MERKBLATT ZUM GEWEBEGESETZ

Antragsverfahren

Am 1. August 2007 trat das Gewebegesetz in Kraft, das die EG-Geweberichtlinie (2004/23/EG) mit dem Ziel umsetzt, EU-einheitliche Qualitäts- und Sicherheitsstandards zu schaffen. Damit bedarf die Gewinnung von Geweben, die Durchführung der erforderlichen Laboruntersuchungen, die Be- und Verarbeitung, die Konservierung, Lagerung, Prüfung sowie das Inverkehrbringen der Gewebe einer arzneimittelrechtlichen Erlaubnis. Zudem sind für Organe und Gewebe unterschiedliche Bestimmungen von Bedeutung, sodass eine Trennung der Gewebespende von der Organspende erfolgte.
Das Gewebegesetz ist ein Artikelgesetz, durch welches das Transplantationsgesetz (TPG), das Transfusionsgesetz (TFG) und das Arzneimittelgesetz (AMG) geändert wurden.

Definitionen

Gewebe und Gewebezubereitungen:
Im Sinne des § 1 a Nr. 4 des Gesetzes über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz – TPG)

> „*sind Gewebe alle aus Zellen bestehenden Bestandteile des menschlichen Körpers, die keine Organe nach Nummer 1 (s.u.) sind, einschließlich einzelner menschlicher Zellen*“

Gewebe und Gewebezubereitungen (aus Geweben hergestellt) unterliegen dem Arzneimittelgesetz (AMG), wenn sie “zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt“ sind (§ 2 Abs. 1 Nr. 1 AMG).

Nicht dem AMG unterliegen Gewebe, die rein zu diagnostischen und kosmetischen Zwecken entnommen werden und die somit nicht einem Zweck gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 1 AMG zugeführt werden.

Organ:
Von den Geweben zu unterscheiden ist der Begriff des Organs, der in § 1 a Nr. 1 Transplantationsgesetz (TPG) erläutert wird:

> *„Im Sinne dieses Gesetzes sind Organe, mit Ausnahme der Haut, alle aus verschiedenen Geweben bestehenden, differenzierten Teile des menschlichen Körpers, die in Bezug auf Struktur, Blutgefäßversorgung und Fähigkeit zum Vollzug physiologischer Funktionen eine funktionale Einheit bilden, einschließlich der Organteile und einzelnen Gewebe eines Organs, die unter Aufrechterhaltung der Anforderungen an Struktur und Blutgefäßversorgung zum gleichen Zweck wie das ganze Organ im menschlichen Körper verwendet werden können, mit Ausnahme solcher Gewebe, die zur Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien im Sinne des § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes bestimmt sind.“*

Organe, die zur Übertragung auf menschliche Empfänger bestimmt sind, sind weder Arzneimittel noch Gewebe und unterliegen damit nicht dem Arzneimittelgesetz (§ 2 Abs. 3 Nr. 8 AMG).

Erlaubnispflichtige Tätigkeiten

1. Gewinnung von Gewebe (Erlaubnis nach § 20 b Abs. 1 AMG)
Für die Entnahme (Gewinnung) von Gewebe ist eine Erlaubnis nach § 20 b AMG erforderlich, sofern das Gewebe zur Verwendung an oder in Menschen vorgesehen ist (vgl. auch § 1a Nr. 6 - 8 TPG). Dies gilt ungeachtet der Tatsache, ob eine Weiterverarbeitung des Gewebes zu einem Arzneimittel stattfindet.

Die Einrichtung, die das Gewebe entnimmt, kann entweder eine eigene Erlaubnis nach § 20 b Abs. 1 AMG beantragen oder die Tätigkeit unter vertraglicher Bindung durchführen (s. Punkt 2).

2. Gewinnung von Gewebe unter vertraglicher Bindung (§ 20 b Abs. 2 AMG)
Sofern die Entnahme von Gewebe unter vertraglicher Bindung an einen Hersteller oder einen Be- oder Verarbeiter stattfindet, der eine Erlaubnis nach § 13 oder § 20c AMG für die Be- oder Verarbeitung von Gewebe oder Gewebezubereitungen besitzt, so bedarf die entnehmende Einrichtung keiner eigenen Erlaubnis.

In diesem Fall hat der Hersteller nach § 13 AMG oder der Be- oder Verarbeiter nach § 20 c AMG die Entnahmeeinrichtung bei der für diese jeweils örtlich zuständigen Behörde anzuzeigen und entsprechende Nachweise zu erbringen:

- Erlaubnis nach § 13 oder § 20c AMG für die Be- oder Verarbeitung von Gewebe oder Gewebezubereitungen
- Kopie des unterzeichneten Vertrags mit der Entnahmeeinrichtung
- Nachweis über das Audit der Entnahmeeinrichtung gem. § 9 Abs. 2 Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)

Nach Ablauf von einem Monat nach der Anzeige kann der Hersteller oder Be- oder Verarbeiter die Entnahmeeinrichtung bei der für ihn zuständigen Behörde anzeigen, sofern kein Widerspruch von der örtlich für die Entnahmeeinrichtung zuständigen Behörde erfolgte.
Die Entnahmeeinrichtung wird dann in die für den Hersteller oder Be- und Verarbeiter beantragte bzw. erteilte Erlaubnis aufgenommen.
Es gelten für diese Entnahmeeinrichtung die Qualitätsanforderungen, die in Standardarbeitsanweisungen („SOPs“) des Erlaubnisinhabers festgelegt sind, sofern vertraglich nichts anderes vereinbart wurde.

3. Für die Gewinnung von Gewebe erforderlichen Laboruntersuchungen (Erlaubnis nach § 20 b Abs. 1 AMG)
Auch für die Durchführung von Laboruntersuchungen (gemeint sind serologische und NAT-Untersuchungen nach § 4 TPG), die für die Entnahme von Gewebe erforderlich sind, wird eine Erlaubnis nach § 20b AMG benötigt.
Die Einrichtung, die die Laboruntersuchungen vornimmt, kann entweder eine eigene Erlaubnis nach § 20 b Abs. 1 AMG beantragen oder die Tätigkeit unter vertraglicher Bindung durchführen s. Punkt 4.

4. Durchführung der für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen unter vertraglicher Bindung (§ 20 b Abs. 2 AMG)

Sofern die Laboruntersuchungen unter vertraglicher Bindung an einen Hersteller oder einen Be- oder Verarbeiter stattfinden, der eine Erlaubnis nach § 13 oder § 20c AMG für die Be- oder Verarbeitung von Gewebe oder Gewebezubereitungen besitzt, so bedarf das Labor keiner eigenen Erlaubnis. In diesem Fall muss jedoch der Hersteller oder Be- oder Verarbeiter das Labor bei der für das Labor örtlich zuständigen Behörde anzeigen und entsprechende Nachweise erbringen. Anschließend kann er nach Ablauf von einem Monat das Labor bei der für **ihn** zuständigen Behörde anzeigen, sofern kein Widerspruch seitens der Behörde erfolgte. Diese nimmt dann das Labor in die bestehende oder zu erteilende Erlaubnis auf.
Gemäß Anlage 3 der Verordnung über die Anforderungen an Qualität und Sicherheit der Entnahme von Geweben und deren Übertragung nach dem Transplantationsgesetz (TPG-Gewebeverordnung - TPG-GewV) sind bei allen Spendern (Ausnahme siehe Keimzellen) mindestens folgende biologischen Tests durchzuführen:

HIV 1 und 2	Anti-HIV 1,2
Hepatitis B	HBsAg Anti HBc
Hepatitis C	Anti-HCV-Ab
Syphilis	Siehe Hinweis

Hinweise
HTLV-I-Antikörpertests sind bei Spendern vorzunehmen, die in Gebieten mit hoher Prävalenz leben oder daher stammen oder deren Sexualpartner oder Eltern aus solchen Gebieten stammen.

Zum Ausschluss einer Infektion mit *Treponema pallidum* ist ein validierter Testalgorithmus einzusetzen. Ein spezifischer oder nichtspezifischer nichtreaktiver Test kann die Freigabe der Gewebe ermöglichen. Wird ein nichtspezifischer Test durchgeführt, steht ein reaktives Untersuchungsergebnis der Entnahme oder Freigabe nicht entgegen, sofern ein spezifischer Test zur Bestätigung von *Treponema* nichtreaktiv ist. Ein Spender, dessen Probe auf einen spezifischen *Treponema*-Test reagiert, ist einer gründlichen Risikobewertung zu unterziehen, um die klinische Verwendbarkeit festzustellen.

Unter bestimmten Umständen können zusätzliche Laboruntersuchungen erforderlich sein, je nach Vorgeschichte des Spenders und den Merkmalen der gespendeten Gewebe (z. B. RhD, HLA, *Malaria*, CMV, *Toxoplasma*, EBV, Trypanosoma cruzi, HEV).

Für Laboruntersuchungen für die Verwendung von Keimzellen und Knochenmarkstammzellen sowie für die prämortale und postmortale Blutprobenentnahme gelten besondere Anforderungen, die sich aus der TPG-Gewebeverordnung Anlage 3 und 4 ergeben.

Sollen entnommene Gewebe vor ihrer Rückübertragung gelagert oder kultiviert werden, sind die Mindestanforderungen an biologische Laboruntersuchungen zu erfüllen. Positive Untersuchungsergebnisse führen nicht dazu, dass dieses Gewebe nicht gelagert, verarbeitet und rückübertragen werden kann, wenn geeignete Lagerbedingungen vorhanden sind, die jegliches Risiko einer Kreuzkontamination mit anderen Transplantaten oder einer Kontamination mit Adventiv-Agentien oder einer Verwechslung vermeiden

Im Gegensatz zu den für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen sind mikrobiologische Prüfungen oder andere Untersuchungen zur Kontrolle der Qualität der Gewebe oder Gewebezubereitungen zu sehen, die einer Erlaubnis gem. § 20 c AMG bedürfen, s. Punkt 4.

4. Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Lagerung, Prüfung oder Inverkehrbringen von Gewebe oder Gewebezubereitungen (Erlaubnis nach § 20c oder § 13 AMG)

Für jede der im Titel aufgeführten Tätigkeiten ist eine Erlaubnis erforderlich.

a) Erlaubnis nach § 20 c AMG:
Sofern die Be- oder Verarbeitung nicht nach einem industriellen Verfahren stattfindet und das Be- oder Verarbeitungsverfahren in der Europäischen Union (EU) hinreichend bekannt ist, wird eine Erlaubnis nach § 20c AMG erteilt. Entsprechendes gilt, wenn das Verfahren neu, aber mit einem bekannten Verfahren vergleichbar ist. (Dies gilt z.B. für Augenhornhäute, Herzklappen, Blutgefäße, Haut, Knochen, Knochenmark, Sehnen, Faszien.)

Unter Inverkehrbringen wird das „Vorrätig halten zum Verkauf oder zu sonstiger Abgabe, das Feilhalten, das Feilbieten und die Abgabe an andere“ verstanden. (§ 4 Abs.1 Nr. 17 AMG). Ein Inverkehrbringen liegt auch dann vor, wenn das Präparat die Abteilung verlässt und innerhalb der eigenen Einrichtung weitergegeben wird und sich damit die Verfügungsgewalt ändert. Eine Genehmigung nach § 21a AMG durch die zuständige Bundesoberbehörde kann erforderlich sein.

Erfolgt eine der genannten Tätigkeiten (z.B. Lagerung, Prüfung) in einem anderen vertraglich gebundenen Unternehmen, so benötigt auch dieses eine eigene Erlaubnis nach § 20c AMG Andernfalls kann das Unternehmen als Einrichtung unter vertraglicher Bindung gem. § 20 c Abs. 2 Satz 2 AMG in die Erlaubnis nach § 20 c AMG aufgenommen werden, wenn geeignete Räume vorhanden sind und gewährleistet ist, dass die Prüfung nach dem Stand von Wissenschaft und Technik erfolgt. Zudem ist ein Verantwortungsabgrenzungsvertrag vorzulegen, der gewährleistet, dass die verantwortliche Person nach § 20 c AMG ihre Verantwortung wahrnehmen kann.

b) Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG:
Treffen die unter a) genannten Kriterien nicht zu, so ist für die oben aufgeführten Tätigkeiten eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG zu beantragen. Dies gilt z.B. für die Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien.

5. Einfuhr von Geweben oder Gewebezubereitungen aus Drittstaaten (§ 72b AMG)
Für die Einfuhr von Gewebe aus Staaten, die weder Mitgliedstaat der Europäischen Union noch anderer Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, ist eine Erlaubnis erforderlich.

Gewebe im Sinne des § 1a Nr. 4 TPG oder Gewebezubereitungen im Sinne des § 20 c Abs. 1 Satz 1 und 2 AMG dürfen nur von einer einführenden Gewebeeinrichtung eingeführt werden, die diese Tätigkeit gewerbs- oder berufsmäßig ausübt und die über die Einfuhr einen Vertrag mit einem Drittlandlieferanten geschlossen hat.
Als Drittlandlieferanten gelten Gewebeeinrichtungen oder andere Stellen in einem Staat, der weder Mitgliedstaat der Europäischen Union noch anderer Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum ist.

Dem Antrag sind die in den Anhängen I und III Teil A der EU-Richtlinie 2015/566 genannten Unterlagen und Informationen beizufügen.

Vor der Erteilung der Erlaubnis ist ein Zertifikat vorzulegen, in dem die Behörde des Herkunftslandes bestätigt, dass bei der Gewinnung, Laboruntersuchung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Lagerung oder Prüfung Standards eingehalten wurden, die den EU-Standards der „Guten fachlichen Praxis“ mindestens gleichwertig sind.
Alternativ kann die für die einführende Gewebeeinrichtung zuständige Behörde bescheinigen, dass die EU-Standards eingehalten wurden, wenn sie sich selbst oder eine andere zuständige Behörde eines EU-Mitgliedsstaates sich davon im Herkunftsland überzeugt hat, oder wenn die Einführung im öffentlichen Interesse liegt, auch wenn kein Zertifikat/keine Bescheinigung vorliegt.

Für die Einfuhr von Gewebezubereitungen zur unmittelbaren Anwendung bei Menschen ist § 72 Abs. 2 AMG entsprechend anzuwenden, d.h. der Antragsteller hat nachzuweisen, dass die Beurteilung der Qualität und Sicherheit der Arzneimittel und die ggf. erforderliche Überführung in eine anwendungsfähige Form nach dem Stand von Wissenschaft und Technik erfolgte, insbesondere ob qualifiziertes Personal und geeignete Räume zur Verfügung standen.
Für die unmittelbare Einfuhr sind im Erlaubnisverfahren die Unterlagen zu Anhang I Teil A, B, C Nr. 1 bis 3 und in Anhang III Teil A Nr. 1 bis 3 der genannten EU-Richtlinie einzureichen

6. Einmalige Einfuhr von Gewebe oder Gewebezubereitungen (§ 72 c AMG)
Als einmalige Einfuhr ist die Einfuhr eines Gewebes oder einer Gewebezubereitung im Auftrag einer bestimmten Person, die diese Gewebe/die Gewebezubereitung bei einem Drittlieferanten für die spätere Verwendung für sich oder Verwandte ersten und zweiten Grades gelagert hat. Das Gewebe/die Gewebezubereitung kann auch an die anwendende Ärztin/den anwendenden Arzt abgegeben werden.
Dem Antrag auf Erlaubnis nach Absatz 1 Satz 2 sind die in Anhang I mit Ausnahme des Teils F der Richtlinie (EU) 2015/566 genannten Informationen und Unterlagen beizufügen.
Die zuständige Behörde stellt dem Inhaber der Erlaubnis eine Bescheinigung nach Maßgabe des Anhangs II der Richtlinie (EU) 2015/566 für die einmalige Einfuhr aus.

Für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs) und hämatopoetische Stammzellzubereitungen aus dem Knochenmark, die zur gerichteten, für eine bestimmte Person vorgesehene Anwendung bestimmt sind, gelten gesonderte Regelungen.

Ausnahmen vom Anwendungsbereich

„Dieses Gesetz findet keine Anwendung auf Gewebe, die innerhalb eines Behandlungsvorgangs einer Person entnommen werden, um auf diese ohne Änderung ihrer stofflichen Beschaffenheit rückübertragen zu werden.“ (§ 4a AMG)

Voraussetzung ist hierbei, dass der entnehmende Arzt oder eine sonstige Person, die zur Ausübung der Heilkunde am Menschen befugt ist, das Gewebe oder die Gewebezubereitung **persönlich** bei ihren Patienten - ggf. nach Be- oder Verarbeitung - anzuwenden. D. h. der Arzt, der die Entnahme vornimmt, muss **in personam** derselbe sein, der auch das Gewebe be- oder verarbeitet und anschließend transplantiert.
Hierbei handelt es sich um eine Ausnahmevorschrift, die als solche eng auszulegen ist.

§ 20d AMG: Ausnahme von der Erlaubnispflicht für Gewebe und Gewebezubereitungen
Einer Erlaubnis nach § 20b Absatz 1 und § 20c Absatz 1 bedarf nicht eine Person, die Arzt ist und die dort genannten Tätigkeiten mit Ausnahme des Inverkehrbringens ausübt, um das Gewebe oder die Gewebezubereitung persönlich bei ihren Patienten anzuwenden. Dies gilt nicht für Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind.

Anzeigepflicht (§ 67 Abs. 1 AMG)

„*Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen, klinisch prüfen oder einer Rückstandsprüfung unterziehen, prüfen, lagern, verpacken, in den Verkehr bringen oder sonst mit ihnen Handel treiben, haben dies vor der Aufnahme der Tätigkeiten der zuständigen Behörde, bei einer klinischen Prüfung bei Menschen auch der zuständigen Bundesoberbehörde, anzuzeigen.* „

Satz 1 gilt entsprechend für Einrichtungen, die Gewebe gewinnen, die die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen durchführen, Gewebe be- oder verarbeiten, konservieren, prüfen, lagern oder in Verkehr bringen (§ 67Abs. 1 AMG).

Die Anzeige / den Antrag mit den erforderlichen Unterlagen und Nachweisen senden Sie bitte an:

Hessisches Landesamt für Gesundheit und Pflege (HLfGP)
Heinrich-Hertz-Straße 5
64295 Darmstadt
Abteilung V (Pharmazie)
Dezernat V5 (Arzneimittel für neuartige Therapien und menschlichen Ursprungs)
Telefon (Zentral): +49 (0) 611 3259 - 1000
Fax (Zentral): +49 (0) 611 327 59 - 1999
E-Mail (Service): pharmazie@hlfgp.hessen.de
Internet: www.hlfgp.hessen.de

Wird eine Anzeige vorsätzlich oder fahrlässig nicht, nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig erstattet, handelt es sich um eine Ordnungswidrigkeit, die nach § 97 Abs. 2 Nr. 7 AMG mit einer Geldbuße belegt werden kann.

Kosten

Die Erteilung der jeweiligen Erlaubnis ist mit Kosten verbunden.
Vor der Erteilung einer Erlaubnis nach § 20 c AMG wird eine Inspektion der Einrichtung durch meine Behörde durchgeführt. Bei einer Erlaubnis nach § 20 b AMG ist dies nicht zwingend erforderlich, wenn die eingereichten Unterlagen aussagekräftig sind.

Überwachung (§ 64 Abs. 1, 2 und 3a AMG und § 66 AMG)

Betriebe und Einrichtungen, in denen Arzneimittel hergestellt, geprüft, gelagert, verpackt oder in den Verkehr gebracht werden oder in denen sonst mit ihnen Handel getrieben wird, unterliegen insoweit der Überwachung durch die zuständige Behörde.

Die Entwicklung, Herstellung, Prüfung, Lagerung, Verpackung und das Inverkehrbringen von Wirkstoffen und anderen zur Arzneimittelherstellung bestimmten Stoffen und von Gewebe sowie der sonstige Handel mit diesen Wirkstoffen und Stoffen unterliegen der Überwachung, soweit sie durch eine Rechtsverordnung nach § 54, nach § 12 des Transfusionsgesetzes oder nach § 16a des Transplantationsgesetzes geregelt sind. Im Falle des § 14 Absatz 4 Nummer 4 und des § 20b Abs. 2 unterliegen die Entnahmeeinrichtungen und die Labore der Überwachung durch die für sie örtlich zuständige Behörde.

Für die Überwachung soll die zuständige Behörde Angehörige der zuständigen Bundesoberbehörde als Sachverständige beteiligen, soweit es sich um Blutzubereitungen, Gewebe und Gewebezubereitungen, radioaktive Arzneimittel, gentechnisch hergestellte Arzneimittel, Sera, Impfstoffe, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien, xenogene Arzneimittel oder um Wirkstoffe oder andere Stoffe, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden, handelt.

Die zuständige Behörde hat sich davon zu überzeugen, dass die Vorschriften über Arzneimittel, Wirkstoffe und andere zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe, über die Werbung auf dem Gebiet des Heilwesens, des Zweiten Abschnitts des Transfusionsgesetzes, der Abschnitte 2, 3 und 3a des Transplantationsgesetzes und über das Apothekenwesen beachtet werden.

Betriebe und Einrichtungen, die einer Erlaubnis nach den §§ 13, 20c, 72 oder § 72b Absatz 1 bedürfen, sowie tierärztliche Hausapotheken sind in der Regel alle zwei Jahre nach Absatz 3 zu überprüfen. Die zuständige Behörde erteilt die Erlaubnis nach den §§ 13, 20c, 52a, 72 oder § 72b Absatz 1 erst, wenn sie sich durch eine Inspektion davon überzeugt hat, dass die Voraussetzungen für die Erlaubniserteilung vorliegen.

Wer der Überwachung nach § 64 Abs. 1 unterliegt, ist verpflichtet, die Maßnahmen nach den §§ 64 und 65 zu dulden und die in der Überwachung tätigen Personen bei der Erfüllung ihrer Aufgaben zu unterstützen, insbesondere ihnen auf Verlangen die Räume und Beförderungsmittel zu bezeichnen, Räume, Behälter und Behältnisse zu öffnen, Auskünfte zu erteilen und die Entnahme der Proben zu ermöglichen.

Sonstiges:
Weitere Informationen können Sie der Verfahrensanweisung 15111603 (Entscheidung über die Erteilung einer Erlaubnis gemäß §§ 20b, 20c, 72b oder § 72c AMG) entnehmen, die auf der Homepage der ZLG (Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten) veröffentlicht ist.

https://www.zlg.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=2633&token=eccdf87a1826546df193504c95bbcdd918f829a2