




<b>EFG-Votum V0200403</b>	<b>Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln</b>	Seite 1 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>Schlüsselwörter</b>	erlaubnisfreie Herstellung; allgemeine Anforderungen	
<b>Querverweise, Bezug</b>	Frage- und Antwortpapier der EFG 02 zur erlaubnisfreien Herstellung in Verbindung mit TOP B2 der 29. sowie TOPs B7 und B8 der 32. Sitzung der EGF 02	
<b>erstellt</b>	EFG 02	
<b>fachlich geprüft</b>	Dr. Rainer Gnibl (EFG 02)	30.05.2018
<b>formell geprüft</b>	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	30.05.2018
<b>Beschlussfassung durch:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> erstellende EFG <input type="checkbox"/> Länderreferentengremien	
<b>beschlossen</b>	EFG 02	20.06.2018
	Humanarzneimittelbereich Veronika Lamberti-Wesslering, Vorsitzende AG AATB	- entfällt -
	Tierarzneimittelbereich Dr. Jürgen Sommerhäuser, Vorsitzender AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich Dr. Birgit Straubinger, Vorsitzende AG TT	- entfällt -
	<b>gültig ab</b>	21.06.2018

<b>EFG-Votum V0200403</b>	<b>Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln</b>	Seite 2 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


**Traceability-Matrix:**

<b>Kapitel</b>	<b>Überschrift/Stichwort</b>
1	Dokumentenhistorie
2	Rechtliche Rahmenbedingungen
2.1	Anwendbarkeit des AMG
2.2	Herstellung von Arzneimitteln
2.2.1	Erlaubnispflicht nach § 13 Abs. 1 AMG
2.2.2	Erlaubnispflicht nach § 20b Abs. 1 bzw. § 20c Abs. 1 AMG
2.3	Anzeigepflicht nach § 67 Abs. 2 AMG
2.4	Die Anzeige nach § 67 Abs. 2 AMG: Angaben und Inhalte
2.5	Voraussetzungen zur erlaubnisfreien Herstellung nach § 13 (2b)/§ 20d AMG
2.5.1	Vergewisserung über die Ausübung des Berufsrechtes
2.5.2	Die unmittelbare fachliche Verantwortung
2.5.3	Persönliche Anwendung
2.5.4	Bestimmte Patientinnen/Patienten
2.5.5	Besonderheiten bei Radiopharmaka
2.5.6	Besonderheiten bei Gewebe oder Gewebezubereitungen
3	Überwachung durch die zuständige Behörde
3.1	Zuständigkeiten
3.2	Maßnahmen bei Verstoß gegen die Anzeigepflicht nach § 67 AMG
3.3	Gesetzliche und fachliche Grundlagen für die Überwachung
3.3.1	Verpflichtende Vorgaben
3.3.2	Weitere mitgeltende Dokumente
4	Allgemeine fachliche Anforderungen
4.1	Grundsätzliche Anforderungen
4.2	Personal
4.3	Räume
4.4	Ausrüstung
4.5	Dokumentation
4.6	Produktion
4.7	Qualität

<b>EFG-Votum V0200403</b>	<b>Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln</b>	Seite 3 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Grundlage des vorliegenden Votums ist die Version 2 des **Frage- und Antwortpapiers zur erlaubnisfreien Herstellung von Arzneimitteln** gem. § 67 Abs. 1 und 2 AMG i. V. m. § 13 Abs. 2b AMG und § 20d AMG.

Es sind die **ALLGEMEINEN ANFORDERUNGEN** aus Sicht der EFG 02 aufgeführt.

<b>EFG-Votum V0200403</b>	<b>Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln</b>	Seite 4 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 1 Dokumentenhistorie

- Implementierung AMG-rechtlicher Änderungen zur erlaubnisfreien Herstellung von Arzneimitteln gem. § 13 Abs. 2b im Jahr 2009
- Auftrag der AG AATB an die Expertenfachgruppen 02, 04 und 06 zur Erstellung eines Frage- und Antwortpapiers zur Anzeigepflicht von Ärzten und Heilpraktikern gem. § 67 AMG; Beteiligung der EFG 12, da auch radioaktive Arzneimittel häufig unter Inanspruchnahme von § 13 Abs. 2b AMG hergestellt werden
- Erste Version des Frage- und Antwortpapiers im Dezember 2010
- Auftrag zur Überarbeitung des Papiers durch die AG AATB im Jahr 2014 bzgl. inhaltlicher Überwachungsschwerpunkte in Zusammenarbeit mit den EFGs 03, 04 und 06
- Die EFG 02 spricht sich auf ihrer 29. Sitzung im April 2016 (TOP B2) für die separate Verabschiedung des „Allgemeinen Teils“ in Form eines Votums aus.
- Die EFGs 03, 04, 06 und 12 sind eingeladen, fachspezifische Voten in Ergänzung des „Allgemeinen Teils“ (vorliegendes Votum) eigenständig zu erstellen.

## 2 Rechtliche Rahmenbedingungen

### 2.1 Anwendbarkeit des AMG


- Mit dem Wegfall des ursprünglich in § 4a AMG formulierten Ausnahmeprivilegs für Ärztinnen/Ärzte, Tierärztinnen/Tierärzte oder andere zur Ausübung der Heilkunde befugte Personen vom Anwendungsbereich des AMG findet das AMG nunmehr auch auf jede Herstellung von Arzneimitteln durch diesen Personenkreis Anwendung.
- Die Intention des AMG ist es, für die Sicherheit von Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu sorgen. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sind durch die Person sicherzustellen, die die Verantwortung für die Herstellung und Anwendung trägt.

Gemäß § 5 AMG sind Arzneimittel bedenklich, bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Die Anwendung bedenklicher Arzneimittel sowie die Herstellung von Arzneimitteln mit mangelhafter Qualität sind verboten.

Die Qualität eines Arzneimittels wird gem. § 4 Abs. 15 AMG nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt.

Zur Umsetzung der Qualitätsanforderungen verweist § 55 AMG auf das Arzneibuch als Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung und Bezeichnung von Arzneimitteln und die bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffe.

- Insbesondere sind folgende Abschnitte des AMG zu beachten:
  - 1. Abschnitt: Zweck des Gesetzes, Begriffsbestimmungen, Anwendungsbereich
  - 2. Abschnitt: Anforderungen an die Arzneimittel
  - 3. Abschnitt: Herstellung von Arzneimitteln

<b>EFG-Votum V0200403</b>	<b>Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln</b>	Seite 5 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 8. Abschnitt: Sicherung und Kontrolle der Qualität
- 11. Abschnitt: Überwachung
- Für die Anwendung von Arzneimitteln regelt das AMG Ausnahmen, u. a.:
  - 1. Ausnahme: klinische Prüfung von Arzneimitteln am Menschen
  - 2. Ausnahme: Anwendung von bedenklichen Arzneimitteln (§ 5 AMG)
- Die Anwendung von Arzneimitteln unterliegt im Übrigen insbesondere dem Landesrecht und wird in der jeweiligen Berufsordnung für Heilberufe geregelt. Dort werden auch andere als im AMG verankerte Haft- und Meldepflichten aufgeführt. Die fehlerhafte Anwendung eines Arzneimittels kann zudem einen Behandlungsfehler darstellen, der vertragliche und außervertragliche Schadensersatzansprüche nach dem Bürgerlichen Gesetzbuch (BGB) zur Folge haben kann. Zusätzlich ist die Anwendung bedenklicher Arzneimittel gem. § 5 AMG mit den in § 95 Abs. 1 Nr. 1 AMG genannten Strafen bewährt.
- Zulassungsbefreite oder homöopathische Arzneimittel aus Eigenherstellung durch Ärztinnen/Ärzte oder Heilpraktikerinnen/Heilpraktiker unterliegen nicht der speziellen Gefährdungshaftung nach § 84 AMG. Vielmehr kommen hier die Gefährdungshaftung nach dem Produkthaftungsgesetz (ProdHaftG) und die Produzentenhaftung nach dem BGB in Betracht.
- Die Haftung für Behandlungsfehler ist insbesondere in §§ 630a, 280 BGB und § 823 BGB geregelt.


## 2.2 Herstellung von Arzneimitteln

In § 4 Abs. 14 AMG ist Herstellen definiert als „das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken, das Kennzeichnen und die Freigabe“ und bedarf nach § 13 bzw. § 20 b-d AMG grundsätzlich - unter Beachtung der dortigen Ausnahmeregelungen - einer personen- und sachbezogenen Erlaubnis.

In der Folge haben Personen, welche Arzneimittel herstellen, die Meldeverpflichtung gemäß § 67 AMG zu erfüllen.

### 2.2.1 Erlaubnispflicht nach § 13 Abs. 1 AMG

- Prinzipiell unterliegen der Erlaubnispflicht nach § 13 Abs. 1 AMG alle berufs- oder gewerbsmäßigen Herstellungstätigkeiten von Arzneimitteln, dazu gehören:
  - Herstellung von Wirkstoffen, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden (z. B. Frischzellen und xenogene Organextrakte).
  - Andere zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe menschlicher Herkunft (z. B. Tumorlysate zur Stimulation dendritischer Zellen).
  - Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien und xenogene Arzneimittel (Rückausnahme in § 13 Abs. 2 b Nr. 1 AMG).
  - Herstellung von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind (keine Anwendung auf die Rekonstitution)
- Ausnahmen von der Erlaubnispflicht nach § 13 Abs. 1 AMG sind in § 13 Abs. 1a, 2, 2a

<b>EFG-Votum V0200403</b>	<b>Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln</b>	Seite 6 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

und 2b AMG geregelt

### 2.2.2 Erlaubnispflicht nach § 20b Abs. 1 bzw. § 20c Abs. 1 AMG

- § 20b AMG: erlaubnispflichtig sind Einrichtungen, die zur Verwendung bei Menschen bestimmte Gewebe im Sinne von § 1a Nr. 4 des Transplantationsgesetzes gewinnen (Entnahmeeinrichtung) oder die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen durchführen wollen

Ausnahmen: § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG; Spermagewinnung zur intrauterinen Insemination ohne Lagerung (Infektionsserologie gemäß § 6 TPG-GewV i. V. m. Anlage 4 Nr. 1a) nicht erforderlich)

- § 20c AMG: erlaubnispflichtig sind Einrichtungen, die Gewebe oder Gewebezubereitungen bearbeiten, verarbeiten, konservieren, prüfen, lagern oder in Verkehr bringen

Ausnahme: § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG

- weitere Ausnahmen von der Erlaubnispflicht gem. §§ 20b Abs. 1 und 20c Abs. 1 AMG sind in § 20d AMG geregelt<sup>1</sup>

### 2.3 Anzeigepflicht nach § 67 Abs. 2 AMG

Die in Nr. 2.2 als Herstellung definierten Tätigkeiten sind vom Arzneimittelgesetz erfasst und unterliegen der allgemeinen Anzeigepflicht gemäß § 67 AMG.

Als Beispiele für die anzeigepflichtige erlaubnisfreie Herstellung sind zu nennen:

- Mischen von Arzneimitteln/Fertigarzneimitteln (siehe Anmerkung unter 2.4)
- Herstellung einer Lösung zum oralen Glucosetoleranztest
- Eigenblutbehandlungen einschließlich Ozonisierung von Eigenblut
- Zubereiten von Testallergenen für die Epikutantestung
- Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln
- Intra- und postoperativ gewonnenes Wundblut
- Intrauterine Inseminationen (ohne Lagerung von Gewebe)


#### **Sonderfall Rekonstitution – Ausnahme von der Definition „Herstellung“:**

Nicht anzeigepflichtig ist gemäß § 67 Abs. 1 Satz 8 AMG die Rekonstitution eines Arzneimittels, es sei denn, es handelt sich um ein Prüfpräparat.

Zur Begriffsbestimmung „Rekonstitution“ führt die BT-Drucksache 16/12256 aus:

<sup>1</sup> Folgende Dokumente liegen zur Ausnahme von der Erlaubnispflicht gemäß § 20d AMG vor:

- Schreiben des BMG vom 11.03.2011 (§ 20d AMG kann nur Anwendung finden, wenn die dort genannten Tätigkeiten von der zur Ausübung der Heilkunde befugten Person selbst, ggf. auch mit Unterstützung ihres Personals, ausgeübt werden. Dies ist nicht mehr der Fall, wenn die Laboruntersuchungen nach § 20b Abs.1 AMG oder die Prüfungen nach § 20c AMG in externen Untersuchungslaboren durchgeführt werden. Diese Auslegung entspricht nach BMG-Verständnis dem bis zum Inkrafttreten von § 20d AMG geltenden § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG alter Fassung.
- Schreiben des BMG vom 27.02.2013 (Tenor bzgl. § 20d AMG siehe Schreiben vom 11.03.2011)
- Bundesrats-Initiative zur Erweiterung des Anwendung des § 20d AMG (Drucksache 91/12 v. 30.03.12); abgelehnt durch die Bundesregierung (120330 Gegenäußerung); d. h. sofern z. B. Infektionsserologie an beauftragtes Labor vergeben wird, keine erlaubnisfreie Entnahme.
- Urteil des VG Gelsenkirchen vom 24.09.13

<b>EFG-Votum V0200403</b>	<b>Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln</b>	Seite 7 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

*„Die Rekonstitution (Absatz 31) fällt grundsätzlich unter den Begriff des Herstellens. Sie wird unter Zugrundelegung der für Arzneimittel in der klinischen Prüfung beim Menschen inzwischen auf EU-Ebene gefestigten Auslegung (u. a. auch in dem derzeit noch in der Konsultation befindlichen „Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014) näher bestimmt. Unter Rekonstitution ist demnach ein einfacher Prozess zu verstehen, z. B. das Auflösen eines Arzneimittels, das Verdünnen für die bestimmte Patientin/den Patienten oder das Mischen mit einem für die Anwendung erforderlichen Hilfsstoff, der so kurz wie möglich vor der Anwendung durchgeführt wird, und in Übereinstimmung mit dem Prüfplan bzw. außerhalb der klinischen Prüfung, auf der Packungsbeilage stehen muss. In jedem Fall muss das Prüfartemittel/das Arzneimittel aber schon vorliegen bevor der Prozess der Rekonstitution erfolgt, und darf nicht erst durch den genannten Prozess, zum Beispiel aus einem Wirkstoff oder durch Mischen verschiedener Arzneimittel hergestellt werden.“*

Es spielt in diesem Zusammenhang keine Rolle, ob das Lösungsmittel dem Arzneimittel beige packt ist oder nicht. Die Rekonstitution muss jedoch den Angaben in der Packungsbeilage entsprechen.<sup>2</sup>

## 2.4 Anzeige nach § 67 Abs. 2 AMG: Angaben und Inhalte

Ein Merkblatt der Überwachungsbehörden kann als Grundlage für die Zusammenstellung der Unterlagen dienen. Der Inhalt der Anzeige ergibt sich prinzipiell aus § 67 Abs. 1 Satz 5 und Abs. 2 AMG. Nachträgliche Änderungen sind ebenfalls anzuzeigen.


- Gebührenpflichtige Anzeigenbestätigung (nach im jeweiligen Land gültiger Gebührenordnung), wenn die Unterlagen vollständig vorliegen

Erforderlich sind mindestens folgende Angaben:

- Ort und postalische Anschrift der Niederlassung der Ärztin/des Arztes bzw. der Heilpraktikerin/des Heilpraktikers [im Folgenden: der § 13 (2b)-Person]
- Eine Sammelanzeige von Kliniken oder Rettungsdiensten wird akzeptiert, vorausgesetzt es wird bestätigt, dass die § 13 (2b)-Personen über die Anzeige informiert wurden.
- Fertigartemittel müssen nicht mit ihrer Zusammensetzung angegeben werden; Informationen zum Status der eingesetzten Ausgangsstoffe (z. B. zugelassene Fertigartemittel, Wirkstoffe, Chemikalien), zu den Produktgruppen (z. B. Homöopathika) und der Art der Anwendung (z. B. parenteral, oral) sind ausreichend.

Bei der in Behandlerkreisen üblichen Praxis, zugelassene Fertigartemittel zu mischen, liegt die Intention der behandelnden Person nicht in der Herstellung eines - so nicht zugelassenen - Arzneimittels, sondern wird gewählt, um einen Eingriff bei einer Patientin/einem Patienten so wenig aufwändig wie möglich und somit so verträglich wie möglich für diese/diesen zu gestalten. Diese gängige Praxis als bekannt voraussetzend, kann durch die zuständige Behörde erwogen werden, inwieweit die Anzeigepflicht nicht bereits mit der nach Berufsrecht verpflichteten Meldung der behandelnden Person bei der zuständigen Heilberufskammer als erfüllt zu betrachten ist.

<sup>2</sup> Die im Schreiben des BMG vom 14.05.2010 angesprochenen anderen vorbereitenden ärztlichen Tätigkeiten, die von der unmittelbar anschließenden Anwendung (zeitlich) nicht getrennt werden (können) und die einzelne Fertigartemittel nicht willentlich verändern und die dann nicht der Anzeigepflicht unterliegen sollen, sind nicht definiert und von den anzeigepflichtigen Tätigkeiten nicht abgrenzbar. Insbesondere ist nicht feststellbar, ob die Herstellung für einen bereits stehenden/liegenden (wartenden) Patienten erfolgt oder nicht.

<b>EFG-Votum V0200403</b>	<b>Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln</b>	<b>Seite 8 von 14</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Angaben zu den Räumlichkeiten, in denen die Herstellung erfolgt (z. B. „Praxisräume“, „Betriebsstätte XYZ“). Hinweis: dies kann bedeuten, dass mehrere Anzeigen erforderlich sind, sofern mehrere Betriebsstätten an der Herstellung beteiligt sind.
- Eine detaillierte Beschreibung der Tätigkeiten ist dann erforderlich, wenn es sich um eine komplexere Herstellung (mehrere Herstellungsstufen) handelt.

## 2.5 Voraussetzungen zur erlaubnisfreien Herstellung nach § 13 (2b)/§ 20d AMG

Eine Person, die Ärztin/Arzt oder sonst zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugt ist [§ 13 (2b)-Person], kann nach § 13 Abs. 2b AMG das Privileg der Eigenherstellung ohne Herstellungserlaubnis u. a. nur dann in Anspruch nehmen, soweit sie die Arzneimittel unter ihrer unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einer/einem bestimmten Patientin/Patienten herstellt.

Die Erfüllung der Voraussetzungen nach § 13 Abs. 2b AMG kann immer nur in Bezug auf den konkreten Einzelfall beurteilt werden:

### 2.5.1 Vergewisserung über die Ausübung des Berufsrechtes

Von der Erlaubnispflicht sind nach § 13 Abs. 2b AMG nur Personen ausgenommen, welche zur Ausübung der dort genannten Berufe im Geltungsbereich des AMG berechtigt sind. Sofern die Anzeige nach § 67 Abs. 2 AMG keine ausreichenden Informationen hierüber enthält und/oder in Zweifelsfällen ist diese Berechtigung vor der Herstellung nachzuweisen (z. B. Kopie der Approbationsurkunde bzw. der Erlaubnisurkunde). Bei Medizinerinnen/Medizinern mit Abschlüssen aus anderen Ländern (als Deutschland) ist die Anerkennung bzw. eine amtliche Bestätigung über die erfolgte Meldung der vorübergehenden ärztlichen Tätigkeit vorzulegen (siehe Erläuterungen).


Alle in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte müssen Mitglied der jeweils zuständigen Landesärztekammer sein. Es empfiehlt sich daher, die jeweils zuständige Ärztekammer über eine Anzeige nach § 67 Abs. 2 AMG in geeigneter Form zu informieren.

#### Erläuterungen:

Medizinerinnen/Mediziner mit Abschlüssen aus anderen Ländern (als Deutschland) benötigen zur Berufsausübung ebenso wie die in Deutschland ausgebildeten Ärztinnen und Ärzte eine Approbation oder zumindest eine Berufserlaubnis:

- Für die Anerkennung und den Berufszugang für Ärztinnen/Ärzte und Fachärztinnen/Fachärzte mit ausländischen Qualifikationen in Deutschland wird auf die vom Bundesamt für Migration und Flüchtlinge publizierte Informationsbroschüre „Anerkennung und Berufszugang für Ärzte und Fachärzte mit ausländischen Qualifikationen in Deutschland - Informationsbroschüre für Zugewanderte und Beratungsstellen“ verwiesen.
- EU-/EWR-Angehörige bzw. Angehörige der Schweiz haben nach der Richtlinie 2005/36/EG bzw. den die Regelungen umsetzenden nationalen Gesetze ein Recht auf ein Approbationsverfahren. Eine in der EU absolvierte ärztliche Grundausbildung wird in Deutschland auf Antrag automatisch anerkannt, wenn die Qualifikation in der Europäischen Berufsankennungsrichtlinie (Anhang V.1.1 der Richtlinie 2005/36/EG) aufgeführt ist und weitere Kriterien eingehalten werden.
- Humanmedizinerinnen und -mediziner aus anderen EU-/EWR-Staaten mit Qualifikationen aus einem EU-/EWR-Staat, die nur vorübergehend und gelegentlich ärztliche



<b>EFG-Votum V0200403</b>	<b>Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln</b>	Seite 9 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Dienstleistungen in Deutschland erbringen, dürfen das sogar ohne Approbation oder ohne Berufserlaubnis; sie müssen dieses jedoch bei den zuständigen Behörden schriftlich melden, bevor sie erstmalig als Ärztin oder Arzt in Deutschland tätig werden.

### 2.5.2 Die unmittelbare fachliche Verantwortung

- Grundsätzlich erfordert die „Herstellung unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des anwendenden Arztes“ die Anwesenheit dieser § 13 (2b)-Person.

Bei der Herstellung darf sich die § 13 (2b)-Person von dem ihr unterstellten Personal unterstützen lassen. Wesentliches Kennzeichen ist gemäß der Kommentierung von Kloesel/Cyran zum § 13 Abs. 2b AMG, dass die derart unterstützte Person *„in der Lage sein muss, die Herstellung und Prüfung und damit die Qualität und Unbedenklichkeit des hergestellten Arzneimittels selbst zu beurteilen, damit sie ihrer fachlichen Verantwortung gerecht werden kann und sie muss die Anwendung persönlich durchführen“*.

Sie muss die Voraussetzungen schaffen, um ihrer Gesamtverantwortung jederzeit vollumfänglich gerecht werden zu können, was grundsätzlich eine räumliche Nähe zur Herstellung voraussetzt. Sie muss in der Folge auch die unmittelbare Verfügungsgewalt über die eingesetzten Ausgangsstoffe, die Räume und Einrichtungen besitzen.<sup>3</sup> Weiter ist darunter die Aufsicht gegenüber dem herstellenden Personal als auch die Überprüfung der intern delegierten Tätigkeiten zu verstehen.

### 2.5.3 Persönliche Anwendung


- Die von der § 13 (2b)-Person hergestellten Arzneimittel dürfen nur persönlich durch diese selbst an der/dem bzw. den unter 2.5.4 „bestimmten“ Patientin/Patienten angewendet werden.
- Arzneimittelrechtlich von Bedeutung ist, dass diejenige Person, welche das Arzneimittel herstellt, auch dieselbe Person ist, welche das Arzneimittel anwendet.
- Eine Mitgabe oder eine Abgabe (z. B. Versand) des Arzneimittels an Patientinnen/Patienten oder an Dritte ist nicht zulässig.

### 2.5.4 Bestimmte Patientinnen/Patienten

- Eine Inanspruchnahme der Ausnahmeregelung des § 13 Abs. 2b Satz 1 AMG ist ergänzend nur dann zulässig, wenn jede Person, bei der das hergestellte Arzneimittel angewendet werden soll, namentlich benannt werden kann („patientengerichtet“); dies ist vor der Herstellung von der § 13 (2b)-Person nachweislich sicherzustellen.
- Die Entscheidung über die Notwendigkeit der Anwendung eines speziellen Arzneimittels für die Behandlung einer bestimmten Person geht der Herstellung des Arzneimittels zwangsläufig voraus. Eine Herstellung „auf Vorrat“ würde dem Grundgedanken widersprechen, dass erst die Untersuchung einer bestimmten Person zu der medizinischen Erkenntnis geführt hat, dass die Anwendung des Arzneimittels zur Behandlung der Patientin oder des Patienten erforderlich ist.

Eine Dislozierung von Herstellung und Anwendung ist zwar grundsätzlich zulässig, da § 13 Abs. 2b AMG diesbezüglich keine Einschränkungen/Vorgaben macht. Die Herstel-

<sup>3</sup> In keinem Fall wird eine Anwendung des § 13 Abs. 2b AMG nur deshalb geduldet, um eine eventuell bestehende Zulassungspflicht zu umgehen.

<b>EFG-Votum V0200403</b>	<b>Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln</b>	Seite 10 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

lung darf aber aufgrund der unmittelbaren und alleinigen Verantwortlichkeit der § 13 (2b)-Person nicht an Dritte delegiert werden bzw. darf nicht von einem Dienstleister, einem anderen Betrieb oder einer anderen § 13 (2b)-Person übernommen werden.

### 2.5.5 Besonderheiten bei Radiopharmaka

Im Falle radioaktiver Arzneimittel dürfte eine Anwendung von § 13 Abs. 2b AMG in der geltenden Fassung auf die Herstellung in „auswärtigen Betrieben“ im Übrigen bereits dann ausscheiden, wenn eine Arzneimittelcharge für die Anwendung durch mehrere Ärztinnen/Ärzte gleichzeitig hergestellt wird und eine patientenkonkrete Aufteilung erst durch abschließende Portionierung erfolgt.<sup>4</sup>

### 2.5.6 Besonderheiten bei Gewebe oder Gewebezubereitungen

Eine erlaubnisfreie Gewebeentnahme bzw. eine erlaubnisfreie Be- oder Verarbeitung nach § 20d AMG setzt voraus, dass die Person (Ärztin/Arzt oder sonst zur Ausübung der Heilkunde beim Menschen befugt) die in § 20b AMG bzw. § 20c AMG genannten Tätigkeiten mit Ausnahme des Inverkehrbringens ausübt, um das Gewebe oder die Gewebezubereitung persönlich bei ihren Patientinnen und Patienten anzuwenden.

Die amtliche Begründung (Änderungsgesetz 2009) führt aus, dass die Person (hier: „Ärztin oder Arzt“) sich bei der Be- oder Verarbeitung und Prüfung von seinem Personal helfen lassen darf, aber die Anwendung des gewonnenen Gewebes persönlich durchführen muss. Als Beispiel wird die künstliche Insemination genannt.

Sofern Prüfungen des Spenderblutes oder Prüfungen im Rahmen der Be- oder Verarbeitung des Gewebes an externe Labore beauftragt werden, ist nach Auffassung des BMG keine erlaubnisfreie Entnahme bzw. Be- oder Verarbeitung gegeben (siehe zitierte Schreiben des BMG in Fußnote 1).


## 3 Überwachung durch die zuständige Behörde<sup>5</sup>

Die Herstellung von Arzneimitteln unterliegt der Überwachung durch die zuständige Behörde gemäß § 64 Abs. 3 AMG. Art und Umfang richten sich nach den Tätigkeiten. Die besonderen Rechte der Behörde sind u. a. in § 64 Abs. 4 AMG beschrieben. Auf die Duldungs- und Mitwirkungspflicht gemäß § 66 AMG wird hingewiesen.

Nach § 69 AMG sind die zuständigen Behörden ermächtigt, geeignete Maßnahmen einzuleiten, wenn Arzneimittel nicht nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln hergestellt werden, nicht die nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln angemesse-

<sup>4</sup> Hintergrund: Die Vorschrift des § 13 Abs. 2b AMG bestimmt, dass die betreffenden Arzneimittel „zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten hergestellt werden.“ Die Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz bei einer/ einem bestimmten Patientin/Patienten ist für den Bereich der radioaktiven Arzneimittel eher untypisch; in der Regel wird hier ein größerer Arzneimittelansatz hergestellt, aus dem abschließend für mehrere Patientinnen und Patienten jeweils eine Dosis abgefüllt wird.

<sup>5</sup> Nach welchen Gesichtspunkten soll die Überwachung konzipiert werden? Eine flächendeckende Überwachung mit festgelegten Inspektionsintervallen ist gem. § 64 AMG nicht vorgesehen. Deswegen verfolgen die Behörden einen risikobasierten Ansatz nach folgenden Prioritäten (beispielhafte Aufzählung): 1. Priorität: Zytostatika, Parenterale Ernährungslösungen, Biotechnologische Herstellungstätigkeiten, Allogene Blutzubereitungen, Gewebe und Gewebezubereitungen, Frischzellentherapeutika und Organtherapeutika (auch xenogene Arzneimittel), Radioaktive Arzneimittel, bei denen nicht ausschließlich zugelassene Fertigarzneimittel gemäß den Angaben der Packungsbeilage eingesetzt werden. 2. Priorität: Herstellung findet außerhalb der Praxis- oder Klinikräume „unter fachlicher Verantwortung“ statt. 3. Priorität: Autologe Blutzubereitungen, Eigenblut, sonstige Arzneimittelherstellung. Hinzu kommen anlassbezogene Inspektionen aufgrund von Beschwerden oder aufgrund des Verdachts von Arzneimittelrisiken. Die Inspektionen sind i. d. R. anzukündigen. Eine unangekündigte Inspektion ist nur in begründeten Verdachtsfällen erforderlich.

<b>EFG-Votum V0200403</b>	<b>Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln</b>	Seite 11 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

ne Qualität aufweisen, ihnen die therapeutische Wirksamkeit fehlt, sie bedenklich sind oder die vorgeschriebenen Qualitätskontrollen nicht durchgeführt werden.

### 3.1 Zuständigkeiten

Zuständige Behörde ist i. S. d. VwVfG § 3 „Örtliche Zuständigkeit“ diejenige Behörde, in deren Zuständigkeitsbereich die von der § 13 (2b)-Person gemeldete Herstellungsstätte liegt. Die Anwendung von Arzneimitteln ist nicht Gegenstand der Überwachung nach § 64 AMG.

Die Behörden informieren sich im Sinne von § 68 AMG in geeigneter Form gegenseitig, wenn ihnen bekannt wird, dass Herstellung von Arzneimitteln nach § 13 Abs. 2b AMG und deren geplante Anwendung nicht im Zuständigkeitsbereich der für die Herstellungsstätte zuständigen Behörde fällt (Dislozierung).

### 3.2 Maßnahmen bei Verstoß gegen die Anzeigepflicht nach § 67 AMG

Einleitung eines Ordnungswidrigkeitenverfahrens gemäß § 97 Abs. 2 Nr. 7 AMG

### 3.3 Gesetzliche und fachliche Grundlagen für die Überwachung

#### 3.3.1 Verpflichtende Vorgaben<sup>6</sup>


- Arzneimittelgesetz: §§ 5, 8 Abs. 1, § 55 Abs. 8 i. V. m. § 55 Abs. 1, § 64 Abs. 1
- Heilmittelwerbegesetz
- Transfusionsgesetz: zusätzliche rechtliche Grundlagen bei der Herstellung von Blutzubereitungen
- Transplantationsgesetz: zusätzliche rechtliche Grundlagen zu Spende, Entnahme und Anwendung von Geweben, zu Meldungen, Dokumentation und Rückverfolgung
- TPG-Gewebeverordnung
- Arzneibuch (aktuell gültige Version)
- Ph. Eur. 2619 „Pharmazeutische Zubereitungen“
- Ph. Eur. 2024 „Substanzen zur pharmazeutischen Anwendung“
- Ph. Eur. 0520 „Parenteralia“
- Ph. Eur. 5.01.01.00 „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“

#### 3.3.2 Weitere mitgeltende Dokumente

Diese sind nicht unmittelbar geltend, können jedoch alternativ, z. B. bei der aseptischen/sterilen Herstellung anstelle des GMP-Leitfadens für die Klärung von Details herangezogen werden.

- PIC/S PE10 "Guide to good practice for the preparation of medicinal products in healthcare establishments" sowie seine Anhänge

<sup>6</sup> Diese Aufzählung ist nicht abschließend.

<b>EFG-Votum V0200403</b>	<b>Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln</b>	Seite 12 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Resolution "CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients" (2011)
- Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes
- Leitfäden der Ärztekammern
- ISO-Normen
- Regeln der Fachgesellschaften
- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)
- Apothekenbetriebsordnung

## 4 Allgemeine fachliche Anforderungen


Die folgenden Anforderungen sind für die erlaubnisfreien Herstellung zu überprüfen (bzgl. fachspezifischer Anforderungen siehe ggf. gesonderte Voten der EFGs 03, 04, 06 und 12).

### 4.1 Grundsätzliches

- Geeignetes QS-System
- Risikobeurteilung bzgl. kritischer Parameter u. a.:
  - Qualität: Wirkstoff, Hilfsstoffe, Behältnis
  - Herstellungsprozess
  - Kontrollen
  - Stabilität

### 4.2 Personal

- Qualifikation
- Schulung (initial, fortlaufend)
- Hygiene
- Bekleidungskonzept:
  - Qualität
  - Art
  - Umfang
  - Wechselfrequenz
  - Reinigung
- Gesundheit:
  - Statusüberwachung
  - Meldepflichten

<b>EFG-Votum V0200403</b>	<b>Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln</b>	Seite 13 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### 4.3 Räume

- Hygieneplan (Raumreinigung/-desinfektion)
- Umkleidebereich (nicht im Herstellungsraum)
- Herstellung:
  - separater Raum (tätigkeitsabhängig)
  - Türen
  - Fenster
  - Oberflächen
- Lagerung:
  - separater Raum (tätigkeitsabhängig)
  - Kontrolle Verfalldatum
  - Temperaturkontrolle

### 4.4 Ausrüstung


- Bedienungsanweisungen Ausrüstung
- Reinigung/Desinfektion Ausrüstung
- Fristenarbeiten:
  - Wartung
  - Kalibrierung
  - Verträge

### 4.5 Dokumentation

- Reinigungsprotokolle
- Herstellungsanweisung
- Herstellungsprotokoll (inkl. Etikett)
- ggf. Prüfanweisung
- ggf. Prüfprotokoll
- Protokolle Fristenarbeiten (z. B. Kalibrierung, Wartung)

### 4.6 Produktion

- Begründung zur Eignung von Verfahren, Prüfungen (einschl. Definition von und Überwachung kritischer Prozessparameter)
- Herstellungsanweisung:
  - Ausgangsstoffe
  - Verbrauchsmaterialien

<b>EFG-Votum V0200403</b>	<b>Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln</b>	Seite 14 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Prüfung Ausgangsstoffe
- detailliertes Vorbereitungs- und Herstellungsprozedere
- Prüfung Endprodukt
- Beschriftung und Kennzeichnung:
  - Patientendaten
  - Herstellungsdaten
  - Zusammensetzung
  - Haltbarkeit
  - Verwendungshinweis
  - Lagerungshinweis
  - gem. Ph. Eur.-Monographie zur Darreichungsform
- Umgang mit Anbrüchen
- geeignete Maßnahmen, um mikrobiologische Qualität zu gewährleisten (Herstellungsprozess, Behältnis)

#### 4.7 Qualität

- Spezifikationen für:
  - Ausgangsmaterialien (entsprechend den Allgemeinen Ph.-Eur.-Monographien bzw. Einzelmonographien; soweit vorhanden)
  - Endprodukt (entsprechend den Allgemeinen Ph.-Eur.-Monographien bzw. Einzelmonographien; soweit vorhanden)
- Begründung zur Eignung von Ausgangsmaterialien
  - ggf. Prüfung von Ausgangsmaterialien
- geeignete Behältnisse bzgl. Haltbarkeitsdauer, Unverträglichkeit
- Nachweis der mikrobiologischen Qualität über Lager- bzw. Verwendungsdauer
- angemessene Qualität über Haltbarkeit (bei Lagerung Nachweis der Haltbarkeit über analytische Daten oder Literatur; Validierung der Methoden)
- Prüfung:
  - gemäß Ph.-Eur.-Monographie zur Darreichungsform (Aussehen, Identität, Reinheit, Gleichförmigkeit, Gehalt) bzw. nach der Allgemeinen Ph.-Eur.-Monographie „Pharmazeutische Zubereitungen“
  - falls keine Prüfung möglich → andere Methode zur Beurteilung der Qualität gem. Risikobeurteilung (insbesondere unter Beachtung der Anforderungen nach der Allgemeinen Ph.-Eur.-Monographie „Pharmazeutische Zubereitungen“)