

15.02.08**Beschluss****des Bundesrates**

**Verordnung zur Änderung der Arzneimittel- und
Wirkstoffherstellungsverordnung**

Der Bundesrat hat in seiner 841. Sitzung am 15. Februar 2008 beschlossen, der Verordnung gemäß Artikel 80 Abs. 2 des Grundgesetzes nach Maßgabe der sich aus der Anlage ergebenden Änderungen zuzustimmen.

Der Bundesrat hat ferner die nachstehende Entschließung gefasst:

1. Aus Anlass der Behandlung der Verordnung zur Änderung der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung sowie der TPG-Gewebeverordnung (vgl. BR-Drucksache 939/07) betont der Bundesrat nochmals seine bereits mit Beschluss vom 6. Juli 2007 (vgl. BR-Drucksache 385/07 - Beschluss -) zum Ausdruck gebrachte Position, dass für Gewebe zwar sichere, aber gleichzeitig auch praktikable und unbürokratische Regelungen erforderlich sind.

Aus diesem Grund soll der mit Beschluss vom 6. Juli 2007 (vgl. BR-Drucksache 385/07 - Beschluss -) erbetene Erfahrungsbericht der Bundesregierung ganz ausdrücklich auch die Konsequenzen, die sich durch die geänderte Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung sowie die TPG-Gewebeverordnung für die Gewebereinrichtungen ergeben, mit beinhalten.

Dabei soll besonders berücksichtigt werden, ob die gegenwärtig getroffenen Regelungen zur Gewebeentnahme sowohl in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung als auch der TPG-Gewebeverordnung rechtlich notwendig, fachlich sinnvoll und praktisch umsetzbar sind.

2. Der Bundesrat bittet die Bundesregierung, im Rahmen der 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes zu klären, wie externe Prüfeinrichtungen, die zum Beispiel mikrobiologische Prüfungen von Geweben oder Gewebezubereitungen vornehmen, hinsichtlich ihrer Erlaubnispflicht behandelt werden.

Begründung:

§ 20c Arzneimittelgesetz sieht für Gewebe oder Gewebezubereitungen, die nicht mit industriellen Verfahren be- oder verarbeitet, konserviert, gelagert oder in Verkehr gebracht wurden und deren wesentliche Be- oder Verarbeitungsverfahren in der Europäischen Union hinreichend bekannt sind, abweichend von § 13 Arzneimittelgesetz eine erleichterte Erlaubnis für die Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und das Inverkehrbringen vor.

Es ist zu überlegen, ob eine § 14 Abs. 4 Arzneimittelgesetz entsprechende Regelung, nämlich die Möglichkeit, externe Prüfeinrichtungen in die Erlaubnis nach § 20c Arzneimittelgesetz aufnehmen zu können, in § 20c aufgenommen werden soll.

Eine solche Regelung würde vermeiden, dass alle externen Prüfeinrichtungen von Betrieben mit einer Erlaubnis nach § 20c Arzneimittelgesetz einer eigenständigen Erlaubnis bedürfen.

Anlage

Änderungen zur Verordnung zur Änderung der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung

1. Zu Artikel 1 Nr. 3 Buchstabe e (§ 2 Nr. 15)

In Artikel 1 Nr. 3 Buchstabe e ist § 2 Nr. 15 wie folgt zu fassen:

"15. ist Standardarbeitsanweisung (SOP) eine schriftliche Anweisung zur Beschreibung der einzelnen Schritte wiederkehrender Arbeitsgänge (Standardarbeitsverfahren), einschließlich der zu verwendenden Materialien und Methoden,"

Begründung:

Die in der Verordnung aufgeführte Definition ist von Artikel 1 Buchstabe e der Richtlinie 2006/17/EG für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen abgeleitet. Diese Formulierung fokussiert ausschließlich auf Produkte und spezifische Verfahren (im Gewebebereich) und entspricht nicht der Verwendung des Begriffes im sonstigen Arzneimittel- und Wirkstoffbereich. Die Begriffsbestimmungen in § 2 gelten aber für den gesamten Anwendungsbereich der Verordnung und damit auch für Arzneimittel und Wirkstoffe.

Die vorgeschlagene Änderung fasst den Anwendungsbereich von Standardarbeitsanweisungen weiter. Sie entspricht im Übrigen der Formulierung im EU-GMP-Leitfaden, Kapitel 4.

In der Praxis werden Standardarbeitsanweisungen gerade nicht auf bestimmte Produkte oder auf einzelne Verfahren hin erstellt, sondern für eine Gruppe von in der Regel immer wiederkehrenden Verfahrensabläufen bzw. Prozessen. Hierzu zählen Herstellungs-, Reinigungs-, Probenahme- oder Prüfverfahren ebenso wie Umkleide- und Einschleusungsprozedere, Umgebungskontrollen oder Wartungsanweisungen.

2. Zu Artikel 1 Nr. 8a - neu - (§ 25 Abs. 2 Satz 1)

In Artikel 1 ist nach Nummer 8 folgende Nummer einzufügen:

'8a. In § 25 Abs. 2 Satz 1 wird die Angabe "§ 16 Abs. 1, 4, 5 und 7" durch die Angabe "§ 16 Abs. 1 und 4 bis 7" ersetzt.'

Begründung:

Die Änderung dient der Klarstellung.

Da die Freigabe zum Inverkehrbringen nur durch eine sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes erfolgen kann, ist es folgerichtig, dass im Vertretungsfall die Freigabe durch eine Person gleicher Qualifikation erfolgt. Die unterschiedlichen Formulierungen in den §§ 16 und 25 sollten daher angeglichen werden.

3. Zu Artikel 1 Nr. 8b - neu - (§ 25 Abs. 4 Satz 3)

In Artikel 1 ist nach Nr. 8a - neu - folgende Nummer einzufügen:

'8b. In § 25 Abs. 4 Satz 3 wird die Angabe "Satz 1 Nr. 1 und 3 bis 5" durch die Angabe "Satz 1 Nr. 3 bis 5" ersetzt.'

Begründung:

Die bisherige Regelung, nach der Zwischenprodukte und Wirkstoffe, die ohne einen weiteren Herstellungsschritt durch den Importeur freigegeben werden, einer Identitätsprüfung bedürfen, stößt auf unüberwindbare Schwierigkeiten in der Umsetzung und bringt überdies keinen Gewinn an Sicherheit.

Zur Identitätsprüfung müssen notwendigerweise die Behältnisse geöffnet werden. Dies birgt in jedem Fall ein Kontaminationsrisiko, bzw. macht bei sterilen Produkten den gesamten Inhalt des Behältnisses unbrauchbar. Damit wird der Wirkstoff unverkäuflich.

Das Beilegen eines nur zur Analyse bestimmten Musters ist keine geeignete Alternative, da nicht nachvollziehbar ist, ob der Inhalt des Musterbehältnisses und der Inhalt des Wirkstoffbehältnisses tatsächlich identisch sind.

Da der Arzneimittelhersteller gemäß Annex 8 des EU-GMP-Leitfadens ohnehin die Identität jedes Behältnisses prüfen muss, ist ein zusätzlicher Sicherheitsgewinn durch eine Identitätsprüfung seitens des Importeurs nicht erkennbar.

4. Zu Artikel 1 Nr. 9 Buchstabe c (§ 31 Abs. 12 Satz 2 Nr. 2)

In Artikel 1 Nr. 9 Buchstabe c ist in § 31 Abs. 12 Satz 2 Nr. 2 das Wort "bestätigt" durch das Wort "konkretisiert" zu ersetzen.

Begründung:

Die Änderung dient der Klarstellung.

Das Vorgehen bei schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen sowie schwerwiegenden Zwischenfällen mit Blut- und Gewebezubereitungen wird an verschiedenen Stellen der Verordnung geregelt:

- a) § 31 Abs. 12 Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung,
- b) § 31 Abs. 13 Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung,

- c) § 40 Abs. 3 Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung und
- d) § 40 Abs. 4 Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung.

In den in Buchstaben b, c und d genannten Vorschriften ist zutreffend geregelt, dass eine Erstmeldung über ein Vorkommnis zum Beispiel dann zu konkretisieren ist, wenn sie sich bestätigt hat. Bei der in Buchstabe a genannten Regelung findet sich diese Formulierung nicht.

Um sicherzustellen, dass das Vorgehen bei schwerwiegenden Vorkommnissen in der Verordnung einheitlich geregelt wird, sollte die Formulierung in § 31 Abs. 12 Satz 2 Nr. 2 entsprechend geändert werden.

5. Zu Artikel 1 Nr. 10 (§ 33 Abs. 4)

In Artikel 1 Nr. 10 ist § 33 Abs. 4 wie folgt zu fassen:

"(4) Die Laboruntersuchungen sind gemäß den Standardarbeitsanweisungen nach Absatz 1 (Prüfanweisung) durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Prüfprotokoll). Die für die Laborergebnisse im Gewebespendelabor verantwortliche Person hat im Prüfprotokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Laboruntersuchungen entsprechend der Prüfanweisung durchgeführt worden sind und die Prüfergebnisse richtig sind."

Begründung:

Die in der Verordnung verwendeten Begriffe Prüfanweisung und -protokoll stammen aus Abschnitt 3 der Verordnung. Gemäß § 1 Abs. 1a der Verordnung findet dieser Abschnitt auf Entnahme- und Gewebeeinrichtungen keine Anwendung. Daher ist es erforderlich, zu definieren, welchen Inhalt die Prüfanweisung und das Prüfprotokoll bei den für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen haben sollen.

Gemäß § 33 Abs. 1 sind die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen nach vorher erstellten Standardarbeitsanweisungen durchzuführen. In Analogie zu § 14 Abs. 1 Satz 1 AMWHV wird daher klargestellt, dass die Summe der einschlägigen Standardarbeitsanweisungen für

die Laboruntersuchungen die Prüfanweisung bildet.

In § 33 Abs. 4 wird außerdem klargestellt, dass das Protokollieren der Laboruntersuchungen auf der Basis der Prüfanweisung in einem Prüfprotokoll zu erfolgen hat.

6. Zu Artikel 1 Nr. 10 (§ 34 Abs. 1 Satz 3)

In Artikel 1 Nr. 10 ist § 34 Abs. 1 Satz 3 wie folgt zu fassen:

"Die Schulung muss auch den Umgang mit den Medizinprodukten für die Gewebeentnahme beinhalten."

Begründung:

Der Terminus "medical devices" (siehe: Official Journal of the European Union L 38/50 EN vom 9. Februar 2006, Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells; Annex IV, 1.3.10) wird im nationalen Recht als "Medizinprodukt" bezeichnet und umfasst neben den Geräten auch Instrumente (siehe § 3 Nr. 1 MPG).

7. Zu Artikel 1 Nr. 10 (§ 34 Abs. 2 Nr. 1 bis 3 und Nr. 4 - neu -)

In Artikel 1 Nr. 10 sind in § 34 Abs. 2 die Nummern 1 bis 3 durch die folgenden Nummern zu ersetzen:

"1. Für die Gewebeentnahme sind sterile Medizinprodukte zu verwenden. Soweit Medizinprodukte erneut angewendet werden, muss deren Aufbereitung nach § 4 Abs. 2 der Medizinprodukte-Betreiberverordnung erfolgt sein.

2. Die Entnahme bei lebenden Spendern muss in einer Umgebung erfolgen, die dem Ausmaß und dem Gefährdungsgrad der Eingriffe angepasst ist. Die Räume gelten grundsätzlich als geeignet, wenn diese für eine vergleichbare medizinische Behandlung unter Einhaltung der dort üblichen Anforderungen einschließlich der Hygienemaßnahmen eingesetzt werden.
3. Die Spendeentnahme bei verstorbenen Spendern soll in sauberen Räumen erfolgen, in denen der Entnahmebereich mit sterilen Tüchern abgedeckt wird.
4. Sofern die Gewebeentnahme durch von der Entnahmeeinrichtung entsandtes Personal (mobile Teams) außerhalb der von der Erlaubnis nach § 20b des Arzneimittelgesetzes erfassten Räume erfolgen muss und die Möglichkeit der Entnahme durch mobile Teams grundsätzlich in der Erlaubnis vorgesehen ist, finden die Nummern 1 und 3 entsprechende Anwendung."

Begründung:

Auch bei der Spendeentnahme von Verstorbenen sind aus Gründen des Produktschutzes sterile Medizinprodukte bzw. nach den Vorschriften der Medizinprodukte-Betreiberverordnung aufbereitete Medizinprodukte zu verwenden. Dies entspricht der Ziffer 1.3.8 des Anhangs IV der Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8. Februar 2006 zur Durchführung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen; Amtsblatt der EU, L 38, DE, vom 9. Februar 2006. Die Entnahme durch mobile Teams ist nur für die Spendeentnahme bei verstorbenen Spendern zulässig.

8. Zu Artikel 1 Nr. 10 (§ 34 Abs. 7 und § 35 Abs. 1 Satz 3)

Artikel 1 Nr. 10 ist wie folgt zu ändern:

a) § 34 Abs. 7 ist wie folgt zu fassen:

"(7) Die Gewebeentnahme und die Probenahme sind gemäß der Entnahmeanweisung nach Absatz 3 durchzuführen und unbeschadet der ärztlichen Dokumentationspflichten nach § 8d Abs. 2 des Transplantationsgesetzes vollständig aufzuzeichnen (Entnahmebericht). Der Entnahmebericht muss mindestens folgende Angaben enthalten:

1. Name und Anschrift der Gewebeeinrichtung, die das Gewebe erhalten soll;
2. Spenderidentität mit Angaben zu Familienname, Vorname, Geschlecht, Tag der Geburt und bei lebenden Spendern Anschrift oder, soweit zuerkannt, die von der Entnahmeeinrichtung für den Gewebespende vergebene Zuordnungsnummer;
3. Beschreibung und Kennzeichnungscode des entnommenen Gewebes;
4. Familienname, Vorname und Anschrift des für die Entnahme verantwortlichen Arztes;
5. Tag, Uhrzeit und Ort der Entnahme sowie die Art und Weise der Entnahme und einer eventuellen Zwischenlagerung;
6. bei verstorbenen Spendern, Zeitpunkt des Todes, Beschreibung der Bedingungen, unter denen die Leiche aufbewahrt wird; sofern eine Kühlung durchgeführt wird, Zeitpunkt des Beginns und des Endes der Kühlung;
7. Identifizierung/Chargennummer der verwendeten Aufbewahrungs- und Transportlösungen.

Alle Abweichungen im Prozess und von der Festlegung der Spezifikation sind zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen. Gegebenenfalls während der Entnahme aufgetretene Zwischenfälle sind einschließlich der daraufhin erfolgten Untersuchungen ebenfalls zu dokumentieren. Die für die Entnahme verantwortliche Person hat im Entnahmebericht mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Entnahme entsprechend der Entnahmeanweisung durchgeführt worden ist und die Gewebe für die Aufbereitung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung oder Aufbewahrung im Sinne des § 8d Abs. 1 Satz 2 Nr. 4 des Transplantationsgesetzes freigegeben sind. Der Entnahmebericht ist der Gewebeeinrichtung, die das entnommene Gewebe be- oder verarbeitet, zu übermitteln. Die Anforderungen an die Spenderakte gemäß § 5 der TPG-Gewebeverordnung bleiben unberührt."

- b) In § 35 Abs. 1 Satz 3 sind die Wörter "§ 5 Abs. 2 der TPG-Gewebeverordnung" durch die Angabe "§ 34 Abs. 7" zu ersetzen.

Begründung:

Zu Buchstabe a:

Der Vorschlag dient der Verfahrensvereinfachung. Die AMWHV ist nach § 1 Abs. 1 Nr. 2a auf Gewebe im Sinne von § 1a Nr. 4 des Transplantationsgesetzes sowie auf Entnahmeeinrichtungen nach § 2 Nr. 11 AMWHV anzuwenden. Die Verordnungsermächtigung in § 16a TPG räumt dem Verordnungsgeber zwar die Möglichkeit ein ("kann durch Rechtsverordnung"), die Entnahme und Übertragung von Geweben zu regeln.

In gleichem Maße ermöglicht jedoch auch § 54 Abs. 1 AMG den Erlass von Betriebsverordnungen, soweit es geboten ist, einen ordnungsgemäßen Betrieb und die erforderliche Qualität der Arzneimittel sicherzustellen; dies gilt entsprechend für Gewebe. Eine Regelung in der AMWHV ist dann zu bevorzugen, wenn es sich um produktbezogene Nachweise und Dokumentationen über technische Vorgänge handelt, die üblicherweise in der AMWHV geregelt werden.

Die Änderung der AMWHV enthält bereits Dokumentationsvorgaben für die Entnahme (Entnahmeanweisung in § 34 Abs. 5 AMWHV). Der in der TPG-GewV aufgenommene Entnahmebericht nach § 5 Abs. 2 TPG-GewV ist

inhaltlich mit dem Entnahmeprotokoll nach § 34 Abs. 7 der AMWHV gleich und sollte daher zur Vereinfachung zusammengeführt werden, um unnötige Bürokratie zu vermeiden. Die Zusammenführung sollte in der AMWHV erfolgen, da diese ohnehin schon die technischen Anweisungen zur Entnahme und Verarbeitung von Geweben beschreibt. Den Vorgaben der Richtlinie 2006/17, Anhang IV Nr. 1.4.2 wird dadurch in vollem Umfang entsprochen.

Zu Buchstabe b:

Folgeänderung.

9. Zu Artikel 1 Nr. 10 (§ 36 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 Satz 1)

In Artikel 1 Nr. 10 sind in § 36 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 Satz 1 die Wörter "Teilchen- und Mikrobenzahl" durch die Wörter "Partikel- und Keimzahl" zu ersetzen.

Begründung:

Es handelt sich um eine sprachliche Vereinheitlichung, die zu einer Klarstellung des Gewollten führt. In der ersten Satzhälfte des § 36 Abs. 2 Nr. 2 Satz 1 werden bereits die Begriffe Keimzahl und Partikelzahl verwendet. Diese Begriffe sollten einheitlich gebraucht werden.

10. Zu Artikel 1 Nr. 10 (§ 36 Abs. 3 Satz 5)

In Artikel 1 Nr. 10 ist § 36 Abs. 3 Satz 5 wie folgt zu fassen:

"Die durchgeführten Tätigkeiten sind zu dokumentieren."

Begründung:

Satz 5 stellt in Übereinstimmung mit § 10 Abs. 1 AMWHV klar, dass alle die Ausrüstung betreffenden Tätigkeiten, insbesondere solche, die für die Qualität der Gewebezubereitungen relevant sind, zu dokumentieren sind. Dies betrifft über die in der Verordnung genannte Wartung und Instandhaltung hinaus auch durchgeführte Qualifizierungen und Kalibrierungen.

11. Zu Artikel 1 Nr. 10 (§ 37 Abs. 3 Satz 1)

In Artikel 1 Nr. 10 ist § 37 Abs. 3 Satz 1 wie folgt zu fassen:

"Die Prüfung ist gemäß der Prüfanweisung nach Absatz 1 durchzuführen und vollständig zu protokollieren."

Begründung:

In § 37 Abs. 3 Satz 1 der Vorlage wird festgestellt, dass die Prüfung nur in einer Einrichtung mit Erlaubnis nach § 20c Arzneimittelgesetz vorzunehmen ist.

Da die Erteilung einer Erlaubnis nach § 20c Arzneimittelgesetz für Labore, die lediglich Prüfungen von Gewebezubereitungen durchführen, nicht möglich und die Erteilung einer eigenständigen Erlaubnis europarechtlich nicht vorgesehen ist, ist Satz 1 durch die oben genannte Formulierung zu ersetzen.