

Einführung in das Gewebegesetz



Priv. Doz. Dr. med. Peter Schlenke, Universität Lübeck



Hintergrund des Gewebegesetzes

- Umsetzung der Gewebe-Richtlinie 2004/23/EG (bis 04/06)
 - Verabschiedung durch den Bundestag am 24.05.2007
 - Verabschiedung durch den Bundesrat am 06.07.2007
 - Inkrafttreten am 01.08.2007
- ⇒ www.bundesgesetzblatt.de (BGBl. I S.1574)



Hintergrund des Gewebegesetzes

- Vorgaben der Europäischen Gemeinschaft (EG-Vertrag) (Artikel 152 Absatz 4 Buchstabe a)
- ⇒ Postulat für einen hohen Gesundheitsschutz für die Bevölkerung in der EU durch Qualität und Sicherheit (auf Grundlage der Erfahrungen um den „AIDS-Skandal“)
- ⇒ Rechtsgrundlagen:
 - AM-Richtlinie (2001/83/EG)
 - Blut-Richtlinie (2002/98/EG)
 - Gewebe-Richtlinie (2004/23/EG)
- ⇒ Neue EG-Verordnung über AM für „advanced therapies“



Grundlagen zum Gewebegesetz

- „Gesetzes-Änderungsgesetz“
(Änderung bestehender Rechtsvorschriften)
 - Artikel 1 **Änderung des Transplantationsgesetzes**
 - Artikel 2 **Änderung des Arzneimittelgesetzes**
 - Artikel 3 **Änderung des Transfusionsgesetzes**
 - Artikel 4 Änderung der Apothekenbetriebsverordnung
 - Artikel 5 Änderung der Betriebsverordnung für AM-Großhandel...
 - Artikel 6 Änderung anderer Rechtsvorschriften

 - Artikel 7 Bekanntmachungserlaubnis
 - Artikel 7a Erfahrungsbericht der Bundesregierung
 - Artikel 8 Inkrafttreten



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ TPG

Begriffsdefinition (§1a Nr.1 TPG): „Organe“

- Organe sind, mit Ausnahme der Haut, alle aus verschiedenen Geweben bestehenden Teile des menschlichen Körpers, die in Bezug auf Struktur, Blutgefäßversorgung und Fähigkeit zum Vollzug physiologischer Funktionen eine funktionelle Einheit bilden,...

...einschließlich der Organteile und einzelnen Gewebe oder Zellen eines Organs, die zum gleichem Zweck wie das ganze Organ im menschlichen Körper verwendet werden können.



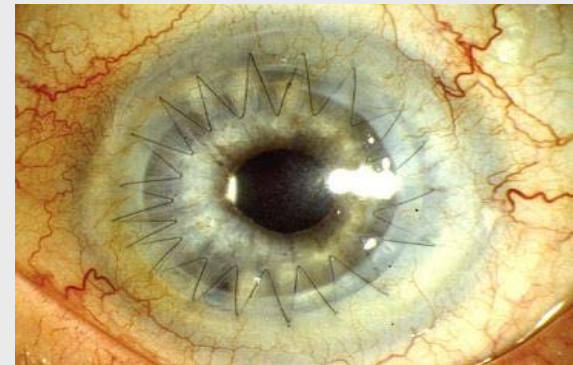
Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ TPG

Begriffsdefinition (§1a Nr.4 TPG): „Gewebe“

- Gewebe sind alle aus Zellen bestehenden Bestandteile des menschlichen Körpers, die keine Organe nach Nr. 1 sind, einschließlich einzelner menschlicher Zellen

(also: Herzklappen, Hornhäute, Dura mater, Knochen, Knorpel, Sehnen, Gefäße, Haut, Epithelkörperchen, Knochenmark, aber auch Pankreasinselnzellen, Hepatozyten, Keimzellen, Dendritische Zellen)

- Ausnahmen:
Blut, Blutbestandteile
auch Blutstammzellen
auch Nabelschnurblut
auch Donorlymphozyten...



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ TPG

Begriffsdefinition (§1a Nr.8 TPG): „Gewebeeinrichtung“

- Gewebeeinrichtung ist eine Einrichtung, die Gewebe zum Zwecke der Übertragung entnimmt, untersucht, aufbereitet, be- oder verarbeitet, konserviert, kennzeichnet, verpackt, aufbewahrt oder an andere abgibt.



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ TPG

Geltungsbereich (§1 TPG):

- Dieses Gesetz gilt für die Spende und die Entnahme von menschlichen Organen oder Geweben zum Zwecke der Übertragung...
- Es gilt ferner für das Verbot des Handelns mit menschlichen Organen.
- Ausnahme: Entnahme und Rückgabe in einer Operation (z.B. Venen-Entnahme für Bypass-OP)



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ TPG

- §2 Aufklärung der Bevölkerung,
 Erklärung zu Organ- und Gewebespende...
- §3 Entnahme mit Einwilligung des Spenders
- §4 Entnahme mit Zustimmung anderer Personen
- §5 Nachweisverfahren (Todesfeststellung)
- §6 Achtung der Würde des Organsspenders
- §7 Datenerhebung...
- §8 Entnahme von Organen und Geweben
- §8a-f ...



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ TPG

- §9 Zulässigkeit der Organübertragung...
- §10 Transplantationszentren
- §11 Zusammenarbeit bei der Entnahme...
- §12 Organvermittlung
- §13 Meldungen, Begleitpapiere...
- §13a Dokumentation übertragener Organe
- §13b Meldung schwerwiegender Zwischenfälle...
- §13c Rückverfolgungsverfahren
- §14 Datenschutz
- §15 Aufbewahrungs- und Lösungsfristen



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ TPG

- §9 Zulässigkeit der Organübertragung...
- §10 Transplantationszentren
- §11 Zusammenarbeit bei der Entnahme...
- §12 Organvermittlung
- §13 Meldungen, Begleitpapiere...
- §13a Dokumentation übertragener Organe
- §13b Meldung schwerwiegender Zwischenfälle...
- §13c Rückverfolgungsverfahren
- §14 Datenschutz



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ TPG

- §15 Aufbewahrungs- und Lösungsfristen
- §16 Richtlinien zum Stand der Erkenntnisse der med. Wissenschaft... (durch die Bundesärztekammer)
- §16a Verordnungsermächtigung (Rechtsverordnung)
BMG ⇒ PEI
- §16b Richtlinien zum Stand der Erkenntnisse der med. Wissenschaft...
- §17-23 Verbotsvorschriften...



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ AMG

§2 AM-Begriff

(1) Arzneimittel sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen...

(3) Arzneimittel sind nicht... ..8. Organe im Sinne §1a des TPG



§4 Sonstige Bestimmungen

- (1) Fertig-AM sind AM, die im Voraus hergestellt und ... in den Verkehr gebracht werden.
- (2) Blutzubereitungen sind AM...
- (3) Sera sind AM...; (4) Impfstoffe sind AM..., (5) Allergene sind AM...
- (9) Gentransfer-AM... (20) Somatische Zelltherapeutika...
- (13) Nebenwirkungen sind...
- (14) Herstellen ist das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken, das Kennzeichnen und die Freigabe



§4 Sonstige Bestimmungen

(15) Qualität ist...,

(16) Eine Charge ist...

(17) Inverkehrbringen ist das Vorrätighalten zum Verkauf oder zu sonst. Abgabe, das Feilhalten, das Feilbieten und die Abgabe an andere

(19) Wirkstoffe sind Stoffe...

(20) Somatische Zelltherapeutika sind...AM...

(21) Xenogene Zelltherapeutika sind...AM...

(22) Großhandel...,

(23) Klinische Prüfung... ..

(28) Das Risiko-Nutzen-Verhältnis umfasst...



§4 Sonstige Bestimmungen

(30) Gewebezubereitungen sind AM, die Gewebe im Sinne von §1a Nr.4 des TPG sind oder aus solchen Geweben hergestellt worden sind.

Menschliche Samen- und Eizellen, einschließlich imprägnierter Eizellen (Keimzellen), und Embryonen sind weder AM noch Gewebezubereitungen (wohl aber „Gewebe“)



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ AMG

§4a Ausnahmen vom Anwendungsbereich

- (3) AM, die ein Arzt,..., bei Mensch oder Tier anwendet, soweit die AM ausschließlich zu diesem Zweck unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des anwendenden Arztes,...,hergestellt worden sind.
„Stichwort: Autoimmuntherapeutika aus blut“
- (4) Gewebe, die innerhalb eines Behandlungsvorganges einer Person entnommen werden, um auf diese rückübertragen zu werden.
„Stichwort: Schädelkalotte“



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ AMG

§13 Herstellungserlaubnis

(1) Wer AM...oder Wirkstoffe,...zum Zwecke der Abgabe an andere herstellen will, bedarf einer Erlaubnis der zuständigen Behörde...

Satz 1 findet keine Anwendung auf Gewebe im Sinne von §1a Nr. 4 TPG sowie auf Gewebezubereitungen, für die eine Erlaubnis nach §20c erteilt wird.

§14 Entscheidung über die Herstellungserlaubnis

§15 Sachkenntnis



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ AMG

§20b Erlaubnis über die Gewinnung von Geweben und die Laboruntersuchungen

- Nur Gewinnung (Entnahmeeinrichtungen, auch KM) oder
- die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen
- Erlaubnis durch die Landesbehörde, keine zwingende Begehung
- Nicht erforderlich sind: sachkundige Person, LH, LQK
- Jedoch Person mit angemessener Berufserfahrung
- Jedoch qualifiziertes Personal und Räume (Keine Reinnräume)
- Jedoch Einhaltung von Stand von Wissenschaft und Technik
- Vertragliche Anbindung an Einrichtung mit Erlaubnis (§13, §20c) möglich



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ AMG

§20c Erlaubnis für die Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Lagerung oder das Inverkehrbringen von Gewebe.....

- Be- und Verarbeitung von Gewebe und Gewebezubereitungen
- mit nicht industriellen und hinreichend bekannten Verfahren
- Erlaubnis durch die Landesbehörde im Benehmen mit dem PEI
Nach §64 „Überwachung“: Begehung erforderlich
- Bestellung einer Verantwortlichen Person mit Sachkenntnis
(Studium, z.B. Medizin, Biologie, Biochemie, mind. 2 Jahre Berufserfahrung)
- Einhaltung von Stand von Wissenschaft und Technik
- Qualifiziertes Personal + Räume (keine Reinräume, „A in D-“)
- Nachweis eines QM-Systems („gute fachliche Praxis“, kein GMP)



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ AMG

§21 Zulassungspflicht

(1) Fertig-AM

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

1a. AM sind, bei deren Herstellung Stoffe menschlicher Herkunft eingesetzt werden und die zur autologen oder gerichteten, für eine bestimmte Person vorgesehenen Anwendung bestimmt sind oder auf Grund einer Rezeptur für eine einzelne Personen hergestellt werden, es sei denn, es handelt sich um AM im Sinne von §4 Abs. 4, 9 oder 20, mit Ausnahme der Aufbereitung oder der Vermehrung von autologen Körperzellen im Rahmen der Gewebezüchtung zur Geweberegeneration (z.B. autologe MSZ bei MI).

1d. Gewebepreparationen sind

(,die der Pflicht zur Genehmigung nach den Vorschriften des §21 a Abs. 1 unterliegen)



§21a Genehmigung von Gewebezubereitungen

- (1) Gewebezubereitungen, die nicht mit einem industriellen Verfahren be- oder verarbeitet werden und deren wesentliche Be- oder Verarbeitungsverfahren in der EU hinreichend bekannt und deren Wirkungen und Nebenwirkungen aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich sind, dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie abweichend von der Zulassungspflicht nach §21 Abs. 1 von der zuständigen Bundesbehörde genehmigt worden sind.



§21a Genehmigung von Gewebezubereitungen

- (1) ...Dies gilt auch im Hinblick auf Gewebezubereitungen, deren Be- oder Verarbeitungsverfahren neu, aber mit einem bekannten Verfahren vergleichbar sind.

Satz 1 gilt entsprechend für Blutstammzellzubereitungen, die zur autologen oder gerichteten, für eine bestimmte Person vorgesehenen Anwendung bestimmt sind (nicht jedoch allogenen ungerichtet (NSB))



§21a Genehmigung von Gewebezubereitungen

(1) ...Die Genehmigung umfasst

die Verfahren für die Gewinnung, Verarbeitung und Prüfung,
die Spenderauswahl und die Dokumentation für jeden Verfahrensschritt
sowie die quantitativen+qualitativen Kriterien für Gewebezubereitungen
. Insbesondere sind die kritischen Verarbeitungsverfahren daraufhin zu
bewerten, dass die Verfahren die Gewebe nicht klinisch unwirksam oder
schädlich für die Patienten machen.



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ AMG

§21a Antrag auf Genehmigung von Stammzellzubereitungen aus KM, PB und NSB

- Modul 1 Arzneimittelersfassung
- 1.1. Inhaltsübersicht
 - 1.2. Antragsformular
 - 1.3. Produktinformation
 - 1.4. Angaben zu den Sachverständigen
 - 1.5. Risiken der Stammzellzubereitungen
(Pharmakovigilanz / Risikomanagement)

Modul 2 Zusammenfassungen

Modul 3 Chemische, Pharma. Und Biologische Informationen (Qualität)

- inklusiv Fließschema der Herstellung
- inklusiv Qualitätsbestimmende Produkteigenschaften



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ AMG

§63c Besondere Dokumentations- und Meldepflichten bei Blut- und Gewebezubereitungen

(2) Der Inhaber einer Zulassung oder einer Genehmigung für Blut- oder Gewebezubereitungen...hat ferner jeden Verdacht eines schwerwiegenden Zwischenfalls,....,und jeden Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion,....zu dokumentieren und unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15Tagen nach Bekanntwerden, der zuständigen Bundesoberbehörde anzuzeigen.



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ AMG

§63c Besondere Dokumentations- und Meldepflichten bei Blut- und Gewebezubereitungen

...Die nach Satz 1 angezeigten Zwischenfälle und Reaktionen sind auf ihre Ursache und Auswirkung zu untersuchen und zu bewerten und die Ergebnisse der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich mitzuteilen, ebenso die Maßnahmen zu Rückverfolgung und zum Schutz der Spender und Empfänger.

(6) Schwerwiegender Zwischenfall...

(7) Schwerwiegende unerwünschte Reaktion...



Grundlagen des Gewebegesetzes ⇒ AMG

§142 Übergangsvorschriften

- I Beantragung einer Erlaubnis nach §20b oder §20c oder einer Herstellungserlaubnis nach §13 ⇒ Frist 01.10.07

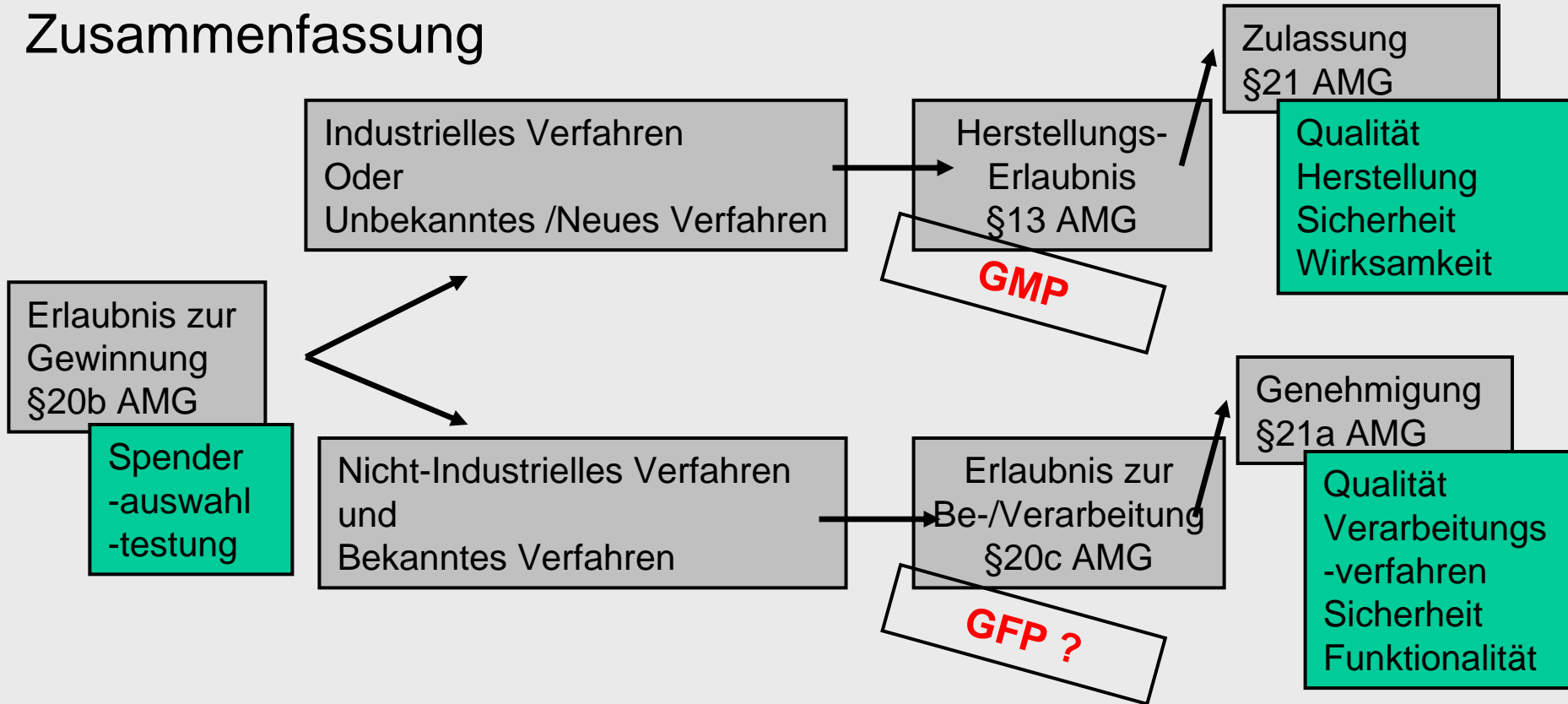
- Beantragung einer Genehmigung nach §21a ⇒ Frist 01.02.08

- Beantragung einer Zulassung nach §21 ⇒ Frist 30.09.08



Grundlagen des Gewebegesetzes

Zusammenfassung



EU-Verordnung zu „neuartigen Therapien“

- ⇒ 1394/2007
- ⇒ Endgültige Fassung einschließlich Übersetzung fehlt ???
- ⇒ Regelung von Gentherapien, Somatische Zelltherapien und Gewebezüchtungen mit zentraler Zulassung bei der EMEA (einschließlich Überwachung / Pharmakovigilanz)
- ⇒ Keine Regelung zu ethischen Grenzen
- ⇒ Gründung der „Committee for Advanced Therapies“ (CAT)

- ⇒ Inkrafttreten: November 2007
- ⇒ Anwendung: 2010 / 2011



Gewebegesetz

- Pharmakovigilanz (Allgemein)

- ⇒ Rechtsgrundlage RL 2001/83/EG „Gemeinschaftskodex für Human-AM“
- ⇒ EUDRALEX Volume 9, Pharmacovigilance
- ⇒ European Risk Management Strategy (ERMS)
- ⇒ §63a AMG
- ⇒ §63b Abs. 5a AMG, §64
- ⇒ „guideline on monitoring of compliance with pharmacovigilance regulatory obligations and pharmacovigilance inspections“ (Einhaltung von Meldefristen (UAW, PSUR), Rückverfolgbarkeit, Dokumentation sicherheitsrelevanter Daten)
- ⇒ Periodic Safety Update Report (PSUR)
- ⇒ §76 AMG
- ⇒ Gesetzliche Verpflichtung für Impfkomplicationen (Infektionsschutzgesetz 2001)
- ⇒ Maßnahmen zur Risikoabwehr §63 AMG Stufenplan



Gewebeegesetz: Genehmigung

- Pharmakovigilanz (Allgemein)

- ⇒ Laufende und systematische Überwachung der Sicherheit eines Fertig-Arzneimittels (post-marketing authorization)
- ⇒ zur Entdeckung, Beurteilung und Verständnis unerwünschter Wirkungen
- ⇒ und zum Erlass von Maßnahmen zur Risikominimierung

- ⇒ Vervollständigung der Kenntnisse, insbesondere bzgl. seltener UAW sowie Wechselwirkungen mit anderen AM
- ⇒ Abwehr von Arzneimittelrisiken und Vorbeugung von Therapiefehlern



Gewebeegesetz: Genehmigung

- Pharmakovigilanz (Zweck)

⇒ Historie: z.B. Thalidomid-Tragödie (Contergan)

⇒ UAW verlängern häufig den stationären Aufenthalt, können zum Tod des Patienten führen und Belasten die Volkswirtschaft

⇒ Beispiele von Marktrücknahmen

⇒ - z.B. 11/2007 Trasylol (Aprotinin), erhöhte 30Tage Mortalität

⇒ - z.B. 08/2007 Clobutinol-haltige AM (Silomat), Rhythmusstörungen

⇒ - z.B. 09/2004 Rofecoxib (Vioxx), kardiovaskuläre Toxizität

⇒ - z.B. 01/2001 Cerivastatin (Lipobay), Wechselwirkung mit Gemfibrozil



Gewebeegesetz: Genehmigung

- Pharmakovigilanz (Methoden)

- ⇒ Spontanmeldesystem (Angehörige der Heilberufe, AM-Kommission, PU)
- ⇒ Ärzte sind gemäß Berufsordnung zur Meldung von UAW verpflichtet
- ⇒ Jedoch hohe Ineffizienz (2-10% Meldequote), hohe Fehlerrate
- ⇒ Eine Intensivierte UAW Erfassung läuft über qualifiziertes Personal und untersucht a) begrenzte Populationen über b) eine begrenzte Zeit
- ⇒ Prescription-Event-Monitoring (PEM)
Spontanerfassungsprogramm, z.B. für die ersten 10.000 Patienten nach Markteinführung, mittels Fragebogen an den verschreibenden Arzt
- ⇒ Einführung Regionaler und Nationaler Pharmakovigilanzzentren
- ⇒ Große Post Authorization Studien, z.B. spez. Patientengruppen



Gewebeegesetz: Genehmigung

- Pharmakovigilanz (Aufgaben)

- ⇒ Beschreibung eines firmenspezifischen Pharmakovigilanzsystems nach Inkrafttreten der 14. AMG Novelle
- ⇒ Beschreibung eines arzneimittelbezogenen Risikomanagementsystems
 - bereits während der Zulassungsphase (Risiken beschreiben und systematisch beurteilen)
 - frühzeitige Entwicklung von Vorschlägen zur Risikominimierung (Planungen zur Änderung der Produktinformation, und zur Kommunikation mit der Fachöffentlichkeit und den Anwendern)



Gewebeegesetz: Genehmigung

- Risikomanagement
 - Gesundheitspolitische Rahmenbedingungen

**Die Vision: Das Wunschbild der zukünftigen Realität
(„zero risk“ oder „as low as reasonably practicable“)**

- ⇒ „to err is human“ US-Bericht „Patientensicherheit“ 1999
- ⇒ Zunahme von Haftpflichtfällen (ca. 200% in 10 Jahren, Ecclesia-Gruppe)
- ⇒ Gründung der „Aktion Patientensicherheit April 2005
(www.aktionsbündnis-patientensicherheit.de)



Gewebegesetz: Genehmigung

- Risikomanagement (Allgemein)

Die Vision: Das Wunschbild der zukünftigen Realität („zero risk“ oder „as low as reasonably practicable“)

- ⇒ Identifizierung von Risiken (Meldewesen, Expertenforen, Checklisten)
- ⇒ Messung von Risiken (Eintrittswahrscheinlichkeit und Schadensausmaß)
- ⇒ Steuerung von Risiken
 - Risikovermeidung (durch Verzicht, strenge Indikation)
 - Risikoakzeptanz (z.B. Lebensrettende Maßnahmen)
 - Risikofrüherkennung (Monitoring, z.B. freiwillige UAW Meldung)
 - Risikominimierung (z.B. 4-Augenprinzip, Therapieempfehlungen (HITII))



Gewebeegesetz: Genehmigung

- Exkurs:
Unerwünschte Ereignisse im Krankenhaus (nach Häufigkeit)
 - ⇒ Nosokominale Infektionen ca. 4%
 - ⇒ Unerwünschte Ereignisse durch Arzneimittel ca. 2%
 - ⇒ Unerwünschte ereignisse durch Material ca. 8%
 - ⇒ Dekubitus ca. 4%
 - ⇒ Stürze ca. 2%

Die Vermeidbarkeit dieser Ereignisse wird mit 30 – 50% angegeben

Quelle: www.aktionsbündnis-patientensicherheit.de (Prof. Schrappe)



Gewebeegesetz: Genehmigung

- Risikomanagement: Identifizierung von Risiken

⇒ Historische Erfassung

⇒ Expertenmeinung (Literatur)

⇒ Meldung und Überbeprüfung

z.B. Statistiken (Infektions-Surveillance)

z.B. externe Audits

z.B. Critical Incident Reporting System (CIRS) anonyme Meldung

z.B. Beschwerdeauswertung

⇒ KTQ Selbst und Fremdbewertung (KTQ-Manual)

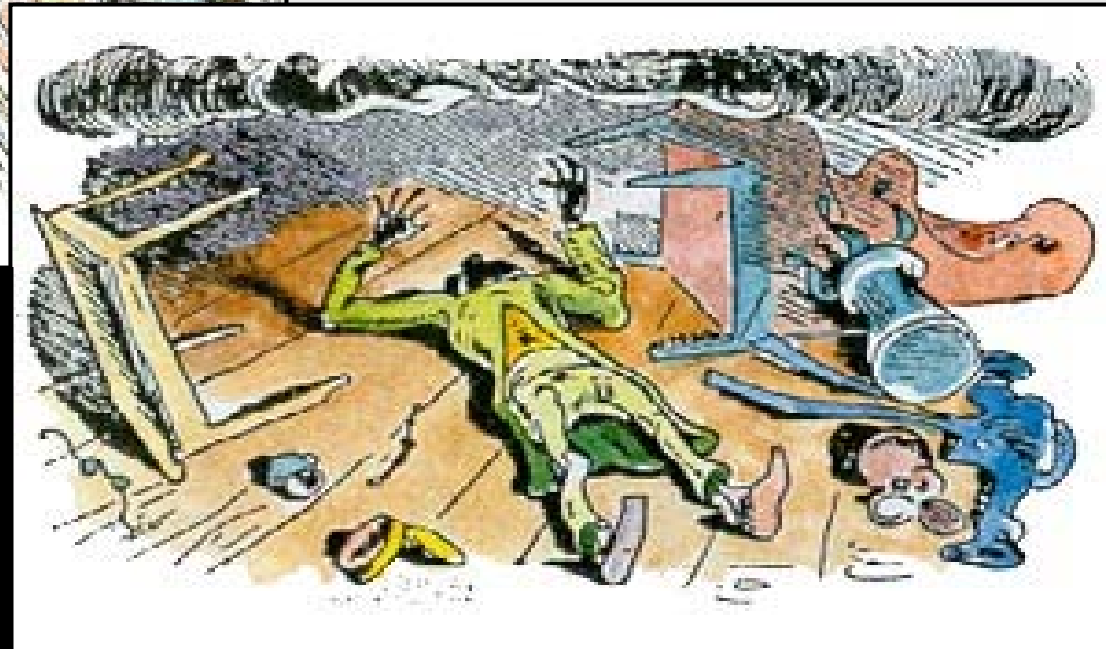
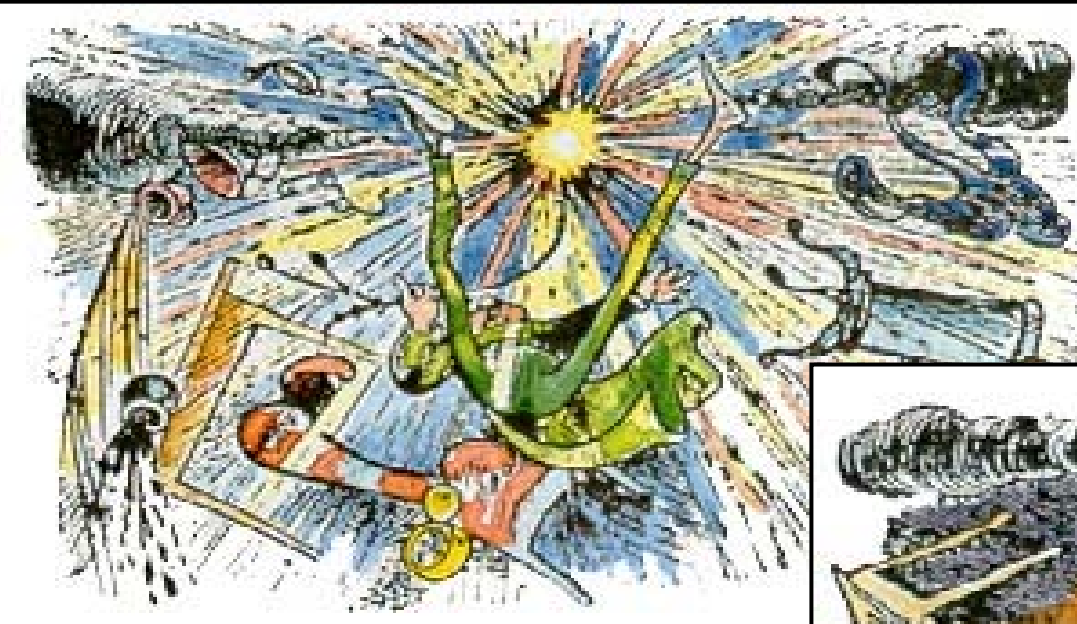
(Kooperation für Transparenz und Qualität im Gesundheitswesen)



Risikomanagement: „Nur Risiken, die ich kenne...“



Risikomanagement: „...kann ich steuern“

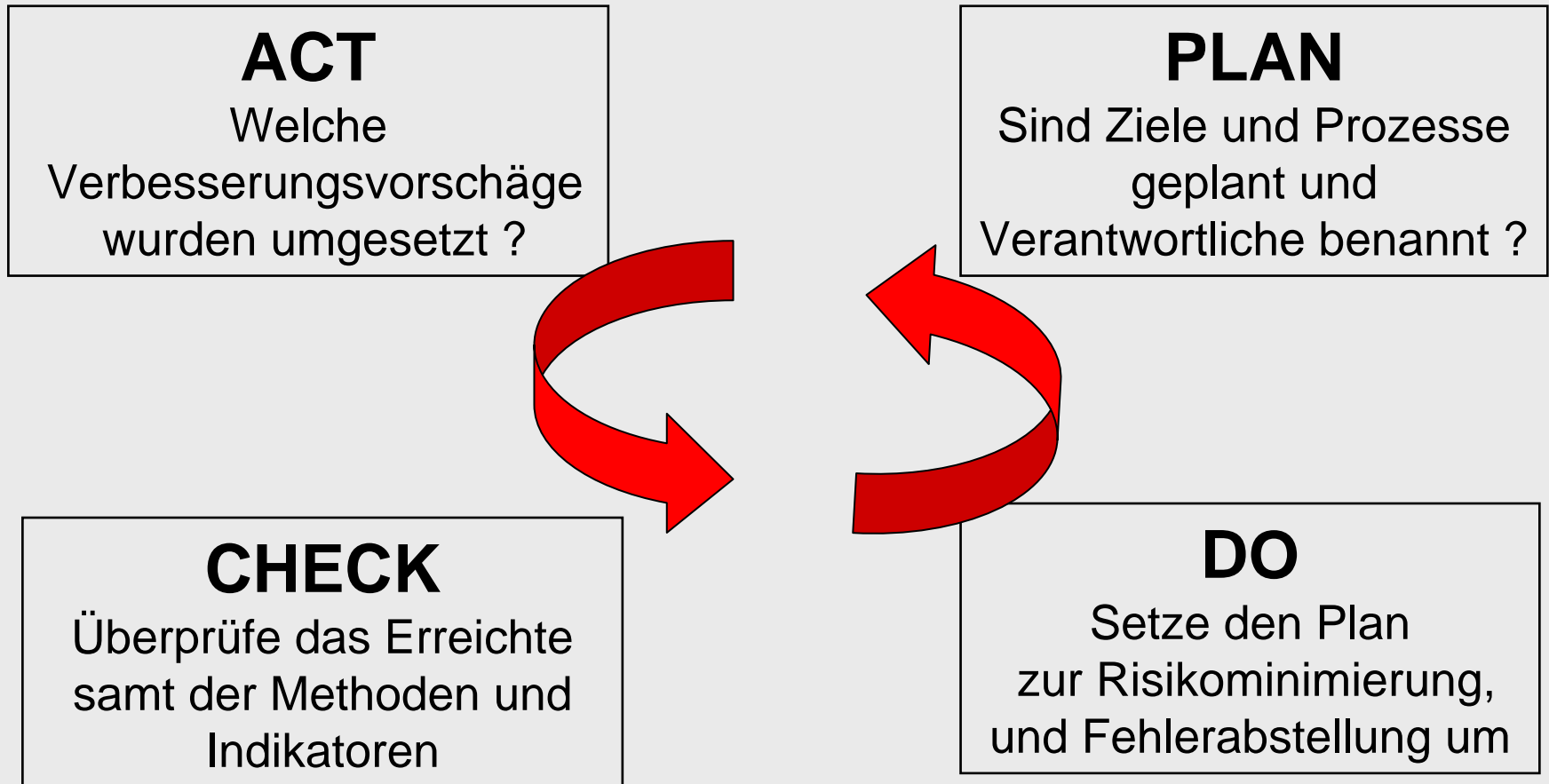


Risikomanagement

- Großschäden sind häufig nicht auf menschliches Versagen einzelner Personen zurückzuführen („Fehlerkette“)
- Die gesamte Unternehmenskultur hat Einfluß auf die Risikomatrix (Wahrscheinlichkeit – Schadensausmaß)
z.B. Risikobereitschaft durch wirtschaftliche Zwänge
- Beispiel: Canadian Blood Service: 1.000 HIV Infizierte durch Blut
Problem: Testmöglichkeit ab 1986, Testeinführung 1990
 1. Ziel Sicherheit in der Blutversorgung
 2. Ziel: Wiederherstellung des Vertrauens in der Bevölkerung
 3. Ziel: Vorbereitung neuer Herausforderungen (Emerging Virus)

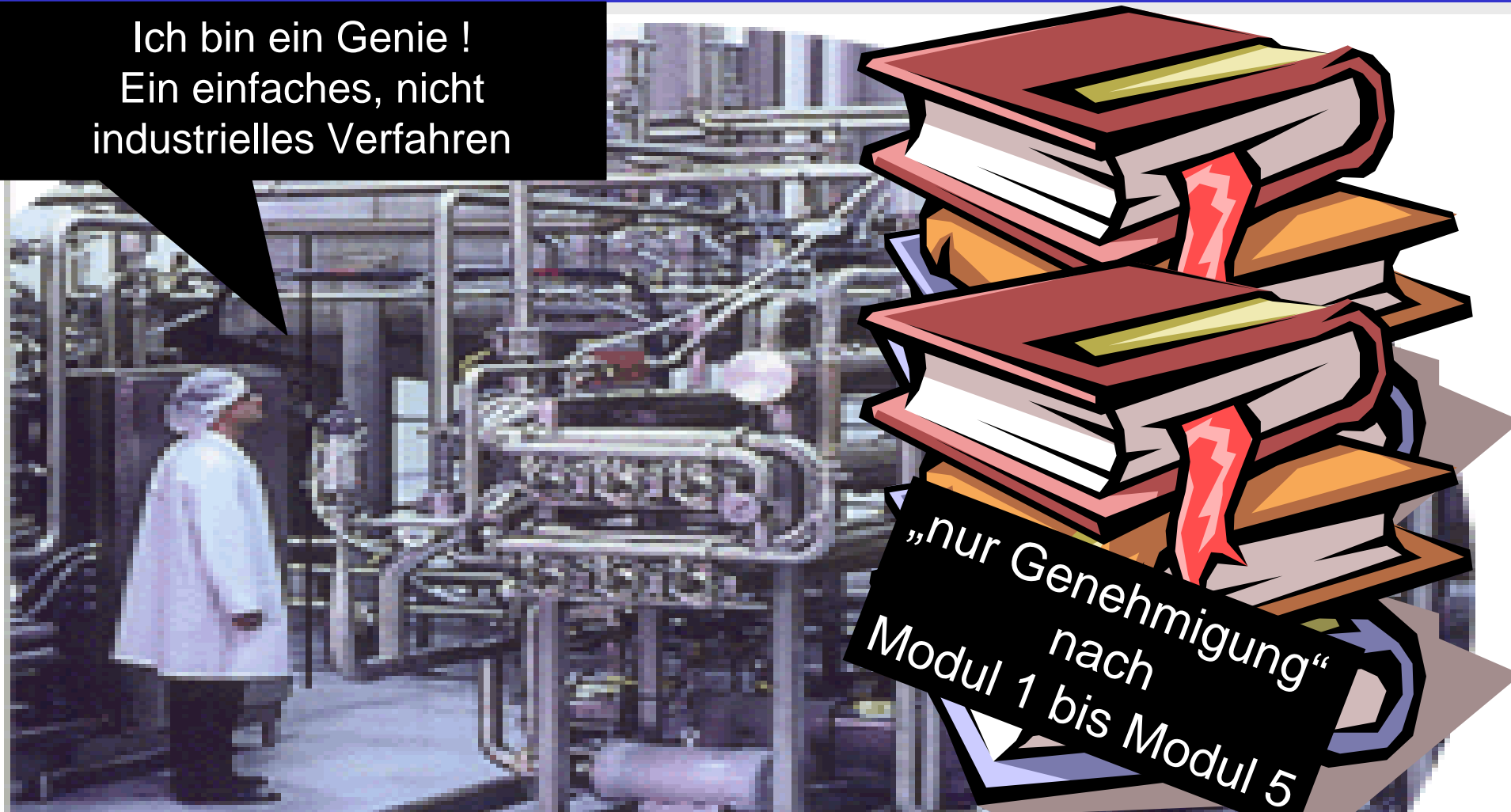


Risikomanagement

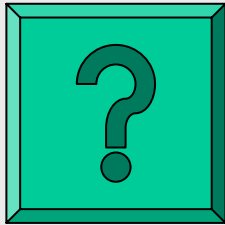


Das vereinfachte Genehmigungsverfahren schafft Rechtskontinuität und Freude beim Antragsteller

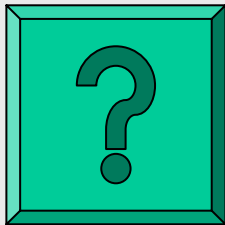
Ich bin ein Genie !
Ein einfaches, nicht
industrielles Verfahren



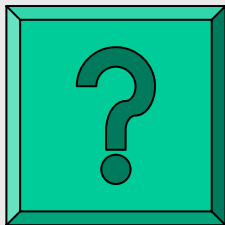
Das vereinfachte Genehmigungsverfahren



- „Hilfe“-Funktion: PEI-Informationsveranstaltung



- „Hilfe“-Funktion: PEI-Dokumente (Muster)



- „Hilfe“-Funktion: PEI-Beratung
(Dr. Heiden und MitarbeiterInnen)

