



Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker e.V.

VZA e.V., Reinhardtstraße 19, 10117 Berlin

AATB
Frau Nikolina Wand
Vorsitzende der Arbeitsgruppe
Ministerium für Soziales, Gesundheit, Integration
und Verbraucherschutz des Landes Brandenburg
Abteilung 4 - Gesundheit

per E-Mail: nikolina.wand@msgiv.brandenburg.de

9. Juli 2024

Überarbeitete Fassung des Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens – mit Ausnahme der Definition der Reinraumklassen – nicht maßgeblich für selbstherstellende öffentliche Apotheken ohne Herstellungserlaubnis

Sehr geehrte Frau Wand,
sehr geehrte Damen und Herren,

wir stellen fest, dass einzelne Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der für die Apotheken zuständigen Aufsichtsbehörden die überarbeitete Fassung des Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens, der am 25.08.2023 in Kraft getreten ist, zum Anlass nehmen, Änderungen in selbst herstellenden Apotheken bei der Herstellung von parenteralen Zubereitungen anzuregen oder gar zu fordern.

Das geht unseres Erachtens deutlich zu weit und verlässt den für die selbst herstellenden Apotheken gesetzten Rechtsrahmen.

Wir haben uns intensiv mit der Neufassung des Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens auseinandergesetzt und möchten Ihnen im Folgenden darlegen, warum in rechtlicher und tatsächlicher Hinsicht ein Abstellen auf entsprechende Vorgaben des Annex 1 – mit einer Ausnahme – gerade nicht zulässig ist.

- 1.** Die mitunter herangezogenen Bestimmungen im Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens zu den Requalifizierungsintervallen (Ziff. 4.32 des Annex 1), zum Kleidungskonzept (Ziff. 7.15 des Annex 1), zum Umgebungsmonitoring (Ziff. 9.24, 9.30a, 9.30 c), zu den räumlich/technischen Vorgaben an die Schleusen (Ziff. 4.13) sowie zu den räumlichen Vorgaben an die Waschbecken (Ziff. 4.12) sind für selbst herstellende Apotheken ohne gesonderte Herstellungserlaubnis von vornherein nicht verbindlich.

Die Anforderungen aus dem EU-GMP-Leitfaden gelten nicht unmittelbar für Apotheken ohne entsprechende Herstellungserlaubnis. Das liegt darin begründet, dass die AMWHV, die mit einem Verweis in § 3 den EU-GMP-Leitfaden in nationales Recht umsetzt, auf Apotheken ohne Herstellungserlaubnis gerade keine Anwendung findet.

Nur so weit die Apothekenbetriebsordnung verbindlich auf Annex 1 verweist, sind die Bestimmungen des Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens auch bei der Zubereitung parenteraler Arzneimittel durch Apotheken (ohne Herstellungserlaubnis) einzuhalten.

Ein solcher rechtsverbindlicher Verweis findet sich allein in § 35 Abs. 4 ApBetrO auf die Definitionen der Reinraumklassen im Annex 1.

In Bezug auf die Intervalle der Requalifizierung (Ziff. 4.32), das Kleidungskonzept (Ziff. 7.15), das Umgebungsmonitoring (Ziff. 9.24, 9.30a, 9.30 c), die räumlichen Vorgaben an die Waschbecken (Ziff. 4.12) sowie die räumlich/technischen Vorgaben an die Schleusen (Ziff. 4.13) stellt die ApBetrO hingegen keinen rechtsverbindlichen Bezug zu den Vorschriften im Annex 1 her.

2. Die mitunter herangezogenen Vorgaben aus dem Annex 1 stellen auch keine anerkannten pharmazeutischen Regeln dar, die auch von selbst herstellenden Apotheken ohne Herstellungserlaubnis zu beachten wären.

Nicht jede Bestimmung aus dem EU-GMP-Leitfaden kann als eine anerkannte pharmazeutische Regelung eingestuft werden. Denn, wie ausgeführt, gelten die Anforderungen aus dem EU-GMP-Leitfaden nicht unmittelbar für Apotheken, die keiner Herstellungserlaubnis bedürfen. Es muss vielmehr differenziert werden zwischen apothekenüblicher und damit erlaubnisfreier Arzneimittelherstellung und darüberhinausgehender erlaubnispflichtiger Arzneimittelherstellung. Die Vorgaben aus Annex 1 können für Apotheken ohne Herstellungserlaubnis keine Geltung beanspruchen, weil sie einer gewerblichen/industriellen Arzneimittelherstellung Rechnung tragen sollen, die das Apothekenübliche überschreitet (vgl. Cyran/Rotta, § 6 ApBetrO Rn. 16).

Bei den Vorgaben in den Ziff. 4.32 (Intervalle der Requalifizierung), 7.15 (Kleidungskonzept), 9.24, 9.30a, 9.30 c (Umgebungsmonitoring), 4.12 (räumliche Vorgaben an die Waschbecken) sowie in der Ziff. 4.13 (räumlich/technische Vorgaben an die Schleusen) handelt es sich sämtlich um Regelungen, die der industriellen/gewerblichen Arzneimittelherstellung zuzuordnen sind. Sie sind in die ApBetrO im Zusammenhang mit der Rezepturherstellung für einen individuell bestimmten Patienten in der selbst herstellenden Apotheke zurecht nicht übernommen worden, um die Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten. Ein Grund (unter vielen) dafür ist, dass in der selbst herstellenden Apotheke anders als in einem industriell arbeitenden Herstellungsbetrieb nur (!) pharmazeutisches Personal mit der patientenindividuellen Rezepturherstellung betraut werden darf und dieses hochqualifizierte Personal (selbstredend in entsprechend qualifizierten Räumen unter qualifizierten Werkbänken) mit höchstem pharmazeutischem Know-how streng nach vorgegebenen Hygieneregimen arbeitet.

Eine Risikobeurteilung im Falle des Abweichens von den Vorgaben aus dem Annex 1 muss von den herstellenden Apotheken ohne Herstellungserlaubnis demgemäß auch nicht durchgeführt werden.

3. Um es nicht auf der rechtlichen Ebene zu belassen, sondern um auch die fachliche Ebene einzubeziehen, möchten wir einzelne Aspekte des mitunter behördlich zitierten Annex 1 noch einmal gesondert beleuchten. Wir haben dabei u.a. auch den fachlichen Rat des international renommierten (Krankenhaus-)Hygienikers und Mikrobiologen, Prof. Dr. med. Sebastian Lemmen, eingeholt.

Unabhängig von unseren nachstehenden Ausführungen beschreibt Prof. Lemmen in einer gesonderten Stellungnahme aus der Sicht eines Krankenhaushygienikers, worauf es in punkto Sicherheit bei der Arzneimittelherstellung in der Apotheke tatsächlich und wahrhaft ankommt. Die entsprechende Positionierung vom 04.03.2024 reichen wir Ihnen mit der Bitte um Kenntnisnahme ein (**Anlage**).

a. Intervalle Requalifizierung

In Ziff. 4.32 des Annex 1 ist vorgesehen, dass das maximale Zeitintervall für die Requalifizierung von A- und B-Bereichen 6 Monate beträgt.

Das derzeitige Intervall von einem Jahr für die Requalifizierung der A- und B-Bereiche in den Apotheken ist sachgerecht und ausreichend, da die Requalifikation raumluft-technischer Anlagen, wie z. b. einer Laminar Airflow-Bank (A) oder auch ein Raum mit endständigen Filtern (B) nach DIN 1946, Teil 4 (2018) regelhaft auch nur 1 x jährlich technisch überwacht werden.

b. Kleidungskonzept

In Bezug auf Ziff. 7.15 des Annex 1 wird mitunter folgendes Kleidungskonzept vertreten:

Kleidung, welche in den Reinraumbereichen getragen wird, ist ausschließlich für die dortige Nutzung vorzusehen. Bei jedem Zutritt zu den Herstellungsräumen (RRK C, B) ist neue, saubere Kleidung anzulegen. Die maximale Tragedauer der Kleidung ist festzulegen. Sämtliche Kleidungsbestandteile, welche in RRK B getragen werden, müssen steril sein.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Applikation besteht nur bei einem offenen System überhaupt nur das Risiko einer bakteriellen Kontamination, hier ist daher eine „non-touch“-Technik gefordert. Aus infektionspräventiver Sicht ist nicht vorstellbar, dass durch sterile Kleidung – die ja bereits nach dem Anziehen nicht mehr steril ist –, dieses Risiko weiter reduziert werden könnte.

c. Umgebungsmonitoring

Im Hinblick auf die Ziff. 9.24, 9.30a und 9.30c des Annex 1 wurden schon folgende Forderungen für das Umgebungsmonitoring aufgestellt:

- *Sedimentationsplatten sind für die gesamte Dauer des Herstellungsprozesses aufzustellen (9.24, 9.30a)*
- *In RRK A ist jedes Wachstum auf den Sedimentations- und Abklatschplatten zu bewerten (9.30c)*

Bereits die ApBetrO Stand 2012 fordert ein internes und externes mikrobiologisches Monitoring im Rahmen der Prozess- und Produktvalidierung. Aus fachlicher Sicht ist es sinnvoll, ein standardisiertes Vorgehen zu implementieren: In der Praxis hat sich hier das Aufstellen von Sedimentationsplatten für einen definierten Zeitraum von einer Stunde bewährt. Nur so sind Ergebnisse vergleich- und interpretierbar.

d. Räumliche/technische Vorgaben Schleusen

Nach Ziff. 4.13 des Annex 1 müssen Schleusen, welche in den Herstellungsraum führen, über einen gegenseitigen Verriegelungsmechanismus der Türen verfügen. Diese Anforderung an die Ausgestaltung der Schleusen ist an eine Großherstellung ausgerichtet, weil nur hier über einen langen Zeitraum Arzneimittel hergestellt werden, ohne dass der Reinraum verlassen werden muss.

Eine solche Zwangsverriegelung der Schleusentüren ist für die Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit in Apotheken nicht erforderlich: Ausreichend ist ein akustisches Warnsystem. Das akustische Warnsystem ist derart laut und unangenehm, sodass ggfs. offene Türen innerhalb von Sekundenbruchteilen wieder geschlossen sind.

Zudem besteht unter der Laminar Airflow-Bank (A) ein konstanter Überdruck gegenüber dem Reinraum, sodass auch bei geöffneten Schleusen die Luftströmungsrichtung von der LAF-Werkbank in den Reinraum gewährleistet ist. Die Keimarmut der Luft unter der LAF-Werkbank ist daher jederzeit gegeben.

e. Räumliche Vorgaben Waschbecken

Auch zur Positionierung der Waschbecken wird auf Grund der Vorgaben in Ziff. 4.12 Annex 1 mitunter Folgendes gefordert:

Waschbecken dürfen nur auf der unreinen Seite der Schleuse positioniert werden und sollten nicht in Schleusen, die in den Herstellungsraum führen, positioniert sein.

Da es einen konstanten Überdruck von der LAF-Werkbank in den Reinraum und vom Reinraum wiederum in die vorgeschaltete Schleuse gibt, ist eine aerogene Übertragung von Erregern aus einem Waschbecken in Schleusen in direkt angrenzende Reinräume oder gar Laminar Airflow-Werkbänke nicht vorstellbar. Es bestehen daher keine hygienischen Bedenken, ein Waschbecken im Schleusenbereich zu verbauen.

- f.** Aus den zuvor dargestellten Erwägungen folgt, dass eine Anpassung der Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung an die Vorgaben in den Ziff. 4.32 (Intervalle der Requalifizierung), 7.15 (Kleidungskonzept), 9.24, 9.30a, 9.30 c (Umgebungsmonitoring), 4.12 (räumliche Vorgaben an die Waschbecken) sowie in der Ziff. 4.13 (räumlich/technischen Vorgaben an die Schleusen) weder erforderlich noch zweckdienlich ist. Wir sehen unsere Bewertung durch die Ausführungen von Prof. Lemmen in seiner Stellungnahme vom 04.03.2024 im Übrigen vollständig bestätigt.

Der rechtliche Rahmen und die derzeitige praktische Vorgehensweise bei der Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung in den selbst herstellenden Apotheken gewährleisten zum einen das hohe Sicherheitsbedürfnis in punkto patientenindividuelle Arzneimittelherstellung durch entsprechende schon heute enorm hohe Anforderungen an die Reinräume, die apparative Ausstattung und das standardisierte Vorgehen durch

hochqualifiziertes pharmazeutisches Personal. Es steht außer Frage, dass die erforderliche Arzneimittelsicherheit heute schon, insbesondere durch das pharmazeutische Know-how des tätigen pharmazeutischen Personals, gewährleistet wird. Zum anderen wird aber auch dem geringeren Herstellungsumfang als im industriellen Maßstab durch Betriebe, die unter die AMWHV unterfallen, durch die spezifischen Vorgaben der ApBetrO Rechnung getragen.

Eine Änderung der heute an den BAK-Leitlinien ausgerichteten Herstellungsvorgaben in der Apotheke würde keinerlei Mehr an Sicherheit bringen und auch keine verbesserte Arzneimittelqualität herbeiführen. Hingegen würden aber der Herstellungsaufwand und damit die Kosten der Arzneimittelherstellung ohne Mehrwert weiter ansteigen, ohne dass die Kostenträger bereit wären, diese Kosten auch nur ansatzweise zu tragen.

Mit freundlichen Grüßen



Oliver Feth
Präsident



Christiane Müller
Geschäftsführerin

Anlage Stellungnahme Prof. Dr. med. Sebastian Lemmen vom 04.03.2024