

Rechtliche Rahmenbedingungen für die Herstellung und das Inverkehrbringen von hämatopoetischen Stammzellpräparaten

Dr. med. Markus Wiesneth¹

Dr. jur. Arnd Pannenbecker²

¹ Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Institut für Transfusionsmedizin der Universität Ulm

² Kleiner Rechtsanwälte, Stuttgart

Zusammenfassung

Die Transplantation hämatopoetischer Vorläuferzellen, sog. Blutstammzellen, ermöglicht im menschlichen Organismus eine komplette und dauerhafte Rekonstitution der Hämatopoese (Blutbildung) und der Lymphopoese (Immunsystem). Blutstammzellen können aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut gewonnen werden. Obwohl die aus Blut bzw. Knochenmark gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen medizinisch alternativ verwendet werden können, unterliegen deren Gewinnung und Herstellung infolge der unterschiedlichen Definitionen im Arzneimittelgesetz als Blut- bzw. Gewebezubereitung unterschiedlichen rechtlichen Vorgaben. Die verschiedenen Gesetze, Vorgaben, Verordnungen und Richtlinien für die Herstellung von hämatopoetischen Stammzellpräparaten werden im Einzelnen dargestellt.

Summary

Transplantation of haematopoietic progenitor cells i. e. blood stem cells can induce a complete and permanent reconstitution of the haematopoietic and immune system in humans. Blood stem cells can be collected and prepared from bone marrow, peripheral blood or cord blood. While haematopoietic stem cells collected from blood or bone marrow are used equivalently for transplantation, different legal requirements apply. According the German Medicine Act peripheral blood stem cells are defined as blood components, whereas haematopoietic progenitors prepared from bone marrow are classified as tissue preparation. Legal requirements, regulations and guidelines for manufacturing of haematopoietic stem cell products are described in detail.

Einleitung

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen hat in den letzten Jahrzehnten eine rasante Entwicklung genommen und ist inzwischen ein Standardverfahren zur Behandlung verschiedener maligner und nicht-maligner Erkrankungen. Hämatopoetische Stammzellen können aus Knochenmark (KMSZ), peripherem Blut (PBSZ) oder Nabelschnurblut (NBSZ) gewonnen werden und eine komplette und dauerhafte Rekonstitution der Hämatopoese und des Immunsystems gewährleisten (**Abbildung 1**). Mit der Möglichkeit, Blutstammzellen durch Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) oder CXCR4-Rezeptor-Antagonisten (z. B. AMD3100) aus dem Knochenmark zu „mobilisieren“, wird seit Mitte der 1990er Jahre die autologe Transplantation fast ausschließlich mit peripheren Blutstammzellen durchgeführt. Für die autologe Transplantation von Nabelschnurblut gibt es nach den Stellungnahmen verschiedener Fachgesellschaften derzeit keine Indikation (**Abbildung 2**).

Bei der allogenen Transplantation weisen trotz der raschen Zunahme der Transplantationen mit PBSZ die Transplantationen mit KMSZ weiterhin eine relativ konstante Anzahl insbesondere bei der Behandlung nicht-

maligner Erkrankungen auf. Die allogene Transplantation mit NBSZ ist seit einigen Jahren dabei, sich als Alternative zu etablieren, wenn innerhalb der Familie oder in den nationalen und internationalen Spenderdateien kein passender Stammzellspender gefunden werden kann (**Abbildung 3**).

Rechtliche Einordnung der Stammzellquellen

Die aus Knochenmark gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen sind nach § 4 Abs. 30 Arzneimittelgesetz (AMG) **(1)** Gewebezubereitungen, für die zudem das durch das Gewebegesetz (GewebeG) **(2)** geänderte Transplantationsgesetz (TPG) **(3)** und die TPG-Gewebeverordnung (TPG-GewV) **(4)** maßgeblich sind.

Die aus peripherem Blut oder Nabelschnurblut (synonym: Placentarestblut) gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen sind nach § 4 Abs. 2 AMG Blutzubereitungen bzw. Blutstammzellzubereitungen (vgl. § 21a Abs. 1 Satz 3 AMG) und unterliegen dem ebenfalls durch das Gewebegesetz geänderten Transfusionsgesetz (TFG) **(5)**. Für die Gewinnung, Herstellung bzw. Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Prüfung, Lagerung sowie das Inverkehrbringen von hämatopoetischen Stammzellzuberei-

Stammzellendifferenzierung der Hämatopoese und Lymphopoese

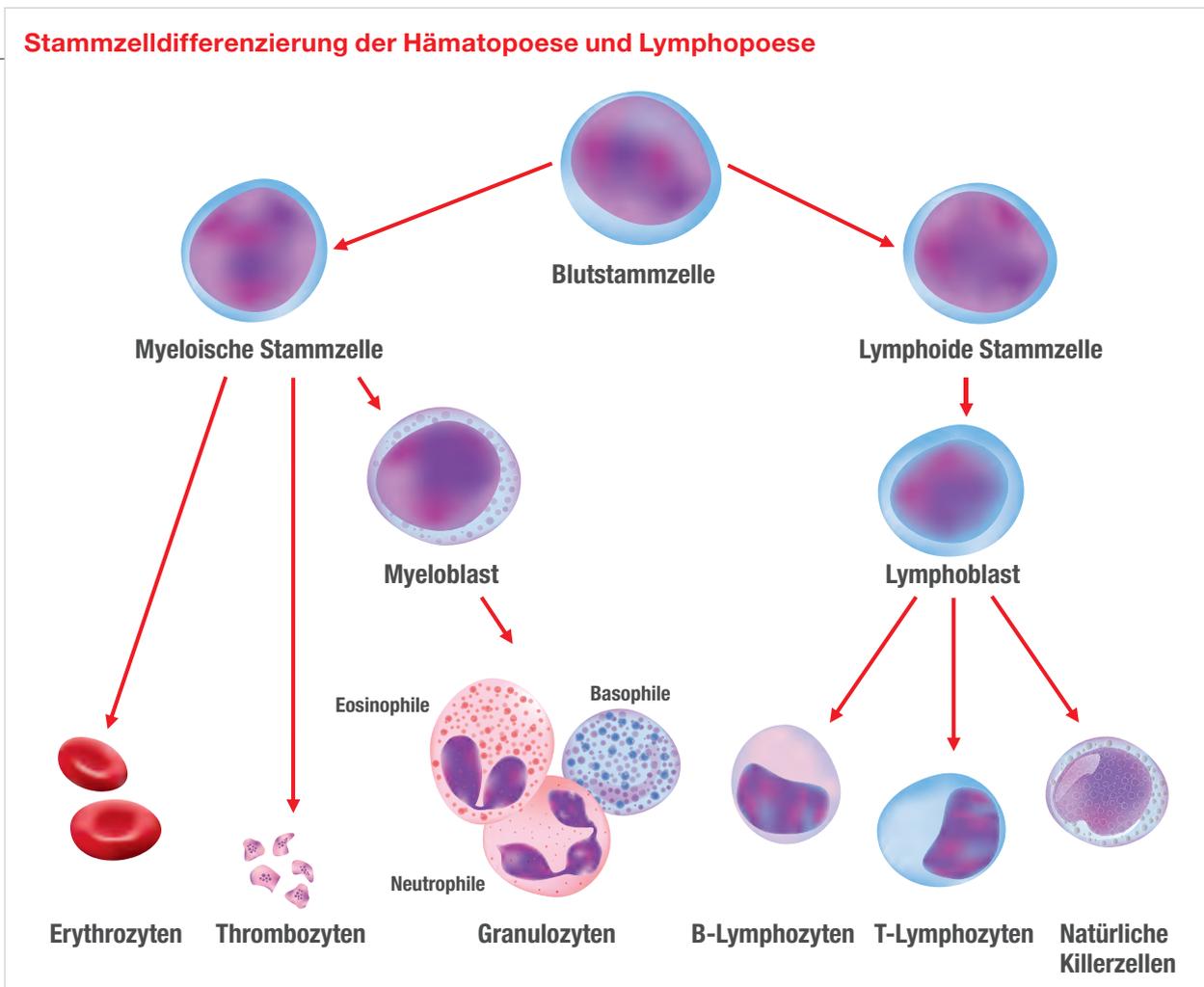


Abbildung 1

© nach einer Grafik von Terese Winslow 2007

tungen sind somit je nach Stammzellquelle zum Teil sehr unterschiedliche gesetzliche Vorgaben zu beachten, die sich auch in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) (6) niederschlagen (siehe Tabelle 1).

Knochenmarkstammzellen (KMSZ)

Gewinnung und Herstellung

Hämatopoetische Stammzellen aus Knochenmark werden in der Regel

ohne spezifische Vorbehandlung bzw. Mobilisation des Spenders unter Vollnarkose und OP-Saal-Bedingungen durch multiple Punktionen des hinteren Beckenkamms gewonnen (Abbildung 4). Für die Gewinnung und die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen benötigt die Entnahmeeinrichtung entweder eine Erlaubnis der zuständigen Landesbehörde nach § 20b Abs. 1 AMG oder die Entnahme erfolgt nach § 20b Abs. 2 AMG auf der Grundlage einer Erlaubnis eines mit der Entnahmeeinrichtung vertraglich

zusammenarbeitenden, über eine Erlaubnis nach § 20c AMG verfügenden „Be- oder Verarbeiters“. Erfolgt die Entnahme im Auftrag eines Inhabers der Erlaubnis nach § 20c AMG, so benötigt die Entnahmeeinrichtung für die Entnahme keine eigene Erlaubnis. In diesem Fall ist nach § 9 Abs. 1 AMWHV ein schriftlicher Vertrag zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer erforderlich, der die Verantwortlichkeiten vor allem im Hinblick auf die in § 20b Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 bis Nr. 4 AMG enthaltenen Anforderungen klar festlegt und die

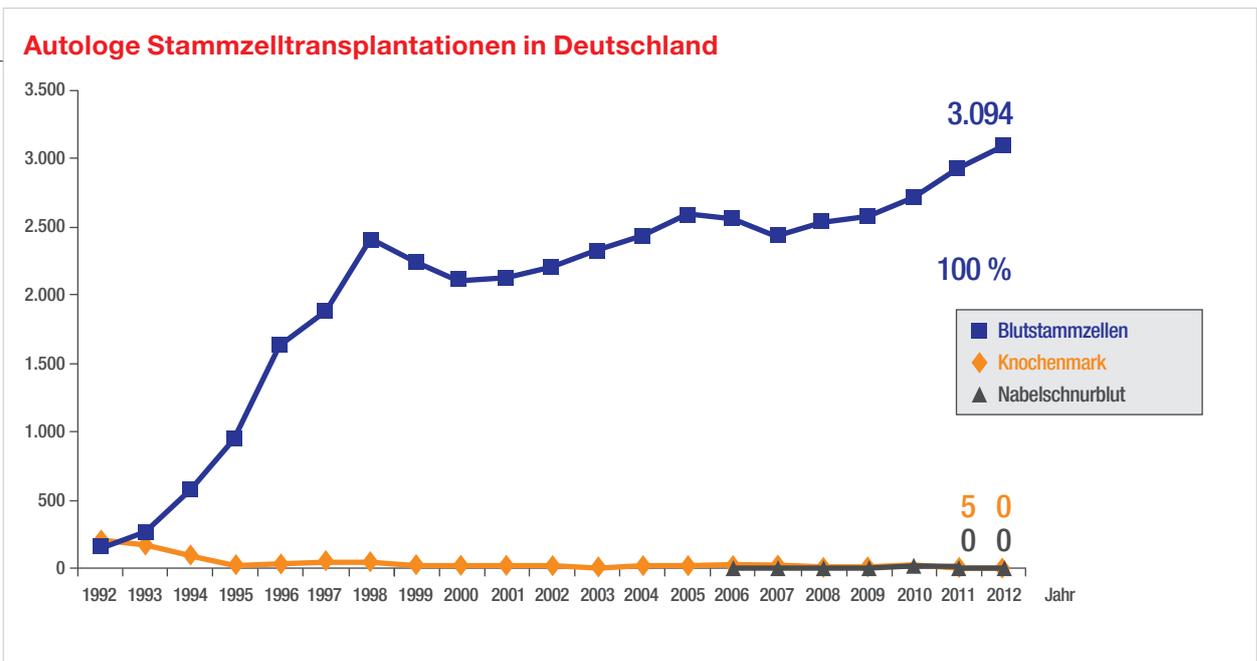


Abbildung 2

Quelle: DAG-KBT und DRST (www.drst.de)

Einhaltung der „Guten fachlichen Praxis“ regelt. § 32 Abs. 2 Satz 1 AMWHV fordert außerdem, dass der Vertrag Einzelheiten beinhaltet über die Spenderauswahlkriterien und die Entnahme und, soweit andere Labore eingesetzt werden, über die Laboruntersuchungen und Prüfungen sowie über die Dokumentation, die nach §§ 10 und 32 Abs. 3 AMWHV und § 3 Abs. 2 TPG-GewV erforderlich ist. Zudem muss der Vertrag nach § 32 Abs. 2 Satz 2 AMWHV Regelungen zu dem Verfahren zur unverzüglichen Meldung über Verdachtsfälle schwerwiegender unerwünschter Reaktionen und schwerwiegender Zwischenfälle im Zusammenhang mit der Entnahme enthalten.

Das für die Knochenmarkentnahme zuständige Personal muss gemäß

§ 34 Abs. 1 Satz 2 und 3 AMWHV erfolgreich geschult werden, wobei die jeweils be- oder verarbeitende Einrichtung zu beteiligen ist. Für die Entnahmeeinrichtung nach § 20b Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 AMG ist eine „angemessen ausgebildete Person“ zu benennen (*siehe Tabelle 2*). Die nach § 20b Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 AMG erforderliche „ausgebildete Person“ kann mit der gemäß § 8d Abs. 1 Satz 1 TPG zu bestellenden „ärztlichen Person“ personenidentisch sein.

Ausnahme von der Erlaubnispflicht

Die nach §§ 20b und 20c AMG erlaubnispflichtigen Tätigkeiten dürfen gemäß § 20d Satz 1 AMG nur dann durch einen Arzt erlaubnisfrei durchgeführt werden, wenn er die in diesen Vorschriften genannten Tätigkeiten

mit Ausnahme des Inverkehrbringens ausübt, um die „Gewebezubereitung persönlich bei seinem Patienten anzuwenden“. Durch § 20d Satz 1 AMG sollte klargestellt werden, dass die Gewinnung von Gewebe durch einen Arzt nur dann erlaubnispflichtig ist, wenn es zur Abgabe an andere bestimmt ist. Verbleibt das Gewebe bei dem, der es gewinnt, so ist eine Erlaubnis nicht nötig, auch dann nicht, wenn der Arzt es bei seinem Patienten erst nach Be- oder Verarbeitung anwendet. Der Arzt darf sich zwar bei der Be- oder Verarbeitung und Prüfung von seinem Personal helfen lassen, die Anwendung muss aber durch ihn persönlich erfolgen (Bundestag Drucksache 16/12256, S. 47). Der Arzt kann also nur von § 20d Satz 1 AMG Gebrauch machen, wenn er gegenüber Hilfspersonal weisungsbefugt und in der Lage

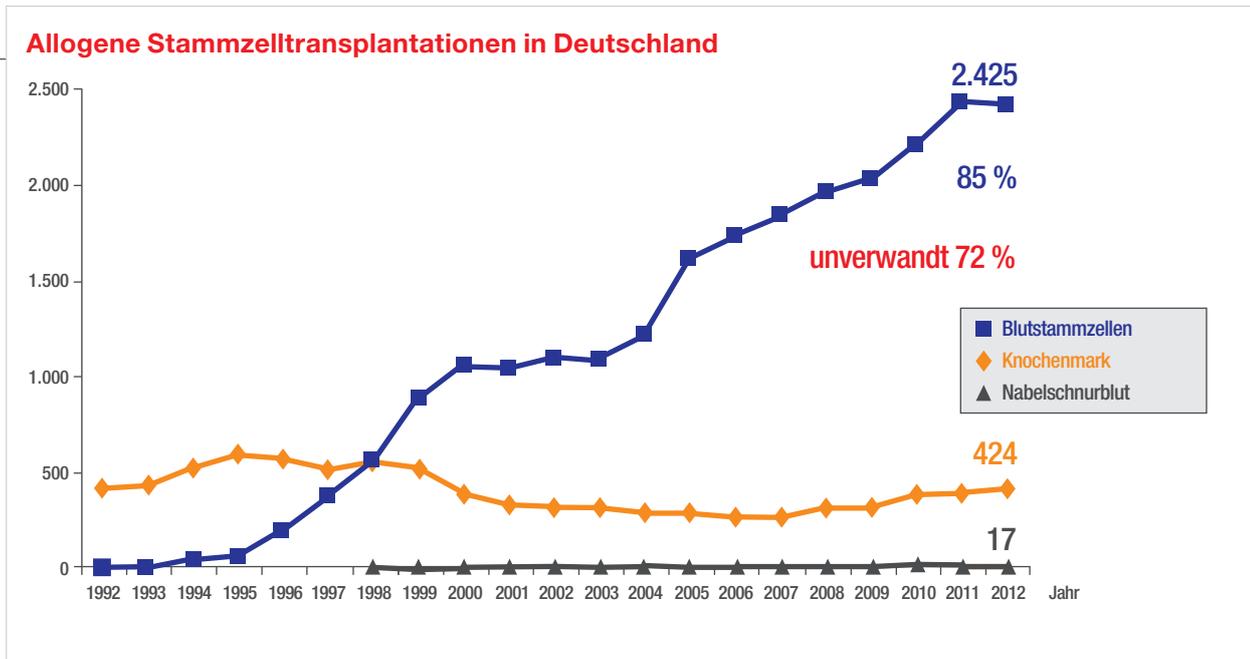


Abbildung 3

Quelle: DAG-KBT und DRST (www.drst.de)

ist, die Qualität und Unbedenklichkeit der Knochenmarkzubereitung selbst zu beurteilen (7, 8). Der Anwendungsbereich der Ausnahmevorschrift des § 20d Satz 1 AMG ist daher außerordentlich eng und nur dann eröffnet, wenn der Arzt die für die Spende erforderliche serologische Testung selbst durchführt oder sie unter seiner Weisung und seiner Verantwortung erfolgt (7). Die für die Gewebespende gemäß § 4 TPG-GewV vorgeschriebenen serologischen Tests können daher in diesem Fall nicht auf der Grundlage eines Verantwortungsabgrenzungsvertrags durch ein beauftragtes Labor durchgeführt werden (vgl. Bundestag Drucksache 17/9341, S. 80 und 102, jeweils Nr. 10).

Eine gemäß § 20d AMG erlaubnisfreie Tätigkeit ist vor deren Aufnahme

nach § 67 Abs. 1 Satz 2 AMG der zuständigen Behörde anzuzeigen, da auch die erlaubnisfreie Tätigkeit der Überwachung nach § 64 AMG unterliegt. Ist die Tätigkeit erlaubnispflichtig, so unterliegt sie infolge des § 67 Abs. 4 AMG keiner gesonderten Anzeigepflicht, da die Behörde infolge der Erlaubniserteilung bereits Kenntnis von dem Vorgang hat.

Auch bei einer erlaubnisfreien Gewinnung und Herstellung sind die fachlichen Anforderungen einzuhalten, die die Bundesärztekammer gemäß § 16b TPG für die Eignung und Untersuchung der Spender sowie für die Entnahme in Richtlinien festgelegt hat (9). Zudem gelten für die Entnahme und Untersuchung von Knochenmark als Gewebe die Abschnitte 3 und 3a des TPG.

Prüfprotokoll

Die zur Feststellung der Spender-eignung und für die Gewinnung erforderliche Laboruntersuchung (sog. Spendertestung) ist nach vorher erstellten Standardarbeitsanweisungen (**Prüfanweisung**, vgl. § 33 Abs. 4 AMWHV) durchzuführen. Die Laboruntersuchungen sind nach § 33 Abs. 4 AMWHV in einem **Prüfprotokoll** vollständig zu protokollieren. Die für die Laborergebnisse verantwortliche Person hat im Prüfprotokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Laboruntersuchungen und die Prüfung entsprechend der Prüfanweisung durchgeführt worden sind und die Prüfergebnisse richtig sind (§ 33 Abs. 4 AMWHV). Gemäß § 4 TPG-GewV (vgl. Anlage 3 Nr. 1) sind für die Spender mindestens folgende biologische Tests vorgeschrieben:

Anti-HIV 1/2, HBs-Ag, Anti-HBc, Anti-HCV und Syphilis sowie Anti-HTLV I bei Spendern, die in Gebieten mit hoher Inzidenz leben oder daher stammen oder deren Sexualpartner oder Eltern aus solchen Gebieten stammen. Für Gewebe und somit auch für Knochenmark fordert der Gesetzgeber im Gegensatz zu Blutprodukten bisher keine NAT-Testung, die jedoch für KMSZ von medizinischer Seite zwingend geboten und deshalb im neuen Richtlinienentwurf der Bundesärztekammer vorgesehen ist.

Die Untersuchungslabore (Gewebespenderlabore i. S. d. § 2 Nr. 13 AMWHV) müssen gemäß § 8e TPG i. V. m. § 20b AMG eine Erlaubnis nach den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes besitzen. Dabei muss das Gewebespenderlabor entweder über eine eigene Erlaubnis nach § 20b Abs. 1 AMG verfügen oder aber gemäß § 20b Abs. 2 AMG auf der Grundlage eines Vertrags für einen über eine Erlaubnis nach § 20c AMG verfügenden Kooperationspartner tätig werden. Die für die Laborunter-

suchungen angewandten Verfahren sind gemäß § 33 Abs. 1 AMWHV nach dem Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren.

Entnahmebericht

Die für die Entnahme verantwortliche Person hat im **Entnahmebericht** gemäß § 34 Abs. 7 Satz 5 AMWHV mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Entnahme entsprechend der Entnahmeanweisung durchgeführt worden ist und das Knochenmark für die Aufbereitung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung oder Aufbewahrung freigegeben ist. Der Entnahmebericht muss mindestens die in § 34 Abs. 7 Satz 2 AMWHV gemachten Angaben enthalten, die der Einrichtung zu übermitteln sind, die das entnommene Produkt weiter verarbeitet. Die Regelung zum Entnahmebericht in § 5 Abs. 2 TPG-GewV ist somit hinfällig.

Die Entnahme von Knochenmark bei minderjährigen Personen ist unter Einhaltung der Vorgaben des § 8a TPG zulässig. Bei der Aufklärung und Einwilligung sind die durch das Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten (Patientenrechtegesetz) **(10)**, in das Gesetz als §§ 630d und 630e Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) aufgenommen, zu beachten.

Rechtliche Vorgaben für die Herstellung von hämatopoetischen Stammzellpräparaten aus Knochenmark und peripherem Blut / Nabelschnurblut (Blutstammzellen)

	Knochenmark („Gewebezubereitung“)	Blutstammzellen („Blutzubereitung“)
Erlaubnis zur Gewinnung (Landesbehörde)	§ 20b AMG	§ 13 AMG
Erlaubnis zur Verarbeitung (Landesbehörde)	§ 20c AMG	§ 13 AMG
Genehmigung zum Inverkehrbringen (Paul-Ehrlich-Institut)	§ 21a AMG	§ 21a AMG
Zulassung zum Inverkehrbringen (Paul-Ehrlich-Institut)	Einzelfallentscheidung (z. B. Neuartige Therapie)	§ 21 AMG (Herstellung auf Vorrat)
Gesetze	TPG	TFG
AMWHV	Abschnitt 5a (§§ 32-41)	Abschnitt 3 (§§ 12-20) und § 31
Leitfaden	GFP	GMP
Räume	Klasse A in D (§ 36 AMWHV)	Klasse A in B (EU-GMP)

Tabelle 1

AMWHV: Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
 AMG: Arzneimittelgesetz
 TFG: Transfusionsgesetz
 TPG: Transplantationsgesetz
 GFP: Gute fachliche Praxis
 GMP: Gute Herstellungspraxis

Gute fachliche Praxis (GFP) und Qualitätsmanagement (QM)

Nach § 3 Abs. 3 AMWHV sind die Tätigkeiten der Entnahme- und Gewebespendereinrichtungen sowie der Gewebespendereinrichtungen nach den Standards der „Guten fachlichen Praxis“ (GFP) auszuüben. Gemäß § 3 Abs. 1 AMWHV muss ein funktionierendes **QM-System** entsprechend Art und Umfang der durchgeführten Tätigkeiten betrieben werden, das den Standards der GFP entspricht. Im Abschnitt 5a (§§ 32 - 41) AMWHV „Sondervorschriften für Entnahme- und Gewebespendereinrichtungen sowie für Gewebespendereinrichtungen“ sind die Vorgaben der GFP näher beschrieben.

Gemäß § 32 Abs. 1 AMWHV muss das QM-System unter Verantwortung der nach § 20c AMG verantwortlichen Personen regelmäßig im Hinblick auf kontinuierliche und systematische Verbesserungen überprüft und erforderlichenfalls angepasst werden. Insbesondere ist sicherzustellen, dass

- alle Arbeitsabläufe und alle Arbeitsverfahren, die die Qualität und Sicherheit der Knochenmarkzubereitung berühren, in geeigneten Standardarbeitsanweisungen festgelegt, unter kontrollierten Bedingungen durchge-

führt und dokumentiert werden,

- die verwendete Ausrüstung, die Arbeitsumgebung sowie die Arbeits- und Lagerbedingungen geeignet sind und regelmäßig kontrolliert werden,
- ausreichende Verfahren zur Rückverfolgbarkeit sowie zur unverzüglichen Meldung schwerwiegender Zwischenfälle, schwerwiegender unerwünschter Reaktionen und zu deren Verdachtsfällen zur Verfügung stehen.

Um die Beachtung der Vorschriften der AMWHV sicherzustellen, müssen nach § 11 Abs. 1 und § 32 Abs. 4 AMWHV mindestens alle zwei Jahre von dafür geschulten und kompetenten Personen Selbstinspektionen nach einem im Voraus festgelegten Programm durchgeführt und Aufzeichnungen darüber geführt und aufbewahrt werden. Die Qualifizierung von Lieferanten für Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien, die zur Herstellung eingesetzt werden, ist für Entnahme- und Gewebespendereinrichtungen nicht vorgeschrieben (§ 32 Abs. 4 AMWHV).

Bearbeitung und Prüfung

Eine Einrichtung, die Knochenmarkzubereitungen be- oder verarbeiten, konservieren, prüfen, lagern oder in den Verkehr bringen will, die



Abbildung 4

Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark.
Punktion des Beckenkamms und Aspiration des Knochenmarks im Op-Saal.

nicht mit industriellen Verfahren be- oder verarbeitet werden und deren wesentliche Be- oder Verarbeitungsverfahren in der Europäischen Union hinreichend bekannt sind, bedarf hierzu einer Erlaubnis der zuständigen Landesbehörde nach § 20c Abs. 1 AMG. Für die Ausübung der von § 20c AMG erfassten Tätigkeiten ist eine „verantwortliche Person“ nach § 20c Abs. 2 Satz 1 Nr. 1 AMG zu benennen, die über die erforderliche Sachkenntnis nach § 20c Abs. 3 AMG verfügt und für die Einhaltung der geltenden Rechtsvorschriften verantwortlich ist. Die weiteren Voraussetzungen für die Erlaubnis wie z. B. qualifiziertes Personal, geeignete

Verantwortliche Personen bei der Herstellung von hämatopoetischen Stammzellpräparaten aus Knochenmark und peripherem Blut / Nabelschnurblut (Blutstammzellen)

	Knochenmark („Gewebezubereitung“)	Blutstammzellen („Blutzubereitung“)
Leitung	Ärztliche Person § 8d TPG	Ärztliche Person § 4 TFG
Entnahme	Ausgebildete Person § 20b AMG, § 34 AMWHV	Leitung der Herstellung §§ 2, 12, 13 AMWHV
Verarbeitung	Verantwortliche Person § 20c AMG, § 36 AMWHV	Leitung der Herstellung §§ 2, 12, 13 AMWHV
Prüfung	Verantwortliche Person § 20c AMG, § 37 AMWHV	Leitung der Qualitätskontrolle §§ 2, 12, 14 AMWHV
Freigabe	Verantwortliche Person § 20c AMG, § 38 AMWHV	Sachkundige Person nach § 14 AMG, § 16 AMWHV
Qualitätssicherung	Verantwortliche Person § 20c AMG, § 32 AMWHV	Sachkundige Person / Beauftragte Person § 31 AMWHV
Dokumentation	Verantwortliche Person § 20c AMG, § 41 AMWHV	Sachkundige Person nach § 14 AMG, § 20 AMWHV
Stufenplan	Stufenplanbeauftragter § 63a AMG *, § 40 AMWHV	Stufenplanbeauftragter § 63a AMG, § 19 AMWHV
Information	Informationsbeauftragter § 74a AMG *	Informationsbeauftragter § 74a AMG

Tabelle 2

* Erfordernis aufgrund der Genehmigungspflicht und der gewerblichen Herstellung als Fertigarzneimittel
 AMWHV: Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung TPG: Transplantationsgesetz
 AMG: Arzneimittelgesetz TFG: Transfusionsgesetz

Räume und Einrichtungen sind in § 20c Abs. 2 AMG aufgeführt.

Gemäß § 36 Abs. 1 AMWHV sind für die Be- oder Verarbeitung Arbeitsplatzbeschreibungen für das gesamte Personal vorzuhalten, das darüber hinaus unter Verantwortung der verantwortlichen Person nach § 20c AMG über den rechtlichen und ethischen Zusammenhang seiner Tätigkeit unterrichtet werden muss.

§ 36 Abs. 2 AMWHV fordert, dass die Betriebsräume und Ausrüstungen nach § 5 AMWHV sowie die Hygienemaßnahmen nach § 6 AMWHV geeignet sein und das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung minimieren müssen. Sofern keine Inaktivierungs- oder Sterilisationsverfahren möglich sind, ist während der Be- oder Verarbeitung ein Luftreinheitsgrad für Keimzahl und Partikelzahl entspre-

chend der Klasse A der Definition des EU-GMP-Leitfadens Anhang 1 (11) erforderlich (§ 36 Abs. 2 Nr. 2 AMWHV). Nach § 36 Abs. 9 AMWHV ist die Be- oder Verarbeitung in einem **Be- oder Verarbeitungsprotokoll** vollständig zu protokollieren. Die hierfür verantwortliche Person hat mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Be- oder Verarbeitung entsprechend der Anweisungen durchgeführt worden ist.

Freigabe und Inverkehrbringen

Die Freigabe von Knochenmarkzubereitungen zum Inverkehrbringen darf nur von der verantwortlichen Person nach § 20c AMG nach einer von ihr vorher genehmigten Standardarbeitsanweisung (**Prüfanweisung**, vgl. § 37 Abs. 1 i. V. m. § 33 Abs. 3 AMWHV) erfolgen, wenn die Überprüfung aller dafür erforderlichen

Unterlagen die Übereinstimmung mit den vorgegebenen Spezifikationen bestätigt hat und bei einer Genehmigungspflicht nach § 21a AMG die Übereinstimmung mit den Genehmigungsunterlagen vorliegt (§ 38 Abs. 1 und 2 AMWHV). Die Prüfung ist gemäß § 37 Abs. 3 AMWHV vollständig zu protokollieren. Die für die Prüfung verantwortliche Person hat im **Prüfprotokoll** mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Prüfung entsprechend der Prüfanweisung durchgeführt worden ist und die Ergebnisse richtig sind. Knochenmarkzubereitungen dürfen gemäß § 39 Abs. 1 AMWHV nur in den Verkehr gebracht werden, wenn vorher die **Freigabe** gemäß § 38 AMWHV erfolgte. Für das Inverkehrbringen i. S. d. § 4 Abs. 17 AMG und somit auch für die Abgabe an andere ist eine Genehmigung nach § 21a AMG der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Paul-

Ehrlich-Institut, ausreichend, auch wenn es sich nicht um eine autologe oder allogene gerichtete Anwendung handelt, sofern das Knochenmark mit den in der EU etablierten Verfahren bearbeitet wird und die Wirkungen und Nebenwirkungen in dem vorgesehenen Anwendungsgebiet aus wissenschaftlichem Erkenntnismaterial ersichtlich sind. Das Inverkehrbringen von Knochenmarkzubereitungen für die klinisch etablierten Transplantationsverfahren zur hämatopoetischen Rekonstitution, unterliegt somit lediglich der Genehmigungspflicht nach § 21a Abs. 1 AMG. Die Zulassungspflicht ist hierfür ausgeschlossen (vgl. § 21 Abs. 2 Nr. 1d AMG). Für Knochenmarkzubereitungen, die außerhalb der Standardindikation, also nicht zur hämatopoetischen Rekonstitution, sondern z. B. zur Myokardregeneration eingesetzt werden, besteht hingegen eine Zulassungspflicht nach § 21 AMG.

Dokumentation und Meldeverpflichtungen

Das Dokumentationssystem muss nach § 32 Abs. 3 AMWHV zusätzlich zu den Anforderungen des § 10 AMWHV mindestens gewährleisten, dass

- die sichere Identifizierung jeder Spende und jedes daraus hervor-

gegangenen Präparates in jeder Verarbeitungsphase möglich ist und alle Schritte nachvollziehbar sind,

- für jede kritische Tätigkeit die entsprechenden Materialien und Ausrüstungen sowie das ausführende Personal identifiziert werden können,
- die Ergebnisse allen Anforderungen in den jeweiligen Spezifikationen entsprochen haben,
- die Aufzeichnungen zuverlässig sind und nur Unterlagen Verwendung finden, die von dafür autorisierten Personen genehmigt wurden.

Das Dokumentensystem muss von der verantwortlichen Person nach § 20c AMG regelmäßig auf Aktualität und Effizienz überprüft werden (vgl. § 32 Abs. 3 Satz 2 AMWHV).

Nach § 40 Abs. 1 AMWHV ist in Entnahmeeinrichtungen die in § 20b Abs. 3 Nr. 1 AMG genannte „ausgebildete Person“ dafür zuständig, dass die für die Weiterverarbeitung betroffenen Einrichtungen über alle bekannt gewordenen schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen im Sinne des § 63i Abs. 7 AMG und entsprechende Verdachtsfälle unverzüglich in Kenntnis gesetzt werden. Während sich § 40 Abs. 1 AMWHV und hieran anknüpfend die Pflicht zur Bewertung in § 40 Abs. 3 Satz 1 AMWHV noch auf schwerwiegende unerwünschte Reaktionen und entsprechende Verdachtsfälle beschränken, die die Qualität und Sicherheit der Gewebezubereitungen beeinflussen oder auf diese zurückgeführt werden können, ist diese Einschränkung im Zuge der AMG-Novelle 2012 in § 63i Abs. 1 und 2 AMG (vgl. zuvor



Abbildung 5
Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut. Stammzellapherese nach G-CSF Mobilisation.

§ 63c Abs. 1 und 2 AMG a. F.) entfallen. Demgemäß geht die Meldepflicht und die dem vorgelagerte Bewertungspflicht über den Wortlaut des § 40 Abs. 1 und 3 AMWHV hinaus.

In Gewebeeinrichtungen, die die Be- oder Verarbeitung und Prüfung durchführen, hat die „verantwortliche Person“ nach § 20c AMG dafür zu sorgen, dass alle diese Meldungen gesammelt und bewertet werden. § 40 Abs. 5 AMWHV bestimmt, dass die verantwortliche Person nach § 20c AMG auch zuständig ist, dass Gewebezubereitungen, zu denen Meldungen über Verdachtsfälle unerwünschter schwerwiegender Zwischenfälle oder schwerwiegender unerwünschter Reaktion vorliegen, identifiziert, ausgesondert und ggf. zurückgerufen werden können. Der Inhaber der Genehmigung zum Inver-

kehrbringen genehmigungspflichtiger Knochenmarkzubereitungen hat gemäß § 40 Abs. 3 Satz 2 AMWHV i. V. m. § 63i Abs. 2 AMG dem Paul Ehrlich-Institut jeden Verdacht eines unerwünschten schwerwiegenden Zwischenfalls (vgl. § 63i Abs. 6 AMG) und jeden Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion (vgl. § 63i Abs. 7 AMG) unverzüglich, jedoch spätestens innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden zu melden. Für die Erfüllung dieser Meldepflicht ist aufgrund des § 63a Abs. 1 Satz 3 AMG der Stufenplanbeauftragte verantwortlich, der mit der verantwortlichen Person nach § 20c AMG gemäß § 63a Abs. 2 AMG personenidentisch sein kann. Knochenmarkzubereitungen sind Fertigarzneimittel i. S. d. § 4 Abs. 1 AMG, da sie außerhalb von Apotheken gewerblich hergestellt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat demgemäß nach § 63a Abs. 1 AMG einen Stufenplanbeauftragten und nach § 74a AMG einen Informationsbeauftragten zu bestellen. Der Stufenplanbeauftragte und der Informationsbeauftragte können personenidentisch sein (vgl. § 74a Abs. 2 AMG).

Der pharmazeutische Unternehmer hat als Inhaber der Genehmigung zum Inverkehrbringen nach § 21a Abs. 1 AMG (vgl. § 4 Abs. 18 AMG) zudem den Stufenplanbeauftragten damit zu beauftragen, ein **Pharmakovigilanz-System** einzurichten und zu führen (§ 63a Abs. 1 Satz 1 AMG). Die allgemeinen Pharmakovigilanz-Pflichten nach § 63b AMG sowie die Verpflichtungen nach §§ 63c und 63d AMG gelten hingegen ausschließlich für den Inhaber einer Zulassung nach § 21 AMG, nicht aber für den Inhaber einer Genehmigung nach § 21a Abs. 1 AMG.

Bericht zum Umfang der Tätigkeiten

Gemäß § 8d Abs. 3 Satz 2 TPG übermittelt jede Gewebeeinrichtung der zuständigen Bundesoberbehörde jährlich einen Bericht mit den Angaben zu Art und Menge der entnommenen, aufbereiteten, be- oder verarbeiteten, aufbewahrten, abge-

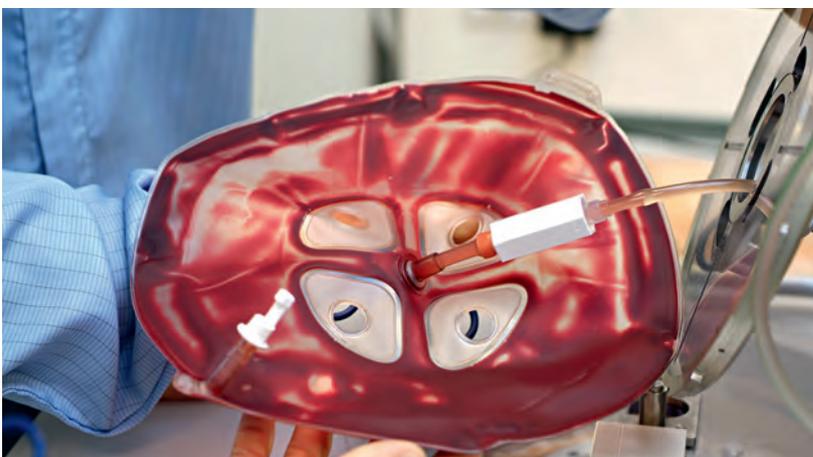


Abbildung 6
Knochenmarkpräparation

gebenen oder anderweitig verwendeten, eingeführten und ausgeführten Gewebe. Der Bericht ist nach Ablauf des Kalenderjahres spätestens bis zum 1. März des folgenden Jahres zu übermitteln. Diese Meldung nach § 8d TPG erfolgt derzeit für Knochenmarkzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution gemeinsam mit der Meldung für Blutzubereitungen nach § 21 TFG an das Paul-Ehrlich-Institut in elektronischer Form.

Zusätzlich haben die Gewebeeinrichtungen der zuständigen Landesbehörde mindestens alle zwei Jahre oder auf Anforderung eine Liste der belieferten Einrichtungen der medizinischen Versorgung zu übersenden. Diese Meldepflicht besteht nur für Knochenmarkzubereitungen als Gewebe, jedoch nicht für Stammzellzubereitungen aus peripherem Blut oder Nabelschnurblut (**Abbildung 6**).

Aufbewahrungspflichten

Gemäß § 41 Abs. 1 AMWHV i. V. m. § 15 TPG sind die Aufzeichnungen über die Aufklärung, Spendereignung, Gewinnung, Laboruntersuchung, Be- oder Verarbeitung, Prüfung, Freigabe, Lagerung, das Inverkehrbringen sowie die Übertragung (Anwendung) mindestens 30 Jahre aufzubewahren und unverzüglich

verfügbar zu halten, um eine lückenlose Rückverfolgung zu ermöglichen. Die Aufbewahrung muss nach § 41 Abs. 2 AMWHV in einem geeigneten Bereich der von der Genehmigung nach § 20b oder § 20c AMG erfassten und zutrittskontrollierten Räume erfolgen.

Periphere Blutstammzellen (PBSZ)

Mobilisationsbehandlung

Im Unterschied zur Spende von Knochenmark ist für die Spende von Blutstammzellen eine medikamentöse Vorbehandlung zur Mobilisation von Stammzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut erforderlich, um ausreichend hämatopoetische Stammzellen für eine Transplantation gewinnen zu können. Nach § 9 Abs. 1 TFG hat diese Vorbehandlung der spendenden Person nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft zu erfolgen, wobei § 8 Abs. 2 bis 4 TFG entsprechend gilt. Neben der Aufklärung und der schriftlichen Einwilligung sind wesentliche Punkte, dass die Vorbehandlung

- unter Leitung einer sachkundigen ärztlichen Person,
- unter ärztlicher Überwachung,
- nach einem festgelegten Behandlungsplan,
- nach Anzeige bei der zuständigen

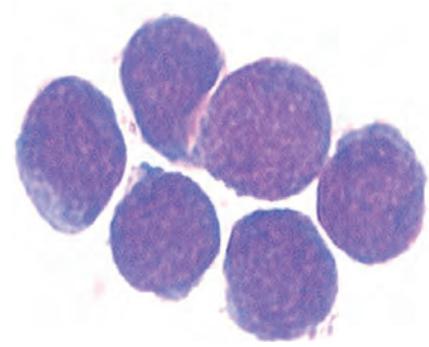


Abbildung 7

CD34-positive Blutstammzellen

Behörde und

- mit zustimmendem Votum der zuständigen Ethik-Kommission zu erfolgen hat.

Einwilligungsfähigkeit

Bei der Aufklärung und Einwilligung ist wiederum das Patientenrechtegesetz (§§ 630d und 630e BGB) zu beachten, wobei die Einwilligungsfähigkeit der spendenden Person eine zwingende Voraussetzung darstellt, da aus § 6 Abs. 1 TFG wie aus § 8 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 TFG ersichtlich ist, dass für die Vorbehandlung und Spende die Einwilligung des Spenders maßgeblich ist. In der Tabelle 2.1.4.2 der Hämotherapie-Richtlinien (**16**) ist zwar ein Alter des Spenders von 18 Jahren zugrunde gelegt, es erscheint aber fraglich, ob die Festlegung dieser Altersgrenze sich aus medizinischen Gründen ergibt, somit zum Stand der medizinischen Wis-

senschaft und Technik gezählt und damit beachtet werden muss, oder aber zum rechtlich nicht maßgeblichen „überschießenden“ Richtlinieninhalt gehört (vgl. hierzu Rechtsrahmen für Blutstammzellen, S. 79) **(8)**. Rechtlich kann ab einem Alter von 14 Jahren bei entsprechender geistiger Reife nach individueller Beurteilung eine Einwilligungsfähigkeit gegeben sein, wobei für Minderjährige zusätzlich die Einwilligung der Sorgeberechtigten erforderlich ist. Für die Spende von peripheren Blutstammzellen mit Mobilisationsbehandlung besteht bislang keine Ausnahmeregelung wie für die Knochenmarkspende nach § 8a TPG. Die Spende peripherer Blutstammzellen von nicht-einwilligungsfähigen Personen ist daher unzulässig. Es bleibt abzuwarten, ob der Gesetzgeber nach den sehr umfangreichen Erfahrungen mit der Blutstammzellspende auch künftig die Mobilisationsbehandlung als „Spenderimmunisierung“ betrachtet und die Vorgaben des § 8 Abs. 2 bis 4 TFG hierfür weiterhin gelten oder für Familienspender analog § 8a TPG Ausnahmeregelungen möglich sein werden. Ungeachtet dessen ist die Mobilisationsbehandlung zur autologen Entnahme von peripheren Blutstammzellen auch bei nichteinwilligungsfähigen Patienten grundsätzlich zulässig, da dies Teil der Behandlung ist.

Arzneimittel zur Mobilisationsbehandlung

Nach § 8 Abs. 2 Satz 3 TFG sollen zur Mobilisationsbehandlung zugelassene Arzneimittel angewendet werden. Verschiedene G-CSF-Präparate haben für die Mobilisation von autologen und allogenen peripheren Blutstammzellen bereits seit längerer Zeit eine Zulassung. Neben den Standardpräparaten Granocyte® (glycosyliertes rHuG-CSF, Lenograstim) und Neupogen® (r-methionin HuG-CSF, Filgrastim) sind inzwischen auch mehrere sogenannte Biosimilar-G-CSF-Präparate wie z. B. Biograstim®, Filgrastim Hexal® oder Ratiograstim® für die Mobilisationsbehandlung von Patienten und gesunden Spendern zugelassen. Dennoch fordern derzeit verschiedene

Ethik-Kommissionen und Fachverbände wie die World Marrow Donor Association (WMDA) den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Biosimilar-Präparaten im Rahmen einer Studie zu belegen, da das Risikoprofil aufgrund der vereinfachten Zulassungsverfahren für Biosimilar-Produkte kritisch und als noch unzureichend belegt betrachtet wird. **(12, 13)**. Der CXCR4-Rezeptor-Antagonist (Mozobil®, Plerixafor) ist bisher nur für Patienten mit Lymphom oder multiplem Myelom und ungenügender Mobilisation unter G-CSF zugelassen.

Erlaubnisfreie Mobilisationsbehandlung

Obwohl die Anforderungen des § 8 Abs. 2 bis 4 TFG nur für die altruistisch motivierte allogene Spende gel-

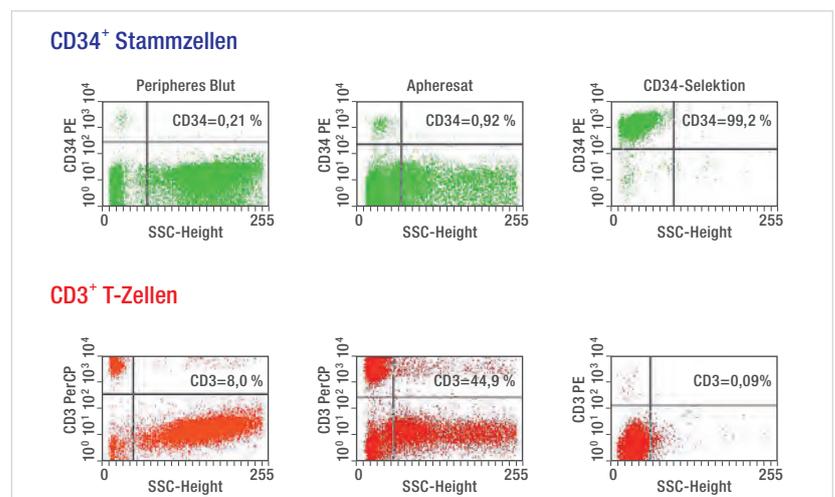


Abbildung 8

Immuntypisierung von Stammzellen vor und nach Selektion

ten, ist auch für die Mobilisationsbehandlung zur Herstellung autologer Blutstammzellpräparate die Sachkenntnis des verantwortlichen Arztes erforderlich, da diese Voraussetzung für die Erteilung der Herstellungserlaubnis ist (vgl. § 14 Abs. 1 Nr. 5b AMG). Für die alleinige Mobilisationsbehandlung im Auftrag des Inhabers der Herstellungserlaubnis bedarf es jedoch keiner eigenen Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG, da es sich hierbei nicht um Herstellen i. S. d. § 4 Abs. 14 AMG handelt. Der Auftraggeber als Erlaubnisinhaber hat sich allerdings zu vergewissern, dass der Auftragnehmer diese Tätigkeit entsprechend den vorgegebenen Anweisungen durchführt (vgl. § 9 Abs. 2 AMWHV). Es wird deshalb empfohlen, dass der Inhaber der Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG bezüglich der Mobilisation zur autologen Stammzellentnahme durch eine Klinik, die keine Erlaubnis nach § 13 AMG besitzt, eine vertragliche, schriftliche Vereinbarung mit der Klinik gemäß § 9 Abs. 1 AMWHV in Bezug auf die Mobilisation zum Zwecke der Gewinnung und Herstellung von Blutstammzellzubereitungen trifft. In diesem Zusammenhang empfiehlt es sich auch, die Lagerdauer der kryokonservierten, autologen Blutstammzellpräparate, die Kosten und die Haftung für die Lagerung sowie das Vorgehen nach Ablauf der vereinbar-

ten Lagerdauer vertraglich zu regeln. Das autologe Stammzellpräparat bleibt auch nach Ablauf der vereinbarten Lagerzeit mangels Übereignung weiterhin Eigentum des Patienten, über das der Hersteller nicht frei verfügen kann.

Mobilisationsprotokoll

Gemäß § 8 Abs. 3 und § 9 Abs. 1 Satz 2 TFG ist von der Mobilisationsbehandlung ein **Protokoll** anzufertigen, das Aufzeichnungen über alle Ereignisse enthalten muss, die im Zusammenhang mit der Vorbehandlung auftreten und die Gesundheit der spendenden Person oder den gewünschten Erfolg beeinträchtigen können. Diese Ereignisse sind von der leitenden ärztlichen Person an die Ethik-Kommission, die zuständige Behörde und den pharmazeutischen Unternehmer des zur Mobilisation verwendeten Arzneimittels unverzüglich zu melden (§ 8 Abs. 4 und § 9 Abs. 1 Satz 2 TFG).

Gewinnung und Herstellung

Für die Gewinnung von peripheren Blutstammzellen und die weitere Herstellung von Blutstammzellzubereitungen ist eine Herstellungserlaubnis gemäß § 13 Abs. 1 AMG durch die zuständige Behörde erforderlich. Nach § 13 Abs. 2b AMG ist die er-

laubnisfreie Herstellung nur zulässig, wenn die Blutstammzellpräparate unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des persönlich anwendenden Arztes hergestellt werden, wobei dieses nach § 67 Abs. 1 AMG der zuständigen Behörde vorher anzuzeigen ist. Auch in diesem Falle sind die Richtlinien für periphere Blutstammzellen der Bundesärztekammer (14) einzuhalten, da sie nach § 12a TFG den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizini-



Abbildung 9
Stickstofftanks zur Kryokonservierung und Lagerung

nischen Wissenschaft und Technik darstellen. Für Spendeinrichtungen sind die Vorschriften des 2. Abschnitts des TFG zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen zu beachten. Die Anforderungen dieses Abschnitts sind gemäß § 14 Abs. 1 Nr. 6a AMG im Hinblick auf die Herstellungserlaubnis versagungsrelevant. Es gel-

ten die Bestimmungen der AMWHV, insbesondere der Abschnitt 3 für Blutprodukte und andere Blutbestandteile sowie die ergänzenden Regelungen des § 31 AMWHV. Abschnitt 5a der AMWHV gilt nicht für PBSZ und NBSZ, da er sich nur auf Gewebe, also KMSZ bezieht.

Herstellungsprotokoll

§ 13 Abs. 1 AMWHV i. V. m. § 31 Abs. 4 Satz 1 und 2 AMWHV regeln die Anforderungen an die Herstellungsanweisung. Die dieser Herstellungsanweisung genügende ordnungsgemäße Herstellung ist gemäß § 13 Abs. 7 AMWHV im **Herstellungsprotokoll** zu dokumentieren und von der Leitung der Herstellung mit Datum und Unterschrift zu bestätigen. Nach § 31 Abs. 4 Satz 3 AMWHV muss das Herstellungsprotokoll eine vollständige Rückverfolgbarkeit zwischen Spender und Spende sowie der aus der Spende hergestellten Blutstammzellzubereitung sicherstellen. Die Aufgaben der Leitung der Herstellung sind in § 12 Abs. 1 Satz 3 AMWHV näher beschrieben. Die sachkundige Person nach § 14 AMG hat auf Nachuntersuchungsproben der Spender in ausreichender Menge zum Zwecke der analytischen Nachtestung zu achten. Nachuntersuchungsproben sind gemäß Kap. 2.4.3 der Hämotherapie-

Richtlinien **(16)** in ausreichender Menge und unter geeigneten Bedingungen über den vorgegebenen Zeitraum vorzuhalten. Gemäß § 31 Abs. 11 Satz 1 AMWHV findet § 18 AMWHV auf Zubereitungen aus Blutzellen und damit auch auf Blutstammzellzubereitungen keine Anwendung, sodass keine Rückstellmuster der Präparate gefordert sind. Ungeachtet dessen empfehlen jedoch die Richtlinien **(14)** Rückstellproben von autologen Blutstammzellpräparaten für ein Jahr und von allogenen Präparaten für fünf Jahre nach Transplantation aufzubewahren.

Gute Herstellungspraxis (GMP) und Qualitätsmanagement (QM)

Gemäß § 3 Abs. 2 Satz 1 AMWHV ist zur Auslegung der Grundsätze der

„Guten Herstellungspraxis“ der EU-GMP-Leitfaden **(11)** heranzuziehen. Dieser beschreibt in seinem Anhang I auch die Klassifizierung der Reinnräume (Klasse A bis D) zur aseptischen Herstellung von Stammzellpräparaten. Nach Kap. 1 sollen regelmäßig periodische oder wiederkehrende **Produkt-Qualitätsüberprüfungen** (Product Quality Reviews, PQR) normalerweise jährlich und spätestens drei Monate nach Ablauf des Bewertungszeitraumes durchgeführt werden. Die zuständige Behörde stellt im Rahmen einer Inspektion die Übereinstimmung eines Herstellers mit GMP fest und erteilt ein entsprechendes Zertifikat (vgl. § 64 Abs. 3f AMG).

Nach § 31 Abs. 1 AMWHV i. V. m. § 3 Abs. 1 AMWHV ist von Spendein-



Abbildung 10
Reinraum Klasse A in B

Protokollierung der Gewinnung, Bearbeitung, Herstellung und Freigabe von hämatopoetischen Stammzellpräparaten aus Knochenmark und peripherem Blut / Nabelschnurblut (Blutstammzellen)

Knochenmark („Gewebezubereitung“)	Blutstammzellen („Blutzubereitung“)
Spender-Prüfprotokoll § 33 AMWHV	Mobilisationsprotokoll §§ 8 und 9 TFG
Entnahmebericht § 34 AMWHV	Herstellungsprotokoll § 13 AMWHV
Bearbeitungsprotokoll § 36 AMWHV	Prüfprotokoll § 14 AMWHV
Prüfprotokoll § 37 AMWHV	Freigabe-Register §§ 16 und 17 AMWHV
Freigabe-Aufzeichnung § 38 AMWHV	

richtungen ein funktionierendes **QM-System** zu betreiben, das den Standards der Richtlinie 2005/62/EG i. V. m. Richtlinie 2002/98/EG (Standards und Spezifikationen für ein Qualitätssystem für Blutspendeeinrichtungen) **(17)** genügt und insbesondere die in § 31 Abs. 1 AMWHV aufgelisteten Anforderungen einhält. Hiernach (vgl. § 31 Abs. 1 Satz 1 Nr. 4 AMWHV) muss das QM-System der Spendeinrichtung durch eine mit der Qualitätssicherung beauftragte Person unterstützt werden, die für die Genehmigung aller qualitätsbezogenen Unterlagen verantwortlich ist und in alle qualitätsbezogenen Fragen einbezogen werden soll, soweit nicht die Leitung der Herstellung oder die Leitung der Qualitätskontrolle zuständig ist. Diese für Blutspendeeinrichtungen spezifische Forderung in Umsetzung der Ziff. 1.2.1 des Anhangs zur Richtlinie 2005/62/EG **(17)** ist vorrangig gegenüber der allgemei-

Tabelle 3

AMWHV: Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
AMG: Arzneimittelgesetz
TFG: Transfusionsgesetz

nen Regelung im neuen Kapitel 2.5 des EU-GMP-Leitfadens **(11)**, wonach in Abhängigkeit von Größe und Organisationsstruktur der Einrichtung die Einführung einer separaten Leitung der Qualitätssicherung („Head of Quality Unit“ bzw. „Head of Quality Assurance“) vorgesehen ist, um den zunehmenden qualitätsbezogenen Aufgaben gerecht zu werden.

Nach § 31 Abs. 1 Satz 2 AMWHV kann die mit der Qualitätssicherung beauftragte Person mit der sachkun-

digen Person nach § 14 AMG identisch sein, soweit sie nicht gleichzeitig die Leitung der Herstellung ausübt.

Bearbeitung und Prüfung

Für die Weiterverarbeitung von Stammzellprodukten wie Selektieren, Depletieren, Kryokonservieren sind diese Verfahren zu validieren und die End-Produkte sowohl in die Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG als auch in die Genehmigung nach § 21a AMG aufzunehmen. Die Prüfparameter und Spezifikationen sind in den Genehmigungsverfahren definiert und in dem neuen Richtlinienentwurf der Bundesärztekammer detailliert dargestellt. Die angewandten Prüfmethoden müssen den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs **(15)** entsprechen (**Tabelle 4**). Gemäß § 14 Abs. 1 AMWHV i. V. m. § 31 Abs. 5 AMWHV ist eine **Prüfanweisung** zu erstellen. § 14 Abs. 4 AMWHV fordert die Protokollierung der Prüfung in

Wesentliche Kapitel für hämatopoetische Stammzellen

7.0/2323	Hämatopoetische Stammzellen vom Menschen Definition, Gewinnung, Kryokonservierung, Prüfung
2.6.27	Mikrobiologische Kontrolle zellulärer Produkte
2.7.23	Zählung der CD34/45 ⁺ -Zellen in hämatopoetischen Produkten
2.7.24	Durchflusssytometrie
2.7.28	Bestimmung der koloniebildenden hämatopoetischen Vorläuferzellen
2.7.29	Zellzählung und Vitalität von kernhaltigen Zellen

Tabelle 4

Europäisches Arzneibuch

einem **Prüfprotokoll**. Die Leitung der Qualitätskontrolle hat mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Prüfung gemäß Prüfanweisung erfolgte und das Produkt die vorgege-



bene Qualität aufweist. Die Leitung der Qualitätskontrolle und die Leitung der Herstellung müssen nach § 12 Abs. 1 Satz 5 AMWHV voneinander unabhängig sein. Die Aufgaben der Leitung der Qualitätskontrolle sind in § 12 Abs. 1 Satz 4 AMWHV beschrieben. Im Gegensatz zu Gewebezubereitungen (siehe § 4 TPG-GewV) sind für Blutzubereitungen gemäß den „Hämotherapie-Richtlinien“ (14) mindestens folgende Tests vorgeschrieben: AB0 und Rhesusformel, Anti-HIV 1/2, HBs-Ag, Anti-HBc, Anti-HCV, Syphilis und NAT-Testung auf HCV- und HIV 1-Genom sowie ggf. Anti-CMV, Anti-HTLV I/II und HBV-Genom.

Freigabe und Inverkehrbringen

Die Freigabe der Blutstammzellzubereitungen zum Inverkehrbringen hat gemäß § 16 AMWHV durch die sachkundige Person nach § 14 AMG nach Überprüfung des Herstellungs- und Prüfprotokolls zu erfolgen. Die sachkundige Person nach § 14 AMG hat gemäß § 19 Satz 2 AMG und § 17 Abs. 15 AMWHV in einem fortlaufenden **Register** oder einem vergleichbaren Dokument für jede Blutstammzellzubereitung die Einhaltung der Vorschriften des AMG und der AMWHV zu bestätigen. Die sachkundige Person kann gemäß § 14 Abs. 2a AMG gleichzeitig die leitende ärztliche Person nach § 4 Satz 1 Nr. 2 TFG sein und wahlweise entweder die Leitung der Herstellung oder die Leitung der Qualitätskontrolle ausüben.

Blutstammzellzubereitungen, die im Geltungsbereich des AMG entweder hergestellt und geprüft werden oder die außerhalb von Deutschland durch einen Betrieb mit Erlaubnis hergestellt und in Deutschland geprüft werden, dürfen nach § 17 Abs. 1 Satz 1 bzw. Satz 2 AMWHV nur in den Verkehr gebracht werden, nachdem sie von der sachkundigen Person nach den Vorgaben des § 16 AMWHV freigegeben wurden. Wird die Blutstammzellzubereitung aus einem EU-

oder EWR-Staat nach Deutschland verbracht, so kann von einer Prüfung in Deutschland abgesehen werden, wenn die Anforderungen des § 17 Abs. 2 AMWHV erfüllt sind. Für das Inverkehrbringen (vgl. § 4 Abs. 17 AMG) und damit auch für die Abgabe von autologen oder allogenen, gerichteten Blutstammzellzubereitungen ist eine Genehmigung nach § 21a Abs. 1 AMG erforderlich. Für nicht gerichtete, auf Vorrat hergestellte Blutstammzellpräparate, wie z. B. Nabelschnurblutpräparate, besteht für das Inverkehrbringen und damit für die Abgabe die Pflicht einer Zulassung nach § 21 AMG durch die zuständige Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut).

Auch bei Blutstammzellzubereitungen handelt es sich um Fertigarzneimittel i. S. d. § 4 Abs. 1 AMG, da sie außerhalb von Apotheken gewerblich hergestellt werden. Der pharmazeutische Unternehmer hat demnach gemäß § 63a Abs. 1 AMG einen Stufenplanbeauftragten zu bestellen, dessen Verantwortungsbereich nach § 12 Abs. 2 AMWHV festzulegen ist. Gleiches gilt nach § 74a Abs. 1 AMG und § 12 Abs. 2 AMWHV hinsichtlich des Informationsbeauftragten. Der Stufenplanbeauftragte nach § 63a AMG und der Informationsbeauftragte nach § 74a AMG können personenidentisch sein (vgl.

§ 74a Abs. 2 AMG), wobei der Stufenplanbeauftragte gemäß § 63a Abs. 2 AMG zugleich auch sachkundige Person nach § 14 AMG sein kann (*siehe auch Tabelle 2*).

Dokumentation und Meldeverpflichtungen

Der Inhaber einer Genehmigung nach § 21a Abs. 1 AMG hat den Dokumentations- und Meldepflichten des § 63i Abs. 1 und 2 AMG sowie des § 31 Abs. 12 und 13 AMWHV nachzukommen. Schwerwiegende Zwischenfälle gemäß § 63i Abs. 6 AMG und Verdachtsfälle schwerwiegender Zwischenfälle sowie schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemäß § 63i Abs. 7 AMG und Verdachtsfälle solcher Reaktionen sind

für genehmigungspflichtige Stammzellpräparate durch den Stufenplanbeauftragten unverzüglich, jedoch spätestens innerhalb von 15 Tagen, der zuständigen Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) anzuzeigen.

Nach § 21 Abs. 1 TFG haben die Träger der Einrichtungen jährlich die Zahlen zum Umfang der Gewinnung, der Herstellung, des Imports und des Exports von Blutstammzellzubereitungen spätestens zum 1. März des folgenden Jahres der zuständigen Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) mitzuteilen.

Aufbewahrungspflichten

Nach § 20 Abs. 1 AMWHV sind alle Aufzeichnungen über den Erwerb,

die Herstellung einschließlich der Prüfung, die Freigabe, die Lagerung, die Einfuhr oder die Ausfuhr, das Inverkehrbringen einschließlich der Auslieferung sowie Aufzeichnungen des Stufenplanbeauftragten vollständig und mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre aufzubewahren. Die Aufbewahrung muss in einem geeigneten Bereich der von der Erlaubnis nach § 13 AMG erfassten und zutrittskontrollierten Räume erfolgen. Zum Zwecke der Rückverfolgbarkeit sind Aufzeichnungen gemäß § 20 Abs. 2 AMWHV mindestens 30 Jahre und die anderen Aufzeichnungen über die Spendeneinnahme gemäß § 11 Abs. 1 TFG mindestens 15 Jahre, im Falle der §§ 8 und 9 Abs. 1 TFG (Spenderbehandlung) jedoch mindestens 20 Jahre aufzubewahren. Aufgrund dieser diskrepanten Vorgaben für die einzelnen Dokumente und der unterschiedlichen berufsrechtlichen und zivilrechtlichen Aufbewahrungspflichten wird zwischenzeitlich eine einheitliche Dokumentationsdauer von 30 Jahren empfohlen (**18**). Werden die Aufzeichnungen länger als 30 Jahre nach der letzten bei der Spendeinrichtung dokumentierten Spende desselben Spenders aufbewahrt, sind sie gemäß § 20 Abs. 2 AMWHV und § 11 Abs. 1 TFG zu anonymisieren.

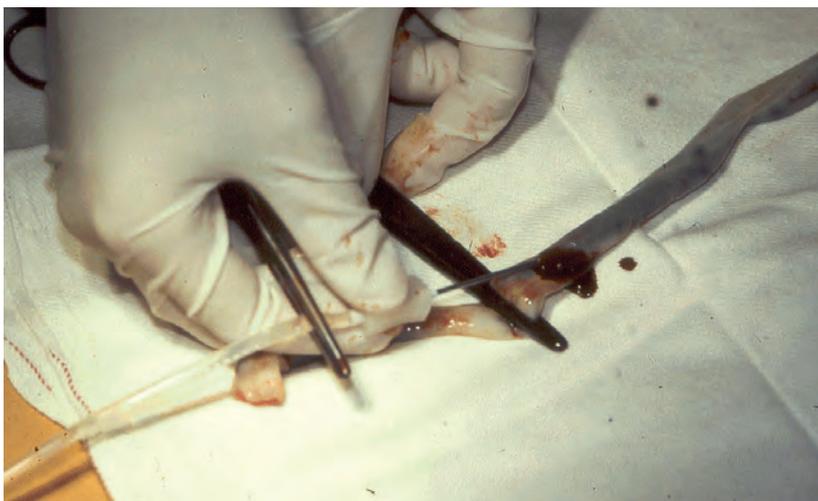


Abbildung 11

Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen aus Nabelschnurblut / Placenta
Punktion der Nabelschnur nach Abnabelung

Nabelschnurblutstammzellen (NBSZ)

Hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut (NBSZ) sind ebenfalls Blutzubereitungen, so dass grundsätzlich die gleichen arzneimittelrechtlichen Vorgaben und Richtlinien wie für die aus peripherem Blut gewonnenen Stammzellen gelten. Die Entnahme erfolgt nach entsprechender Aufklärung mit schriftlicher Einwilligung der personensorgeberechtigten Eltern. Für das Inverkehrbringen von autologen oder gerichteten, bereits bei Entnahme für eine bestimmte Person vorgesehenen Nabelschnurblutzubereitungen ist neben der Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG eine Genehmigung nach § 21a Abs. 1 AMG der Bundesoberbehörde erforderlich. Es kann insofern auf die vorstehenden Ausführungen verwiesen werden.

Entnahmeeinrichtungen

Bei den Einrichtungen, die NBSZ-Entnahmen durchführen, handelt es sich in der Regel um Kliniken außerhalb der Betriebsstätte des Inhabers der Herstellungserlaubnis. Auf der Grundlage des § 14 Abs. 4 Nr. 4 AMG kann die Entnahme dort stattfinden, ohne dass die Klinik eine eigene Herstellungserlaubnis benötigt. Die Entnahmestellen sind vom

Inhaber der Herstellungserlaubnis zu qualifizieren und regelmäßig zu auditieren. Sie müssen von der zuständigen Behörde gemäß § 16 Satz 1 AMG in die Herstellungserlaubnis aufgenommen werden. In einem schriftlichen Vertrag müssen die Verantwortlichkeiten jeder Seite klar festgelegt und insbesondere die Einhaltung der „Guten Herstellungspraxis“ geregelt sein (§ 9 Abs.1 AMWHV). Das Entnahmepersonal ist über die jeweilige Tätigkeit nachweislich zu Anfang und danach fortlaufend nach einem Schulungsplan und mit Erfolgskontrolle zu unterrichten (§ 4 Abs. 1 AMWHV und Kap. 2 des EU-GMP-Leitfadens). Gemäß EU-GMP-Leitfaden sollen Schwerpunktthemen der Schulung die Qualitätssicherung, die GMP-Vorgaben sowie Hygienemaßnahmen sein.

Im Hinblick auf autologe NBSZ sei erwähnt, dass es nach den Stellungnahmen mehrerer Fachgesellschaften derzeit keine Indikation für deren Transplantation gibt und diese Art der Transplantation in Deutschland nicht durchgeführt wird (**siehe Abbildung 2**). Die Bewerbung des Einlagerns von Nabelschnurblut zum Zwecke einer autologen Anwendung mit Aussagen, wonach sich mit Zubereitungen aus autologem Nabelschnurblut Krankheiten lindern lassen, ist mangels hinreichender wissen-

schaftlicher Absicherung entsprechender Aussagen irreführend (vgl. OLG Dresden, PharmR 2012, 149 ff.).

Herstellung auf Vorrat

Allogene NBSZ werden üblicherweise nicht gerichtet gespendet, sondern auf Vorrat hergestellt und in Nabelschnurblutbanken kryokonserviert gelagert, so dass eine **Zulassungspflicht** nach § 21 AMG besteht, die zusätzliche Anforderungen mit sich bringt. Die für eine Zulassung erforderlichen Unterlagen sind in § 22 AMG aufgeführt. Gemäß den aktuellen Richtlinien (**19**) sind weitere Prüfparameter wie Anti-HTLV I/II und Anti-CMV, ggf. CMV-Genom freigaberelevant, wobei bisher für die kryokonservierten, auf Vorrat und Langzeit gelagerten NBSZ eine Quarantänelagerung bzw. Nachtestung nicht vorgeschrieben, allenfalls erwünscht ist.

Neben dem in § 63a AMG geforderten und zu betreibenden **Pharmakovigilanz-System** sind vom Inhaber einer Zulassung für allogene Nabelschnurblutzubereitungen weitere Pharmakovigilanz-Pflichten gemäß § 63b AMG zu erfüllen. Für die Dokumentations- und Meldepflichten gelten neben § 63i AMG auch § 31 Abs. 12 und 13 AMWHV. Außerdem

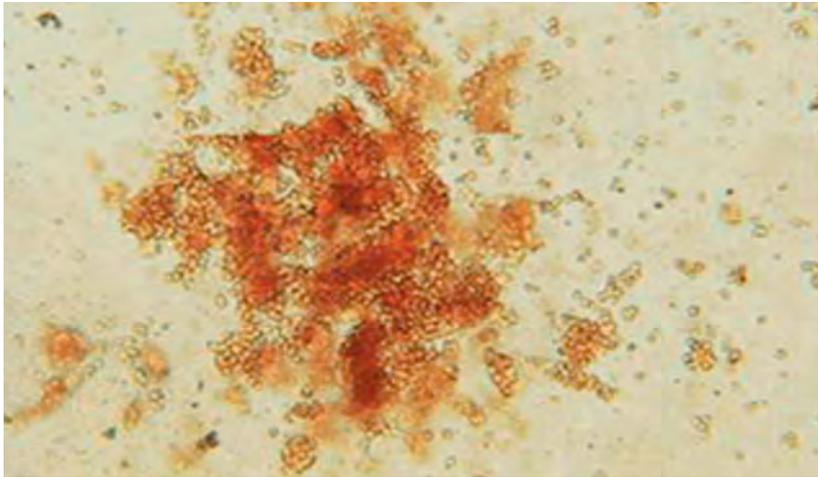


Abbildung 12
BFU-E Kolonien (in vitro Kultur)

hat der Zulassungsinhaber nach § 63d AMG regelmäßige aktualisierte **Unbedenklichkeitsberichte** (Periodic Safety Update Reports, PSUR) in elektronischer Form an die zuständige Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) zu übermitteln.

Richtlinien der Bundesärztekammer gemäß § 16b TPG und §§ 12a und 18 TFG

Die dargestellten Unterschiede der rechtlichen Vorgaben, insbesondere der Qualitätsanforderungen für Knochenmark als Gewebezubereitung und für Blutstammzellen als Blutzubereitung zeigen deutlich, dass nicht zuletzt aus medizinischer Sicht einheitliche gesetzliche Vorgaben für hämatopoetische Stammzellen unabhängig von der Art der Gewinnung aus Knochenmark, peripherem Blut

oder Nabelschnurblut dringend geboten sind. Die Bundesärztekammer hat deshalb im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut die bisherigen Richtlinien zu Knochenmark (9), peripheren Blutstammzellen (14) und Nabelschnurblut (19) in dem neuen Entwurf zu einer einzigen „Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellen“ zusammengefasst. In diesem Entwurf wurde als Sammelbegriff für die aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut gewonnenen Stammzellen, die dem Zwecke der hämatopoetischen Rekonstitution und der Immunrekonstitution dienen, die Bezeichnung „hämatopoetische Stammzellen“ gewählt. Die Veröffentlichung der neuen, zusammenfassenden Richtlinie für hämatopoetische Stammzellen erscheint nach dem derzeitigen Stand

für das erste Halbjahr 2014 wahrscheinlich. Sie wird gemäß dem Auftrag nach § 16b TPG sowie den §§ 12a und 18 TFG den derzeit allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und Technik für die Herstellung und Anwendung von autologen und allogenen hämatopoetischen Stammzellen darstellen und unabhängig von der rechtlichen Einordnung als Gewebe- oder Blutzubereitung einheitliche Standards für die Gewinnung, Herstellung und Prüfung und somit auch für die Qualität und Sicherheit festlegen.

Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte in Bezug auf dieses Manuskript, das allein die Rechtsauffassung der Autoren wiedergibt.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de