

DER VERSANDHANDEL MIT ARZNEIMITTELN AUS SICHT DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE
Gedanken anlässlich des 2. Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften

Dr. Kerstin Brixius
Fachanwältin für Medizinrecht

Münster • Köln • Dortmund

Versandhandel

Zahlen und Fakten

- seit 2004
- 2011: 21.238 Apotheken (inkl. Filialapotheken, Quelle: ABDA)
- ca. 10 % Versandhandelserlaubnis, davon ca. 2 % mehr als 1000 Auslieferungen
- Ausgabenvolumen Arzneimittel
 - GKV-Volumen 179,61 Mrd., davon 15,2 % Arzneimittel (Quelle: ABDA)
 - Pro Kopf-Ausgaben 2011 für Arzneimittel: 488 € für verordnete Arzneimittel, 51 € Selbstmedikation (Quelle: ABDA)
- Trend:
 - OTC-Markt stabil bis wachsend, dominiert von Hypnotika, Sedativa, Schnupfenmittel, Erkältungsmittel ohne antiinfektive Komponente, partiell daher saisonabhängig
 - Rx-Markt rückläufig
- Mengenentwicklung Versandhandel im Gesamtjahr 2012 (Quelle: IMS Health)
 - + 6,4 %, davon im OTC-Bereich +7,5 %, im Rx -Bereich -8,1 %.
- 50 % der Fälschungen über Versandhandel (Quelle: vfa)

Versandhandel

Versandhandel nach § 43 Abs. 1 Satz 1 AMG, § 11a ApoG erlaubnispflichtig

- Versand erfolgt aus einer öffentlichen Apotheke zusätzlich zum üblichen Apothekenbetrieb, § 11a ApoG
- QS-System gemäß § 11a ApoG

Versandhandel

Versandhandel in der arzneimittelrechtlichen Beratungspraxis

- Versandhandel und verlängerte Rezepturherstellung in der Apotheke im Lichte des 2. Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften
 - Beispiel aus der Beratungspraxis
 - zeitlich nachfolgend: BGH, Urteil vom 14.04.2011, Az. I ZR 129/09, „Injektionslösung“

Versand von Defekturarzneimitteln

BGH, Urteil vom 14.04.2011, Az. I ZR 129/09, Injektionslösung

Sachverhalt

- Pharmazeutischer Unternehmer (pU) bringt zugelassene „Injektionslösung Fluorescein 10%“ in Verkehr.
- Beklagter Apotheker stellt Einmalspritzen mit 10%-iger Fluorescein-Injektionslösung als verlängerte Rezeptur (Defektur) her, die er im Wege des Versanderlaubnis deutschlandweit in Verkehr bringt.
- pU rügt Verstoß gg. § 21 Abs. 1 AMG (Zulassungspflicht)
- Apotheker beruft sich auf § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG, § 43 Abs. 1 AMG, § 11a ApoG (Privilegierung für Defektur → keine Zulassungspflicht)
- Instanzenzug
 - Landgericht München wies die Klage auf Unterlassung ab
 - Oberlandesgericht München wies die Berufung ab
 - Revision blieb erfolglos

Versand von Defekturarzneimitteln

BGH, Urteil vom 14.04.2011, Az. I ZR 129/09, Injektionslösung

Entscheidungsinhalt

- Leitsatz: *„Ein Apotheker, der eine Erlaubnis zum Versand von apothekenpflichtigen Arzneimitteln hat, darf auch die von ihm hergestellten Defekturarzneimittel aufgrund dieser Erlaubnis bundesweit versenden“*

Rechtlicher Ansatzpunkt

- Zulassungspflicht für Fertigarzneimittel, § 21 Abs. 1 AMG
- Zulassungsrechtliche Privilegierung für Rezeptur und Defektur, § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG, hier: Reichweite der Privilegierung anhand der Auslegung des Tatbestandmerkmals des üblichen Apothekenbetriebs

Versand von Defekturarzneimitteln

Grundsatz

- Zulassungspflicht für (Fertig-)Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1, Abs. 2 Nr. 1 AMG
„Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 sind, dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind oder wenn für sie die Europäische Gemeinschaft oder die Europäische Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen (...) erteilt hat“

§ 21 Abs. 1 Satz 1 AMG

- Zum Erhalt der Zulassung muss Antragsteller arzneimittelrechtliche Trias nachweise
 - Wirksamkeit
 - Unbedenklichkeit
 - Qualität

Versand von Defekturarzneimitteln

Grundsatz

- **Wirksamkeit** – Nachweis idR durch Ergebnisse klinischer Prüfungen, § 22 Abs. 2 Nr. 3 AMG
 - Wirksamkeit als Summe der erwünschten Wirkungen einer Arzneitherapie im Hinblick auf ein bestimmtes Behandlungsziel
 - Wirksamkeit als bewertender Begriff, der beobachtete/ objektiv festgestellte Wirkungen in Relation zum angestrebten Therapieziel setzt
 - Wirksamkeitsanspruch als Wahrscheinlichkeitsaussage auf Basis einer statistischen Größe
- **Unbedenklichkeit** – Nachweis idR durch Ergebnisse pharmakologisch-toxikologischer Prüfungen, § 22 Abs. 2 Nr. 2 AMG (und Ergebnisse der KP)
 - relativer Begriff
 - Zulassung setzt positive Nutzen-Risiko-Abwägung voraus
- **Qualität** – Ergebnisse analytischer Prüfungen, § 22 Abs. 2 Nr. 1 AMG
 - Nachweis der angemessenen pharmazeutischen Qualität als der Beschaffenheit nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonst. Chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren
 - beinhaltet angewandte Untersuchungsmethoden/Prüfverfahren und Überprüfung (Validierung) der Zuverlässigkeit dieser (Reproduzierbarkeit)

Versand von Defekturarzneimitteln

Grundsatz

- **Fertigarzneimittel**

„Fertigarzneimittel“ sind Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden oder andere zur Abgabe an Verbraucher bestimmte Arzneimittel, bei deren Zubereitung in sonstiger Weise ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt oder die, ausgenommen in Apotheken, gewerblich hergestellt werden. Fertigarzneimittel sind nicht Zwischenprodukte, die für eine weitere Verarbeitung durch einen Hersteller bestimmt sind“

§ 4 Abs. 1 Nr. 1 AMG

Versand von Defekturarzneimitteln

Rezeptur und Defektur

- **Rezeptur:** Kein Fertigarzneimittel → nicht zulassungspflichtig
- **Defektur (verlängerte Rezeptur):** Fertigarzneimittel, weil
 - ✓ „im Voraus“
 - ✓ „in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung“
- **Aber:** Ausnahmetatbestand (Zulassungserfordernis (-)), vgl. § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG
„Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind und auf Grund nachweislich häufiger ärztlicher oder zahnärztlicher Verschreibung in den wesentlichen Herstellungsschritten in einer Apotheke in einer Menge bis zu hundert abgabefertigen Packungen an einem Tag im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs hergestellt werden und zur Abgabe im Rahmen der bestehenden Apothekenbetriebserlaubnis bestimmt sind (...)“
- **Kernproblem BGH-Entscheidung:** Ist Defekturversand Bestandteil des üblichen Apothekenbetriebes oder Umgehung der Zulassungspflicht?

Versand von Defekturarzneimitteln

Defekturversand: Üblicher Apothekenbetrieb oder Umgehung der Zulassungspflicht?

- Idee/Rechtfertigung für Privilegierung der Defektur („**empirisch-traditionelle Komponente**“)
 - Herstellung mittels einheitlichen Herstellungsvorgangs in mehrfacher Menge der Einzelrezeptur reduziert ggü. Vielzahl von Einzelherstellungen mögliche Fehlerquellen und erhöht Genauigkeit der Verteilung pro Einzeldosis (vgl. Kloesel/Cyran, § 21 AMG Rn. 33).
 - Beschränkung des Risikos, das aus Freistellung von der Zulassungspflicht erwächst erfolgt über die limitierte Anzahl (**Hunderter-Regelung**) und die regionale Beschränkung auf die Apotheke
- **Wortlaut:** „Im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs“
 - üblich ist, was in Apothekenbetriebsordnung als Apothekentätigkeit definiert ist
 - Herstellung von Defekturarzneimitteln (+)
 - aber: § 11a ApoG – Versandhandel erfolgt neben dem üblichem Apothekenbetrieb
- **rechtssystematisch**
 - Versandhandel ist Vertriebswegregelung, (7. Abschnitt AMG)
 - kann Zulassungspflicht (4. Abschnitt) rechtssystematisch nicht tangieren

Versand von Defekturarzneimitteln

Defekturversand: Üblicher Apothekenbetrieb oder Umgehung der Zulassungspflicht

- Regulatorische Grenzen
 - Freistellung erfolgt auf Basis der Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 3:
„Diese Richtlinie gilt nicht für:
 1. Arzneimittel, die in einer Apotheke nach ärztlicher Verschreibung für einen bestimmten Patienten zubereitet werden (sog. formula magistralis);
 2. in der Apotheke nach Vorschrift einer Pharmakopöe zubereitete Arzneimittel, die für die unmittelbare Abgabe an die Patienten bestimmt sind, die Kunden dieser Apotheke sind (sog. formula officinalis)“
 - Problem: VO 726/2004 verweist hierauf nicht
 - privilegiert hiernach: nationale Zulassungen, MRP, DCP, nicht aber: zentralisierte Zulassungen
- Kein Nachweis der Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität nach arzneimittelrechtlichem Maßstab

Versand von Defekturarzneimitteln

BGH, Urteil vom 14.04.2011, Az. I ZR 129/09, Injektionslösung

- „üblicher Apothekenbetrieb“ enthält keine „empirisch-traditionelle Komponente“, sondern zeigt, dass Gesetzgeber keine statische Regelung wollte – andernfalls wären Marktzugangsvoraussetzungen benannt worden
- „Im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs“ ist mit der Herstellung in der Apotheke verknüpft, Apothekenbetriebsordnung sieht Herstellung von Defekturarzneimitteln vor, § 8
- Qualitätssicherung
 - Ein Qualitätssicherungssystem in Apotheke vorgeschrieben
- Arzneimittelsicherheit ist gewährleistet, weil Defektur hinsichtlich Wirksamkeit und „Vertretbarkeit“ vom Arzt, hinsichtlich Qualität vom Apotheker (damit von jeweils kompetenter und unabhängiger Stelle geprüft würde)
- Keine Anhaltspunkte für eine regionale Begrenzung des Versorgungs- und Einzugsbereiches einer Apotheke aus dem Gesetz; Schutzzweck des AMG kann nicht regional variieren.

Versand von Defekturarzneimitteln

Bewertung des Urteils aus „Pharmasicht“: Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

- Wirksamkeit – Nachweis per Ergebnisse klinischer Prüfungen, § 22 Abs. 2 Nr. 3 AMG
 - Wirksamkeitsanspruch als Wahrscheinlichkeitsaussage auf Basis einer statistischen Größe
 - Nach BGH durch den Arzt
 - Off-label-Use?
 - Wirksamkeit über Fertigarzneimittelzulassung
 - Cave: Schutzfristen AMG
 - Cave: Patentrecht
- „Vertretbarkeit“ durch den Arzt?
 - Meint wohl Unbedenklichkeit über Ergebnisse pharmakologisch-toxikologischer Ergebnisse?
 - Eklatantes Fehlverständnis der ärztlichen Therapieentscheidung für Arzneimittelsicherheit
 - Widerspruch zur BSG-Rechtsprechung

Versand von Defekturarzneimitteln

Bewertung des Urteils „aus Pharmasicht“: Qualität

- Allgemeine Anforderungen für industriell gefertigte Arzneimittel
 - Arzneimittelherstellung (gewerblich) ist herstellungserlaubnispflichtig
 - Zulassungsrechtlich: Nachweis der angemessenen pharmazeutischen Qualität als der Beschaffenheit nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonst. Chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren inkl. Validierung Prüfmethode
- Ausgangsstoffe AMWHV, § 13
 - Zur Herstellung nur Wirkstoffe und Hilfsstoffe als Ausgangsstoffe, die gemäß der Guten Herstellungspraxis hergestellt wurden
 - Wirkstofflieferant muss in Zulassung angegeben sein, Wirkstoffqualitätsnachweis (ASMF, CEP, Arzneibuch)
- „16. AMG-Novelle“
 - Erhöhte Anforderungen nach „16. AMG-Novelle“ gemäß **Fälschungsrichtlinie 2011/62/EU** des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 08. Juni 2011 zum Verhindern des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette (überwiegend AMWHV)
 - Wirkstoffherstellung und (neue alle) Hilfsstoffhersteller unterliegen AMWHV, damit GMP
 - Noch engmaschigere Kontrollmechanismen und -pflichten (Audits) und Wirkstoffe-Drittstaateneinfuhr

Versand von Defekturarzneimitteln

Bewertung des Urteils „aus Pharmasicht“: Qualität

- Allgemeine Anforderungen für Apotheker
 - Apothekenbetriebsserlaubnis
- Ausgangsstoffe, § 11, 6 ApoBetrO:
 - Bei Ausgangsstoffe „ordnungsgemäße Qualität“ feststellen
 - nach pharmazeutischer Wissenschaft erforderliche Qualität
 - Nach anerkannten pharmazeutischen Regeln prüfen (Arzneibuch, aber auch andere Methoden /Geräte)

Versand von Defekturarzneimitteln

... ein Risikovergleich aus der Praxis: Fälschungsprophylaxe

- **pU**
 - bezieht (nur) vom Wirkstoffhersteller, der in der Zulassung angegeben und dessen Wirkstoffqualität nach GMP-Standards belegt ist
 - GMP-Konformität gewährleistet

- **Apotheker**
 - muss bei Ausgangsstoffen „ordnungsgemäße Qualität“ nach anerkannten pharmazeutischen Regeln prüfen und feststellen
 - faktische Grenzen
 - Interessenlage
 - Internet als Quelle des Wirkstoffs (auch wenn nicht zum Einsatz in Arzneimitteln bestimmt für Überwachung i.O., da Prüfung durch Apotheker erfolgt)
 - Eigensynthese des Wirkstoffs

Versand von Defekturarzneimitteln

Qualität als unterschätztes Problem

- **Omeprazol 2013**
- **Rückruf:** OMEP(R) 40 mg magensaftresistente Kapseln, 100 Stück: Chargenrückruf (Ch.-B.: CH6604): *Hexal ruft in Abstimmung mit der Regierung von Oberbayern, als der zuständigen Aufsichtsbehörde und Ermittlungsbehörden eine Charge des Produktes OMEP(R) 40 mg magensaftresistente Hartkapseln (PZN 01406715) mit der genannten Charge zurück. (...)*

Nach unseren Erkenntnissen hat die betroffene Ware einen Wirkstoffgehalt im Bereich der angegebenen Dosierung, das Profil der Neben- und Abbauprodukte ist unauffällig. Wir bitten um Überprüfung der Warenbestände und gegebenenfalls Rücksendung betroffener Packungen der genannten Charge zur Gutschrift mittels APG-Formular über den pharmazeutischen Großhandel.

- **Quelle:**
<http://www.deutscheinternetapotheke.de/index.php?catid=&Portoland=&agb=&redirect=&showPageFlag=&Zahlung=&Zahlart=&aktion=&gotossl=&ObjektAnzahl tmp=&auswahl=dacon newsdetail&id=1294490>, Abrufdatum: 26.03.2012



Versand von Defekturarzneimitteln

Heparinskandal 2007/2008 (USA → Deutschland)

- Heparin, isoliert aus Schweinedarmmukosa, niedermolekular (NMK) oder unfraktioniert (UFH), letzteres v.a. in USA, gute Verträglichkeit
- Häufung schwerer akuter allergieähnlicher Reaktionen auf UFH Ende 2007, nach Abstimmung rufen Unternehmen und FDA Februar 2008 UFH zurück
- BfArM leitete am 11. März Stufenplanverfahren Stufe II ein: UFH-Präparate nur verkehrsfähig, wenn Heparin-API mittels H-NMR-Spektroskopie kein OSCS (Kontamination) identifiziert wurde
 - BfArM: ZULASSUNGSBEHÖRDE
 - Und die Defekturarzneimittel?

Versand von Defekturarzneimitteln

Problem Aufklärung / Information

- **Deklaration von Defekten**
 - § 14 Abs. 2 ApoBetrO → § 10 AMG
- **Fertigarzneimittel**
 - Äußere Umhüllung
 - Informative Texte (Fachinformation, Packungsbeilage)
 - Schulungsvorgaben an Anwender über Zulassung („Educational Material“)
- **Haftungsrechtliche Auswirkungen** für den Arzt/Apotheker
 - wann liegt eine Rezepturverordnung, wann eine Fertigarzneimittelverordnung vor?
 - Hinweispflicht des Apothekers gegenüber Arzt/Patienten, umfassende Aufklärung?
 - Erkennbarkeit für anwendende Ärzte (Klinik)
- **Beispiele**

Versand von Defekturarzneimitteln

Fazit zum Versandhandel mit Defekturarzneimitteln

- Defekturherstellung und Versandhandel
 - Risiken aus fehlendem Zulassungserfordernis dann hinnehmbar, wenn es kein zugelassenes Arzneimittel gibt → Versorgungslücke
- Versandhandel mit Defektur ist risikobehaftet
 - Ausdehnung widerspricht ursprünglicher Privilegierungsidee und erhöht statistisch gesehen Risiken
 - Für Apotheker: Haftung!
 - Fälschungsrisiko (16. AMG-Novelle)
 - Fehlende Angaben aus FI/GI – erhöhte Aufklärungspflichten
 - Hohes Strafbarkeitsrisiko aus Mangel an regulatorischem Know-How (Stichwort: zentral zugelassene AM)
 - Patentrecht
- Rezepturen sollen nicht in Konkurrenz zu Fertigarzneimitteln treten, sondern therapeutische Lücken schließen

Dr. Kerstin Brixius
Kanzlei am Ärztehaus Köln
Gustav-Heinemann-Ufer 56
50968 Köln
Tel: 0221 – 80111-30
Fax: 0221 – 80111-321
k.brixius@kanzlei-am-aerztehaus.de
www.kanzlei-am-aerztehaus.de