

### Dritte Verordnung zur Änderung der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer\*)

Vom 10. August 2004

Auf Grund der §§ 12, 54 und 83 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I S. 3586), von denen die §§ 12 und 54 zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 30. Juli 2004 (BGBl. I S. 2031) geändert worden sind, verordnet das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit und dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit:

#### Artikel 1

#### Änderung der Betriebs- verordnung für pharmazeutische Unternehmer

Die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer vom 8. März 1985 (BGBl. I S. 546), zuletzt geändert durch Artikel 3 des Gesetzes vom 30. Juli 2004 (BGBl. I S. 2031), wird wie folgt geändert:

1. In § 1a Satz 2 werden nach dem Wort „Technik“ die Wörter „und bei Prüfpräparaten im Sinne des § 3 Abs. 3 der GCP-Verordnung (Prüfpräparate) an deren Entwicklung“ eingefügt.
2. Dem § 2 Abs. 1 wird folgender Satz angefügt:  
„Die Unterweisung muss sich bei der Herstellung von Prüfpräparaten auch auf deren Besonderheiten erstrecken.“
3. § 5 wird wie folgt geändert:
  - a) Dem Absatz 2 wird folgender Satz angefügt:  
„Bei der Herstellung von verblindeten Prüfpräparaten im Sinne von § 3 Abs. 10 der GCP-Verordnung sind besondere Vorsichtsmaßnahmen während und nach der Verblindung einzuhalten.“
  - b) Absatz 3 wird wie folgt geändert:
    - aa) In Satz 3 werden nach dem Wort „Registrierungsunterlagen“ ein Komma und die Wörter „für Prüfpräparate den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen,“ eingefügt.
    - bb) Nach Satz 5 werden folgende Sätze 6 und 7 eingefügt:  
„Bei Prüfpräparaten ist der Herstellungsprozess als Ganzes zu validieren, soweit dies angezeigt ist, wobei der Produktentwick-

lungsphase Rechnung zu tragen ist. Zumindest die kritischen Prozessschritte sind zu validieren.“

4. In § 6 Abs. 2 Satz 3 werden nach dem Wort „Registrierungsunterlagen“ ein Komma sowie die Wörter „für Prüfpräparate den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen,“ eingefügt.
5. In § 7 Abs. 1 Satz 1 werden nach dem Wort „Zulassung“ die Wörter „sowie bei Prüfpräparaten entsprechend den der Genehmigung für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen,“ eingefügt.
6. § 8 wird wie folgt geändert:
  - a) In Absatz 3 Satz 1 werden nach dem Wort „Arzneimittels“ ein Komma und die Wörter „ausgenommen bei Prüfpräparaten,“ eingefügt.
  - b) Nach Absatz 3a wird folgender Absatz 3b eingefügt:  
„(3b) Von Prüfpräparaten sind ausreichende Muster sowie das Kennzeichnungs- und das bedruckte Verpackungsmaterial jeder Herstellungscharge mindestens zwei Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, aufzubewahren. Soweit Angaben nach § 5 der GCP-Verordnung in Begleitdokumenten gemacht werden, sind auch die Muster dieser Begleitdokumente für jede Charge aufzubewahren.“
7. In § 11 Abs. 1 werden nach dem Wort „Fertigarzneimittel“ die Wörter „oder Prüfpräparate“ eingefügt.
8. § 13 wird wie folgt geändert:
  - a) Dem Absatz 4 wird folgender Satz angefügt:  
„Die Herstellung von Prüfpräparaten muss in einem Land, das nicht Mitgliedstaat der Europäischen Gemeinschaften oder anderer Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum ist, nach Standards erfolgen, die den von der Gemeinschaft festgelegten Standards der Guten Herstellungspraxis zumindest gleichwertig sind und die Hersteller müssen von der zuständigen Behörde zugelassen sein.“
  - b) In Absatz 5 Satz 2 wird die Angabe „§ 8 Abs. 3 und 3a“ durch die Angabe „§ 8 Abs. 3, 3a und 3b“ ersetzt.
  - c) Dem Absatz 6 wird folgender Satz angefügt:  
„Bei Prüfpräparaten, die in einer klinischen Prüfung als Vergleichspräparate eingesetzt werden sollen und die in einem Land hergestellt wurden,

\*) Diese Verordnung dient der Umsetzung

– der Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (ABl. EU Nr. L 262 S. 22) und  
– der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. EG Nr. L 121 S. 34).

das nicht Mitgliedstaat der Europäischen Gemeinschaften oder anderer Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum ist und für die eine Genehmigung für das Inverkehrbringen vorliegt, trägt die sachkundige Person die Verantwortung dafür, dass jede Herstellungscharge allen erforderlichen Prüfungen unterzogen wurde, um die Qualität der Präparate gemäß den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen, zu bestätigen, falls keine Unterlagen erhältlich sind, die bestätigen, dass jede Produktionscharge nach Standards hergestellt wurde, die den von der Gemeinschaft festgelegten Standards der Guten Herstellungspraxis mindestens gleichwertig sind.“

9. § 14 wird wie folgt geändert:

- a) In Absatz 1 Satz 1 werden nach dem Wort „hat“ die Wörter „bei Arzneimitteln, die keine Prüfpräparate sind,“ eingefügt und die Angabe „§ 29 Abs. 1 Satz 2“ durch die Angabe „§ 63b Abs. 2 und 3“ ersetzt.
- b) Nach Absatz 1 wird folgender Absatz 1a eingefügt:
- „(1a) Bei Prüfpräparaten muss der Stufenplanbeauftragte in Zusammenarbeit mit dem Sponsor Beanstandungen systematisch aufzeichnen und überprüfen und wirkungsvolle systematische Vorkehrungen treffen, damit eine weitere Anwendung der Prüfpräparate verhindert werden kann, sofern dies notwendig ist. Der Stufenplanbeauftragte hat jeden Mangel, der möglicherweise zu einem Rückruf oder zu einer ungewöhnlichen Einschränkung des Vertriebs führt, zu dokumentieren und zu untersuchen und die zuständige Behörde unverzüglich davon zu unterrichten und dabei auch mitzuteilen, an welche Prüfstellen innerhalb oder außerhalb des Geltungsbereiches des Arzneimittelgesetzes das Prüfpräparat ausgeliefert wurde. Sofern das Prüfpräparat ein zugelassenes Arzneimittel ist, muss der Stufenplanbeauftragte in Zusammenarbeit mit dem Sponsor den Zulassungsinhaber über jeden Mangel informieren, der mit dem zugelassenen Arzneimittel in Verbindung stehen kann.“

10. § 15 Abs. 1 wird wie folgt geändert:

- a) In Satz 1 werden nach dem Wort „aufzubewahren“ ein Komma sowie die Wörter „bei Prüfpräparaten mindestens fünf Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam“ eingefügt.

b) Nach Satz 1 wird folgender Satz eingefügt:

„Die Gesamtheit dieser Unterlagen muss die Rückverfolgung des Werdegangs jeder Charge sowie der im Verlauf der Entwicklung eines Prüfpräparats vorgenommenen Änderungen ermöglichen.“

11. § 17 Abs. 1 wird wie folgt geändert:

a) Nummer 1 Buchstabe c wird wie folgt gefasst:

„c) entgegen § 8 Abs. 3 Satz 1, Abs. 3a Satz 1 oder Abs. 3b, jeweils auch in Verbindung mit § 13 Abs. 5 Satz 2, ein Muster, ein Rückstellmuster oder das Kennzeichnungs- oder bedruckte Verpackungsmaterial oder die Begleitdokumente nicht oder nicht für die vorgeschriebene Dauer aufbewahrt,“.

b) In Nummer 4a wird am Ende das Wort „oder“ durch ein Komma ersetzt.

c) Nach Nummer 4a wird folgende Nummer 4b eingefügt:

„4b. entgegen § 14 Abs. 1a Satz 2 die Behörde nicht, nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig unterrichtet oder“.

d) In Nummer 5 Buchstabe c wird nach der Angabe „§ 13 Abs. 1 oder 6“ die Angabe „Satz 1“ eingefügt und in Nummer 5 Buchstabe f wird die Angabe „§ 15 Abs. 1 Satz 3 oder 4“ durch die Angabe „§ 15 Abs. 1 Satz 4 oder 5“ ersetzt.

12. Dem § 18 wird nach Absatz 7 folgender neuer Absatz 8 angefügt:

„(8) Für Prüfpräparate, deren Herstellung vor dem 18. August 2004 begonnen wurde, finden die Vorschriften der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer in der bis zu diesem Tag geltenden Fassung Anwendung.“

## Artikel 2

### Bekanntmachungserlaubnis

Das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung kann den Wortlaut der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer in der vom Inkrafttreten dieser Verordnung an geltenden Fassung im Bundesgesetzblatt bekannt machen.

## Artikel 3

### Inkrafttreten

Diese Verordnung tritt am Tag nach der Verkündung in Kraft.

Bonn, den 10. August 2004

Die Bundesministerin  
für Gesundheit und Soziale Sicherung  
In Vertretung  
K. T. Schröder