu, včetně výrobce, země výroby, země původu nebo držitele rozhodnutí o registraci, nebo

c) který je doprovázen dokumentací obsahující **nepravdivé** údaje o jeho historii, včetně záznamů a dokumentů týkajících se využitých distribučních kanálů.

# Padělky ve farmacii

The United States Federal Food, Drug and Cosmetic Act defines a counterfeit drug as:

- "...a drug which, or the containers 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."

# Rozbor současné situace

## Nejčastěji se vyskytující typy padělků

- padělaný léčivý přípravek (LP) i obal 64 %
- padělaný léčivý přípravek, legitimní obal 24 %
- legitimní LP, padělaný obal 7 %
- nedeklarovaná léčivá látka (LL) 4 %
- nelegální LL, ale „legální“ LP a obal 1 %



# Rozbor současné situace

Podle Interpolu se jedná o jedno z nejrychleji rostoucích „odvětví“ a o nejlukrativnější zdroj příjmů globálně organizované kriminální sítě.

Odpovědnost až za milion úmrtí ročně, z toho 200 tis. připadá na padělaná antimalarika.

Studie v jihovýchodní Asii prokázala, že antimalarikum Artesunate, které bylo nakoupeno v náhodně vybraných lékárnách v Kambodži, Myanmaru, Laosu, Thajsku a Vietnamu, je z 56 % padělek.



# Nejčastěji se vyskytující typy padělků

WHO odhaduje, že 60 % padělaných léků jsou antibiotika, hormony, steroidy a antihistaminika.



# Nejčastěji se vyskytující padělky

V rozvojových zemích jsou bohužel častější padělky léků používaných na léčbu život ohrožujících chorob.

V USA a EU jsou to především padělky léků na léčbu civilizačních chorob způsobených životním stylem.

Jedním z nejčastěji padělaných léků je Viagra firmy Pfizer.

# Analytické techniky

FDA – Forensic Chemistry Center

Porovnání profilů v 2D a 3D originálů a padělků  
– detailní porovnání např. raznic

# Zdroje podezřelých vzorků

- Policie ČR (odborná vyjádření, vzorky z trestné činnosti)
- Celní správa ČR
- Národní protidrogová centrála
- Internet – vzorky zakoupené na Internetu od neoprávněných subjektů
- Pacient
- Oddělení právní podpory a enforcementu SÚKL

# Postup rozboru neznámého vzorku laboratoře SÚKL

**Součinnost s držitelem registračního rozhodnutí originálního  
přípravku**

**Posouzení vzhledu – porovnání s originálem**

**Vhodná analytická metoda (LCMS/TOF, FTIR, Ramanův rozptyl,  
rentgenová difrakce, HPLC, UV-VIS spektrofotometrie, TLC) –  
totožnost + stanovení obsahu**

# Součinnost s držitelem registračního rozhodnutí

- ověření dané šarže - propuštěna pro český nebo zahraniční trh
- referenční vzorek přípravku + standard účinné látky
- součinnost při zavedení analytické metody stanovení obsahu a případně čistoty (většinou k dispozici v registrační dokumentaci včetně validace)

# Posouzení vzhledu přípravku

Porovnání s originálem (padělky), popis vzhledu (nelegální přípravky)

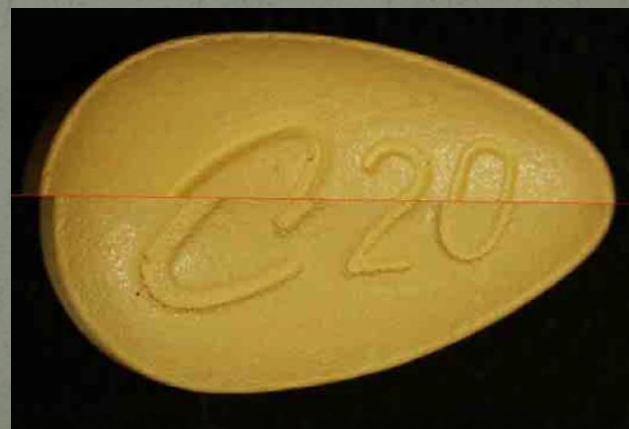
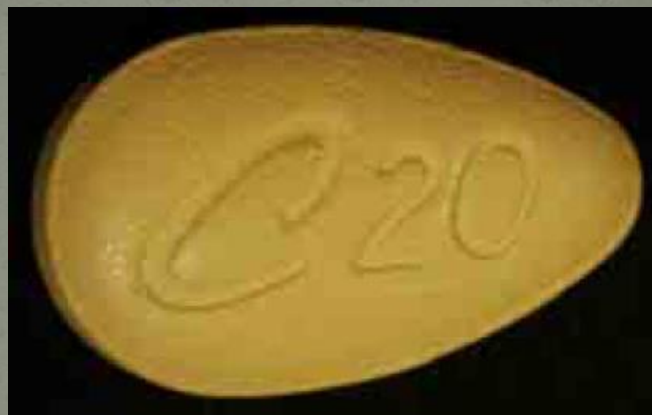
Vnější a vnitřní obal (ochranné prvky), přítomnost PIL

Deklarováno složení (ano/ne)

Hmotnost, případně hmotnostní proměnlivost u pevných lékových forem – významný parametr (GMP)



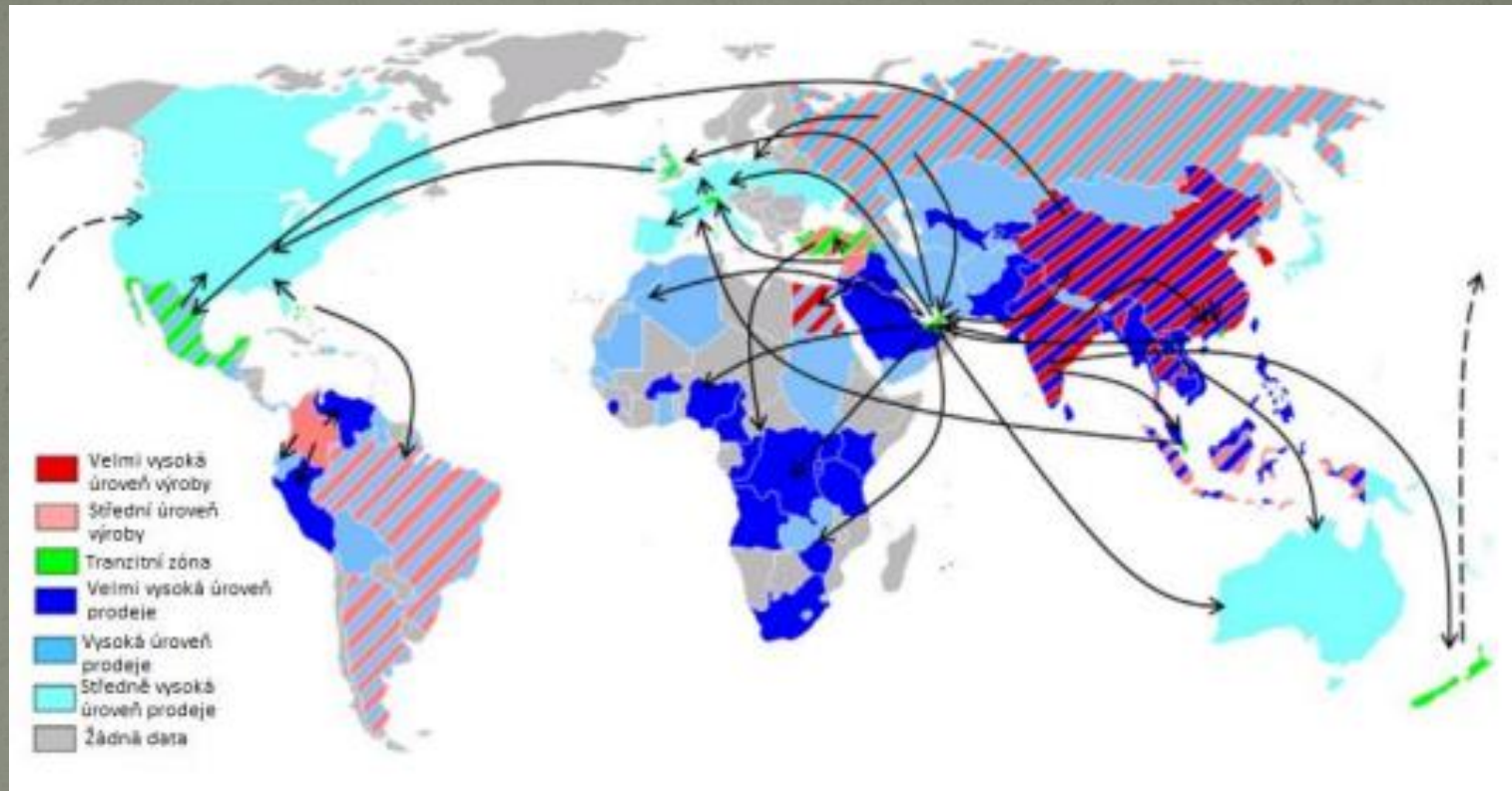
## Vzhled padělků



## Vzhled padělků



# Globální přerozdělování padělaných LP ve světě od výrobce k prodejci



DÉGARDIN, Klara, Yves ROGGO a Pierre MARGOT. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2014, 87, 167–175.

## Výrobní podmínky...



This counterfeit drug manufacturing site in China produced fake Viagra and other drugs that were sold to customers in the European Union and the U.S.

# Unique identifier (UI) carrier

Manufacturers encode a unique identifier into a two-dimensional barcode



The content of the product code, the national reimbursement and identification number, the batch number and expiry date in the unique identifier contributes to patient safety by facilitating recall, withdrawal and return procedures and pharmacovigilance in this sector.

# Human-readable format

- In eye-readable format:

product code

serial number

national number if required by the Member State

Only if the sum of the 2 longest sides is  $> 10$  cm

Close to 2D code if possible

**Product #:** 09876543210982  
**S/N:** 12345AZRQF1234567890  
**Batch:** A1C2E3G4I5  
**Expiry:** 135032



# Padělky ve farmacii

## Legislativní rámec ochranných prvků

Směrnice 2011/62/EU

Nařízení 2016/161 (EU), účinné od 9.2.2019

Novela zákona o léčivech, zákon č. 44/2019 Sb., účinná od 2.3.2019

# Padělky ve farmacii

**NAŘÍZENÍ KOMISE V PŘENESENÉ PRÁVOMOCI  
2016/161(EU) ze dne 2.10.2015, účinnost od 9.2.2016  
kterým se doplňuje směrnice Evropského parlamentu  
a Rady 2001/83/ES stanovením podrobných pravidel  
pro ochranné prvky uvedené na obalu humánních  
léčivých přípravků**



# Padělky ve farmacii

1) Ověřit pravost LP (UI) – unikátní identifikátor, kterým se identifikují jednotlivá balení

- možná agregace

2) Ověřit celistvost (ATD) – verifikace, zda bylo s obalem manipulováno

(ATD – Anti-Tampering Device)

# Padělky ve farmacii

Zákon č. 70/2013 Sb.,  
kterým se mění zák. č. 378/2007 Sb.

Důvody přijetí zákona č. 70/2013 Sb. - zejména:

1. směrnice 2010/84/ES , kterou se mění směrnice 2001/83/ES, pokud jde o farmakovigilanci
2. směrnice 2011/62/ES , kterou se mění směrnice 2001/83/ES, pokud jde o zabránění vstupu padělaných léčivých přípravků do legálního dodavatelského řetězce
3. relevantní ustanovení evropského práva týkající se ochrany před možným vstupem padělaných léčiv (tj. léčivých přípravků a léčivých látek) na trh

# Padělky ve farmacii

## Vyhláška č. 252/2018 Sb.

- Je vyhláškou, kterou se mění vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv Ve Sbírce zákonů publikovaná dne 7. 11. 2018
- Účinnost od 1. 1. 2019
- Přejížděná ustanovení 12 měsíců

# Padělky ve farmacii

**System úložišť se skládá z následujících elektronických úložišť:**

- a) centrální informační a datový router („centrální úložiště“);
- b) úložiště, která slouží území jednoho členského státu („vnitrostátní úložiště“),  
nebo územím více členských států („nadmárodní úložiště“). Tato úložiště musí být připojena k centrálnímu úložišti.

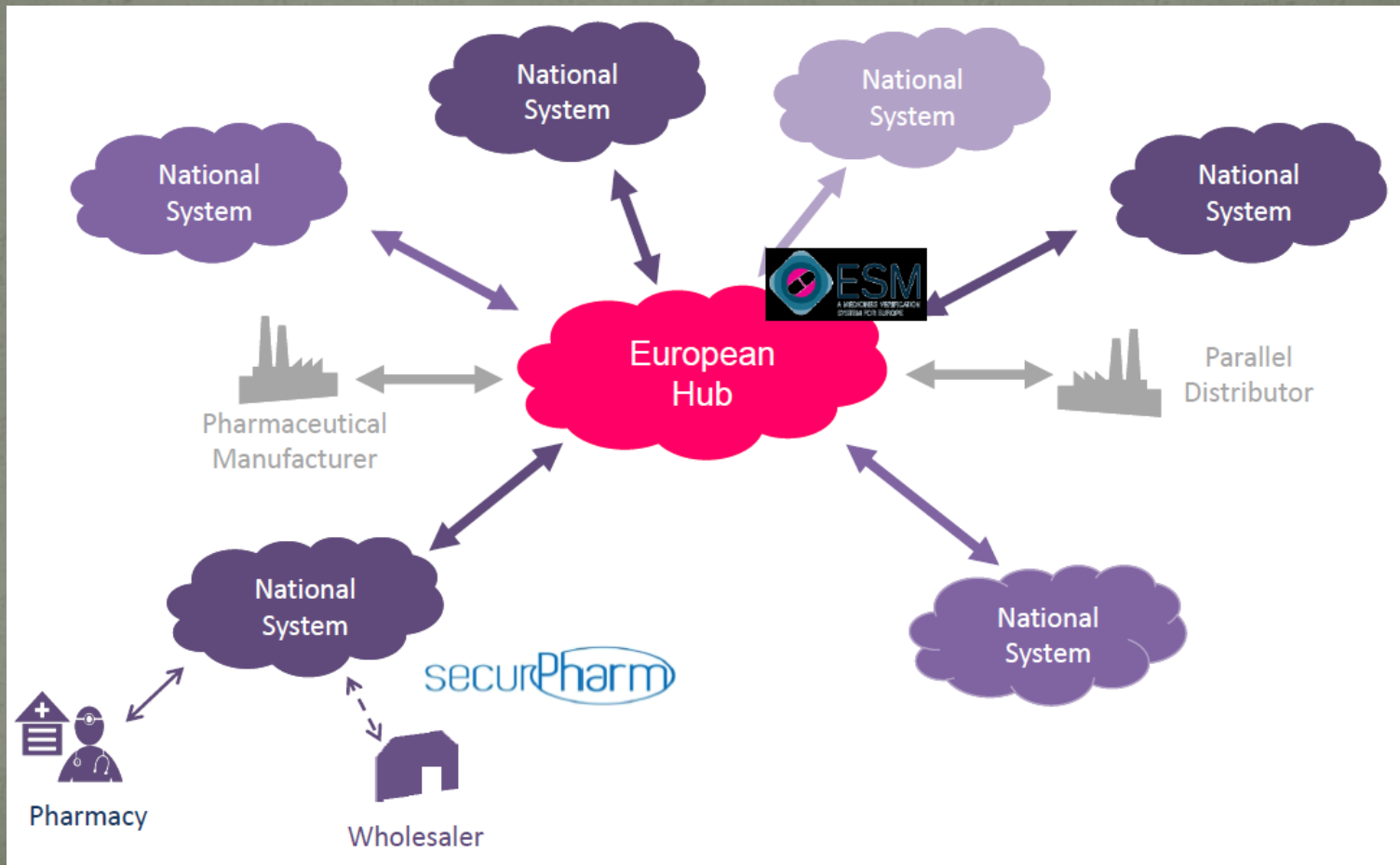
Náklady na systém úložišť nesou výrobci léčivých přípravků opatřených ochrannými prvky v souladu s čl. 54a odst. 2 písm. e) směrnice 2001/83/ES.

# Padělky ve farmacii

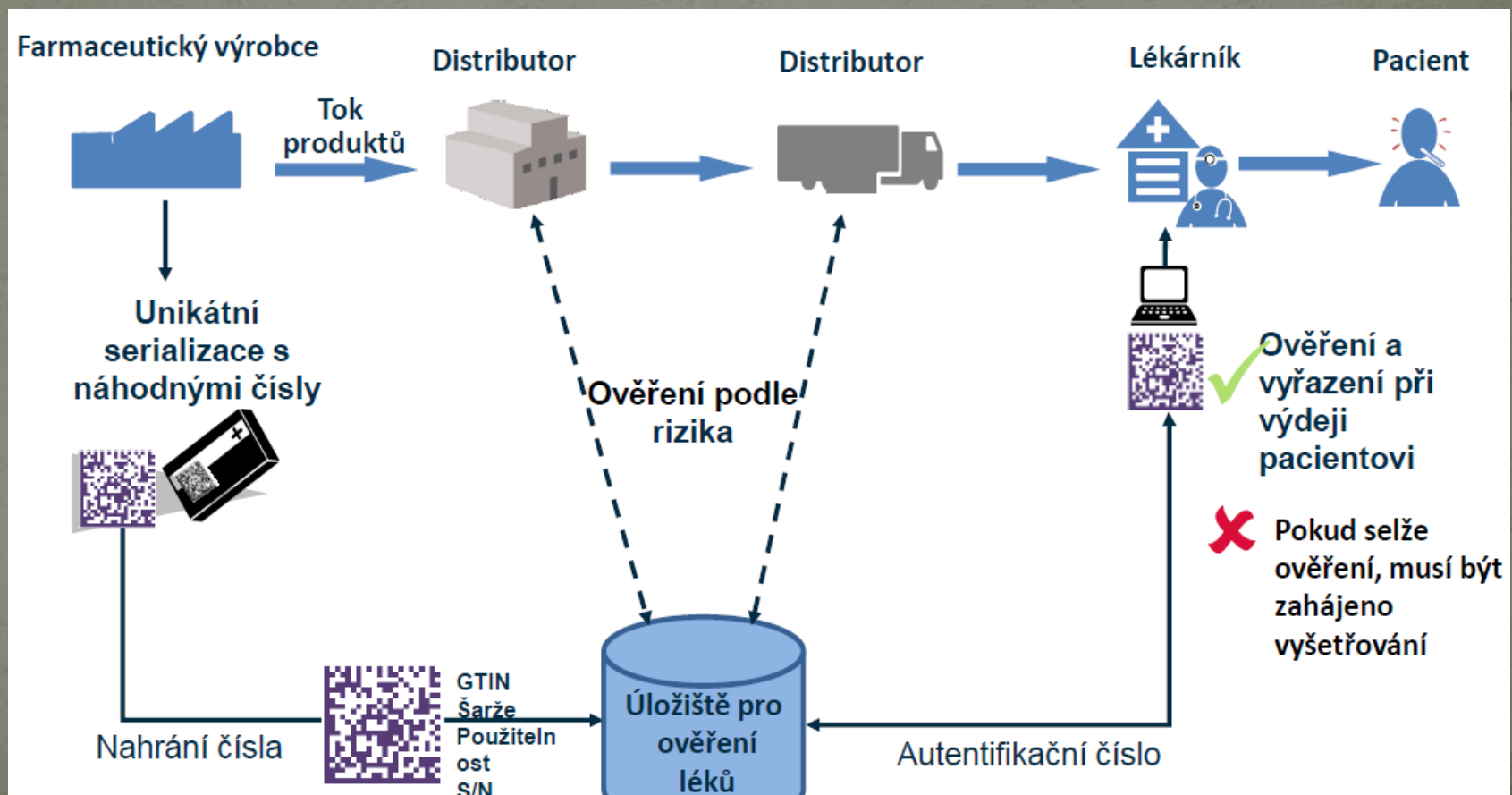
- 1) EU Hub – EMVO (European Medicines Verification Organization)
- 2) National Hubs – NMVO (National Medicines Verification Organization)

# Padělky ve farmacii

PAN-EUROPEAN ARCHITECTURE: DESIGN FOR INTEROPERABILITY AND EFFICIENCY



# Padělky ve farmacii



# Padělky ve farmacii

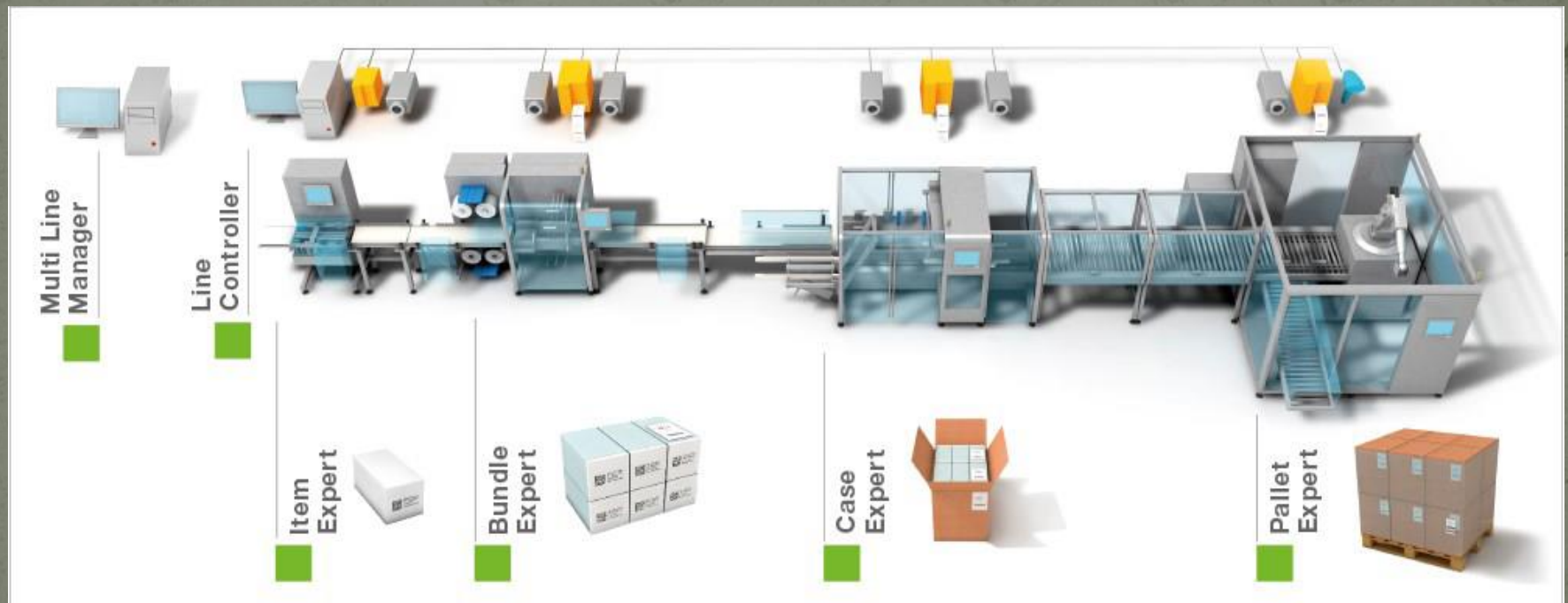
## Realizace ve výrobě LP

- Úprava stávajících balicích linek
- Nákup nového zařízení
- kontrola serializace – součást propouštění LP na trh



# Padělky ve farmacii

## Serializace - Řešení u linek



# Padělky ve farmacii

## Řešení u linek – Serializace

### ➤ Fyzická zařízení

- Kamery, tiskárny, etiketovačky

### ➤ Řízení linky

- Ovládání tiskáren, vyřazování, statistiky
- Agregace – řízení celé linky z jednoho počítače
  - Na zařízení lokální ovládací panely

### ➤ Podniková úroveň

- Zpracování dat
- Komunikace k EMVS, k dalším systémům

### ➤ Sériová čísla

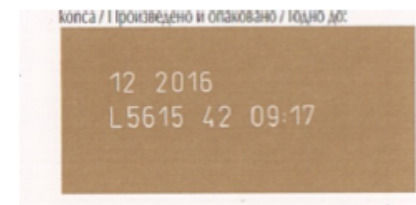
- Připravená předem
- Generování při tisku = nutno vyloučit možnost opakování v rámci firmy

### ➤ Technologie tisku

- Zpravidla inkoust
  - Dostatečné zaschnutí/vytvrzení tisku
  - Přechody krabiček mezi stroji v lince
- Laser – méně často
  - Nelze použít toner
  - Náročné – speciálně upravený podklad
  - Pomalejší

### ➤ Kombinovaná zařízení

- Úspora místa
- Tisk + etiketa
- Etiketa ATD
- „Vše v jednom“
  - S kontrolní váhou



# Padělky ve farmacii

## „White List“

List of medicinal products or product categories subject to prescription that shall not bear the safety features

Name of active substance or product category

Homeopathic medicinal products

Radionuclide generators

Kits

Radionuclide precursors

Advanced therapy medicinal products which contain or consist of tissues or cells

Medicinal gases

Solutions for parenteral nutrition having an anatomical therapeutical chemical ('ATC') code beginning with B05BA

# Padělky ve farmacii

Solutions affecting the electrolyte balance having an ATC code beginning with B05BB

Solutions producing osmotic diuresis having an ATC code beginning with B05BC

Intravenous solution additives having an ATC code beginning with B05X

Solvents and diluting agents, including irrigating solutions, having an ATC code beginning with V07AB

Contrast media having an ATC code beginning with V08

Tests for allergic diseases having an ATC code beginning with V04CL

Allergen extracts having an ATC code beginning with V01AA

# Padělky ve farmacii

## „Black List“

List of medicinal products or product categories not subject to prescription that shall bear the safety features

Name of active substance or product category

omeprazole	gastro-resistant capsule, hard	20 mg
omeprazole	gastro-resistant capsule, hard	40 mg

# Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2016/161

- Článek 33
  - Nahrávání informací do systému úložišť
1. Držitel rozhodnutí o registraci nebo, v případě souběžně dovážených nebo souběžně distribuovaných léčivých přípravků s rovnocenným jedinečným identifikátorem pro účely souladu s článkem 47a směrnice 2001/83/ES, osoba odpovědná za uvádění těchto léčivých přípravků na trh zajistí, že informace uvedené v odstavci 2 se do systému úložišť nahrají před tím, než bude léčivý přípravek výrobcem propuštěn k prodeji nebo distribuci, a že jsou tyto informace poté aktualizované. Informace se uchovávají ve všech vnitrostátních nebo nadnárodních úložištích sloužících pro území členského státu nebo členských států, kde má být léčivý přípravek s jedinečným identifikátorem uveden na trh. Informace uvedené v odst. 2 písm. a) až d) tohoto článku, s výjimkou sériového čísla, se uchovávají také v centrálním úložišti.
  2. U léčivého přípravku s jedinečným identifikátorem se do systému úložišť nahrají alespoň tyto informace:
    - b) seznam distributorů, kteří jsou držitelem rozhodnutí o registraci prostřednictvím písemné dohody pověření, aby jeho jménem skladovali a distribuovali přípravky, na které se vztahuje jeho registrace.

# Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2016/161

- Článek 36
- Úkony systému úložišť
- Systém úložišť zajistí alespoň tyto úkony:
  - g) aniž je dotčen čl. 35 odst. 1 písm. h), ověřeným distributorům přístup k seznamu distributorů uvedenému v čl. 33 odst. 2 písm. h), aby mohli zjistit, zda musí u daného léčivého přípravku ověřit jedinečný identifikátor;

# Padělky ve farmacii

## Povinnosti distributora

### Ověření bude prováděno u přípravků

- vrácených z lékáren nebo od jiného distributora
- vrácených od distributora, který není držitelem rozhodnutí o registraci nebo s ním nemá uzavřenou smlouvu

### Ověření není nutné, pokud

- u přípravku došlo ke změně vlastnictví, ale nikoliv fyzické lokalizace
- je přípravek distribuován mezi sklady, které patří stejnému distributorovi a nedochází k žádnému prodeji

### Vyřazení bude prováděno u přípravků

- pro export z EU
- které nemohou být vráceny na sklad nebo které jsou určeny k likvidaci
- které jsou vzorky vyžádanými úřady
- pokud to budou vyžadovat úřady pro speciální dodávky, např. vězení, školy, hospice, ozbrojené síly



# Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2016/161

- Ověřování UI v distribuci – SHRNU TÍ I.
  1. Distributor musí ověřovat UI v případě:
    1. LP vrácených od lékáren a jiných distributorů
    2. LP pocházejících od distributorů, kteří nejsou:
      1. není výrobcem, ani
      2. distributorem, který je současně držitelem rozhodnutí o registraci, ani
      3. distributorem, který byl držitelem rozhodnutí o registraci prostřednictvím písemné dohody pověřen, aby jeho jménem skladoval a distribuoval přípravky, na které se vztahuje jeho registrace.

# Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2016/161

- Ověřování UI v distribuci – SHRNUŤÍ II.
  1. MAH nebo souběžný dovozce nahrává do EMVS:
    1. seznam distributorů, kteří jsou držitelem rozhodnutí o registraci prostřednictvím písemné dohody pověření, aby jeho jménem skladovali a distribuovali přípravky, na které se vztahuje jeho registrace.
    2. EMVS a NMVS umožní distributorům přístup k seznamu distributorů , aby mohli zjistit, zda musí u daného léčivého přípravku ověřit jedinečný identifikátor

# Doporučení

- Zkontrolovat a zajistit, aby v distribučním řetězci zbytečně nevznikla potřeba ověřovat UI
- Platí i pro entity v rámci korporace !!!

- SROVNÁNÍ STABILIZACE S OSTATNÍMI STÁTY – PŘECHODNÁ OBDOBÍ



**Stabilisation period confirmed**

**No stabilisation period has been decided**

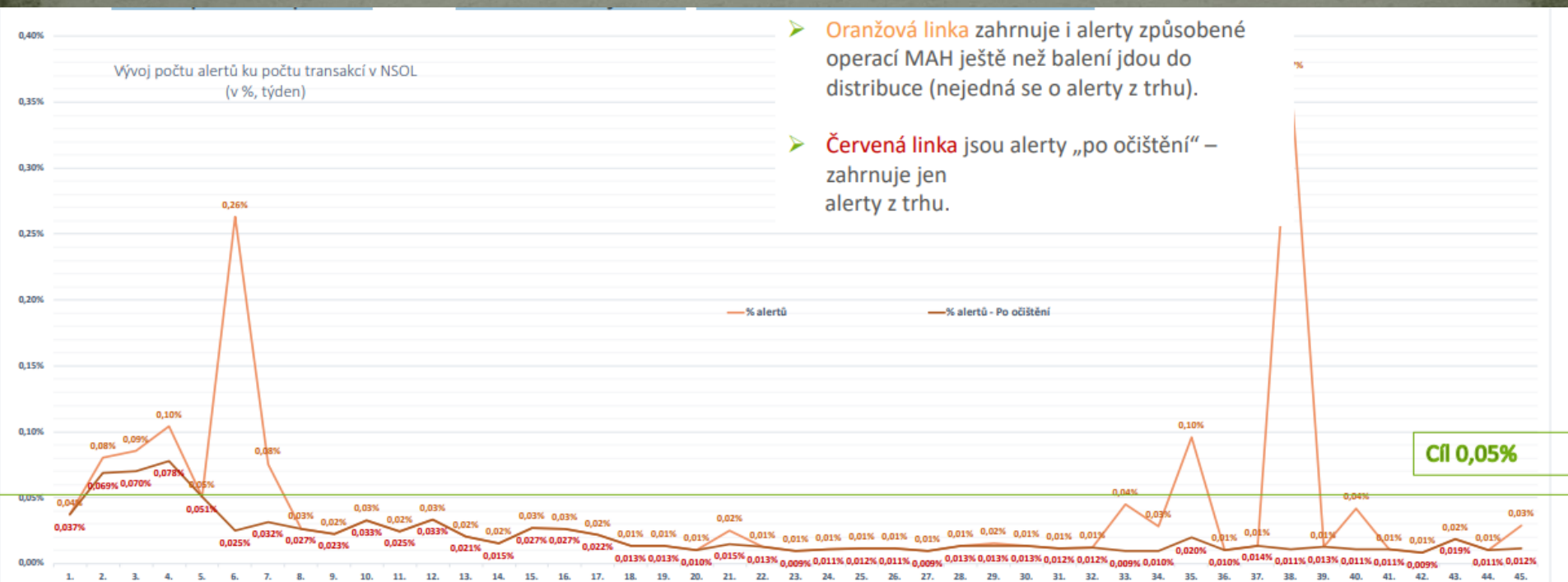
**Stabilisation period has ended**

**Phased approach to end stabilisation period**

# OVĚŘOVÁNÍ VE SROVNÁNÍ S ALERTY

Probíhá konstantní snižování počtu alertů. Trend podílu alertů na celkových transakcích v NSOL dlouhodobě osciluje okolo 0,01 %, pokud výkyv nezpůsobí jednorázově MAH/Paralelní distribuce.

Denní průměr počtu alertů na celou ČR je 150-200 napříč všemi uživateli NSOL



- Oranžová linka zahrnuje i alerty způsobené operací MAH ještě než balení jdou do distribuce (nejedná se o alerty z trhu).
- Červená linka jsou alerty „po očištění“ – zahrnuje jen alerty z trhu.

# STAV ALERTŮ V ROCE 2021

Hlavní aktivita směřuje k tomu, aby byly alerty řešeny a správně uzavírány v AMS NOOL. Roste podíl uzavřených alertů na celkových alertech (méně než 5% alertů stále čeká na investigaci nebo její dokončení; došlo k významnému zlepšení proti předchozímu období).

SÚKL při kontrolách u jednotlivých subjektů zjišťuje, jak jsou alerty řešeny a kolik jich je uzavřeno, resp. kolik případně zbývá dořešit. SÚKL také doporučuje využívat Systém pro správu alertů NOOL.

Na alertech se nejvíce podílejí pokusy o změnu stavu, a nastavení stavu alertu, který již existuje (alerty A7 tvoří přes 52%) - jedná se o tzv. procesní chyby .

Zvyšuje se podíl chyb způsobených paralelními distributory (většinou jednorázové výkyvy s velkým počtem alertů za 1 den) a roste také podíl chyb koncových uživatelů označených jako technické chyby (vesměs chyby odstranitelné – nastavení čtečky, capslock, přepnutá klávesnice, rychlost skenování atd.) – Alerty A3, A2.

# STAV ALERTŮ V ROCE 2021

Sumarizační report - Stav řešení alertů (Uzavřené / Neuzavřené) - vzniklé v r. 2021

rok 2021

1d: Počet uzavřených / neuzavřených alertů

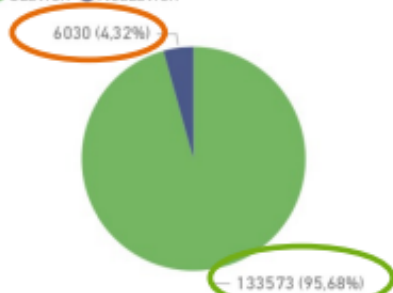
Status alertu	Součet	% podíl
Neuzavřen	6030	4,32%
Uzavřen	133573	95,68%
<b>Total</b>	<b>139603</b>	<b>100,00%</b>

rok 2020

1d: Počet uzavřených / neuzavřených alertů

Status alertu	Součet	% podíl
Neuzavřen	19099	5,03%
Uzavřen	360609	94,97%
<b>Total</b>	<b>379708</b>	<b>100,00%</b>

Status alertu ● Uzavřen ● Neuzavřen



1f: Počet alertů dle kódů chyb

Alert_Status chyba_kod	Neuzavřen Count of vysledek	%RT Count of vysledek	Uzavřen Count of vysledek	%RT Count of vysledek	Total Count of vysledek
A2	607	9,59%	5721	90,41%	6328
A24	527	4,17%	12124	95,83%	12651
A3	1959	5,17%	35941	94,83%	37900
A32	2	33,33%	4	66,67%	6
A52	158	10,92%	1289	89,08%	1447
A6	3	100,00%	0	0,00%	3
A68	582	7,18%	7520	92,82%	8102
A7	2152	25,54%	1079	33,43%	3231
<b>Total</b>	<b>6030</b>	<b>4,32%</b>	<b>133573</b>	<b>95,68%</b>	<b>139603</b>

distribuce.

# Hlášení neúspěšného ověření OP – řešení alertů

**SÚKL obeslal 20 držitelů s nejvyšším počtem alertů**

## Nejčastější příčiny neúspěšného ověření OP:

- Formát doby použitelnosti
- Technické i jiné problémy spojené s nahráváním dat do úložiště
- Nesoulad/nenalezeno číslo šarže
- 2D kódy dle právních předpisů třetí země
- Chyby koncových uživatelů:
  - záměna malých a velkých písmen
  - Y versus Z
  - chybné nastavení scanneru/software
  - formát údajů/znaky držitel registrace vůbec nepoužívá



# Plánovaná opatření proti vstupu padělků

The World Health Organization has developed guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs. These guidelines provide advise on measures that should be taken by the various stakeholders and interested parties to combat counterfeiting of drugs.

Světová zdravotnická organizace vypracovala pokyny pro vývoj opatření k boji proti padělaným léčivům. Tyto pokyny poskytují doporučení ohledně opatření, která by v zájmu boje proti padělání léčiv měly přijmout různé zúčastněné a zainteresované strany.