

## Per E-Mail

Bundesministerium für Gesundheit  
Herrn Ministerialrat Dr. Lars-Christoph Nickel  
Rochusstraße 1

53123 Bonn

**112@bmg.bund.de**

Dresden, 04.01.2012

## **Entwurf eines Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften** **Ihr Az.: 112-40000-04/001**

Sehr geehrte Damen und Herren,  
sehr geehrter Herr Dr. Nickel,

wir danken für Ihr Schreiben vom 02.12.2011 zum Referentenentwurf des o.g. Gesetzes sowie für die Einladung zur Besprechung am 10.01.2012 in Bonn. Die DGHO gibt eine wortgleiche Erklärung wie die DKMS ab, die ebenfalls an dieser Besprechung teilnehmen wird.

Die DGHO nutzt die gebotene Gelegenheit auf den vorliegenden Referentenentwurf Stellung zu nehmen, wobei schwerpunktmäßig die für ihren Tätigkeitsbereich bedeutsamen Themenkreise der Stammzellzubereitungen (aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut) und der klinischen Studien angesprochen werden sollen:

## I.

### **Grundlegender Novellierungsbedarf:**

#### **Einheitliche Regelungen für zur gerichteten Anwendung bestimmte Blutstammzellzubereitungen aus Knochenmark, peripherem Blut und Nabelschnurblut**

Der Einsatz von gerichtet, für einen bestimmten Empfänger gespendeten allogenen hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut, Nabelschnurblut oder aus Knochenmark zur hämatopoetischen Rekonstitution ist etablierter therapeutischer Standard bei schwerwiegenden Erkrankungen wie z. B. Leukämie. Voraussetzung für die Verwendbarkeit der hämatopoetischen Stammzellen ist ein weitestgehend HLA-identischer Spender. Aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit des Übereinstimmens der HLA-Merkmale ist ein internationaler Austausch von hämatopoetischen Stammzellen und damit insbesondere eine praktikable Einfuhr aus Drittstaaten zwingend erforderlich.

Die Ursache des Novellierungsbedarfs liegt darin, dass mit dem GewebeG vom 20.07.2007 hämatopoetische Stammzellen aus Knochenmark im TPG als Gewebe (§ 1a Abs. 4 TPG) und im AMG als Gewebezubereitung (§ 4 Abs. 30 AMG) eingestuft wurden. Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut oder aus Nabelschnurblut waren bereits im TFG als Blutbestandteile (vgl. § 9 Abs. 1 TFG) und im AMG als Blutzubereitungen (§ 4 Abs. 2 AMG) eingestuft. Es handelt sich um einen in der Praxis nur ausgesprochen schwerfällig zu handhabender Rechtsrahmen, da die Vorschriften für hämatopoetischen Stammzellen auf das AMG, das TPG und das TFG und auf verschiedene Rechtsverordnungen (AMWHV, TPG-GewV) verteilt sind.

Nur punktuell existieren Regelungen, die den Rechtsrahmen für hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut oder Nabelschnurblut und für solche Stammzellen aus Knochenmark aneinander annähern (§ 21a Abs. 1 Satz 3 AMG, anders aber bereits in § 21a Abs. 9 AMG). Das PEI war aus Gründen der Praktikabilität gehalten, die Meldung für zur hämatopoetischen Rekonstitution bestimmte Stammzellen aus Knochenmark – entgegen § 8d Abs. 3 TPG – dem Meldewesen nach § 21 TFG zuzuordnen. In einem Rechtsstaat muss die Praxis der Rechtsordnung entsprechen und der Rechtsrahmen praktikabel sein.

Der deutsche Gesetzgeber sollte **für hämatopoetische Stammzellen ungeachtet ihres Entnahmeweges einen einheitlichen, im TFG und AMG verorteten Rechtsrahmen** vorsehen (vgl. bereits Stellungnahme der DKMS/DGHO vom 24.04.2009 zum Entwurf des Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes – sog. AMG-Novelle 2009). Die Gewebe-RL 2004/23/EG und die Blut-RL 2002/98/EG stehen dem nicht entgegen, weil sie lediglich Mindestharmonisierungen enthalten.

Das Gesetzgebungsverfahren des Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften sollte dazu genutzt werden, einen solchen einheitlichen Rechtsrahmen zu schaffen. Da es sich bei diesem Gesetz um ein Artikelgesetz handelt, mit dem eine Vielzahl von Gesetzen geändert wird, könnten im Rahmen des „Omnibusses“ auch die nötigen Änderungen des TPG und des TFG erfolgen.

Wir sind gerne bereit, uns mit Ihnen jederzeit über dieses Anliegen auszutauschen; dabei haben wir in Anbetracht der Anzahl der Geladenen und der Themen des Referentenentwurfes Verständnis dafür, wenn der hier angesprochene grundlegende Novellierungsbedarf nicht Gegenstand der Veranstaltung am 10.01.2012 sein sollte.

Im Einzelnen:

**1. Entfernung des zur Hämatopoese bestimmten Knochenmarks aus dem TPG und Aufnahme in den Anwendungsbereich des TFG**

**a) § 1 Abs. 2 TPG** sollte durch Aufnahme einer **Nr. 3 (neu)** ergänzt werden:

„Dieses Gesetz gilt nicht für

...

3. Knochenmark, welches zum Zwecke der hämatopoetischen Rekonstitution bestimmt ist.“

Als **Folgeregelung** zu § 1 Abs. 2 Nr. 3 TPG (neu) wären **§ 8a TPG**, der Verweis hierauf in **§ 8 Abs. 1 Satz 1 TPG**, der **§ 8 Abs. 2 Satz 7 TPG** und der **§ 14 Abs. 3 Satz 2 TPG zu streichen**. Die genannten Normen des TPG betreffen allesamt nur den Fall, dass Knochenmark zum Zwecke der hämatopoetischen Rekonstitution entnommen wird.

Das TPG galt vor der Novellierung durch das Gewebegesetz nicht für Knochenmark (vgl. § 1 Abs. 2 TPG a. F). Ergänzend wird auf die Differenzierung nach dem Zweck der hämatopoetischen Rekonstitution in Bezug auf Knochenmark im PEI-Glossar zur Meldung nach § 21 TFG für 2011 hingewiesen.

**b) Der Anwendungsbereich des TFG** sollte durch Aufnahme der Begriffsbestimmung „Blutbestandteile“ in **§ 2 Nr. 4 TFG (neu)** erweitert werden:

„Im Sinne dieses Gesetzes

...

4. sind Blutbestandteile alle therapeutischen Bestandteile des Blutes, einschließlich Knochenmark, welches zum Zwecke der hämatopoetischen Rekonstitution bestimmt ist.“

Das Tatbestandsmerkmal „therapeutische Bestandteile“ wird in Anlehnung an Art. 3 lit. b) RL 2002/98/EG in die Definition aufgenommen. Dass Blutbestandteile wie dort festgehalten durch „unterschiedliche Methoden gewonnen werden“ können und hierunter auch Blutstammzellen fallen, ergibt sich unmittelbar aus § 9 TFG.

- c) Die bisher geltenden Vorgaben an die Spendereignung gemäß § 8 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 lit. c) und Nr. 2 TPG, die unter Gesichtspunkten des Spenderschutzes auch weiterhin Geltung haben müssen und außerdem auch für die Entnahme von Blutstammzellen des peripheren Blutes in Anbetracht der Vorbehandlung mit G-CSF sinnvoll sind, könnten in **§ 5 Abs. 1 Satz 2 TFG (neu)** aufgenommen werden; der bisherige Satz 2 würde zu Satz 3. Satz 2 (neu) könnte unter Beachtung der Terminologie des TFG wie folgt lauten:

„Personen dürfen zur Spendeentnahme von Knochenmark oder Blutstammzellen des peripheren Blutes außerdem nur zugelassen werden, wenn sie voraussichtlich nicht über das Eingriffsrisiko, einschließlich des Risikos der Vorbehandlung, hinaus gefährdet oder über die unmittelbaren Folgen der Spendeentnahme hinaus gesundheitlich schwer beeinträchtigt werden. Die Anwendung des Knochenmarks oder der Blutstammzellen des peripheren Blutes beim vorgesehenen Empfänger muss nach ärztlicher Beurteilung geeignet sein, das Leben dieses Menschen zu erhalten oder bei ihm eine schwerwiegende Krankheit zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder ihre Beschwerden zu lindern. Die Spendeentnahme von Knochenmark ist durch eine ärztliche Person vorzunehmen.“

- d) Die bisherigen Anforderungen an die Entnahme von Knochenmark als Gewebe gemäß § 8 Abs. 2 und Abs. 3 Satz 1 TPG, die ebenfalls unter Gesichtspunkten des Spenderschutzes zukünftig Geltung haben müssen und überdies auch für die Entnahme von Blutstammzellen des peripheren Blutes in Anbetracht der Vorbehandlung mit G-CSF sinnvoll sind, könnten in **§ 6 Abs. 3 TFG (neu)** aufgenommen werden, der in Anbetracht der Terminologie des TFG wie folgt gefasst werden könnte:

„Abweichend von Absatz 1 darf eine Spendeentnahme von Knochenmark und Stammzellen des peripheren Blutes nur durchgeführt werden, wenn die spendende Person von einer ärztlichen Person in verständlicher Form aufgeklärt worden ist über

1. den Zweck und die Art des Eingriffs,

2. die Untersuchungen sowie das Recht, über die Ergebnisse der Untersuchungen unterrichtet zu werden,
3. die Maßnahmen, die dem Spenderschutz dienen, sowie den Umfang und mögliche, auch mittelbare Folgen und Spätfolgen der beabsichtigten Entnahme die Gesundheit der spendenden Person,
4. die ärztliche Schweigepflicht,
5. die zu erwartenden Erfolgsaussichten der Anwendung und sonstige Umstände, denen die spendende Person erkennbar eine Bedeutung für die Einwilligung beimisst.

Die spendende Person ist darüber zu informieren, dass ihre Einwilligung Voraussetzung für die Spendeentnahme ist. Der Inhalt der Aufklärung und die Einwilligungserklärung der spendenden Person sind in einer Niederschrift aufzuzeichnen, die von der aufklärenden ärztlichen Person und der spendenden Person zu unterschreiben ist. Die Niederschrift muss auch eine Angabe über die Absicherung der gesundheitlichen Risiken nach Satz 1 Nummer 3 durch Versicherungsschutz enthalten. Die Einwilligung kann schriftlich oder mündlich widerrufen werden. Die Spendeentnahme darf erst durchgeführt werden, nachdem sich die spendende Person zur Teilnahme an einer ärztlich empfohlenen Nachbetreuung bereit erklärt hat.“

§ 6 Abs. 3 TFG (neu) ist eine gegenüber § 6 Abs. 1 TFG für die Entnahme von Knochenmark und Blutstammzellen des peripheren Blutes vorrangige Spezialregelung. Da § 6 Abs. 2 TFG auch für die Entnahme von Knochenmark und Blutstammzellen des peripheren Blutes gilt, muss in § 6 Abs. 3 TFG (neu) keine § 8 Abs. 2 Satz 1 Nr. 6 TPG entsprechende Regelung (Aufklärung zur Erhebung und Verwendung personenbezogener Daten) aufgenommen werden.

- e) Bisher ist die Entnahme von Knochenmark von minderjährigen Spendern unter den Voraussetzungen des § 8a TPG zulässig. Der Regelungsgehalt des § 8a TPG ist in das TFG zu überführen. Dies könnte in **§ 8a TFG (neu)** – „Entnahme von Knochenmark und von Blutstammzellen des peripheren Blutes bei minderjährigen oder volljährigen, nicht einwilligungsfähigen Personen“ – erfolgen, der unter Anpassung an die Terminologie des TFG folgendermaßen gefasst werden könnte:

„(1) Die Spendeentnahme von Knochenmark oder von Blutstammzellen des peripheren Blutes bei einer minderjährigen Person zum Zwecke der Anwendung bei Menschen ist abweichend von §§ 6 Absatz 2 und 3, 8 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2 mit folgender Maßgabe zulässig:

1. Die Anwendung des Knochenmarks oder der Blutstammzellen ist für Verwandte ersten oder zweiten Grades oder Geschwister der minderjährigen Person vorgesehen.

2. Die Anwendung des Knochenmarks oder der Blutstammzellen bei dem vorgesehenen Empfänger ist nach ärztlicher Beurteilung geeignet, bei ihm eine lebensbedrohende Krankheit zu heilen.
3. Eine geeignete volljährige und einwilligungsfähige spendende Person steht im Zeitpunkt der Entnahme des Knochenmarks oder der Blutstammzellen nicht zur Verfügung.
4. Der gesetzliche Vertreter ist entsprechend § 6 Absatz 2 und 3, bei der Entnahme von Blutstammzellen des peripheren Blutes auch entsprechend § 9 Absatz 1 Satz 2 und § 8 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2, aufgeklärt worden und hat in die Spendeentnahme, bei der Entnahme von Blutstammzellen des peripheren Blutes auch in die Vorbehandlung, und in die Anwendung des Knochenmarks oder der Blutstammzellen sowie in die ärztlich empfohlene Nachbetreuung eingewilligt. § 1627 des Bürgerlichen Gesetzbuchs ist anzuwenden. Die minderjährige Person ist durch eine ärztliche Person entsprechend § 6 Absatz 2 und 3, bei der Entnahme von Blutstammzellen des peripheren Blutes auch entsprechend § 9 Absatz 1 Satz 2 und § 8 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2, aufzuklären, soweit dies im Hinblick auf ihr Alter und ihre geistige Reife möglich ist. Lehnt die minderjährige Person die beabsichtigte Vorbehandlung, Spendeentnahme oder Anwendung ab oder bringt sie dies in sonstiger Weise zum Ausdruck, so ist dies zu beachten.
5. Ist die minderjährige Person in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Spendeentnahme, und bei der Entnahme von Blutstammzellen des peripheren Blutes auch der bei der Entnahme von Blutstammzellen des peripheren Blutes auch der Vorbehandlung, zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten, so ist auch ihre Einwilligung erforderlich.

Sollen das Knochenmark oder die Blutstammzellen des peripheren Blutes der minderjährigen Person bei Verwandten ersten oder zweiten Grades angewendet werden, hat der gesetzliche Vertreter dies dem Familiengericht unverzüglich anzuzeigen, um eine Entscheidung nach § 1629 Absatz 2 Satz 3 in Verbindung mit § 1796 des Bürgerlichen Gesetzbuchs herbeizuführen.

(2) Bei einer volljährigen Person, die nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der vorgesehenen Spendeentnahme von Knochenmark oder Blutstammzellen des peripheren Blutes zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten, gilt Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 bis 4 mit der Maßgabe, dass entweder der gesetzliche Vertreter oder ein Bevollmächtigter aufgeklärt worden ist und einwilligt, entsprechend. Die §§ 1901 Absatz 2 und 3, 1901a, 1901b und 1904 des Bürgerlichen Gesetzbuchs sind anzuwenden. Sollen das Knochenmark oder die Blutstammzellen des peripheren Blutes der volljährigen, nichteinwilligungsfähigen Person bei Verwandten ersten Grades angewendet werden, hat der gesetzliche Vertreter oder Bevollmächtigte dies dem Betreuungsgericht unverzüglich anzuzeigen, um eine Entscheidung nach § 1908i Absatz 1 Satz 1 in Verbindung mit § 1796 des Bürgerlichen Gesetzbuchs herbeizuführen.“

Als **Folgeregelung** ist **§ 9 Abs. 1 Satz 2 TFG** wie folgt zu fassen:

„§ 8 Absatz 2 bis 4 und § 8a gelten entsprechend.“

Die Entnahme von Knochenmark oder Blutstammzellen des peripheren Blutes bei Minderjährigen oder volljährigen, nicht einwilligungsfähigen Personen kommt nur in Notfällen in Betracht, in denen ein Verwandter ersten Grades oder ein Geschwister an einer lebensbedrohenden Erkrankung leidet, die Spende zur Heilung dieser Erkrankung geeignet ist und kein volljähriger und einwilligungsfähiger Spender vorhanden ist. Eine Spendeentnahme bei dieser Personengruppe kommt also nur dann in Frage, wenn ohne diese mit dem Tode des Verwandten ersten Grades oder Geschwisters zu rechnen ist. Ungeachtet dessen, dass es sich um praktisch seltene Fälle handeln mag, in denen auf die Spende eines volljährigen aber nichteinwilligungsfähigen Spenders zurückgegriffen werden kann (vgl. hierzu BT Drs. 16/5443, S. 52; die Annahme, die Spende von volljährigen, nicht einwilligungsfähigen Personen spiele in der Praxis keinerlei Rolle – so BT Drs. 16/5443, S. 54 – ist unzutreffend), handelt es sich gleichwohl um eine extreme Notstandsituation, die von der Rechtsordnung adäquat geregelt werden sollte, ohne die Betroffenen faktisch zur Entnahme ins Ausland zu drängen. Selbiges gilt im Hinblick auf den bislang a priori geltenden Ausschluss der Spende für Großeltern (vgl. hierzu BT Drs. 16/5443, S. 54). Für die Entnahme von Knochenmark und von Blutstammzellen des peripheren Blutes sollten einheitliche rechtliche Rahmenbedingungen gelten, denn die gesundheitlichen Risiken der Spende (Operations- und Narkoserisiko bzw. Risiko der Vorbehandlung mit G-CSF) sind vergleichbar. Bislang ist indes die Spende von Blutstammzellen des peripheren Blutes im Wege der Apherese von nicht einwilligungsfähigen Personen unzulässig, wohingegen die Apherese bei einwilligungsfähigen Minderjährigen auf der Grundlage von §§ 6 Abs. 1 Satz 1, 8 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 TFG zulässig ist (siehe hierzu Pannenbecker, Rechtsrahmen für Blutstammzellen, S. 79 f., verfügbar über [www.dkms.de](http://www.dkms.de)).

- f) Im Hinblick auf die Fälle, in denen autologes Knochenmark zum Zwecke der Hämatopoese dem Spender entnommen und rückübertragen werden soll, ist eine § 8c Abs. 1 und 2 TPG entsprechende Regelung in das TFG aufzunehmen. Dies könnte in **§ 9a TFG (neu)** – Entnahme von Knochenmark zur autologen Anwendung – geschehen, der unter Beachtung der Terminologie dieses Gesetzes folgendermaßen lauten könnte:

„(1) Die Spendeentnahme von Knochenmark zum Zwecke der autologen Anwendung ist nur zulässig, wenn

1. die Person

- a) einwilligungsfähig ist,
  - b) entsprechend § 6 Absatz 3 Satz 1 und 2 aufgeklärt worden ist und in die Entnahme und die autologe Anwendung eingewilligt hat,
2. die Entnahme und die autologe Anwendung im Rahmen einer medizinischen Behandlung erfolgen und nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft für diese Behandlung erforderlich sind und
  3. die Entnahme und die autologe Anwendung durch eine ärztliche Person vorgenommen werden.

(2) Die Spendeentnahme von Knochenmark zum Zwecke der autologen Anwendung bei einer Person, die nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der vorgesehenen Entnahme zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten, ist abweichend von Absatz 1 Nummer 1 nur zulässig, wenn der gesetzliche Vertreter oder ein Bevollmächtigter entsprechend § 6 Absatz 3 Satz 1 und 2 aufgeklärt worden ist und in die Entnahme und die autologe Anwendung eingewilligt hat. Die §§ 1901 Absatz 2 und 3, 1901a, 1901b und 1904 des Bürgerlichen Gesetzbuchs sind anzuwenden.“

Eine Regelung im Hinblick auf die Entnahme von Blutstammzellen des peripheren Blutes zum Zwecke der autologen Verwendung ist ebenfalls erforderlich.

## **2. Einheitlicher Rechtsrahmen für hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut, Nabelschnurblut und Knochenmark im AMG**

- a) In **§ 1 Abs. 42 AMG (neu)** sollte die Legaldefinition „Blutstammzellzubereitungen“ aufgenommen werden:

„(42) Blutstammzellzubereitungen sind Blutzubereitungen, die hämatopoetische Stammzellen aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut sind oder hieraus hergestellt worden sind und die zum Zwecke der hämatopoetischen Rekonstitution bestimmt sind.“

Diese Begriffsbestimmung hat folgende unmittelbare Konsequenzen:

- (i) Für die Herstellung von Blutstammzellzubereitungen ist, da es sich nicht um Gewebezubereitungen handelt, eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG erforderlich.

(ii) Auch für die Gewinnung von Knochenmark ist, da es sich um einen anderen zur Arzneimittelherstellung bestimmten Stoff menschlicher Herkunft nach § 13 Abs. 1 Satz 1 Nr. 4 AMG handelt, § 13 AMG einschlägig.

(iii) Für das Inverkehrbringen der von § 21a Abs. 1 Satz 3 AMG erfassten Blutstammzellzubereitungen – Blutstammzellzubereitungen, die zur autologen oder gerichteten, für eine bestimmte Person vorgesehenen Anwendung bestimmt sind, auch solcher aus Knochenmark – ist abweichend von § 21 AMG eine Genehmigung nach § 21a Abs. 1 AMG nötig.

(iv) Meldungen über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen und schwerwiegender Zwischenfälle richten sich für alle Blutstammzellzubereitungen (die per Definition gemäß § 2 Nr. 4 TFG (neu) i. V. m. § 4 Abs. 2 AMG Blutzubereitungen sind) nach § 31 Abs. 12 und 13 AMWHV i. V. m. § 63c AMG bzw. § 63i AMG (neu); § 40 AMWHV ist nicht einschlägig.

- b) Der Anwendungsbereich des **§ 72 Abs. 2 AMG** sollte klargestellt werden, indem die nachfolgend unterstrichen wiedergegebenen Wörter in en Text der Norm aufgenommen werden:

„Auf Personen und Einrichtungen, die berufs- oder gewerbsmäßig Arzneimittel menschlicher Herkunft zur unmittelbaren Anwendung bei Menschen, oder Blutstammzell- oder Spenderlymphozytenzubereitungen, die zur gerichteten, für eine bestimmte Person vorgesehenen Anwendung bestimmt sind, einführen wollen, findet Absatz 1 mit der Maßgabe Anwendung, dass...“

Aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit des Übereinstimmens der HLA-Merkmale muss ein weitestgehend HLA-identischer Spender aus einem möglichst großen Spenderpool zur Verfügung stehen und es ist eine internationale Zusammenarbeit bei der Vermittlung von allogenen, gerichtet gespendeten Blutstammzellen und Spenderlymphozyten erforderlich (vgl. „Stem Cells without Borders – How International Regulations Affect the Transportation of Cellular Products“, AABB News (The Magazine for Transfusion and Cellular Therapies Professionals), March 2007, p. 15). Eine praktikable Einfuhr von hämatopoetischen Stammzellen aus Drittstaaten ist daher die „regulatorische Achillesferse“ der Verfügbarkeit von hämatopoetischen Stammzellen zur Therapie von Erkrankungen, die eine hämatopoetische Rekonstitution erfordern.

Personen und Einrichtungen, die berufs- oder gewerbsmäßig Arzneimittel menschlicher Herkunft zur unmittelbaren Anwendung bei Menschen einführen wollen, benötigen gemäß § 72 Abs. 2 AMG eine Einfuhrerlaubnis, wobei im Zuge

der sog. AMG-Novelle 2009 in dieser Vorschrift die Voraussetzungen für die Erlaubniserteilung erfreulicherweise präzisiert worden sind.

§ 72b Abs. 1 Satz 3 AMG bestimmt, dass § 72 Abs. 2 AMG für Gewebezubereitungen zur unmittelbaren Anwendung (und damit auch für „klassische“ Knochenmarkzubereitungen, die zur gerichteten Anwendung zum Zwecke der Hämatopoese bestimmt sind) entsprechend gilt. Für zur unmittelbaren Anwendung bestimmte Knochenmarkzubereitungen, deren wesentliche Be- oder Verarbeitungsverfahren in der EU nicht hinreichend bekannt sind oder deren Be- oder Verarbeitungsverfahren nicht mit solchen bekannten Verfahren vergleichbar sind – die also nicht dem Anwendungsbereich des § 20c AMG unterliegen – gilt § 72 Abs. 2 AMG unmittelbar, da der Ausnahmetatbestand des § 72 Abs. 3 Nr. 3 AMG nicht greift.

Eine unmittelbare Anwendung von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark, aus peripherem Blut oder aus Nabelschnurblut oder von Spenderlymphozyten ist auch dann gegeben, wenn an dem Arzneimittel noch geringfügige Arbeitsschritte vorgenommen werden, die für die Anwendungsfähigkeit des Arzneimittels erforderlich sind (vgl. BT Drs. 16/12256, S. 55). Nach der Auffassung des BMG wird von § 72 Abs. 2 AMG auch die Einfuhr einer Blutstammzell- oder Lymphozytenzubereitung erfasst, die für eine bestimmte Person vorgesehen ist und die zur (ersten) unmittelbaren Anwendung bei dieser Person bestimmt ist, auch wenn diese Zubereitung vor ihrer ersten Gabe aufgeteilt wird und der nicht verwendete Anteil nach Kryokonservierung bei demselben Empfänger innerhalb eines Behandlungsvorgangs angewendet wird (vgl. BMG, Brief vom 02.03.2011 an die Obersten Landesgesundheitsbehörden, Az.: 16-40000-01 § 72).

Für Blutstammzellzubereitungen (aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut) und für Spenderlymphozytenzubereitungen, welche jeweils zur gerichteten, für eine bestimmte Person vorgesehenen Anwendung bestimmt sind, sollte § 72 Abs. 2 AMG unabhängig davon gelten, ob diese Arzneimittel zur „unmittelbaren Anwendung“ bestimmt sind, denn die Grenzen der „unmittelbaren Anwendung“ sind trotz der zu begrüßenden Interpretation des BMG undeutlich und werden von den zuständigen Landesbehörden unterschiedlich interpretiert.

Für zur gerichteten Anwendung bestimmte hämatopoetische Stammzellen und Spenderlymphozytenzubereitungen sind Einfuhrtatbestände, die das Vorliegen eines Berichts über die Inspektion im Herkunftsland fordern (z. B. Einfuhrerlaubnis gemäß § 72b Abs. 1 Satz 1 AMG für Knochenmarkzubereitungen, die Gewebezubereitungen i. S. d. § 20c AMG sind,

aber nicht zur unmittelbaren Anwendung bestimmt sind) in keiner Weise praktikabel, da die Einfuhr aus medizinischen Gründen – infolge einer lebensbedrohlichen Notfallsituation (vgl. BT Drs. 16/12256, S. 55) nach Bekanntwerden eines geeigneten Spenders möglichst zeitnah erfolgen muss und das ausländische Entnahmezentrum in aller Regel der zuständigen Behörde unbekannt ist, so dass diese von Inspektionen in Drittstaaten keinen Abstand nehmen.

## II.

### Stellungnahme zu einzelnen Vorschriften des Referentenentwurfs:

#### 1. Zu Art. 1 Nr. 7 lit. b) – § 10 Abs. 1c AMG (neu)

Gemäß § 10 Abs. 1c AMG (neu) sollen auf der äußeren Umhüllung von Humanarzneimittel Sicherheitsmerkmale anzubringen sein, sofern dies durch Art. 54a RL 2001/83/EG i. F. d. RL 2011/62/EU vorgeschrieben oder auf Grund dieser Vorschrift festgelegt ist.

Das heißt, dass verschreibungspflichtige Arzneimittel Sicherheitsmerkmale tragen müssen, sofern sie nicht in der Liste nach Art. 54a Abs. 2 lit. b) RL 2001/83/EG aufgeführt sind.

Gerichtet gespendete hämatopoetische Stammzellzubereitungen aus Knochenmark sind nach § 1 AMVV i. V. m. der Anlage 1 zu dieser Verordnung als humane allogene „Gewebetransplantate“ ebenso wie hämatopoetische Stammzellzubereitungen aus dem peripheren Blut oder aus dem Nabelschnurblut als „Blutzubereitungen humanen Ursprungs zur arzneilichen Anwendung im menschlichen Körper“ nach deutschem Recht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Daher unterliegt die Kennzeichnung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen aus Knochenmark den Anforderungen aus § 10 Abs. 8b AMG und die Kennzeichnung von solchen Zubereitungen aus peripherem Blut oder Nabelschnurblut richtet sich nach § 10 Abs. 8a AMG.

Gerichtet gespendete hämatopoetische Stammzellzubereitungen aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut stellen zwar Arzneimittel i. S. d. AMG dar, sie sind jedoch keine Arzneimittel gemäß der RL 2001/83/EG (vgl. hierzu nur den bisherigen § 63b Abs. 2 Satz 3 AMG), so dass die Vorgaben der RL 2001/83/EG an die Sicherheitsmerkmale von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für diese Präparategruppe nicht einschlägig sind. Zwar ergibt sich dieses Ergebnis aus der Rechtsystematik, wir würden es jedoch sehr begrüßen, wenn dies auch in der Begründung des Gesetzesentwurfes klargestellt werden könnte.

## 2. Zu Art. 1 Nr. 13 – § 20b AMG

- a) Mit dem neuen **Absatz 1a** soll den Stellungnahmen der Fachkreise im Vorfeld des Erfahrungsberichts der Bundesregierung zum Gewebegesetz nachgekommen werden, die eine Fristenregelung für das Erlaubnisverfahren nach § 20b Abs. 1 AMG teils in Anlehnung an § 20c Abs. 5 AMG, teils in Anlehnung an § 20b Abs. 2 AMG gefordert hatten (vgl. BR Drs. 688/09, S. 10). Nach dem Referentenentwurf wird eine § 20c Abs. 5 AMG entsprechende dreimonatige Bescheidungsfrist für angemessen gehalten.

Die Anlehnung der Fristenregelung an § 20c Abs. 5 AMG ist sachlich nicht gerechtfertigt, da der zu beurteilende Sachverhalt und der Verwaltungsaufwand in den Fällen des § 20b Abs. 1 und des Abs. 2 AMG gleichgelagert sind. Mit der nunmehr vorgesehenen Fristenregelung des § 20b Abs. 1a AMG (neu) ist zudem keine Verbesserung der aktuellen Rechtslage verbunden, da bereits derzeit auf der Grundlage des § 75 Satz 2 VwGO nach dem Ablauf von drei Monaten seit Antragstellung eine Untätigkeitsklage zulässig ist und das Verstreichen der dreimonatigen Frist im Rahmen des § 20b Abs. 1a AMG (neu) keine fiktive Erlaubnis begründen soll.

Daher wird vorgeschlagen, § 20b Abs. 1a AMG (neu) in Anlehnung an § 20b Abs. 2 Satz 3 bis 5 AMG wie folgt zu fassen:

„Die zuständige Behörde hat eine Entscheidung über den Antrag auf Erteilung der Erlaubnis innerhalb einer Frist von einem Monat zu treffen. In Ausnahmefällen verlängert sich die Frist nach Satz 1 um weitere zwei Monate. Der Antragsteller ist hiervon vor Fristablauf unter Mitteilung der Gründe in Kenntnis zu setzen.“

Es stellt keinen ausnahmsweise die Verlängerung der Entscheidungsfrist rechtfertigenden Grund dar, dass die zuständige Behörde arbeitsüberlastet ist.

- b) Mit dem neuen **Abs. 5** AMG soll die Anregung mehrerer Länder aufgegriffen werden, eine Verpflichtung des Erlaubnisinhabers zur Änderungsanzeige in § 20b AMG aufzunehmen, wie sie auch in §§ 20c Abs. 6, 20 AMG vorgesehen ist (vgl. hierzu BR Drs. 688/09, S. 10).

Hierzu ist anzumerken, dass in § 20c Abs. 6 Satz 2 AMG und in § 20 Satz 2 AMG jeweils geregelt ist, dass bei einem „unvorhergesehenen Wechsel“ der verantwortlichen Person nach § 20c AMG bzw. der sachkundigen Person nach § 14 die Anzeige „unverzüglich“ zu erfolgen hat. Eine entsprechende Regelung ist

auch in § 20 Abs. 5 AMG (neu) im Hinblick auf die „angemessen ausgebildete Person“ i. S. d. § 20b Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 AMG erforderlich.

An § 20b Abs. 5 AMG (neu) ist deshalb folgender Satz 2 anzufügen:

„Bei einem unvorhergesehenen Wechsel der angemessen ausgebildeten Person nach § 20b Absatz 1 Satz 3 Nummer 1 hat die Anzeige unverzüglich zu erfolgen.“

### **3. Zu Art. 1 Nr. 14 lit. b) – § 21 Abs. 2 Nr. 1a AMG**

Durch die Ergänzung des § 21 Abs. 2 Nr. 1a AMG sollen zukünftig auch solche autologen oder gerichtet gespendeten Stammzell- und Gewebezubereitungen der Zulassungspflicht nach § 21 AMG unterliegen, die aufgrund eines durch die technische und medizinische Entwicklung neuen Be- oder Verarbeitungsverfahrens nicht (mehr) in den Anwendungsbereich des § 21a AMG fallen.

Ungeachtet dessen, dass die bislang zum Zwecke der hämatopoetischen Rekonstitution verwendeten Zubereitungen aus jeweils gerichtet gespendetem Knochenmark (von § 21a Abs. 1 Satz 1 AMG erfasste Gewebezubereitungen) oder aus peripherem Blut (von § 21a Abs. 1 Satz 3 AMG erfasste Blutstammzellzubereitungen) die Tatbestandsvoraussetzungen des § 21a Abs. 1 Satz 1 AMG erfüllen – sie also mit nichtindustriellen Verfahren be- oder verarbeitet werden, die in der EU hinreichend bekannt sind und ihre Wirkungen und Nebenwirkungen aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich sind – bestehen Bedenken gegen die vorgesehene Ergänzung des § 21 Abs. 2 Nr. 1a AMG:

Diese Bedenken basieren darauf, dass der hinreichende Bekanntheitsgrad der wesentlichen Be- oder Verarbeitungsverfahren in der EU kein Abgrenzungskriterium des europäischen Arzneimittelrechts (RL 2001/83/EG) vom europäischen Geweberecht (RL 2004/23/EG) darstellt und dieses Merkmal in hohem Maße unbestimmt ist. Zwar soll eine hinreichende Bekanntheit insbesondere vorliegen, wenn die Verfahren seit zehn Jahren oder länger in der EU bekannt sind (vgl. BT Drs. 16/5443, S. 57). Eine hinreichende Bekanntheit kann aber auch dann bejaht werden, wenn die Verfahren erst seit wenigen Jahren bekannt sind und mit bekannten Verfahren vergleichbar sind oder ihr Gefährdungspotential sicher einschätzbar ist (vgl. BT Drs. a. a. O.).

In diesem Kontext ist auch darauf hinzuweisen, dass gemäß § 21a Abs. 1 Satz 2 AMG auch Gewebezubereitungen, deren wesentliche Be- oder Verarbeitungsverfahren neu, aber mit einem bekannten Verfahren vergleichbar sind, der Genehmigungspflicht, nicht aber der Zulassungspflicht gemäß § 21 Abs. 1 AMG unterliegen. Indessen wird in der

Ergänzung des § 21 Abs. 2 Nr. 1a AMG lediglich auf §21a Abs. 1 Satz 1 AMG abgestellt, was zu kurz greift.

Im übrigen unterliegen gemäß § 21 Abs. 2 Nr. 1d AMG nur solche Gewebezubereitungen nicht der Zulassungspflicht, die der Pflicht zur Genehmigung nach den Vorschriften des § 21a Abs. 1 AMG unterliegen. In Anbetracht des § 21 Abs. 2 Nr. 1d AMG ist die vorgesehene Ergänzung des § 21 Abs. 2 Nr. 1a AMG überflüssig.

Daher sollte Art. 1 Nr. 14 lit. b) und damit der **Ergänzung des § 21 Abs. 2 Nr. 1a AMG gestrichen** werden.

Allenfalls für autologe oder gerichtete Blutstammzellzubereitungen, die nicht den Kriterien gemäß § 21a Abs. 1 Satz 3 und 1 AMG genügen, könnte ergänzend zur bisherigen Rechtslage geregelt werden, dass diese gemäß § 21 AMG zulassungspflichtig sind, indem § 21 Abs. 2 Nr. 1d AMG um die nachfolgend unterstrichenen Wörter ergänzt wird:

„(2) Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die ...

1d. Gewebezubereitungen oder Blutstammzellzubereitungen sind, die der Pflicht zur Genehmigung nach den Vorschriften des § 21a Absatz 1 unterliegen,“

Hieraus würde sich im Gegenschluss ergeben, dass Blutstammzellzubereitungen, die nicht die für sie gemäß § 21a Abs. 1 Satz 3 AMG „entsprechend“ geltenden Anforderungen des § 21a Abs. 1 Satz 1 AMG erfüllen, der Zulassungspflicht nach § 21 Abs. 1 Satz 1 AMG unterliegen.

#### 4. Zu Art. 1 Nr. 15 – § 21a AMG

a) Mit der Ergänzung in **Abs. 1 Satz 3** werden autologe und gerichtete Spenderlymphozytenzubereitungen der Genehmigungspflicht nach § 21a AMG unterworfen. Diese Regelung wird begrüßt, da dadurch die Einfuhr erleichtert wird. Es wäre zu prüfen, ob dies nicht auch durch eine andere Regelung hätte erreicht werden können. Der jetzt gewählte Weg ist mit einem sehr hohen Verwaltungsaufwand verbunden.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in § 146 AMG (neu) die wegen der Ergänzung des § 21a Abs. 1 Satz 3 AMG erforderliche **Übergangsregelung** fehlt. Dies könnte in **§ 146 Abs. 1a AMG (neu)** erfolgen, der folgendermaßen gefasst werden könnte:

„(1a) Wer für Spenderlymphozytenzubereitungen, die nach dem [einsetzen: Datum des Tags nach der Verkündung] gemäß § 21a Absatz 1 Satz 3 erstmalig der Genehmigungspflicht unterliegen, bis zum [einsetzen: Datum des Tages zwölf Monate nach Verkündung des Gesetzes] einen Genehmigungsantrag nach § 21a Absatz 1 stellt, darf diese Arzneimittel ohne Genehmigung weiter in den Verkehr bringen, bis über den Antrag entschieden worden ist.“

Diese Übergangsregelung orientiert sich an § 142 Abs. 2 AMG.

- b) Durch die Ergänzung des **Abs. 5 Satz 3** sollen § 34 Abs. 1 Nr. 1 bis 5, Abs. 1a Satz 1 Nr. 1, 3 und 4, Satz 2 und Abs. 1b AMG entsprechende Anwendung finden. Durch diese Informationspflichten der Bundesoberbehörde soll für die nach § 21a Abs. 5 AMG genehmigten Gewebe- oder Blutstammzellzubereitungen gegenüber der Öffentlichkeit die notwendige Transparenz geschaffen werden.

Die entsprechende Geltung der Vorgaben aus § 34 Abs. 1 Nr. 1 bis 5, Abs. 1a Satz 1 Nr. 1, Nr. 4 und Satz 2 AMG ist in der Sache berechtigt. Gleiches gilt für die entsprechende Geltung des § 34 Abs. 1b AMG. Im Hinblick auf den Wortlaut des § 34 Abs. 1a Satz 2 AMG soll jedoch zu bedenken gegeben werden, dass anstelle der Formulierung „vertraulicher Angaben kommerzieller Art“, die auf Art. 106a Abs. 4 RL 2001/83/EG zurückzuführen sein dürfte, in deutschen Gesetzestexten regelmäßig von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen die Rede ist.

In der Sache nicht nachzuvollziehen ist hingegen das Anliegen, auch **§ 34 Abs. 1a Satz 1 Nr. 3 AMG**, wonach die Bundesoberbehörde der Öffentlichkeit „Zusammenfassungen von Risikomanagementplänen“ zur Verfügung zu stellen hat, solle für nach § 21a Abs. 5 AMG genehmigte Arzneimittel entsprechend gelten.

Bei den nach § 21a Abs. 5 AMG genehmigten Zubereitungen handelt es sich nicht um Arzneimittel i. S. d. RL 2001/83/EG (vgl. die vorstehenden Ausführungen unter II. 1). Zusammenfassungen von Risikomanagement-Plänen sind jedoch nur für Arzneimittel erforderlich, die nach der RL 2001/83/EG genehmigt worden sind (vgl. Art. 106 lit. c) RL 2001/83/EG), also gerade nicht für die von § 21a AMG erfassten Gewebe- und Blutstammzellzubereitungen. Die Vorgaben des Titel IX der RL 2001/83/EG i. F. d. RL 2010/84/EU an die Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln sind für die Gewebe- und Blutstammzellzubereitungen gemäß § 21a AMG nicht einschlägig. Anstelle dieser Vorgaben gelten für die nach § 21a AMG genehmigten Präparate die

Vorgaben an die Gewebesicherheit aus Art. 11 RL 2004/23/EG sowie aus Art. 5 und 6 RL 2006/86/EG, die in § 63c AMG (§ 63i AMG (neu)) sowie in § 40 AMWHV bzw. für Blutstammzellzubereitungen in § 31 Abs. 12 und 13 AMWHV umgesetzt worden sind.

Die Auflagenbefugnisse nach § 28 Abs. 3a und Abs. 3b AMG (neu) zu Aspekten der Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln bei und nach Erteilung der Zulassung dienen insbesondere der Umsetzung der Art. 21a, 22a und Art. 104a Abs. 2 RL 2001/83/EG. Auflagen zu Unbedenklichkeitsstudien, zu Wirksamkeitsstudien oder zum Betreiben eines Risikomanagement-Systems entsprechend den Vorgaben der RL 2001/83/EG sind für die nach § 21a AMG genehmigten Gewebe- und Blutstammzellzubereitungen indessen nicht einschlägig, da es sich nicht um Arzneimittel gemäß dieser Richtlinie handelt und insbesondere die Anforderungen des Titel IX der RL 2001/83/EG i. F. d. RL 2010/84/EU an die Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln für diese Präparate nicht gelten. Das war bei der Ergänzung des § 28 Abs. 3a AMG um eine Bezugnahme auf ein Risikomanagement-System im Zuge des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (sog. AMG-Novelle 2009) nicht bedacht worden; anstelle eines Risikomanagement- Systems i. S. d. Art. 1 Nr. 28b RL 2001/83/EG (§ 4 Abs. 36 AMG (neu)) ist bei Gewebe- und Blutstammzellzubereitungen gemäß §21a AMG ein System zur Rückverfolgbarkeit und zur Meldung schwerwiegender Zwischenfälle und schwerwiegender unerwünschter Reaktionen zu betreiben.

Deshalb sollte § 21a Abs. 5 Satz 3 wie folgt lauten:

„§ 28 Absatz 1 bis 3 und 3c und § 34 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 bis 5, Absatz 1a Satz 1 Nummer 1 und 4, Satz 2 und Absatz 1b finden entsprechende Anwendung.“

c) Die klarstellende Regelung in **Abs. 9 Satz 1** wird begrüßt.

## 5. Zu Art. 1 Nr. 35 – § 40 AMG

Zunächst möchten wir anmerken, dass wir die Anpassung der Legaldefinition des Begriffs „Prüfer“ in § 4 Abs. 25 Satz 2 AMG an Art. 2 lit. f Satz 3 RL 2001/20/EG sehr begrüßen (vgl. bereits S. 14 f. der Stellungnahme der DKMS/DGHO vom 24.04.2009 zum Entwurf der sog. AMG-Novelle 2009).

Ebenso begrüßen wir die Regelung in **§ 40 Abs. 1b AMG (neu)**. In diese Möglichkeit zur Durchführung von klinischen Prüfungen ohne Versicherung nach § 40 Abs. 1 Satz

3 Nr. 8 AMG sind jedoch auch nach § 21a AMG genehmigte Arzneimittel mit einzubeziehen. Der Vorschrift sollte daher die nachfolgend unterstrichene Ergänzung hinzugefügt werden:

„(1b) Einer Versicherung nach Absatz 1 Satz 3 Nummer 8 bedarf es nicht bei klinischen Prüfungen mit zugelassenen oder gemäß § 21a Absatz 5 AMG genehmigten Arzneimitteln, wenn die Anwendung ...“

Im Übrigen möchten wir nochmals auf unsere Anregungen zum Themenkreis der nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen aus der Stellungnahme vom 24.04.2009 zum Entwurf der AMG-Novelle 2009 (dort S. 12 – 17) hinweisen.

## **6. Zu Art. 1 Nr. 51 – § 63i AMG (neu)**

Die bislang in § 63c AMG enthaltenen Dokumentations- und Meldepflichten für Blut- und Gewebezubereitungen werden in § 63i AMG (neu) übernommen.

Dabei soll die bisherige Differenzierung zwischen von § 63b AMG erfassten Blut- und Gewebezubereitungen, die Arzneimittel i. S. d. RL 2001/83/EG sind und von § 63c AMG erfassten Blut- und Gewebezubereitungen i. S. d. RL 2002/98/EG und des § 21a AMG (vgl. die Ausführungen zu §§ 63b und 63c AMG in BT Drs. 16/5443, S. 58) – gerichtet gespendete, hämatopoetische Stammzellzubereitungen werden von der RL 2004/23/EG, nicht aber von der RL 2001/83/EG erfasst – offenbar aufgegeben werden.

Auffällig ist in diesem Kontext, dass die bislang in § 63c Abs. 1, Abs. 2 Satz 1 und Abs. 3 Satz 1 AMG enthaltenen einschränkenden Tatbestandsmerkmale, wonach nur solche Verdachtsfälle schwerwiegender Zwischenfälle bzw. schwerwiegender unerwünschter Reaktionen dokumentations- und meldepflichtig sind, die die Qualität und Sicherheit von Blut- oder Gewebezubereitungen beeinflussen oder auf sie zurückgeführt werden können, entfallen sollen. Diese Tatbestandsmerkmale ergeben sich indes aus Art. 11 Abs. 1 RL 2004/23/EG und sollten für die von dieser Richtlinie erfassten Präparate beibehalten bleiben und die Dokumentations- und Meldepflichten des Genehmigungsinhabers sollten nicht solche Verdachtsfälle umfassen, die auf einem ärztlichen Behandlungsfehler beruhen.

Mit freundlichen Grüßen

Gez. Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger  
Geschäftsführender Vorsitzender