

Auswirkungen der 15. AMG-Novelle für Prüflaboratorien

Die Herstellungserlaubnis zur Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz

Dr. Sven Oliver Kruse¹ und RAin Fabienne Diekmann²

Diapharm Analytics GmbH¹, Oldenburg, und Diekmann Rechtsanwälte², Hamburg

I. Einleitung

Das Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 17. Juli 2009, die 15. AMG-Novelle, ist am 22. Juli 2009 im Bundesgesetzblatt veröffentlicht¹⁾ worden und am Folgetag in Kraft getreten. Mit ihr werden zum einen eine Reihe von Aspekten im Arzneimittelgesetz (AMG)²⁾ neu betrachtet und klargestellt, die sich aus der praktischen Anwendung des AMG in der Vergangenheit ergeben haben. Zum anderen wird das AMG an die Weiterentwicklung europäischer Verordnungen³⁾, Richtlinien (insbesondere 2001/83/EG) und nationaler Gesetze⁴⁾ angepasst. So betreffen die Neuregelungen unter anderem Kinderarzneimittel, Arzneimittelfälschungen und die Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz) sowie Arzneimittel für neuartige Therapien, wie beispielsweise das Tissue-Engineering.

¹⁾ Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009 Teil I Nr. 43, ausgegeben zu Bonn am 22. Juli 2009.

²⁾ In der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 15. Juli 2009 (BGBl. I S. 1801) geändert worden ist, wird nun durch Artikel 1 des Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 17. Juli 2009 geändert.

³⁾ (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel.

⁴⁾ Änderungen des Fünften Sozialgesetzbuches (SGB V), des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG), der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV), des Transfusionsgesetzes.

Besonderes Augenmerk ist auf den Bereich der Arzneimittelprüfung und -freigabe zu richten. So findet im Rahmen der 15. AMG-Novelle nunmehr die Herstellungserlaubnis für freigaberelevante Prüfungen in externen Prüflaboratorien Eingang in § 13 AMG. Zudem wurde die bereits mit der 14. AMG-Novelle⁵⁾ in § 14 AMG der alten Fassung (a. F.) eingeführte sachkundige Person, die „Qualified Person“ (QP), weiter konkretisiert.

In seiner neuesten Fassung bietet das AMG den externen Prüflaboratorien und Ihren Auftraggebern damit neue und rechtlich fundierte Möglichkeiten, die Effizienz ihrer Zusammenarbeit zu verbessern. Die dafür relevanten Punkte werden im Folgenden beleuchtet und bewertet, um klare Handlungspositionen aufzuweisen.

II. Hintergründe und Rückblick auf die 14. AMG-Novelle

Zum besseren Verständnis sind zunächst diejenigen grundlegenden Begriffe zu klären, die bereits im Zuge der 14. AMG-Novelle modifiziert bzw. in das AMG eingeführt worden sind. Es handelt sich neben der sachkundigen Person um den Begriff des „Herstellens“ im Sinne des § 4 AMG.

■ 1. Herstellen im Sinne des § 4 AMG

Mit der 14. AMG-Novelle wurde der Begriff des „Herstellens“ um die „Freigabe“ im Sinne des § 4 Abs. 14

⁵⁾ Vierzehntes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 29. August 2005 (BGBl. I S. 2570).

AMG erweitert. Es handelt sich dabei um den letzten Schritt in der Arzneimittelherstellung. Damit wurde klargestellt, dass die Freigabe auch Teil der Herstellung ist⁶⁾. Der Zuständigkeitsbereich für die Freigabe von Arzneimitteln im Sinne des § 2 Abs. 1, Abs. 2 Nr. 1 AMG und Produkten menschlicher Herkunft einschließlich Wirkstoffen und damit allgemein Produkten, die der Herstellungserlaubnis unterliegen, soll bei der sachkundigen Person im Sinne des § 14 AMG a. F., § 16 Abs. 1 AMWHV⁷⁾ liegen.

Rechtstechnisch wird unter der Freigabe eine Voraussetzung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, Wirkstoffen und Produkten menschlicher und nicht menschlicher Herkunft sowie Blutprodukten verstanden. Wie die Freigabe vollzogen und dokumentiert werden soll, regelt § 16 AMWHV (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung). Zusätzlich enthält der EU-GMP-Leitfaden nebst seiner Anhänge⁸⁾ (GMP: Good Manufacturing Practice) Vorgaben, deren Einhaltung gewährleis-

⁶⁾ BT-Drs. 15/5316, zu Nummer 3 (§ 4) zu Buchstabe e, S. 33.

⁷⁾ Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung), veröffentlicht im BGBl. Teil 1 Nummer 51, ausgegeben zu Bonn am 9. November 2006.

⁸⁾ Eudralex Band 4 „EU Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis, Humanarzneimittel und Tierarzneimittel“, Bekanntmachung zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV (Artikel 1 der Verordnung vom 3. November 2006, BGBl. I S. 2523) vom 18. Juli 2008 (BANz. S. 2798).

ten soll, dass die Produkte gleichbleibend nach den Qualitätsstandards hergestellt und geprüft werden, die der vorgesehenen Verwendung und den Zulassungsunterlagen oder der Produktspezifikation entsprechen.

■ 2. Sachkundige Person

Der Begriff der sachkundigen Person wurde im Rahmen der 14. AMG-Novelle in das Arzneimittelgesetz eingeführt. Sie wurde bereits in Art. 48 der Richtlinie 2001/83/EG und Art. 52 der Richtlinie 2001/82/EG, wonach der Inhaber einer Herstellungserlaubnis über mindestens eine sachkundige Person verfügen muss, benannt⁹⁾.

Mit Ablösung der Herstellungs- und Kontrollleiter aus der institutionalisierten Verantwortungsebene durch die sachkundige Person hat auch der die erforderliche Qualifikation umschreibende § 15 AMG a. F. im Rahmen der 14. AMG-Novelle eine Änderung erfahren. Detailliert wurde hier die erforderliche Sachkenntnis der sachkundigen Person beschrieben. Dies hatte im Umkehrschluss zur Folge, dass für die sonstigen Leiter eine derartige Sachkenntnis nicht mehr zwingende Voraussetzung ist. Die geforderten umfassenden Kenntnisse stellen somit eine Hürde für den pharmazeutischen Unternehmer dar, da nicht jeder bisherige Kontroll- bzw. Herstellungsleiter auch als sachkundige Person anerkannt werden kann. Eine Ausnahme besteht lediglich nach der Übergangsvorschrift des § 140 Abs. 3 AMG a. F.

Nach § 19 AMG a. F. ist die sachkundige Person dafür verantwortlich, dass jede Charge des Arzneimittels entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln hergestellt und geprüft wird. Vor dem Inverkehrbringen ist die Einhaltung dieser Vorschrift in einem fortlaufenden Register oder vergleichbaren Dokument festzuhalten. Das Register ist dort zu führen, wo die Freigabe für das Inverkehrbringen (die Marktfreigabe) erfolgt.

⁹⁾ In Abgrenzung zu der Qualifizierten Person nach § 63 a AMG a. F. wurde diese als sachkundige Person nach § 14 AMG a. F. bezeichnet.

■ 3. Modifikationen des AMG durch die 15. Novelle

Mit der 14. AMG-Novelle und der Einführung der „sachkundigen Person“ in das AMG wurde bereits Bewegung in Struktur und Aufbau der Verantwortungsebenen der pharmazeutischen Unternehmen gebracht. In der Fortsetzung dieses Prozesses der Neugestaltung bzw. weiteren Regelungen im Zuge der 15. Novelle sind in § 14 AMG n. F. zahlreiche Änderungen vorgenommen worden, die wie folgt begründet wurden:

Zu Abs. 1¹⁰⁾:

Mit der Streichung „Leiterin oder Leiter der Herstellung“ und „Leiterin oder Leiter der Qualitätskontrolle“ als Voraussetzung für die Erlaubniserteilung wird, wie in anderen Mitgliedstaaten auch, hinsichtlich der personellen Voraussetzungen nunmehr allein auf die sachkundige Person nach § 14 abgestellt. Welcher Art die fachliche Qualifikation der Leiterin oder des Leiters der Herstellung oder der Qualitätskontrolle sein muss, war ohnehin nicht mehr im Gesetz festgelegt. Es bleibt aber dabei, dass die Arzneimittelhersteller über eine Leiterin/einen Leiter der Herstellung sowie der Qualitätskontrolle verfügen müssen. Deren Aufgabe und Verantwortungsbereiche sind in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung näher beschrieben. Der in Nummer 1 gestrichene Hinweis auf eine mögliche Personenidentität zwischen sachkundiger Person nach § 14 und der Leiterin oder dem Leiter der Herstellung oder der Qualitätskontrolle ist eine Folgeänderung. Sie bewirkt für Arzneimittelhersteller keine materielle Änderung, denn diese Möglichkeit besteht bereits nach dem EU-GMP-Leitfaden.

Auch § 15 AMG n. F. wurde im Rahmen der 15. AMG-Novelle nochmals modifiziert. In Absatz 1 werden die Wörter „in der Arzneimittelprüfung“ durch die Wörter „auf dem Gebiet der qualitativen und quantitativen Analyse sowie sonstiger Qualitätsprüfungen von Arzneimitteln“ ersetzt. Zur Begründung der

¹⁰⁾ BT-Drs. 16/12256, S. 46 zu Nummer 14 zu Buchstabe a.

Änderung führt der Gesetzgeber an¹¹⁾:

Bei der Änderung in Absatz 1 handelt es sich um eine Klarstellung. Bereits bisher war der Begriff „Arzneimittelprüfung“ im Kontext mit der Regelung in Artikel 49 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. Artikel 53 Absatz 3 der Richtlinie 2002/82/EG zu lesen. Die Klarstellung ist auch vor dem Hintergrund erforderlich, dass zukünftig auch reine Prüflabore, die die arzneimittelfreigaberelevanten Prüfungen durchführen, eine separate Erlaubnis nach § 13 erhalten können.

Die Sachkenntnis für die sachkundige Person im Sinne des neuen § 15 Abs. 1 Satz 2 AMG umfasst eine zweijährige praktische Tätigkeit auf dem Gebiet der qualitativen und quantitativen Analyse sowie sonstiger Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel zu gewährleisten. Zudem werden in § 15 Abs. 3a AMG n. F. besondere Anforderungen an die Sachkenntnis für die Arzneimittel für neuartige Therapien, xenogenen Arzneimitteln etc. gestellt.

Hinsichtlich genauerer Regelungen zu den Aufgaben und Verantwortungsbereichen der sachkundigen Person verweist § 14 Abs. 1 AMG n. F. auf die AMWHV. Diese enthält in § 12 lediglich einen weiteren Verweis auf § 19 AMG sowie eine Skizzierung der Aufgabenbereiche.

Unverändert ist die Forderung, dass diese Sachkenntnis in einem Betrieb zu erwerben ist, der selbst über eine Herstellungserlaubnis verfügt. Dies ergibt sich auch aus § 15 Abs. 4 AMG: „Die praktische Tätigkeit nach Absatz 1 muss in einem Betrieb abgeleistet werden, für den eine Erlaubnis zur Herstellung von Arzneimitteln durch einen Mitgliedstaat der Europäischen Union, einen anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum oder durch einen Staat erteilt worden ist, mit dem eine gegenseitige Anerkennung von Zertifikaten nach § 72 a Satz 1 Nr. 1 vereinbart ist.“ Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass zukünftig auch in

¹¹⁾ BT-Drs. 16/12256, S. 46 zu Nummer 15 zu Buchstabe a.

Prüflaboratorien, die über eine Herstellungserlaubnis im Sinne von § 13 Abs. 1 AMG n. F. verfügen, eine entsprechende Sachkenntnis erworben werden kann.

III. Herstellungserlaubnis zur Prüfung

Auch und gerade hinsichtlich der Herstellungserlaubnis des § 13 AMG a. F. hat die 14. AMG-Novelle einen Weg geebnet, der nun seine Fortführung im Rahmen der 15. AMG-Novelle findet. So wurde die Erlaubnispflicht im Sinne des § 13 Abs. 1 AMG n. F. auf jede Herstellung, unabhängig von der Abgabe, erweitert. Begründet wurde dies mit Sicherheitsaspekten, z. B. bei Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind¹²⁾.

Satz 2 des § 13 Abs. 1 AMG n. F. lautet nun wie folgt: *Satz 1 findet auf eine Prüfung, auf deren Grundlage die Freigabe des Arzneimittels für das Inverkehrbringen erklärt wird, entsprechende Anwendung.*

Hier spiegelt sich auch der aktuelle Stand der Diskussion wider, dass auch die Durchführung des produktbezogenen fortlaufenden Stabilitätsprogrammes im Sinne von Kapitel 6.23 ff. des EU-GMP-Leitfadens (ongoing stability) analog der freigaberelevanten Prüfung zu werten ist, da diese Stabilitätsprüfung über die Product Quality Reviews integraler Bestandteil der GMP-gerechten Herstellung ist.

Die Änderung von § 13 Abs. 1 Satz 2 AMG n. F. trägt – der Begründung folgend – *seit erstmaligem Inkrafttreten des Arzneimittelgesetzes der fortschreitenden Globalisierung und Spezialisierung der pharmazeutischen Betriebe Rechnung [...], die dazu geführt hat, dass die freigaberelevanten Prüfungen der Arzneimittel in vom Herstellungsbetrieb separaten Betrieben erfolgen können. Für solche Betriebe wird, wie in anderen Mitgliedstaaten, zur besseren EU-weiten Transparenz nunmehr als Option eine eigenständige Erlaubnis für die Durch-*

*führung von Prüfungen eingeführt, soweit diese freigaberelevant sind. Die Möglichkeit des § 14 Absatz 4, wonach diese Prüfungen teilweise außerhalb der Betriebsstätte des Arzneimittelherstellers in beauftragten Betrieben durchgeführt werden können, bleibt jedoch erhalten. Soweit Prüfbetriebe eine eigenständige Erlaubnis nach § 13 Absatz 1 beantragen, kann für die sachkundige Person nach § 14 Absatz 1 Nummer 1 c der Nachweis über deren praktische Tätigkeit während der Zeit als externer Prüfbetrieb (§ 14 Absatz 4) als ausreichend angesehen werden.*¹³⁾

In der Konsequenz wurde u. a. auch § 16 AMG a. F. geändert. Zu § 16 AMG n. F.:

a) *Das Wort „Hersteller“ wird durch das Wort „Antragsteller“ ersetzt.*

b) *Folgender Satz wird angefügt: „Soweit die Erlaubnis die Prüfung von Arzneimitteln oder Wirkstoffen umfasst, ist die Art der Prüfung anzuführen.“*

Zur Begründung der Änderung wird angeführt:

*Die Änderung in Satz 1 ist eine Klarstellung (Buchstabe a und b) auf Grund der Erweiterung von § 13 auf bestimmte Prüftätigkeiten in Laboren. Diese Tätigkeiten sind entsprechend den von der Kommission der Europäischen Gemeinschaften veröffentlichten Verfahren für Inspektionen und Informationsaustausch in der Herstellungserlaubnis zu spezifizieren, mindestens dahingehend, ob es sich um mikrobiologische Testung steriler oder nicht steriler Arzneimittel oder um chemische, physikalische oder biologische Prüfungen handelt.*¹⁴⁾

Damit hat der Gesetzgeber klargestellt, dass der zunächst verbindlich erscheinende Wortlaut des § 13 Abs. 1 Satz 2 AMG n. F. ausdrücklich als Option gedacht ist. Daraus ergaben sich bereits im Vorfeld der Verabschiedung viele Diskussionen. So war in Frage gestellt, ob die teilweise Vergabe von einzelnen Prüfungen an Labore ohne eigene Herstellungserlaubnis weiterhin möglich ist. Der

Gesetzgeber hat diese Frage daher mit dem neuen Satz 3 klarstellen wollen: *„§ 14 Absatz 4 bleibt unberührt“.* Externe Prüflaboratorien können somit auch ohne eigene Herstellungserlaubnis im Sinne einer verlängerten Werkbank den Hersteller und die marktfreigebende sachkundige Person unterstützen. In der Praxis der Anwendung der neuen Regelung wird sich noch zeigen müssen, ob die Einschränkung der „teilweisen“ Vergabe zukünftig begrüßenswerterweise so aufgehoben wird, dass in reinen Prüflaboren mit einer Herstellerlaubnis nach § 13 Abs. 1 Satz 2 AMG n. F. auch eine vollständige analytische Prüfung für die Freigabe durchgeführt werden kann.

Festzuhalten ist jedoch auch, dass die Anzeigepflicht für die freigaberelevante Prüfung nach § 64 Abs. 4 und 67 AMG n. F. für externe Laboratorien, die nicht durch die Herstellungserlaubnis eines produzierenden Betriebes abgedeckt sind, in jedem Fall Bestand hat.

Welche Optionen sich nunmehr für die Gestaltung der Freigabepfung ergeben, wird aus Tab. 1 deutlich.

Dass § 13 AMG n. F. eine Wahlmöglichkeit der rechtlichen Freigabe eines Arzneimittels an ein externes Unternehmen abgeben zu können enthält, ergibt sich auch aus § 14 Abs. 4 Nr. 3 AMG n. F., wonach *„teilweise außerhalb der Betriebsstätte des Arzneimittelherstellers ... die Prüfung der Arzneimittel in beauftragten Betrieben ... die keiner Erlaubnis bedürfen, durchgeführt werden [kann], wenn bei diesen hierfür geeignete Räume und Einrichtungen vorhanden sind und gewährleistet ist, dass die ... Prüfung nach dem Stand von Wissenschaft und Technik erfolgt und die sachkundige Person nach Nr. 1 ihre Verantwortung wahrnehmen kann.“*

Die Verantwortung der sachkundigen Person zur Freigabe nach § 16 Abs. 1 AMWHV bleibt auch bei Arbeitsteilung bestehen, wie § 16 Abs. 4 Satz 2 AMWHV erläutert: *„Sie [die sachkundige Person; Anm. d. Verf.] ist für die Freigabe der Charge insgesamt persönlich verantwortlich.“* Verantwortlich für die Freigabe

¹²⁾ Begründung BT-Drs. 16/12256 S. 45 zu Nummer 13 (§ 13).

¹³⁾ BT-Drs. 16/12256, S. 45 zu Nummer 13 zu Buchstabe a.

¹⁴⁾ Begründung BT-Drs. 16/12256 S. 46 zu Nummer 16 (§ 16).

■ **Tabelle 1**

Freigabe und freigaberelevante Prüfungen im Lohnauftrag.

	Hersteller	Lohnfreigabe	Prüflabor mit Herstellungserlaubnis	Prüflabor ohne Herstellungserlaubnis
Zertifizierung	Marktfreigabe	Marktfreigabe	(Teil-) Freigabeproofung	Analysenzertifikat
Bezug QP zur Marktfreigabe			Ja	Nein
Grundlage AMG	§ 13 Abs. 1	§ 13 Abs. 1	§ 13 Abs. 1, Satz 2	§ 13 Abs. 1, Satz 3 und § 14 Abs. 4
Anzeigepflicht § 64 Abs. 4 AMG	Ja	Ja	Ja	Ja
QP	Ja	Ja	Ja	Nein
LQK	Ja	Ja	Ja	Ja
LH	Ja	Ja	Nein	Nein
Vertrag		VAV mit Zusatzvereinbarung Freigabe	VAV mit Zusatzvereinbarung Freigabe	VAV

QP: sachkundige Person (Qualified Person), LQK: Leiter der Qualitätskontrolle, LH: Leiter der Herstellung, VAV: Vertrag über die Prüfung im Lohnauftrag (Verantwortungsabgrenzungsvertrag).

zum Inverkehrbringen ist die zeichnende sachkundige Person. Dieser Grundsatz gilt auch, wenn sie in Vertretung handelt. Ebenso kann in den Fällen des § 14 Abs. 4 AMG n. F. die Erlaubnis dem Hersteller auch für eine bestimmte Betriebsstätte des Auftragnehmers erteilt werden.

Keine klare Legaldefinition gibt es dazu, wie die Einschränkung auf eine „teilweise“ Prüfung nach § 14 Abs. 4 AMG n. F. zu sehen ist. Annex 16 zum GMP-Leitfaden 2003/94/EG¹⁵⁾ sowie die nationale Übersetzung in § 9 und § 16 Abs. 4 AMWHV enthalten keine ausdrückliche Definition des Begriffes der „teilweisen“ Prüfung. Sinn und Zweck des Annex 16 ist die Regelung der Fälle, in denen eine Charge unterschiedliche Herstellungsstufen oder Prüfungen an unterschiedlichen Stätten durchlaufen hat oder in denen ein Zwischenprodukt oder eine Bulk-Charge in mehr als eine Fertigproduktcharge eingegangen ist. Sowohl der Annex als auch die AMWHV enthalten allerdings entsprechende Hinweise.

So wird in Ziffer 3.1. der Einleitung zum Leitfaden ausgeführt: „Die Herstellung einschließlich der Qualitätskontrollprüfungen einer Arz-

neimittelcharge findet an mehreren Stellen statt, die an unterschiedlichen Orten und von unterschiedlichen Herstellern ausgeführt werden können. Jede Stufe sollte in Übereinstimmung mit der entsprechenden Genehmigung für das Inverkehrbringen, der Guten Herstellungspraxis und der Gesetze des jeweiligen Mitgliedstaates durchgeführt und von der sachkundigen Person, die die Fertigproduktcharge vor dem Inverkehrbringen zertifiziert, berücksichtigt werden.“

Auch Ziffer 3.2 und 3.3 gehen explizit von einer Auslagerung „einiger“ Herstellungsstufen aus. Besonderes Augenmerk wird hier auf das Vertrauen und die gegenseitige Verantwortung gelegt. Dies ist auch in Ziffer 5.3 „Vertragliche Übertragungen einiger Herstellungsstufen an eine andere Firma“ zu Punkt 5 „Chargenprüfung und Freigabe von innerhalb der EG/des EWR hergestellten Produkten“ zu lesen. Danach können „eine oder mehrere Herstellungsstufen- oder Qualitätsstufen auf den Inhaber einer Herstellungserlaubnis einer anderen Firma übertragen werden. Die sachkundige Person des Auftraggebers kann die Bestätigung der jeweiligen Stufe durch die sachkundige Person des Auftragnehmers berücksichtigen, ist aber verantwortlich für die Sicherstellung, dass diese Arbeit gemäß der in einer schriftlichen Vereinbarung fixierten Bedingungen durchgeführt wird. Die Zertifizierung der Fertigproduktcharge sollte

von einer sachkundigen Person des Inhabers der Herstellungserlaubnis vorgenommen werden, der für die Marktfreigabe verantwortlich ist“.

Eine Vergabe von Prüfungen an externe Prüflaboratorien ist besonders dann als sinnvoll zu betrachten, wenn die jeweilige Prüfung in einem darauf spezialisierten Labor fachlich besser aufgehoben ist. Dies findet üblicherweise in der Prüfung der mikrobiologischen Qualität Anwendung, aber auch bei besonderen Analyseverfahren. In der Praxis sind jedoch auch wirtschaftliche Gesichtspunkte entscheidend für eine Vergabe an Dritte. Betrachtet man die neuartigen Therapien und biotechnologisch hergestellten Präparate, so sind die Hersteller im Besonderen auf spezialisierte externe Prüflaboratorien angewiesen. Dies gilt umso mehr auf der Stufe der Prüfung und Freigabe von Mustern zur klinischen Prüfung, weil in den Unternehmen selten die erforderlichen Kompetenzen zur Verfügung stehen.

IV. Vertragliche Gestaltung der Zusammenarbeit

Ein Vertrag zwischen Auftraggeber und externem Laboratorium dient allem voran der Verantwortungsabgrenzung (Art. 12 Abs. 2 RL 2003/94/EG, Kap. 7 und 7.11 EU-GMP-Leitfaden). Dies ergibt sich auch aus § 9 Abs. 1 AMWHV, der insbesondere die Notwendigkeit betont, die Ver-

¹⁵⁾ Datum des Inkrafttretens: Januar 2002; Anhang 16 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis, Anlage 1 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 18. April 2007 (BANz. S. 4826).

antwortlichkeiten beider Seiten besonders hervorzuheben und klar festzulegen. Ferner sollten Regelungen zur Einhaltung der GMP (§ 19 Abs. 1 AMWHV) vertraglich vereinbart werden, d. h. es sollte ausdrücklich geregelt werden, dass die Prüfung in Übereinstimmung mit den GMP und anerkannten pharmazeutischen Regeln wie den Arzneibuchanforderungen (§ 14 Abs. 1 Satz 2 AMWHV) und in Übereinstimmung mit dem aktuellen Zulassungsdossier/der Produktspezifikation (§ 14 Abs. 2 AMWHV) erfolgen muss. Ein weiterer Gesichtspunkt ist die schriftliche Prüfanweisung (§ 14 Abs. 1 Satz 1 AMWHV), Art und Inhalt der Dokumentation in Form der Prüfberichte sowie deren Aufbewahrung, Probenahmen, die Validierung von Prüfverfahren und deren Verantwortungsbereich, der Umgang mit Ergebnissen außerhalb der Spezifikation usw.

Erfolgt die Zertifizierung der Arzneimittelprüfung in einem Laboratorium mit eigener Herstellungserlaubnis durch die dortige sachkundige Person, so ist im Besonderen vertraglich zu regeln, wie weitreichend die erfolgte Zertifizierung für den gesamten Freigabeprozess ist. Der Abschluss oder der Bestand eines Verantwortungsabgrenzungsvertrages mit einem Prüflabor mit eigener Herstellungserlaubnis bedeutet nicht per se, dass die Zeichnung der Analysenzertifikate auch durch die sachkundige Person, mit den entsprechenden rechtlichen Konsequenzen erfolgt.

So werden nicht-freigaberelevante Prüfungen, auch z. B. bei einer Prüfung im Sinne von § 14 Abs. 4 AMG durch die Leitung der Qualitätskontrolle, oder eine vergleichbare Funktion (Laborleitung), testiert.

Deutlich wird auch, dass im gegebenen Fall das externe Prüflaboratorium über eine sachkundige Person verfügen muss, die die Verantwortung für die Freigabe übernimmt.

V. Konsequenzen, Vor- und Nachteile

Bei der Ausgliederung der Arzneimittelprüfung an ein externes Laborato-

rium können sich sowohl Vor- als auch Nachteile ergeben. Hält die Prüfstätte eine sachkundige Person nach AMG vor, sind folgende Vorteile zu sehen:

- Die rechtliche Einbindung des externen Prüflaboratoriums in den Gesamtprozess der Freigabe der Arzneimittel ist ein Gesichtspunkt.
- Erfolgt nicht nur die analytische Prüfung, sondern die Freigabe für das Inverkehrbringen durch einen externen Dienstleister (Lohnfreigeber), so muss der pharmazeutische Unternehmer keine eigene sachkundige Person vorhalten.
- Durch einen verringerten Prüf- und Dokumentationsaufwand wird die marktfreigebende sachkundige Person entlastet.
- Für ausländische Unternehmen, die ihre Produkte nach Deutschland importieren wollen, ergibt sich durch die Einschaltung eines externen Unternehmens mit sachkundiger Person nach dem AMG n. F. mehr Klarheit und Rechtssicherheit.
- Das Verfügen einer Herstellungserlaubnis und die damit verbundene Einbindung in die Überwachung von Herstellbetrieben im Sinne von § 67 Abs. 4 AMG sowie das Vorhalten einer sachkundigen Person im Prüflaboratorium kann als ein Qualitätskriterium ausgelegt werden. Ob dies tatsächlich eine Auswirkung auf die Beurteilung und Akzeptanz von Prüflaboratorien bei Audits und Inspektionen hat, wird die Praxis zeigen müssen. Die Notwendigkeit einer produktbezogenen Überprüfung bleibt jedoch unberührt.

Auch einige Nachteile können gesehen werden:

- Mit der Einschaltung eines externen Unternehmens kann eine gewisse Abhängigkeit entstehen. Diese Abhängigkeit kann allerdings durch die bestehende Möglichkeit der Regressnahme wieder ausgehebelt werden. Zudem wird durch die Beauftragung eines externen Unternehmens eine neut-

rale Instanz geschaffen. Die Vorteile dürften daher überwiegen.

- Das „weiterleitende“ Unternehmen könnte durch die Einschaltung des externen Prüflaboratoriums den direkten Bezug zur Qualitätskontrolle verlieren. Dieser Nachteil lässt sich durch entsprechende vertragliche Vereinbarungen, z. B. hinsichtlich des Informationsflusses, korrigieren.

Auch die Ausgliederung an ein externes Prüflaboratorium, das nicht über eine sachkundige Person nach dem AMG verfügt, kann Vorteile als auch Nachteile mit sich bringen. So kann ein solches Unternehmen kostengünstiger sein. Jedoch ist die Verantwortung in dieser Konstellation nicht auf das externe Unternehmen bzw. dessen sachkundige Person übertragbar. Das „weiterleitende“ Unternehmen muss so zwingend selbst eine sachkundige Person vorhalten. Dies führt zwar dazu, dass der Auftraggeber stärker in die Prozesse integriert ist und der Bezug zur Qualitätskontrolle weniger gefährdet wird. Gleichzeitig bleibt aber auch die rechtliche Verantwortung in Gänze bei dem weiterleitenden Unternehmen als Auftraggeber, bzw. dessen sachkundiger Person.

VI. Fazit

Das AMG gibt nun in seiner novellierten Form Sicherheit über die zu verteilenden Verantwortungsbereiche im Prüfungs- und Freigabeprozess und den sich ergebenden Handlungsoptionen. Davon profitieren in Deutschland ansässige Unternehmen, die die Freigabe oder freigaberelevante Prüfungen auslagern wollen, sowie Unternehmen außerhalb der EU, die den Weg in den Markt über ein Unternehmen oder ein Prüflaboratorium mit Herstellungserlaubnis gehen können.

Korrespondenz:

Dr. Sven Oliver Kruse,
Diapharm,
Würzburger Str. 3,
26121 Oldenburg (Germany),
e-mail: sven.kruse@diapharm.de