

Zum Begriff des (Human-) Arzneimittels

Dr. Christian v. Dewitz

Landesamt für Gesundheit und
Soziales Berlin

Übersicht

- A. Vorbemerkung zum Verhältnis des EU-Rechts zum nationalen Recht
- B. Arzneimittelbegriff im Arzneimittelgesetz
- C. Arzneimittel für neuartige Therapien
- D. Rechtliche Folgen der Einordnung
- E. Verfahren zur Einordnung eines Stoffes/Produktes
- F. Zusammenfassung und Ausblick

A. Vorbemerkung zum Verhältnis des EU-Rechts zum nationalen Recht

I. Völkerrecht

1. Allgemeine Regeln (Folterverbot etc)
2. Völkervertragsrecht (Pakte, Konventionen)

II. Recht der EU

1. Primärrecht (EUV, AEUV)
2. Sekundärrecht (VOs, Entsch., RiLi, Empf.)

III. Nationales Recht der Mitgliedstaaten

1. Bundesrecht (Verfassung, Gesetze, RVOs)
2. Landesrecht (Verfassung, Gesetze, RVOs)

Anwendungsvorrang des EU-Rechts vs Mitgliedstaaten

- EuGH, Urteil v. 15.7.1964, 6/64 (Costa ./.
E.N.E.L):
 - Der EWG-Vertrag hat eine eigene (supranationale) Rechtsordnung geschaffen.
 - Die Mitgliedstaaten haben durch diesen Vertrag ihre Souveränität endgültig beschränkt.
 - Die Rechtsakte der EWG haben Vorrang vor dem Recht der Mitgliedstaaten.
 - Maßnahmen, die von den Rechtsakten der EWG abweichen, bleiben daher unangewendet.
 - Dies gilt für jegliches (und damit auch das Verfassungsrecht) Recht der Mitgliedstaaten.

Jedoch: Vorbehalte der mitgliedstaatlichen Verfassung sind zu beachten

BVerfGE 123, 267 (Lissabon):

- Grundlage der EU sind weiterhin die souveränen Mitgliedstaaten
- Die Staatsangehörigen sind weiterhin die Subjekte demokratischer Legitimation
- Die Prinzipien der begrenzten Einzelermächtigung und das Subsidiaritätsprinzip sind seitens der EU zu wahren, beides wird vom BVerfG überprüft.
- Der BRD muss ein nennenswerter Gestaltungsspielraum verbleiben
- Die Einhaltung der in Art. 79 Abs. 2 und 3 GG genannten Grundprinzipien wird durch das BVerfG geprüft.

Verfassungsrecht der Mitgliedstaaten

- Art. 23 Abs 1 GG
- „(1) Zur Verwirklichung eines vereinten Europas wirkt die Bundesrepublik Deutschland bei der Entwicklung der Europäischen Union mit, die demokratischen, rechtsstaatlichen, sozialen und föderativen Grundsätzen und dem Grundsatz der Subsidiarität verpflichtet ist und einen diesem Grundgesetz im wesentlichen vergleichbaren Grundrechtsschutz gewährleistet. Der Bund kann hierzu durch Gesetz mit Zustimmung des Bundesrates Hoheitsrechte übertragen. Für die Begründung der Europäischen Union sowie für Änderungen ihrer vertraglichen Grundlagen und vergleichbare Regelungen, durch die dieses Grundgesetz seinem Inhalt nach geändert oder ergänzt wird oder solche Änderungen oder Ergänzungen ermöglicht werden, gilt Artikel 79 Abs. 2 und 3.“

Folgerungen

- Rechtsakte der EU haben Anwendungsvorrang vor dem Recht der Mitgliedstaaten
- Die Mitgliedstaaten sind zur Umsetzung und zum effektiven Vollzug des EU-Rechts verpflichtet.
- Der Anwendungsvorrang des EU-Rechts endet aber an den Grenzen, die vom EU-Vertrag (insbes. begrenzte Einzelermächtigung und Subsidiarität) und vonseiten der mitgliedstaatlichen Verfassung insoweit gezogen werden.
- Die Bundesrepublik Deutschland hat die in Art. 79 Abs. 2 und 3 GG genannten oder in Bezug genommenen Grundentscheidungen (Rechtsstaat, Demokratie, Föderalismus, Menschenwürde) vom Vorrang des EU-Rechts ausgenommen.

Recht der EU

- Europäisches Primärrecht: EUV/AEUV
- Europäisches Sekundärrecht (Art. 288 AEUV):
 - Verordnungen
 - (gelten ohne Umsetzungsakt direkt im Mitgliedstaat)
 - Entscheidungen
 - (gelten ohne Umsetzungsakt direkt im Mitgliedstaat)
 - Richtlinien
 - (müssen in mitgliedstaatl. Recht umgesetzt werden)
 - Empfehlungen
 - (müssen berücksichtigt werden)

EU-Binnenmarkt vs Grundrechte des Einzelnen

- „Das Ziel der EU ist es, den Frieden, ihre Werte und das Wohlergehen ihrer Völker zu fördern“, Art. 3 Abs 1 EUV.
- Welche Werte und welches (oder wessen) Wohlergehen sind gemeint?
- Der freie EU-Binnenmarkt mit dem Ziel kontinuierlichen Wirtschaftswachstums ist der eigentliche (Selbst-) Zweck der EU und hat oberste Priorität, vgl. Art 3 Abs 3 und Art. 26 EUV.
- Die folgenden Grundfreiheiten dienen (vorrangig) der Verwirklichung des freien EU-Binnenmarktes:
 - Warenverkehrsfreiheit, vgl. Art. 34 AEUV
 - Dienstleistungsfreiheit, vgl. Art. 56 AEUV
 - Niederlassungsfreiheit, vgl. Art. 49 AEUV
 - Freizügigkeit, vgl. Art. 45 AEUV

Grundrechte in der EU

- Die Anerkennung der Grundrechte des Einzelnen durch die EU (Art. 2 und Art. 6 EUV-Lissabon iVm Charta der Grundrechte der EU und der EMRK) dient dazu, den Vorrang des EU-Rechts vor dem der Mitgliedstaaten zu sichern und damit letztlich den Grundfreiheiten und der Binnenmarktfreiheit zum Durchbruch zu verhelfen.
- Grundrechte des Einzelnen sind für die EU kein Zweck an sich, denen sich das Ziel, den freien Binnenmarkt zu realisieren, unterzuordnen hätte.
- Da die Grundrechte des Einzelnen den Grundfreiheiten und dem EU-Binnenmarkt nicht vorgehen, sondern diese allenfalls ergänzen, um die Mitgliedstaaten von einer Prüfung der EU-Rechtsakte anhand ihrer Verfassungen abzuhalten, kommt es zu ihrer Relativierung und Unterordnung unter das Ziel, Wirtschaftswachstum innerhalb der EU zu befördern.

Binnenmarktfreiheit und Gesundheitsschutzniveau

- Art. 168 AEUV
- „(1) Bei der Festlegung und Durchführung aller Unionspolitiken und -maßnahmen wird ein hohes Gesundheitsschutzniveau sichergestellt.
- Die Tätigkeit der Union ergänzt die Politik der Mitgliedstaaten und ist auf die Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung, die Verhütung von Humankrankheiten und die Beseitigung von Ursachen für die Gefährdung der körperlichen und geistigen Gesundheit gerichtet. Sie umfasst die Bekämpfung der weit verbreiteten schweren Krankheiten, wobei die Erforschung der Ursachen, der Übertragung und der Verhütung dieser Krankheiten sowie Gesundheitsinformation und -erziehung gefördert werden; außerdem umfasst sie die Beobachtung, frühzeitige Meldung und Bekämpfung schwerwiegender grenzüberschreitender Gesundheitsgefahren.“

Gesundheitsschutz beim Verkehr mit Arzneimitteln

- „Art. 168 Abs. 4 c) AEUV:
- (4) ... tragen das Europäische Parlament und der Rat ... mit folgenden Maßnahmen zur Verwirklichung der Ziele dieses Artikels bei, um den gemeinsamen Sicherheitsanliegen Rechnung zu tragen:
 - ...
 - c) Maßnahmen zur Festlegung hoher Qualitäts- und Sicherheitsstandards für Arzneimittel und Medizinprodukte.“

Richtlinie 2001/83/EG –Humanarzneimittelkodex

Erwägungsgründe:

”...

- (2) Alle Rechts- und Verwaltungsvorschriften auf dem Gebiet der Herstellung, des Vertriebs oder der Verwendung von Arzneimitteln müssen in erster Linie einen wirksamen Schutz der öffentlichen Gesundheit gewährleisten.
- (3) Dieses Ziel muss jedoch mit Mitteln erreicht werden, die die Entwicklung der pharmazeutischen Industrie und den Handel mit Arzneimitteln innerhalb der Gemeinschaft nicht hemmen können.
- (4) Die Unterschiede zwischen einigen einzelstaatlichen Vorschriften, namentlich zwischen den Vorschriften über Arzneimittel mit Ausnahme solcher Stoffe und Stoffzusammensetzungen, die Lebensmittel, Futtermittel oder Körperpflegemittel sind , behindern den Handel mit Arzneimitteln innerhalb der Gemeinschaft und wirken sich somit unmittelbar auf das Funktionieren des Binnenmarktes aus.
- (5) Diese Hindernisse müssen folglich beseitigt werden; zu diesem Zweck ist eine Angleichung der einschlägigen Rechtsvorschriften erforderlich.

...”

Folgerungen aus den Erwägungsgründen der Richtlinie 2001/83/EG

- Der Schutz der öffentlichen Gesundheit, der das angeblich vorrangige Ziel der Richtlinie 2001/83/EG ist, findet seine Grenzen in der Warenverkehrsfreiheit/Binnenmarktfreiheit.
- Oder umgekehrt: nur das, was den freien Warenverkehr nicht hemmt, darf zum Schutz der öffentlichen Gesundheit durch die EU und in der Folge durch die Mitgliedstaaten geregelt werden.
- Die Warenverkehrsfreiheit, die dem freien Binnenmarkt dient, hat demnach prinzipientheoretisch Vorrang vor dem Schutz der öffentlichen Gesundheit.
- Auch einzelstaatliche Rechtsvorschriften, die den Schutz der öffentlichen Gesundheit oder der (sonstigen) Grundrechte des Einzelnen einen höheren Stellenwert einräumen, als die Richtlinie 2001/83/EG dies tut, müssen daher aus Sicht des Richtliniengebers (EU) nivelliert werden, weil und soweit sie zu Einschränkungen des freien Warenverkehrs und damit der Binnenmarktfreiheit führen.
- Die Richtlinie und die Rechtsprechung des EuGH streben zur Erreichung dieses Zieles u.a. eine „Vollharmonisierung“ der Arzneimitteldefinition an.

Folgerungen für die Auslegung des Arzneimittelgesetzes

- Die Richtlinie 2001/83/EG (Humanarzneimittelkodex der EU) dient
 - Primär der Realisierung des EU-Binnenmarktes und damit der wirtschaftlichen Prosperität der EU
 - Sekundär einem hohen (kollektiven) Gesundheitsschutzniveau im Sinne eines gesundheitlichen Verbraucherschutzes im Arzneimittelbereich, das Voraussetzung für die Warenverkehrsfreiheit ist.
 - Durch Vereinheitlichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten.
 - Die Vorschriften des AMG sind EU-rechtskonform auszulegen und anzuwenden.
 - Ein mitgliedstaatliches (nationales) Abweichen von dem europarechtlich gebotenen Verständnis des Arzneimittelbegriffs ist ausgeschlossen.

A. Arzneimittelbegriff im Arzneimittelgesetz

I. Arzneimitteldefinition

II. Stoffbegriff

III. Präsentationsarzneimittel

IV. Funktionsarzneimittel

V. Abgrenzung zu anderen Produkten

VI. Zweifelsregelung

I. Arzneimitteldefinition

§ 2 Abs 1 Arzneimittelgesetz (AMG):

„(1) Arzneimittel sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen,

1. die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder
2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder
 - a) die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder
 - b) eine medizinische Diagnose zu erstellen.“

= Art. 1 Nr. 2 der Richtlinie 2001/83/EG

II. Stoffbegriff

- § 3 AMG:
„Stoffe im Sinne dieses Gesetzes sind
 1. chemische Elemente und chemische Verbindungen sowie deren natürlich vorkommende Gemische und Lösungen,
 2. Pflanzen, Pflanzenteile, Pflanzenbestandteile, Algen, Pilze und Flechten in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand,
 3. Tierkörper, auch lebender Tiere, sowie Körperteile, -bestandteile und Stoffwechselprodukte von Mensch oder Tier in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand,
 4. Mikroorganismen einschließlich Viren sowie deren Bestandteile oder Stoffwechselprodukte.“

III. Präsentationsarzneimittel

§ 2 Abs 1 Nr 1 AMG:

„(1) Arzneimittel sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen,

1. die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind“

= Art. 2 Nr. 1 a) der Richtlinie 2001/83/EG

Gesetzliche Voraussetzungen:

§ 2 Abs 1 Nr 1 AMG

- Darbietung oder Bewerbung eines Stoffes iSd § 3 AMG
- Der am oder im Menschen angewandt werden soll
- Mit medizinischer Zweckbestimmung, d.h.
 - Behauptung diagnostischer, prophylaktischer oder therapeutischer Eigenschaften bei Anwendung am oder im Körper
- Maßstab: Sichtweise des durchschnittlich informierten Verbrauchers

Bestimmung zur Heilung, Linderung oder Verhütung

OVG Münster, Beschluss v. 17.9.2013 –
13A2448/12 (unter Verweis auf EuGH, Urteil v
15.11.2007, C-319/05, „Knoblauchkapseln“):
„...wenn das Erzeugnis als ein Mittel zur Heilung
oder Linderung oder Verhütung von Krankheiten
ausdrücklich bezeichnet oder empfohlen wird
oder wenn bei einem durchschnittlich
informierten Verbraucher auch nur schlüssig,
aber mit Gewissheit der Eindruck entsteht, dass
das Erzeugnis in Anbetracht seiner Aufmachung
diese Eigenschaften hat.“

Beispiele

- Bio-Viagra (als Nahrungsergänzungsmittel hergestellt, in kl. Prüfung zur Behandlung einer ICD-10 gelisteten Erkrankung eingesetzt: Präsentations-Arzneimittel)
- Vitamin C (u.U. P-Arzneimittel)
- Knoblauchkapseln (kein P-Arzneimittel)
- Red Rice (kein P-Arzneimittel)
- E-Zigarette (kein P-Arzneimittel)
- Becel ?

IV. Funktionsarzneimittel

§ 2 Abs. 1 Nr. 2 AMG = Art 1 Abs 2 b) der Richtlinie 2001/83/EG

- Stoff im Sinne des § 3 AMG
- Für die Anwendung am oder im Menschen bestimmt,
- mit (präklinisch oder klinisch nachgewiesenen) pharmakologischen, immunologischen und/oder metabolischer Wirkung und
- nennenswerter Beeinflussung des Stoffwechsels
- der bei einer Gesamtbetrachtung als Arzneimittel anzusehen ist.

Pharmakologische Wirkung

- EuGH, Urteil v. 06.09.2012, C-308/11:
- „a) Bei der Definition des Begriffs „pharmakologische Wirkung“ ... kann die Definition in der Leitlinie zur Abgrenzung der Richtlinie 76/768 über kosmetische Mittel von der Richtlinie 2001/83 über Arzneimittel berücksichtigt werden.
- b) Vom Vorliegen einer „pharmakologischen Wirkung“ einer Substanz im Sinne von ... kann nicht nur dann ausgegangen werden, wenn es zu einer Wechselwirkung zwischen den Molekülen dieser Substanz und einem zellulären Bestandteil des Körpers des Anwenders kommt, sondern es genügt eine Wechselwirkung zwischen dieser Substanz und einem beliebigen im Körper des Anwenders vorhandenen zellulären Bestandteil.“
- Folgerung:
- Zu a) http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/doc/guidance_doc_cosm-medicinal_en.pdf
- Zu b) pharmakologische Wirkung liegt bereits dann vor, wenn der Stoff mit einem im Körper vorhandenen zellulären Bestandteil interagiert, unabhängig davon, um welchen Bestandteil es sich handelt und ob dieser „ursprünglich“ dort vorhanden, oder später in den Körper eingedrungen/aufgenommen wurde. Es genügen also Viren, Bakterien etc.
- Hier: Mundspüllösung PAROEX 0,12 %

Mundspüllösung

OLG Frankfurt/Main, Urteil v. 20.6.2013, 6 U 109/07:

- „Eine Mundspüllösung, deren Wirkstoff (Chlorhexidin) den bakteriellen Zahnbelag reduziert und damit der Entstehung von Gingivitis vorbeugt, ist als Funktionsarzneimittel einzuordnen, soweit der Wirkstoff in einer Menge enthalten ist, die zu einer signifikanten Beeinflussung der Körperfunktionen führt (im Streitfall bejaht).“

Problem: Viele Produkte enthalten pharmakologisch wirksame Stoffe

- OVG Münster, Beschluss v 17.9.2013 – 13 A 2448/12, E-Zigarette:
- „Ein Produkt ist aber nicht schon deshalb als Funktionsarzneimittel einzustufen, weil es einen Stoff enthält, der pharmakologisch wirkt und angewendet wird, um die physiologischen Funktionen zu beeinflussen“

Nennenswerte Beeinflussung des Stoffwechsel

- EuGH, Urteil v. 30.4.2009, C-27/08
BIOS/Saarland („Weihrauch H 15-Tabletten“):
„Art. 1 Nr. 2 der Richtlinie 2001/83/EG ... ist dahin auszulegen, dass ein Erzeugnis, das einen Stoff enthält, der in einer bestimmten Dosierung eine physiologische Wirkung hat, kein Funktionsarzneimittel ist, wenn es in Anbetracht seiner Wirkstoffdosierung bei normalem Gebrauch gesundheitsgefährdend ist, ohne jedoch die menschlichen physiologischen Funktionen wiederherstellen, korrigieren oder beeinflussen zu können.“

Beispiel: E-Zigarette

OVG Münster, Beschluss v. 17.9.2013 - 13
A 2448/12:

- Inhaltsstoffe lt „Deklaration der Herstellerin: künstliche und naturidentische Aromastoffe, Propylenglycol E 1520, Glycerin E 422, Ethanol und 1,0 bzw. 1,5 % Nikotin.“

Einschränkende Auslegung

EuGH, Urteil v 15.1.2009, C-140/07, Hecht Pharma (Red Rice):

- „Gestützt wird diese Auslegung durch die Rechtsprechung, nach der die Auslegung der Vorschriften der Richtlinie 2001/83/EG – die neben dem Schutz der menschlichen Gesundheit den freien Warenverkehr innerhalb der Gemeinschaft sicherstellen soll – nicht zur Folge haben darf, dass Behinderungen für den freien Warenverkehr entstehen, die völlig außer Verhältnis zum angestrebten Ziel des Gesundheitsschutzes stehen.“
- Folgerung des OVG Münster, Beschluss v. 17.9.2013 – 13A 2448/12:
- Funktionsarzneimittel müssen
 - (objektive) therapeutische (diagnostische oder prophylaktische) Eignung besitzen und
 - die Anwender müssen ihnen einen therapeutischen (diagnostischen oder prophylaktischen) Zweck beimessen

Daher: Gesamtbetrachtung von Fall zu Fall

OVG Münster, Beschluss v. 17.9.2013 – 13 A2448/12 zur E-Zigarette (unter Verweis auf EuGH, Urteil v 6.9.2012, Chemische Fabrik Kreussler):

- „Die Entscheidung, ob ein Erzeugnis ein Funktionsarzneimittel ist, ist nach der ständigen EuGH-Rechtsprechung von Fall zu Fall zu treffen; dabei sind alle Merkmale des Erzeugnisses zu berücksichtigen. Dazu zählen insbesondere
 - seine Zusammensetzung
 - (hier: nicht objektiv zur Behandlung einer Nikotinsucht geeignet),
 - die Modalitäten seines Gebrauchs
 - (hier: nicht arzneimitteltypisch, da keine Dosierungsempfehlung),
 - der Umfang seiner Verbreitung und Bekanntheit bei Verbrauchern
 - (hier: Design, Aufmachung, Wahrnehmung beim Verbraucher als Genuss-/Lifestyleobjekt)und
 - die Risiken, die seine Verwendung mit sich bringen kann
 - (hier: Gesundheitsgefahren nicht größer, als bei regelmäßigem Rauchen von Tabakzigaretten).“

Beispiele

- E-Zigarette (kein F-Arzneimittel)
- Red Rice (kein F-Arzneimittel)
- Grüner Tee-Extrakt (hier: zur Behandlung von Multipler Sklerose in klinischer Prüfung, je nach Dosis, Applikationsform, Aufmachung, Bewerbung)
- Vitamin C (ist Kompensation eines krankhaften Mangelzustandes beabsichtigt? je nach Dosis, Indikation, Aufmachung/Bewerbung)
- Mundspüllösung (F-Arzneimittel, je nach Dosis, Indikation, Aufmachung/Bewerbung)

V. Abgrenzung

1. Medizinprodukte
2. Lebensmittel
3. Kosmetika

1. Abgrenzung: Medizinprodukte

Medizinprodukte

§ 3 Nr. 1 MPG

- Stoffe, Apparate, Geräte, Software etc
- zur Anwendung im oder am Menschen nach den Herstellerangaben bestimmt
- Nach den Herstellerangaben in der Gebrauchsinformation (auch u.a.) ein Produkt mit medizinischer Zweckbestimmung
- Bestimmungsgemäße Hauptwirkung ist nicht pharmakologisch/metabolisch oder immunologisch, kann aber durch Stoffe mit solcher Wirkung unterstützt werden.
- Grundsätzlich überwiegende physikalische Hauptwirkung

Medizinische Zweckbestimmung

EuGH, Urteil v 22.11.2012, C-219/11, Brain Products:

„Art 1 Abs 2 Buchst. a dritter Gedankenstrich der Richtlinie 93/42/EWG ... über Medizinprodukte ... ist dahin auszulegen, dass ein Gegenstand, der von seinem Hersteller zur Anwendung für Menschen zum Zwecke der Untersuchung eines physiologischen Vorgangs konzipiert wurde, nur dann unter den Begriff „Medizinprodukt“ fällt, wenn der Gegenstand für einen medizinischen Zweck bestimmt ist.“

Folgerungen

- Medizinische Zweckbestimmung, die vom Hersteller festzulegen ist, fehlt bei Lifestyle-Produkten/Sportartikeln etc.
- Aber: „...Produkte, die objektiv betrachtet ihrem Wesen nach allein für medizinische Verwendungszwecke bestimmt sind, als Medizinprodukte qualifiziert müssen, auch wenn der Hersteller (z. B. in Werbeunterlagen, Kennzeichnung etc.) eine medizinische Verwendung explizit ausschließt.“ (Tilmanns, A&R 2013, S. 47, 48)

Fixe Kombination von AM+MP

EuGH, Urteil v. 3.10.2013 – C 109/12 (Gynocaps):

- Ein Kombinationsprodukt ist entweder ein MP oder ein AM im Rechtssinne.
- Nur ein Rechtsregime findet im Hinblick auf dasselbe Produkt oder Produkte mit derselben Wirkungsweise in einem Mitgliedstaat Anwendung.
- Produkte mit derselben Wirkungsweise sind im Hinblick auf Ihre Einordnung durch einen Mitgliedstaat rechtlich grundsätzlich gleich zu behandeln.
- Verschiedene Mitgliedstaaten können zu unterschiedlicher Einordnung bezgl. desselben Produktes oder eines Produkte mit derselben Wirkungsweise kommen.
- Sofern ein Produkt das CE-Kennzeichen als MP trägt und ein Mitgliedstaat diese Kennzeichnung (wegen der Arzneimittleigenschaft) für unberechtigt hält, muss er aber das Verfahren nach Art. 8 und Art. 18 der Richtlinie 93/42/EWG anstrengen, um die fehlerhafte Kennzeichnung als Medizinprodukte zu beseitigen und eine Harmonisierung innerhalb der EU anzustreben.

Beispiele

- Beschichteter (Drug-eluting) Stent (MP)
- Hormonpflaster (AM)
- Gynocaps (wohl AM)
- Macrogol (Darmreinigungsmittel – je nach Dosierung, Einfluss auf die bestimmungsgem. Hauptwirkung und Gesundheitsgefährdung entweder MP oder AM, vgl. BGH, Urteil vom 10. 12. 2009 - I ZR 189/07 - Golly Telly: MP, BGH, Urteil vom 24. November 2010 - Az. I ZR 204/09 – Macrogol: AM)

2. Abgrenzung: Lebensmittel

Definition

Art. 2 der VO (EG) Nr. 178/2002:

„Im Sinne dieser Verordnung sind „Lebensmittel“ alle

- Stoffe oder Erzeugnisse, die dazu bestimmt sind oder
- von denen nach vernünftigem Ermessen erwartet werden kann, dass sie in verarbeitetem, teilweise verarbeitetem oder unverarbeitetem Zustand von Menschen aufgenommen werden.

Zu „Lebensmitteln“ zählen auch Getränke, Kaugummi sowie alle Stoffe — einschließlich Wasser —, die dem Lebensmittel bei seiner Herstellung oder Ver- oder Bearbeitung absichtlich zugesetzt werden.“

Nennenswerte Beeinflussung physiologischer Funktionen?

- EuGH, Urteil v 15. 1. 2009 - C-140/07 (Red Rice)

„... nicht als Arzneimittel im Sinne dieser Vorschrift angesehen werden kann, wenn es aufgrund seiner Zusammensetzung - einschließlich der Dosierung seiner Wirkstoffe - und bei bestimmungsgemäßer Anwendung die physiologischen Funktionen nicht in nennenswerter Weise durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherstellen, korrigieren oder beeinflussen kann.“

Sofern pharmakologische Wirkung nicht nachgewiesen, kann aber auch eine Präsentation als Stoff mit heilender oder prophylaktischer Wirkung, dann: Präsentationsarzneimittel.

Diskussionsbeispiele

- Vitamin C (je nach Dosierung)
- Grüner Tee-Extrakt (Arzneimittel, je nach Dosierung)
- Becel (kein Arzneimittel)
- Red Rice (kein Arzneimittel)
- Bio-Viagra (Präs.-Arzneimittel)

3. Abgrenzung: Kosmetika

Kosmetika

§ 2 Abs. 5 LFGB:

- „(5) Kosmetische Mittel sind Stoffe oder Gemische aus Stoffen, die ausschließlich oder überwiegend dazu bestimmt sind, äußerlich am Körper des Menschen oder in seiner Mundhöhle zur Reinigung, zum Schutz, zur Erhaltung eines guten Zustandes, zur Parfümierung, zur Veränderung des Aussehens oder dazu angewendet zu werden, den Körpergeruch zu beeinflussen. Als kosmetische Mittel gelten nicht Stoffe oder Gemische aus Stoffen, die zur Beeinflussung der Körperformen bestimmt sind.“

Diskussionsbeispiele

- Sonnenschutzmittel Daylong Actinica (MP)
- Zahnweißer (Kosmetikum/MP)
- Botox zur Faltenreduktion (AM)

VI. Zweifelsregelung

§ 2 Abs 3a AMG:

- „(3a) Arzneimittel sind auch Erzeugnisse, die Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen sind oder enthalten, die unter Berücksichtigung aller Eigenschaften des Erzeugnisses unter eine Begriffsbestimmung des Absatzes 1 fallen und zugleich unter die Begriffsbestimmung eines Erzeugnisses nach Absatz 3 fallen können.“
= Art. 2 Abs 2 der Richtlinie 2001/83/EG.

EuGH zur Zweifelsregelung

EuGH (Erste Kammer), Urteil vom 15. 1. 2009 - C-140/07 Hecht-Pharma-GmbH/Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Lüneburg:

„Art. 2 Abs 2 der Richtlinie 2001/83/EG... ist dahin auszulegen, dass die Richtlinie 2001/83/EG ... nicht auf ein Produkt anzuwenden ist, dessen Eigenschaft als Funktionsarzneimittel wissenschaftlich nicht nachgewiesen ist, ohne dass sie ausgeschlossen werden kann.“

Folgerung: Die Zweifelsregelung des Art. 2 Abs 2 der Richtlinie 2001/20/EG (umgesetzt in § 2 Abs 3a AMG) kommt nur dann in Betracht, wenn

- a) das Produkt einen Stoff mit nachgewiesener pharmakologischer/metabolischer oder immunologischer Wirkung enthält,
- b) Eine nennenswerte Wirkung auf die physiologischen Funktionen besteht,
- c) Auch nach einer Gesamtbetrachtung ein Arzneimittel vorliegt und
- d) (etwa bei einer fixen Kombination von AM/MP etc) dennoch Zweifel bestehen, ob die pharmakologische/immunologische oder metabolische Wirkung die bestimmungsgemäße Hauptwirkung ist.

Vertrauen auf (Zulassungs-) Entscheidung der zust. BOB

§ 2 Abs 4 AMG:

- „(4) Solange ein Mittel nach diesem Gesetz als Arzneimittel zugelassen oder registriert oder durch Rechtsverordnung von der Zulassung oder Registrierung freigestellt ist, *gilt es als Arzneimittel*. Hat die zuständige Bundesoberbehörde die Zulassung oder Registrierung eines Mittels mit der Begründung abgelehnt, dass es sich um kein Arzneimittel handelt, so gilt es nicht als Arzneimittel.“

C. Arzneimittel für neuartige Therapien

- Advanced Therapies Medicinal Products (ATMPs)
- Arten:
 - Gentherapeutika,
 - Somatische Zelltherapeutika,
 - biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

Gentherapie

Abschnitt 2.1 des Anhangs I Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG:

„Unter einem Gentherapie ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:

- a) Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen.

- b) Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.

Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten sind keine Gentherapeutika.“

Somatische Zelltherapeutika

Abschnitt 2.2 des Anhangs I Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG:

„Unter einem somatischen Zelltherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:

- a) Es besteht aus Zellen oder Geweben, die substantiell bearbeitet wurden, so dass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden, oder aus Zellen oder Geweben, die im Empfänger im Wesentlichen nicht denselbe(n) Funktion(en) dienen sollen wie im Spender, oder es enthält derartige Zellen oder Gewebe.
- b) Ihm werden Eigenschaften zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von Krankheiten durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen der enthaltenen Zellen oder Gewebe zugeschrieben und es wird zu diesem Zweck im Menschen verwendet oder ihm verabreicht.“

Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

Art 2 Abs 1 b) der VO (EG) 1394/2007

„b) Ein „biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt“ ist ein Produkt,

— das biotechnologisch bearbeitete Zellen oder Gewebe enthält oder aus ihnen besteht und

— dem Eigenschaften zur Regeneration, Wiederherstellung oder zum Ersatz menschlichen Gewebes zugeschrieben werden oder das zu diesem Zweck verwendet oder Menschen verabreicht wird.

Ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt kann Zellen oder Gewebe menschlichen oder tierischen Ursprungs enthalten. Die Zellen oder Gewebe können lebensfähig oder nicht lebensfähig sein. Es kann außerdem weitere Stoffe enthalten wie Zellprodukte, Biomoleküle, Biomaterial, chemische Stoffe und Zellträger wie Gerüst- oder Bindesubstanzen....“

Substantielle Bearbeitung

Art. 2 Abs. 1 lit c) VO (EU) 1394/07

„Zellen oder Gewebe gelten als „biotechnologisch bearbeitet“, wenn sie wenigstens eine der folgenden Bedingungen erfüllen:

— Die Zellen oder Gewebe wurden substantiell bearbeitet, so dass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte Regeneration, Wiederherstellung oder den Ersatz relevant sind, erzielt werden. Nicht als substantielle Bearbeitungsverfahren gelten insbesondere die in Anhang I aufgeführten Bearbeitungsverfahren.“

oder

— „Die Zellen oder Gewebe sind nicht dazu bestimmt, im Empfänger im Wesentlichen dieselbe(n) Funktion(en) auszuüben wie im Spender.“

Nichtsubstantielle Bearbeitungsverfahren

Anhang I der VO (EU) 1394/07

- „Schneiden
- Zerreiben
- Formen
- Zentrifugieren
- Einlegen in antibiotische oder antimikrobielle Lösungen
- Sterilisieren
- Bestrahlen
- Separieren, Konzentrieren oder Reinigen von Zellen
- Filtern
- Lyophilisieren
- Einfrieren
- Kryopräservieren
- Verglasen“

kombiniertes Arzneimittel für neuartige Therapien

Art. 2 Abs. 1 c) VO (EU) 1394/07

„Es enthält als festen Bestandteil eines oder mehrere Medizinprodukte im Sinne des Artikels 1 Absatz 2 Buchstabe a der Richtlinie 93/42/EWG oder eines oder mehrere aktive implantierbare medizinische Geräte im Sinne des Artikels 1 Absatz 2 Buchstabe c der Richtlinie 90/385/EWG, und

- sein Zell- oder Gewebeanteil muss lebensfähige Zellen oder Gewebe enthalten, oder
- sein Zell- oder Gewebeanteil, der nicht lebensfähige Zellen oder Gewebe enthält, muss auf eine Weise auf den menschlichen Körper einwirken können, die im Vergleich zu den genannten Produkten und Geräten als Hauptwirkungsweise betrachtet werden kann.“

Beispiel: Tissue engineering

- tissue engineering
 - „ein strukturelles Gerüst (optional)
 - lebende Zellen oder Gewebe
 - die Kontrolle der Signaltransduktion an den lebenden Bestandteil (Wachstumsfaktoren)
 - ein Kulturmedium (Nährlösung) bzw. Organismus.“ (Quelle: Wikipedia, Tissue Engineering, Abruf: 5.12.2013)
- Folgerung: ist als AM einzuordnen.

Folgerungen

- Vermutungswirkung: Die Hauptwirkungsweise ist immer pharmakologisch/metabolisch oder immunologisch, sofern das Produkt lebensfähige Zellen oder Gewebe enthält, vgl Art. 2 Abs 2 der VO (EG) Nr. 1394/2007.
- Das Produkt ist bei Vorliegen der genannten Voraussetzungen nahezu immer als Arzneimittel einzuordnen.
- Für die Herstellung, klinische Prüfung, das Inverkehrbringen, Rückverfolgbarkeit von ATMPs gelten besondere Anforderungen, vgl. Abschnitte 3-5 des Anhang I Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG und Art. 8-25 der VO (EG) Nr. 1394/2007, § 4b AMG (Literatur: PEI, Arzneimittel für neuartige Therapien: Regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise 2012).
- Inverkehrbringen via zentraler Genehmigung durch die EMA auf Vorschlag eines dort gebildeten Ausschusses für neuartige Therapien

D. Rechtliche Folgen der Einordnung des Produktes als Arzneimittel

- I. Für die Herstellung
- II. Für die klinische Forschung
- III. Für das Inverkehrbringen
- IV. Nach dem (berechtigten) Inverkehrbringen
- V. Für die Werbung
- VI. Für das Sozialversicherungsrecht
- VII. Sanktionen

I. Für die Herstellung

1. Die Herstellung von Arzneimitteln muss GMP-Konform erfolgen
2. Die GMP-Konformität wird bei Berücksichtigung der einschlägigen Leitlinien der EMA vermutet
3. Es bedarf einer Herstellungs-/ggf. Importgenehmigung

Herstellung von ATMPs und Kombinationsprodukten AMs/MPs

- Art. 5 VO (EU) 1394/07 „**Gute Herstellungspraxis** „Die Kommission erstellt nach Anhörung der Agentur eigene ausführliche Leitlinien für Arzneimittel für neuartige Therapien in Übereinstimmung mit der guten Herstellungspraxis.“
- Bei Kombinationsprodukten von AM/MP sind die Grundlegenden Anforderungen aus den Anhängen I der MP-Richtlinien zu erfüllen und umgekehrt

II. Für die klinische Forschung

- Die klinische Prüfung von Arzneimitteln unterliegt der Richtlinie 2001/20/EG iVm §§ 40-42a AMG
- Genehmigung/zustimmende Bewertung klinischer Prüfung erforderlich
- Insbesondere bedarf es positiver Nutzen/Risiko-Abwägung, div. präklinischer Daten und eines Designs, das die Fragestellung beantworten kann
- Prüfplan/Prüferinformation
- Versicherungsschutz
- Schutz vulnerabler Personen etc.
- Meldepflichten zu SUSARs/SAEs etc.

III. Für das Inverkehrbringen

§ 4 Abs 17 AMG: „Inverkehrbringen ist das Vorrätighalten zum Verkauf oder zu sonstiger Abgabe, das Feilhalten, das Feilbieten und die Abgabe an andere.“

- Das Inverkehrbringen von Arzneimitteln bedarf grundsätzlich der mitgliedstaatlichen oder zentralen Zulassung durch die zuständige BOB oder die EMA auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers (im Unterschied zu MPs, die vom Hersteller zertifiziert werden), vgl. §§ 21 ff. AMG.
- Bei Kombinationsprodukten AM/MP prüft die Zulassungsbehörde auch, ob die Grundlegenden Anforderungen der Anhänge I der MP-Richtlinien erfüllt sind.
- Für die Zulassung sind konfirmatorische klinische Prüfungen zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit des betreffenden Arzneimittels in der fraglichen Indikation durchzuführen, § 25 AMG
- Arzneimittelprüfrichtlinien sind zu beachten und Empfehlungen der EMA sind zu berücksichtigen, § 26 AMG.
- Sofern ein zulassungs-/oder genehmigungspflichtiges Arzneimittel ohne Zulassung oder Genehmigung in den Verkehr gebracht wird, ist uU auch ein wettbewerbswidriges Verhalten nach § 3 UWG anzunehmen.

IV. Nach dem berechtigten Inverkehrbringen

- Die Zulassung kann u.U. eingeschränkt, widerrufen mit Auflagen versehen werden, vgl. § 30 AMG
- Nach dem Inverkehrbringen bestehen Meldepflichten und die Pflicht zur Einrichtung von personellen, organisator. Sicherheitsvorkehrungen (Stufenplanbeauftragter/Pharmakovigilanzplan etc), §§ 62-63j AMG
- Apothekenpflicht, § 43 ff AMG
- Verschreibungspflicht für bestimmte Arzneimittel, § 48 AMG
- Vertriebsweg für Arzneimittel ist gesetzlich beschränkt, § 47 AMG
- Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers, §§ 84-95 AMG
- Inhalt der Zulassung führt zu relativer Beschränkung der ärztlichen Therapiefreiheit.
- Off-Label-Use führt zu erhöhter Haftungsgefahr aufseiten des Behandelnden, §§ 630a, 280 BGB

V. Für die Werbung

- Arzneimittel (aber auch MPs und best. Kosmetika) unterliegen dem Heilmittelwerbeengesetz (HWG)
- Keine irreführende Werbung, § 3 HWG
- Verbot von Werbung für nicht zugelassene Arzneimittel, § 3a HWG
- Mindestangaben im Werbetext, § 4 HWG
- Usw.

VI. Für das Sozialversicherungsrecht

- Anspruch des GKV-Versicherten auf Versorgung mit apothekenpflichtigen AMs, die nicht nach § 34 SGB V oder § 91 Abs 1 S 2 Nr 6 SGB V vom G-BA in seiner Arzneimittelrichtlinie ausgeschlossen wurden, § 31 Abs 1 S 1 SGB V
- In begründeten Einzelfällen ärztliche Verordnung trotzdem möglich, vgl. § 31 Abs 1 S 4 SGB V
- Wirtschaftlichkeitsprinzip, Finanzierbarkeit des GKV-Systems, Beitragssatzstabilität, § 12 SGB V
- Grunds. dürfen nur zugelassene Arzneimittel im Rahmen der Zulassung zu Lasten der GKV verordnet werden („negative Vorgreiflichkeit des AM-Rechts“).
- Die Zulassungsbehörden prüfen nur die Wirksamkeit und Sicherheit, nicht aber gesundheitsökonomische Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels
- Damit das AM erstattungsfähig ist, bedarf es der vertragsärztlichen Verordnung eines Vertragsarztes und Abgabe durch einen dem Rahmenvertrag nach § 129 Abs 2 beigetretenen Apotheker
- Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, vgl. § 35a SGB V
- Bestandsmarktaufruf (soll künftig entfallen)
- Zwangsrabatte von Apothekern und pharmazeutischen Unternehmern, §§ 130, 130a SGB V

VII. Sanktionen

- Die meisten arzneimittelrechtlichen Pflichten des Herstellers, pharmazeutischen Unternehmers oder Prüfers sind straf- oder bußgeldbewehrt, vgl. §§ 95-97 AMG.
- Dies gilt insbesondere für
 - das Inverkehrbringen gefährlicher Arzneimittel (§ 95 Abs 1 Nr 1 iVm § 5 Abs 1 AMG)
 - das Inverkehrbringen von zulassungspflichtigen AMs ohne Zulassung, vgl. § 96 Abs 1 Nr 5 AMG
 - die klinische Prüfung ohne Einhaltung der in §§ 40-41 AMG genannten Voraussetzungen, vgl. § 96 Nr. 10, 11 AMG.
- Die strafrechtlichen Sanktionsnormen und die mit ihnen verbundenen Begriffe müssen daher ein hohes Maß an Bestimmtheit besitzen, vgl. Art. 103 Abs. 2 GG
- Dies ist im Hinblick auf den in einigen Randbereichen undeutlichen Arzneimittelbegriff (Stichwort: „Gesamtbetrachtung“) nicht immer gewährleistet.
- Ggf. muss aufgrund eines unvermeidbaren Verbotsirrtums (§ 17 StGB) von einer Strafbarkeit abgesehen werden. In Zweifelsfällen sollte sich der Hersteller/Wissenschaftler vor einem Inverkehrbringen des Stoffes über dessen rechtliche Einordnung eine Entscheidung der zust. BOB gem § 21 Abs 4 AMG einholen, da der Verbotsirrtum ansonsten wohl als vermeidbar angesehen werden muss.

E. Verfahren zur Einordnung eines Produktes bei verbliebenen Zweifeln

I. Arzneimittel

II. ATMP

III. Medizinprodukt

I. Zweifel im Hinblick auf die Arzneimittleigenschaft

- § 21 Abs 4 AMG
- „Die zuständige Bundesoberbehörde entscheidet ferner, ..., auf Antrag einer zuständigen Landesbehörde über die Zulassungspflicht eines Arzneimittels, die Genehmigungspflicht einer Gewebezubereitung oder über die Genehmigungspflicht einer klinischen Prüfung. Dem Antrag hat die zuständige Landesbehörde eine begründete Stellungnahme zur Einstufung des Arzneimittels oder der klinischen Prüfung beizufügen.“

II. Zweifel bei der Einordnung eines Produktes als ATMP

Art. 17 VO (EG) 1394/2007:

„(1) Antragsteller, die ein Produkt auf der Grundlage von Genen, Zellen oder Geweben entwickeln, können die Agentur um eine wissenschaftliche Empfehlung zum Zwecke der Feststellung ersuchen, ob das betreffende Produkt aus wissenschaftlicher Sicht unter die Definition von Arzneimitteln für neuartige Therapien fällt. Die Agentur spricht diese Empfehlung nach Rücksprache mit der Kommission innerhalb von 60 Tagen nach Eingang des Antrags aus.

(2) Die Agentur veröffentlicht Zusammenfassungen der gemäß Absatz 1 ausgesprochenen Empfehlungen nach Streichung aller vertraulichen Angaben kommerzieller Art.“

III. Zweifel hins. Medizinprodukteeigenschaft

- § 13 Abs. 3 MPG
- „(3) Die zuständige Bundesoberbehörde entscheidet ferner auf Antrag einer zuständigen Behörde oder des Herstellers über die Klassifizierung einzelner Medizinprodukte oder über die Abgrenzung von Medizinprodukten zu anderen Produkten.“

F. Zusammenfassung und Ausblick

- Der Begriff des Arzneimittels im AMG ist (nahezu) durch die Vorschriften der Richtlinie 2001/83/EG und der Rechtsprechung des EuGH vollharmonisiert.
- Gleichwohl ist die rechtliche Einordnung eines Produktes nicht immer einfach (Stichwort: „Zweifelsregelung“, „Gesamtbetrachtung“).
- Im Zweifel trifft die zuständige Bundesoberbehörde zur Arzneimitteleigenschaft eine Entscheidung oder die Agentur (EMA) gibt im Fall von ATMPs eine Empfehlung.
- Die rechtlichen Folgen der Einordnung eines Stoffes als Arzneimittel sind für den pharmazeutischen Unternehmer und verordnenden Arzt/Prüfer im Hinblick auf die Herstellung, das Inverkehrbringen, die klinische Prüfung, Haftung und Wettbewerb gravierend.
- Viele der arzneimittelrechtlichen Verpflichtungen sind strafrechtlich bewehrt. Auch aus diesem Grund ist bei Zweifeln an der Arzneimitteleigenschaft ein Antrag an die zuständige Bundesoberbehörde sinnvoll.
- Die Verordnung von Arzneimitteln zu Lasten der GKV setzt die Beachtung des Wirtschaftlichkeitsprinzips voraus.
- Da die Zulassungsbehörden nur die Wirksamkeit und Sicherheit, nicht aber die gesundheitsökonomische Wirtschaftlichkeit prüfen, bedarf es weiterer Bewertungen, bevor das Arzneimittel zu Lasten der GKV verordnet werden kann.

Vielen Dank

- Fragen?!

Dr. Christian v. Dewitz

c/o Landesamt für Gesundheit und Soziales

Fehrbelliner Platz 1

10707 Berlin

Tel.: 004930902291220

Fax: 00493090283383

E-Mail: christian.vondewitz@lageso.berlin.de