

# **Referentenentwurf**

## **des Bundesministeriums für Gesundheit**

### **Verordnung über das Verbot der Verwendung bestimmter Stoffe zur Herstellung von Arzneimitteln (Frischzellen-Verordnung)**

#### **A. Problem und Ziel**

Mit der vorliegenden Verordnung soll zur Verhütung und zur Abwehr von Gesundheitsgefahren für die Bevölkerung die Verwendung von Frischzellen bei der Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung verboten werden. Zugleich werden Ausnahmen von dem Verbot geregelt.

Arzneimittel, die unter Verwendung von Frischzellen hergestellt werden und die zur parenteralen Anwendung bestimmt sind, sind - sofern sie kein behördliches Prüfverfahren durchlaufen haben - grundsätzlich als bedenklich im Sinne des § 5 Absatz 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) einzustufen, da dem nicht erwiesenen Nutzen mögliche schädliche Wirkungen gegenüberstehen.

Selbst unter optimalen Bedingungen hergestellte Frischzellpräparate weisen produktinhärente gesundheitliche Risiken auf, die nur bei nachgewiesenem Nutzen entsprechender Produkte hingenommen werden könnten.

Die mit diesen Produkten verbundenen besonderen Sicherheitsbedenken bestehen u.a. in der Gefahr der Übertragung von Krankheitserregern auf den Menschen. Aufgrund dieser Erkenntnisse wird zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung die Herstellung von Arzneimitteln, die zur parenteralen Anwendung bei Menschen bestimmt sind (parenterale Darreichungsformen nach Arzneibuch entsprechen Injektion, Infusion oder Implantation) unter Verwendung von Frischzellen als Wirkstoff oder Wirkstoffe mit dem vorliegenden Verordnungsentwurf verboten. Zugleich werden Ausnahmen vom Herstellungsverbot geregelt. Von dem Herstellungsverbot ausgenommen werden Frischzellen enthaltende Arzneimittel, für die eine Bewertung des Nutzens und der Risiken im Rahmen eines behördlichen Verfahrens stattfindet oder die auf Grund einer stoffbezogenen Monographie des Europäischen Arzneibuches oder auf Grund einer Standardregistrierung hergestellt werden. Damit werden insbesondere zugelassene oder registrierte Arzneimittel, Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind sowie genehmigte Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) von dem Verbot ausgenommen.

Die vorliegende Verordnung löst die Frischzellen-Verordnung vom 4. März 1997 (BGBl. I S. 432) ab. Dies ist aufgrund verfassungsgerichtlicher Rechtsprechung sowie aufgrund von Gesetzesänderungen in Bezug auf die Ermächtigungsgrundlage in § 6 AMG erforderlich. Zugleich wird mit der vorliegenden Verordnung der Begriff der Frischzellen neu definiert, um ihn an den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse anzupassen.

Die Frischzellen-Verordnung von 1997 enthält in § 1 Absatz 1 das Verbot, bei der Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung Frischzellen zu verwenden.

Mit Urteil vom 16. Februar 2000 (1 BvR 420/97) erklärte das Bundesverfassungsgericht die Vorschriften der Frischzellen-Verordnung für nichtig, die ein Verbot der Herstellung dieser Arzneimittel zur Anwendung am eigenen Patienten regeln, da es diesbezüglich an einer Gesetzgebungskompetenz des Bundes fehle. Dem Bundesgesetzgeber sei in Artikel 74 Absatz 1 Nummer 19 des Grundgesetzes (GG) nur die Zuständigkeit zur Regelung des

Verkehrs mit Arzneimitteln eingeräumt. Durch die Änderung des Grundgesetzes vom 28. August 2006 (Föderalismus-Reform I) wurde in Artikel 74 Absatz 1 Nummer 19 GG die Zuständigkeit des Bundes für das Recht der Arzneien geregelt. Das Recht der Arzneien umfasst nunmehr – über den Verkehr mit Arzneimitteln hinaus - auch die Herstellung von Arzneimitteln. Mit der vorliegenden Verordnung soll das seit dem Urteil des Bundesverfassungsgerichts nicht mehr anwendbare Herstellungsverbot von Arzneimitteln unter Verwendung von Frischzellen neu geregelt werden.

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 9. August 2019 (BGBl. I S.1202) wurde die Vorschrift des § 6 AMG, die nunmehr Verbote zum Schutz der Gesundheit sowie eine Ermächtigungsgrundlage für Verordnungen enthält, im Hinblick auf die mit Beschluss vom 21. September 2016 (2 BvL 1/15) bestätigten Vorgaben des Bundesverfassungsgerichts zur Bestimmtheit von sogenannten Blankettstrafnormen neu gefasst.

In § 6 Absatz 2 AMG wird das Bundesministerium für Gesundheit nunmehr ermächtigt, durch Rechtsverordnung die Verwendung bestimmter Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände bei der Herstellung von Arzneimitteln vorzuschreiben, zu beschränken oder zu verbieten. Voraussetzung ist, dass der Erlass einer entsprechenden Rechtsverordnung zur Risikovorsorge oder zur Abwehr einer unmittelbaren oder mittelbaren Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier geboten ist.

## **B. Lösung**

Erlass der vorliegenden Rechtsverordnung.

## **C. Alternativen**

Keine. Sollte auf den Erlass der Verordnung verzichtet werden, ist die Durchsetzung eines Verbots der Verwendung von Frischzellen weiter auf Verwaltungsverfahren im Einzelfall beschränkt, was einen effektiven Gesundheitsschutz der Bevölkerung erschwert. Zudem kann der weltweit positive Ruf des deutschen Gesundheitswesens und der deutschen Gesundheitswirtschaft Schaden erleiden.

## **D. Haushaltsausgaben ohne Erfüllungsaufwand**

Keine.

## **E. Erfüllungsaufwand**

### **E.1 Erfüllungsaufwand für Bürgerinnen und Bürger**

Für die Bürgerinnen und Bürger entsteht kein Erfüllungsaufwand.

### **E.2 Erfüllungsaufwand für die Wirtschaft**

Für die Wirtschaft entsteht kein Erfüllungsaufwand.

### **E.3 Erfüllungsaufwand der Verwaltung**

Für den Bund entsteht kein Erfüllungsaufwand.

Für die Überwachungsbehörden der Länder entsteht ein geringer Kontrollaufwand zur Überwachung der Einhaltung des Verbots. Auf der anderen Seite werden die Überwachungsbehörden der Länder von aufwändigen Einzelfallprüfungen entlastet, was im Saldo zu einer Entlastung der Behörden führen dürfte.

### **F. Weitere Kosten**

Für die pharmazeutischen Unternehmer, die gesetzliche Krankenversicherung, die Unternehmen der privaten Krankenversicherung, die Kliniken, die Ärztinnen und Ärzte, die Apotheken und die Verwaltung entstehen durch diese Verordnung keine weiteren Kosten. Auswirkungen auf Einzelpreise und das Preisniveau, insbesondere das Verbraucherpreisniveau, sind nicht zu erwarten.

# Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit

## Verordnung über das Verbot der Verwendung bestimmter Stoffe zur Herstellung von Arzneimitteln (Frischzellen-Verordnung) <sup>1)</sup>

Vom ...

Auf Grund des § 6 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S.3394), das zuletzt durch Artikel des Gesetzes vom ( ....) 2020 (BGBl. ....) geändert worden ist, verordnet das Bundesministerium für Gesundheit:

### § 1

#### Verbot der Verwendung von Frischzellen

Es ist verboten, bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur parenteralen Anwendung bei Menschen bestimmt sind, Frischzellen als Wirkstoff oder Wirkstoffe nach § 4 Absatz 19 des Arzneimittelgesetzes zu verwenden.

### § 2

#### Begriffsbestimmung

Frischzellen im Sinne des § 1 sind biologische Stoffe oder Zubereitungen aus biologischen Stoffen, die aus tierischen Organen oder Geweben gewonnen werden, und die lebende oder nicht lebende tierische Zellen oder Gemische von lebenden oder nicht lebenden tierischen Zellen, Zellbruchstücke oder Zellbestandteile, jeweils in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand, sind oder enthalten.

### § 3

#### Ausnahmen vom Verbot

(1) Von dem Verbot nach § 1 ausgenommen ist die Verwendung von Frischzellen bei der Herstellung von Arzneimitteln,

1. für die gemäß § 25 des Arzneimittelgesetzes von der zuständigen Bundesoberbehörde eine Zulassung erteilt wurde oder für die die Europäische Gemeinschaft oder die Europäische Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 3 Absatz 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, auch in Verbindung mit der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG

---

<sup>1)</sup> [Notifiziert gemäß der Richtlinie \(EU\) 2015/1535 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. September 2015 über ein Informationsverfahren auf dem Gebiet der technischen Vorschriften und der Vorschriften für die Dienste der Informationsgesellschaft \(ABl. L 241 vom 17.9.2015, S. 1\)](#)

sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1, die zuletzt durch Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist oder der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24), erteilt hat,

2. die gemäß § 39 des Arzneimittelgesetzes registriert sind oder die gemäß § 39 Absatz 3 des Arzneimittelgesetzes von der Registrierung freigestellt sind,

3. die im Rahmen einer gemäß § 40 Absatz 1 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes zustimmend bewerteten und genehmigten klinischen Prüfung angewendet werden oder

4. die als Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß § 4b Absatz 3 des Arzneimittelgesetzes genehmigt worden sind.

(2) Von dem Verbot nach § 1 ausgenommen ist auch die Verwendung von Frischzellen bei der Herstellung von Arzneimitteln, für die

1. ein Antrag auf Zulassung bei der zuständigen Bundesoberbehörde oder auf Genehmigung bei der Europäischen Arzneimittelagentur,

2. ein Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung nach § 42 des Arzneimittelgesetzes oder

3. ein Antrag auf Genehmigung für Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß § 4b Absatz 3 des Arzneimittelgesetzes gestellt wurde.

Die Ausnahme von dem Verbot gilt ab dem Zeitpunkt, an dem dem Antragsteller eine Bestätigung der zuständigen Behörde über den Eingang von vollständigen Antragsunterlagen oder eine Eingangsbestätigung des Antrags vorliegt.

(3) Von dem Verbot nach § 1 ausgenommen ist die Verwendung von Frischzellen bei der Herstellung von Arzneimitteln, deren Wirkstoff oder Wirkstoffe ausschließlich auf der Basis stoffbezogener Monographien des Europäischen Arzneibuchs hergestellt wurden.

(4) Von dem Verbot nach § 1 ausgenommen ist die Verwendung von Frischzellen bei der Herstellung von Allergenen nach § 4 Absatz 5 des Arzneimittelgesetzes sowie von Sera nach § 4 Absatz 3 des Arzneimittelgesetzes.

## § 4

### **Inkrafttreten, Außerkrafttreten**

Diese Verordnung tritt am Tag nach der Verkündung in Kraft. Gleichzeitig tritt die Frischzellen-Verordnung vom 4. März 1997 (BGBl. I S.432) außer Kraft.

Der Bundesrat hat zugestimmt.

## **Begründung**

### **A. Allgemeiner Teil**

#### **I. Zielsetzung und Notwendigkeit der Regelungen**

Ziel der Verordnung ist es, die Verwendung von Frischzellen bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur parenteralen Anwendung bei Menschen bestimmt sind, unter bestimmten Voraussetzungen zu verbieten. Damit soll die Gesundheit der Bevölkerung geschützt werden.

Das frühere Bundesgesundheitsamt (BGA) legte bereits im Jahr 1994 ein Gutachten zu Frischzellen vor und kam zu dem Schluss, dass unter Berücksichtigung des damaligen Erkenntnisstandes „den erheblichen Risiken eine nachgewiesene Wirksamkeit von Frischzellen in den beanspruchten Indikationen nicht gegenübersteht“.

Auf Basis dieses BGA-Gutachtens wurde im Jahr 1997 die Frischzellen-Verordnung erlassen. Das Bundesverfassungsgericht erklärte im Jahr 2000 den Teil der Verordnung für nichtig, der die Herstellung zur Anwendung am eigenen Patienten verbietet (Urteil vom 16. Februar 2000, 1 BvR 420/97). Der Bund dürfe aufgrund der konkurrierenden Gesetzgebungskompetenz des Bundes nach Artikel 74 Absatz 1 Nummer 19 GG nur die Herstellung von Arzneimitteln, die für den Verkehr bestimmt seien, regeln, nicht aber die Herstellung von Arzneimitteln, die zur unmittelbaren Anwendung durch den Arzt oder die Ärztin bestimmt seien.

Durch das Gesetz zur Änderung des Grundgesetzes vom 28. August 2006 (Föderalismusreform I) wurde die Kompetenzverteilung zwischen Bund und Ländern neu geordnet. Dabei wurde dem Bund die Gesetzgebungskompetenz für das „Recht der Arzneien“ zugewiesen. Seitdem ist es dem Bundesgesetzgeber verfassungsrechtlich möglich, die Anforderungen an die Herstellung von Arzneimitteln durch Ärzte oder Ärztinnen zur unmittelbaren Anwendung zu regeln.

Mit dem 15. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 25. Mai 2011 (BGBl. I S. 946) wurde das AMG auf Arzneimittel, deren Herstellung und Anwendung allein in der Hand des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin liegt, ausgedehnt. § 5 AMG wurde um das Verbot der Anwendung bedenklicher Arzneimittel erweitert.

Im Jahr 2014 kam es in Rheinland-Pfalz zu einem Q-Fieber-Ausbruch in mehreren landwirtschaftlichen Betrieben, darunter bei einer Schafherde, deren Tiere als Spender für Frischzellen herangezogen wurden. In der Folge erkrankten mehrere Patientinnen und Patienten und mehrere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der behandelnden Einrichtungen.

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) legte im Jahr 2015 ein Gutachten zur Bedenklichkeit lebender Frischzellen vor. Darin stuft das PEI Frischzellen, die parenteral angewendet werden und für die keine Zulassung als Arzneimittel besteht, als bedenklich im Sinne des § 5 AMG ein, da dem nicht erwiesenen Nutzen mögliche schädliche Wirkungen gegenüberstünden.

Im Jahr 2016 legte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein ergänzendes Gutachten zu xenogenen Organextrakten vor. Dies sind avitale tierische Zellen oder Gemische von avitalen tierischen Zellen, Zellbruchstücke oder Zellbestandteile in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand. Xenogene Organextrakte fallen damit ebenfalls unter die Definition „Frischzellen“ nach § 2 dieser Verordnung: Danach weist die parenterale Anwendung von xenogenen Organextrakten unter den im Gutachten betrachteten Bedingungen ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis im Sinne des § 5 AMG und des § 25 Absatz 2 Satz 1 Nummer 5 AMG auf und ist mit medizinisch nicht vertretbaren Risiken verbunden.

Für die Anwendung von Frischzellen werden den Gutachten zufolge in der Regel keine konkreten Indikationen benannt, sie werden jedoch zur Revitalisierung, zu Anti-Aging-Zwecken oder zur Behandlung verschiedener Erkrankungen (z.B. erektiler Dysfunktion, Autismus, Depression, Unfruchtbarkeit, Gelenk-, Herz, Leber- oder Nierenerkrankungen oder neurologischen Erkrankungen) eingesetzt.

Frischzellen werden als Präparate zur parenteralen Anwendung von Ärztinnen und Ärzten in Kliniken, Praxen und privaten Behandlungszentren eingesetzt. Einige Anbieter konzentrieren sich vollständig auf Patientinnen und Patienten aus dem außereuropäischen Ausland, vorwiegend aus Asien. Da diese Personen sich nur zum Zweck der Behandlung in Deutschland aufhalten, ist davon auszugehen, dass nach der Abreise auftretende Nebenwirkungen kaum bekannt oder gemeldet werden.

Die Anwendung von Arzneimitteln, die unter Verwendung von Frischzellen hergestellt werden, weist erhebliche Gefahren auf: Selbst unter optimalen Bedingungen hergestellte Frischzellpräparate weisen produktinhärente gesundheitliche Risiken auf, die nur bei nachgewiesenem Nutzen entsprechender Produkte hingenommen werden könnten.

Die mit diesen Produkten verbundenen besonderen Sicherheitsbedenken bestehen u.a. in der Gefahr der Übertragung von Krankheitserregern auf den Menschen:

Es besteht den Gutachten zufolge insbesondere das Risiko der Übertragung von Viren auf den Menschen bei der Anwendung von Frischzellen, da die als Ausgangsmaterial verwendeten Tierorgane ein hohes Risiko der Kontamination mit Viren aufweisen. Dabei stellen nicht nur von Tieren auf Menschen übertragbare Viren eine Gefahr dar. Bei der Beurteilung des Risikos einer Übertragung von Viren ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den Frischzellen um Präparate zur parenteralen Anwendung handelt. Durch die parenterale Anwendung werden Barrieren, wie z.B. die Haut oder die Schleimhaut des Verdauungstraktes umgangen, die den Menschen vor Krankheitserregern schützen. Das Risiko, dass es hierbei zu einer Übertragung vom Tier auf den Menschen kommt, ist gegenüber der Wahrscheinlichkeit der Erregerübertragung bei natürlichem Kontakt erheblich gesteigert.

Da in erster Linie eine Verarbeitung der Organe von Rindern oder Schafen erfolgt, besteht außerdem prinzipiell die Gefahr der Übertragung von Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathie (TSE)-Erregern wie Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE) oder Traberkrankheit (Scrapie).

Ein hinreichender Risikoausschluss der Übertragung von Viren kann auch bei optimalen konventionellen Haltungs- und Kontrollbedingungen der Spendertiere nicht erreicht werden.

Prinzipiell besteht bei allen Arzneimitteln, die unter Verwendung von Frischzellen hergestellt werden und zur parenteralen Anwendung bestimmt sind, das Risiko des Auftretens immunologischer/allergischer Nebenwirkungen, insbesondere bei einer wiederholten Anwendung. Eine Minimierung des immunogenen und allergenen Potenzials dieser Präparate ist nicht möglich, denn grundsätzlich ist davon auszugehen, dass bei der parenteralen Anwendung jedes Fremdprotein, aber auch andere Fremdstoffe, wie bestimmte Lipid- oder Zuckerstrukturen, eine Immunantwort hervorrufen können.

Diese Art der potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen, insbesondere die der allergischen Reaktionen, ist für diese Arzneimittel charakteristisch und lässt sich nicht verhindern.

Kernkriterium für die Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels oder eines Wirkstoffs ist dessen therapeutische Wirksamkeit. BfArM und PEI sehen bei keinem der vielen Anwendungsgebiete die Wirksamkeit von unter Verwendung von Frischzellen hergestellten Arzneimitteln, die keiner behördlichen Prüfung unter Berücksichtigung von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit unterzogen und für die somit kein positives Nutzen-/Risiko-Verhältnis festgestellt wurde oder die nicht auf Grund einer behördlich geprüften stoffbezoge-

nen Monographie des Europäischen Arzneibuchs oder auf Grund einer Standardregistrierung hergestellt werden, als belegt an. Klinische Prüfungen von diesen Arzneimitteln fehlen. Somit stehen dem nicht belegten Nutzen der Anwendung dieser Arzneimittel auf der Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse teils erhebliche Risiken in Bezug auf die pharmazeutische Qualität, die Übertragung von Infektionserregern und das Auftreten immunologischer und allergischer Nebenwirkungen gegenüber.

Auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat in einem Statement "Xenotransplantation: Hopes and Concerns" von 2005 im Hinblick auf lebende Zellen deutlich gemacht, dass unregulierte Praktiken in diesem Bereich inakzeptable infektiöse Risiken im Hinblick auf die öffentliche Gesundheit aufweisen und nicht erlaubt werden sollten.

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung die Herstellung von Arzneimitteln, die zur parenteralen Anwendung bei Menschen bestimmt sind (parenterale Darreichungsformen nach Arzneibuch entsprechen Injektion, Infusion oder Implantation), unter Verwendung von Frischzellen als Wirkstoff oder Wirkstoffe mit dem vorliegenden Verordnungsentwurf verboten. Zugleich werden Ausnahmen vom Herstellungsverbot geregelt. Von dem Verbot ausgenommen werden Frischzellen enthaltende Arzneimittel, für die eine Bewertung des Nutzens und der Risiken im Rahmen eines behördlichen Verfahrens stattfindet oder die auf Grund einer stoffbezogenen Monographie des Europäischen Arzneibuches oder auf Grund einer Standardregistrierung hergestellt werden. Damit werden insbesondere zugelassene oder registrierte Arzneimittel sowie genehmigte Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) von dem Verbot ausgenommen.

Die in den Gutachten dargestellten Risiken gelten für alle Formen der parenteralen Anwendung und lassen auch keine weniger eingreifenden Maßnahmen zu, da selbst unter optimalen Bedingungen hergestellte Arzneimittel unter Verwendung von Frischzellen produktinhärente gesundheitliche Risiken aufweisen, die nur bei nachgewiesenem Nutzen entsprechender Produkte hingenommen werden könnten. Die Anwendung dieser als bedenklich einzustufenden Arzneimittel kann auch nicht durch verschärfte Anforderungen an eine weitergehende Aufklärung der Patientinnen und Patienten über die bestehenden Risiken legitimiert werden.

Die Verbotsregelung ist aus den vorgenannten Gründen zur Abwehr schwerwiegender Gesundheitsgefahren geeignet und erforderlich. Unmittelbar aus § 6 Absatz 1 AMG ergibt sich nunmehr das Verbot, ein Arzneimittel herzustellen, in den Verkehr zu bringen oder bei Menschen anzuwenden, wenn bei der Herstellung des Arzneimittels einer durch Rechtsverordnung nach § 6 Absatz 2 AMG angeordneten Bestimmung über die Verwendung von Stoffen zuwidergehandelt wird. Die Strafbewehrung ergibt sich unmittelbar aus den Strafrechtsvorschriften des AMG.

Mit der Verordnung werden zugleich Ausnahmeregelungen getroffen, um solche Produkte, die in einem behördlichen Verfahren geprüft und mit einem positiven Nutzen-/Risiko-Verhältnis zugelassen oder genehmigt oder die auf Grund einer behördlich geprüften stoffbezogenen Monographie des Europäischen Arzneibuches oder auf Grund einer Standardregistrierung hergestellt wurden, von dem Herstellungsverbot auszunehmen. Es wird darüber hinaus sichergestellt, dass Arzneimittel, für die bereits ein Antrag auf Zulassung, Genehmigung eines ATMP nach § 4b AMG oder auf Genehmigung einer klinischen Prüfung gestellt wurde, hergestellt werden dürfen. Hierdurch werden z.B. Versorgungslücken zwischen dem Abschluss einer klinischen Prüfung und der Erteilung der Zulassung vermieden oder die Herstellung in der Phase des Übergangs von der präklinischen zur klinischen Forschung ermöglicht.

## **II. Wesentlicher Inhalt des Entwurfs**

Durch die Frischzellen-Verordnung wird ein Herstellungsverbot von zur parenteralen Anwendung bei Menschen bestimmten Arzneimitteln, die unter Verwendung von Frischzellen



hergestellt werden, statuiert; zugleich werden bestimmte Arzneimittel von dem Verbot ausgenommen. Zudem erfolgt eine Begriffsbestimmung der Frischzellen.

### **III. Alternativen**

Keine. Ohne die Verordnung wäre die Durchsetzung eines Verbots der Verwendung von Frischzellen weiter auf Verwaltungsverfahren im Einzelfall beschränkt, was einen effektiven Gesundheitsschutz der Bevölkerung erschwert. Zudem kann der positive Ruf des deutschen Gesundheitswesens und der deutschen Gesundheitswirtschaft Schaden erleiden.

### **IV. Verordnungskompetenz**

§ 6 Absatz 2 AMG ermächtigt das Bundesministerium für Gesundheit, durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates die Verwendung der in der Anlage zu § 6 AMG genannten Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände bei der Herstellung von Arzneimitteln vorzuschreiben, zu beschränken oder zu verbieten, soweit es zur Verhütung einer Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier (Risikovorsorge) oder zur Abwehr einer unmittelbaren oder mittelbaren Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier durch Arzneimittel geboten ist. In der Anlage zu § 6 AMG sind u.a. Frischzellen aufgeführt.

### **V. Vereinbarkeit mit dem Recht der Europäischen Union und völkerrechtlichen Verträgen**

Die Verordnung ist mit dem Recht der Europäischen Union und mit völkerrechtlichen Verträgen, die die Bundesrepublik Deutschland abgeschlossen hat, vereinbar. Die Verordnung ist gemäß der Richtlinie (EU) 2015/1535 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. September 2015 über ein Informationsverfahren auf dem Gebiet der technischen Vorschriften und der Vorschriften für die Dienste der Informationsgesellschaft (ABl. L 241 vom 17.9.2015, S.1) zu notifizieren.

### **VI. Rechtsfolgen**

#### **1. Rechts- und Verwaltungsvereinfachung**

Der vorliegende Verordnungsentwurf dient der Rechts- und Verwaltungsvereinfachung für die Landesüberwachungsbehörden. Bisher müssen die Landesüberwachungsbehörden die Bedenklichkeit der entsprechenden Arzneimittel in jedem Einzelfall prüfen und deren Anwendung gegebenenfalls untersagen. Hierfür sind teilweise detaillierte Einzelfall-Gutachten notwendig.

#### **2. Nachhaltigkeitsaspekte**

Die in dieser Verordnung geregelten Verbote sind unter dem Aspekt der Arzneimittelsicherheit unverzichtbar. Die Anwendung von Therapien mit Frischzellen weist erhebliche Gefahren auf: Sicherheitsbedenken bestehen u.a. in der Gefahr der Übertragung von Krankheitserregern auf den Menschen. Die Regelungen der Verordnung unterstützen das Ziel des Gesundheitsschutzes und dienen somit dem Prinzip einer nachhaltigen Entwicklung nach Nr. 3b „Gefahren und unvermeidbare Risiken für die menschliche Gesundheit und die Natur sind zu vermeiden.“ Mit dem Verbot der Verwendung bestimmter Stoffe bei der Herstellung von Arzneimitteln wird zudem ein nachhaltiges wirtschaftliches Handeln zur Stärkung der deutschen Gesundheitswirtschaft unterstützt.

### **3. Haushaltsausgaben ohne Erfüllungsaufwand**

Keine

### **4. Erfüllungsaufwand**

Für die Bürgerinnen und Bürger entsteht kein Erfüllungsaufwand.

Für die Wirtschaft entsteht kein Erfüllungsaufwand.

Für den Bund entsteht kein Erfüllungsaufwand.

Für die Überwachungsbehörden der Länder entsteht ein marginaler Kontrollaufwand zur Überwachung der Einhaltung des Verbots. Auf der anderen Seite werden die Überwachungsbehörden der Länder von aufwändigen Einzelfallprüfungen entlastet, was im Saldo zu einer Entlastung der Behörden führen sollte.

### **5. Weitere Kosten**

Durch diese Verordnung entstehen weder für die pharmazeutischen Unternehmer, die gesetzliche Krankenversicherung oder für die Unternehmen der privaten Krankenversicherung noch für die Verbraucherinnen und Verbraucher, die Kliniken, die Ärzteschaft und die Apothekerschaft weitere Kosten. Auswirkungen auf das allgemeine Preisniveau, insbesondere auf das Verbraucherpreisniveau, sind nicht zu erwarten.

### **6. Weitere Rechtsfolgen**

Die Regelungen haben keine Auswirkungen von gleichstellungspolitischer Bedeutung.

## **VII. Befristung; Evaluierung**

Eine Befristung der Regelung erfolgt nicht, weil das Verbot dieser ungeprüften und (potenziell) gesundheitsschädlichen Verfahren dauerhaft sein soll. Eine Evaluierung ist nicht vorgesehen, weil die wissenschaftliche Evidenz auf ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis der in Rede stehenden Verfahren hinweist und von einer Änderung dieser Situation in absehbarer Zukunft nicht auszugehen ist.

## **B. Besonderer Teil**

### **Zu § 1**

In § 1 wird ein Verbot der Herstellung von Arzneimitteln, die zur parenteralen Anwendung bei Menschen bestimmt sind, unter Verwendung von Frischzellen als Wirkstoff oder Wirkstoffe nach § 4 Absatz 19 AMG geregelt. Das Verbot umfasst auch die Herstellung von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln in Apotheken.

Die alleinige Herstellung von Wirkstoffen ist von dem Verbot nicht umfasst: Das Herstellungsverbot gilt nicht für die Herstellung zum Zweck der Durchführung von nicht-klinischen Untersuchungen, sowohl in vitro als auch in vivo, und nicht für die Herstellung zur Entwicklung, Optimierung und Validierung des Herstellungsverfahrens.

Die Gutachten des PEI aus dem Jahr 2015 und des BfArM aus dem Jahr 2016 stufen Arzneimittel, die unter Verwendung von Frischzellen hergestellt wurden und parenteral bei Menschen angewendet werden, als bedenkliche Arzneimittel nach § 5 AMG ein. Aufgrund der Risiken, z.B. erheblicher infektiöser und immunologisch-allergischer Nebenwirkungen,

sowie dem nicht nachgewiesenen klinischen Nutzen ist den Gutachten zufolge von einem negativen Nutzen-/Risiko-Verhältnis entsprechender Arzneimittel tierischen Ursprungs auszugehen. Tragfähige Nachweise für eine therapeutische Wirksamkeit der auf diese Art hergestellten Arzneimittel, die u.a. zur Revitalisierung, zu Anti-Aging-Zwecken oder zur Behandlung verschiedener Erkrankungen (z.B. erektiler Dysfunktion, Autismus, Depression, Unfruchtbarkeit, Gelenk-, Herz, Leber- oder Nierenerkrankungen oder neurologischen Erkrankungen) eingesetzt werden, existieren nicht. Nach vorliegenden Erfahrungen der zuständigen Landesbehörden sowie der Bundesoberbehörden werden Frischzellen trotz der bekannten Risiken und des fehlenden Wirksamkeitsnachweises weiterhin bei der Herstellung von Arzneimitteln verwendet. Auf der Grundlage des § 6 Absatz 2 AMG wird die Herstellung von Arzneimitteln, die zur parenteralen Anwendung bei Menschen bestimmt sind (parenterale Darreichungsformen nach Arzneibuch entsprechen Injektion, Infusion oder Implantation), unter Verwendung von Frischzellen als Wirkstoff oder Wirkstoffe im Sinne dieser Verordnung verboten.

Die Anwendung milderer regulatorischer Maßnahmen, wie z.B. eine Erweiterung der Herstellungserlaubnispflicht für Arzneimittel, die unter Verwendung von Frischzellen hergestellt werden, ist in Bezug auf die erforderliche Risikominimierung nicht ausreichend, da bestehende allergische und immunologische Risiken bei der Anwendung durch eine Herstellungserlaubnispflicht nicht gemindert werden können. Das bereits bestehende arzneimittelrechtliche Erfordernis einer Herstellungserlaubnis nach § 13 Absatz 2b Satz 2 Nummer 1 und 2 AMG bleibt für Arzneimittel, die unter Verwendung von Frischzellen hergestellt werden und von dem Verbot der Herstellung nach § 3 der Verordnung ausgenommen sind, bestehen.

## **Zu § 2**

§ 2 definiert den Begriff Frischzellen. Dabei umfasst der Begriff der Frischzellen die in den Gutachten von PEI und BfArM betrachteten lebenden Frischzellen und xenogenen Organextrakte. Unter den Begriff der Frischzellen fallen demnach biologische Stoffe oder Zubereitungen aus biologischen Stoffen im Sinne der Ziffer 3.2.1.1 Buchstabe b) Abs. 2 Satz 2 des Anhangs I der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67), die unmittelbar aus tierischen Organen oder Geweben gewonnen werden und die tierische lebende oder nicht lebende Zellen oder Gemische von lebenden oder nicht lebenden tierischen Zellen, Zellbruchstücke oder Zellbestandteile, jeweils in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand, sind oder enthalten. Die im Gutachten des PEI angesprochenen Frischzellpräparate sowie xenogene Organextrakte, die nicht lebende Zellen enthalten, sind auf Grundlage der Kategorisierung der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien als Arzneimittel für neuartige Therapien einzuordnen. Dabei ist zum einen davon auszugehen, dass die Zellen wesentlich zur pharmakologischen, metabolischen oder immunologischen Wirkungsweise des Produktes beitragen, zum anderen ist die Anwendung tierischer Zellen im oder am menschlichen Körper als nicht-homologe Verwendung zu betrachten, d.h. die Zellen sind nicht dazu bestimmt, im Empfänger im Wesentlichen die gleiche Funktion zu erfüllen wie im Spender. Der Zusatz „in bearbeitetem Zustand“ schließt außerdem auch xenogene Zellextrakte sowie Lysate dieser Zellen mit ein. Die Formulierung „Zellbestandteile“ tierischer Zellen zielt u.a. auf Peptidfraktionen, Peptide oder Nukleinsäuren tierischen Ursprungs ab. Dagegen unterfallen Aminosäuren, die aus tierischem Ausgangsmaterial gewonnen werden, nicht der Verordnung, da sie nicht zu den „biologischen Stoffen“ gerechnet werden. Durch die Festlegung der Begriffsbestimmung der Frischzellen auf die Gewinnung der Ausgangsmaterialien auf direktem Weg aus tierischen Organen oder Gewebe wird die Herstellung von Arzneimitteln wie rekombinante Proteine und monoklonale Antikörper vom Anwendungsbereich der Verordnung ausgenommen.

## **Zu § 3**

Diese Vorschrift regelt die Ausnahmen von dem Herstellungsverbot nach § 1: Ausgenommen sind nach Absatz 1 Arzneimittel, die gemäß § 25 AMG zugelassen sind oder für die die Europäische Gemeinschaft oder die Europäische Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 3 Absatz 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 auch in Verbindung mit der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 oder der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 erteilt hat. Nach § 4b Absatz 3 AMG genehmigte oder nach § 39 AMG registrierte Arzneimittel werden ebenfalls vom Verbot dieser Verordnung ausgenommen. Bei diesen Arzneimitteln ist nach behördlicher Prüfung von einem positiven Nutzen-/Risiko-Verhältnis auszugehen. Bei zugelassenen Arzneimitteln haben die zuständigen Behörden Angaben zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erhalten; bei genehmigten ATMP zur Qualität, Funktionalität und Sicherheit einschließlich einer Nutzen-/Risikobewertung. Bei registrierten Arzneimitteln wurden Angaben zur Qualität, Sicherheitsbewertung und Unbedenklichkeit gemacht. Zudem werden die nach § 39 Absatz 3 AMG von der Registrierung freigestellten Arzneimittel von der Verordnung ausgenommen. Bei diesen Arzneimitteln ist nach behördlicher Prüfung grundsätzlich eine unmittelbare gesundheitliche Gefährdung nicht anzunehmen. Ausgenommen von dem Verbot sind ferner Arzneimittel, die im Rahmen einer gemäß § 40 Absatz 1 Satz 2 AMG zustimmend bewerteten und genehmigten klinischen Prüfung angewendet werden. Zu diesen Prüfarzneimitteln wurden den Behörden im Rahmen des Genehmigungsverfahrens Angaben zur Qualität, zu klinischen und nicht-klinischen Daten, u. a. aus früheren klinischen Prüfungen, im Hinblick auf mögliche Risiken und den möglichen Nutzen gemacht, wodurch diese Arzneimittel Gegenstand einer behördlichen Nutzen-/Risikobewertung waren.

Um eine Herstellung schon während eines laufenden behördlichen Überprüfungsverfahrens und damit eine unterbrechungsfreie Verfügbarkeit bzw. eine rasche Verfügbarkeit entsprechender Arzneimittel nach positiver behördlicher Entscheidung zu ermöglichen, wird nach Absatz 2 die Ausnahme vom Herstellungsverbot auch auf den Zeitraum ausgedehnt, in dem eine behördliche Prüfung bereits veranlasst ist. Dies ist der Fall für den Zeitraum ab Stellung eines Zulassungsantrags, ab Stellung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung sowie eines Antrags auf Genehmigung für Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß § 4b Absatz 3 AMG, wobei die Ausnahme von dem Verbot ab dem Zeitpunkt gilt, an dem dem Antragsteller eine Bestätigung der zuständigen Behörde über den Eingang von vollständigen Antragsunterlagen oder eine Eingangsbestätigung des Antrags vorliegt.

Von dem Verbot nach § 1 werden nach Absatz 3 zudem Arzneimittel ausgenommen, deren Wirkstoff oder Wirkstoffe ausschließlich auf der Basis stoffbezogener Monographien des europäischen Arzneibuchs gewonnen, verarbeitet und hergestellt wurden. Es handelt sich um gut bekannte, in der Arzneimittelherstellung genutzte Stoffe, zu denen ausreichende Kenntnisse zu Eigenschaften, Qualität und Prüfung bestehen. Bei diesen Arzneimitteln ist davon auszugehen, dass aufgrund einer behördlichen Bewertung, der gemachten Angaben und der eingereichten Unterlagen, auch in Verbindung mit Erfahrungswerten und Literaturstudien, der Nutzen die Risiken überwiegt.

Nicht vom Herstellungsverbot nach § 1 ausgenommen ist die Herstellung von nicht-zulassungs- und nicht-genehmigungspflichtigen ATMP unter Verwendung von Frischzellen. Eine Ausnahme für diese Arzneimittel ist nicht angezeigt, da diese Arzneimittel keine behördliche Prüfung durchlaufen, sondern lediglich ihre Anwendung bei einem Patienten nach § 67 Absatz 9 AMG anzeigepflichtig ist. Die mit der Verwendung von Frischzellen bei der Herstellung dieser Arzneimittel verbundenen besonderen Sicherheitsbedenken bestehen vorrangig in der Gefahr der Übertragung von Infektionserregern auf den Menschen sowie in der Auslösung nicht kalkulierbarer immunologischer und allergischer Reaktionen. Die Sicherheit der Patientinnen und Patienten und ein positives Nutzen-/Risiko-Verhältnis sind daher nicht gewährleistet. Die mit dem GSAV eingeführten Dokumentations- und Meldepflichten nach § 63j AMG gelten für bereits eingetretene Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen nach Anwendung eines ATMP und stellen damit keine behördliche Prüfung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor Herstellung eines ATMP unter Verwendung von Frischzellen sicher.

Bei diesen ATMP reicht auch nicht das Vorhandensein einer Herstellungserlaubnis gemäß § 13 AMG aus: Es erfolgt keine Bewertung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durch die zuständige Behörde im Rahmen der Entscheidung über die Erteilung der Herstellungserlaubnis. Selbst die Qualität dieser Arzneimittel wird im Erlaubnisverfahren nur in einigen Bereichen behördlich überprüft. Zudem kann die Sterilität der Ausgangsstoffe (z. B. Organengewinnung von Tieren aus landwirtschaftlichen Haltungsformen) in vielen Fällen nicht gewährleistet werden.

#### **Zu § 4**

Die Verordnung tritt am Tag nach der Verkündung in Kraft. Gleichzeitig tritt die Frischzellen-Verordnung vom 4. März 1997 (BGBl. I S.432) außer Kraft. Ihre Regelungen werden durch die vorliegende Verordnung sowie durch die mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung neu aufgenommenen Bestimmungen in § 6 Absatz 1 und § 95 Absatz 1 Nummer 2 sowie § 96 Nummer 2 AMG ersetzt.