

## Entwurf

### Verordnung zur Änderung der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung<sup>1</sup>

#### Vom

Auf Grund des § 12 Abs. 1 und 1b, des § 54 Abs. 1 Satz 1 und Abs. 2 in Verbindung mit Abs. 3 und 4 und des § 83 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), von denen § 54 Abs.1 Satz 1 durch Artikel 2 Nr. 15 des Gesetzes vom 20. Juli 2007 (BGBl. I S. 1574) geändert wurde, verordnet das Bundesministerium für Gesundheit im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie:

#### Artikel 1

Die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523) wird wie folgt geändert:

---

<sup>1</sup> Diese Verordnung dient zur Umsetzung der

- Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. EU Nr. L 102 S. 48)
- Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8. Februar 2006 zur Durchführung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. EU Nr. L 38 S. 40)
- Richtlinie 2006/86/EG der Kommission vom 24. Oktober 2006 zur Umsetzung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit, der Meldung schwerwiegender Zwischenfälle und unerwünschter Reaktionen sowie bestimmter technischer Anforderungen an die Kodierung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. EU Nr. L 294 S. 32)
- Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG (ABl. EU Nr. L 33, S. 30)
- Richtlinie 2005/61/EG der Kommission vom 30. September 2005 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit und die Meldung ernster Zwischenfälle und ernster unerwünschter Reaktionen (ABl. EU Nr. L 256 S. 32)
- Richtlinie 2005/62/EG der Kommission vom 30. September 2005 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf gemeinschaftliche Standards und Spezifikationen für ein Qualitätssystem für Blutspendeeinrichtungen (ABl. EU Nr. L 256 S. 41)

1. Die Inhaltsübersicht wird wie folgt geändert:
  - a) Nach Abschnitt 5 wird folgender Abschnitt 5 a eingefügt:

**„Abschnitt 5 a  
Sondervorschriften für Einrichtungen, die einer Erlaubnis  
nach § 20b, § 20c oder § 72b des Arzneimittelgesetzes  
für Gewebe oder Gewebezubereitungen bedürfen**

- § 32 Ergänzende allgemeine Anforderungen
- § 33 Spenderauswahlkriterien und Laboruntersuchungen von Spenderproben
- § 34 Gewinnung
- § 35 Transport zur Be- oder Verarbeitung und Entgegennahme
- § 36 Be- oder Verarbeitung und Lagerung
- § 37 Prüfung
- § 38 Freigabe zum Inverkehrbringen
- § 39 Inverkehrbringen, Einfuhr und Transport
- § 40 Beanstandungen, Meldung schwerwiegender unerwünschter Reaktionen und schwerwiegender Zwischenfälle und Rückruf
- § 41 Aufbewahrung der Dokumentation“.

- b) Die bisherigen §§ 32 und 33 werden zu §§ 42 und 43.

2. § 1 wird wie folgt geändert:

- a) Nach Nummer 2 wird folgende Nummer 2a eingefügt:

„2a. Gewebe im Sinne von § 1a Nr. 4 des Transplantationsgesetzes vom 5. November 1997, zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Juli 2007 (BGBl I S. 1574),“

- b) Nach Absatz 1 wird folgender Absatz 1a eingefügt:

- „(1a) Auf Betriebe und Einrichtungen, die einer Erlaubnis nach § 20b, § 20c oder § 72b des Arzneimittelgesetzes bedürfen, findet Abschnitt 3 dieser Verordnung keine Anwendung.“

3. § 2 wird wie folgt geändert:

- a. In Nummer 1 wird das Wort „Gewebe-generation“ durch das Wort „Gewebereneration“ ersetzt.
  - b. In Nummer 10 werden die Wörter " die vom Geltungsbereich der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. EU Nr. L 102 S. 48) erfassten

Produkte menschlicher Herkunft, ausgenommen Nabelschnurblut und hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut, entnimmt, untersucht, aufbereitet" durch die Wörter: "Gewebe nach § 20b gewinnt und die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen durchführt und die Gewebe oder Gewebezubereitungen nach § 20c des Arzneimittelgesetzes" ersetzt.

- c. In Nummer 11 werden die Wörter „von deren Erlaubnis nach § 13 des Arzneimittelgesetzes sie erfasst wird,“ gestrichen.
4. In § 3 Abs. 3 werden nach dem Wort „erfolgen“ das Komma und die Wörter „die von der Kommission gemäß Artikel 28 der Richtlinie 2004/23/EG in technischen Anforderungen festgelegt werden“ gestrichen.
5. Dem § 13 Abs. 2 wird folgender Satz angefügt: „Bei Blutstammzellen, die nach § 21a des Arzneimittelgesetzes genehmigt worden sind, muss die Herstellungsanweisung den Genehmigungsunterlagen entsprechen.“
6. Dem § 14 Abs. 2 wird folgender Satz angefügt: „Bei Blutstammzellen, die nach § 21a des Arzneimittelgesetzes genehmigt worden sind, muss die Prüfanweisung den Genehmigungsunterlagen entsprechen.“
7. § 20 wird wie folgt geändert:
  - a. In Absatz 1 Satz 1 werden die Wörter „der mit dem Stufenplan beauftragten“ durch die Wörter „der oder des Stufenplanbeauftragten“ ersetzt,
  - b. Absatz 2 Satz 1 wird wie folgt geändert:
    - aa. In Nummer 2 werden die Wörter "des Spenders" durch die Wörter "der spendenden Person" ersetzt.
    - bb. Nach dem Wort „Jahre“ werden die Wörter „und die anderen Aufzeichnungen über die Spendenentnahme und die damit verbundenen Maßnahmen gemäß § 11 Abs. 1 des Transfusionsgesetzes vom 1. Juli 1998 (BGBl I 1998, 1752), zuletzt geändert durch Artikel 3 des Gesetzes vom 20. Juli 2007 (BGBl I S. 1574), mindestens 15 Jahre“ eingefügt.
8. § 31 wird wie folgt geändert:
  - a. In Absatz 1 Nr. 2 werden vor dem Wort „beinhalten“ die Wörter „und bei Blutzubereitungen im Sinne von § 63b Abs. 2 Satz 3 des Arzneimittelgesetzes zur Meldung schwerwiegender Zwischenfälle, schwerwiegender unerwünschter Reaktionen und zu deren Verdachtsfällen“ eingefügt.

b. In Absatz 5 Satz 1 Nr. 1 werden nach dem Wort „erfolgt“ ein Komma und die Wörter „die Laborproben vor der Testung ordnungsgemäß gelagert werden“ eingefügt.

c. Nach Absatz 11 werden folgende Absätze 12 und 13 angefügt:

"(12) Unbeschadet des § 19 ist der oder die Stufenplanbeauftragte dafür verantwortlich, dass alle Meldungen über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, die die Qualität und Sicherheit der Blutzubereitungen beeinflussen oder auf diese zurückgeführt werden können, nach schriftlich festgelegtem Verfahren gesammelt, bewertet und der zuständigen Bundesoberbehörde oder der zuständigen Behörde entsprechend § 63c des Arzneimittelgesetzes gemeldet werden. Satz 1 gilt auch für Verdachtsfälle solcher Reaktionen. Die Erstmeldung muss alle notwendigen Angaben enthalten, insbesondere auch zur Art der Reaktion nach Maßgabe von Anhang II der Richtlinie 2005/61/EG der Kommission vom 30. September 2006 zur Durchführung der Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit und die Meldung ernster Zwischenfälle und ernster unerwünschter Reaktionen (ABL. EU Nr. L 256, S. 32). Sie muss auch den Grad der Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang zwischen Verabreichung der Blutzubereitung und der Empfängerreaktion (Zuordnungsstufe) angeben. Die Erstmeldung ist der Behörde durch den oder die Stufenplanbeauftragten zu bestätigen, sobald ausreichende Erkenntnisse dafür vorliegen. Dabei ist insbesondere anzugeben, ob die Erstmeldung und ihre Zuordnungsstufe hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang zu bestätigen oder ob und gegebenenfalls in welcher Weise eine Änderung der ersten Einstufung zu vermelden ist; soweit bekannt, ist dabei auch der klinische Verlauf beim Empfänger anzugeben. Bei der Zuordnungsstufe soll insbesondere unterschieden werden, ob ein Zusammenhang ausgeschlossen, unwahrscheinlich, möglich, wahrscheinlich oder sicher ist oder nicht bewertet werden kann. Die näheren Einzelheiten zu den technischen Spezifikationen und Formaten der Meldungen können in einer Bekanntmachung der zuständigen Bundesoberbehörde geregelt werden.

(13) Absatz 12 Satz 1 und 2 gilt entsprechend für schwerwiegende Zwischenfälle. Die Erstmeldung muss alle notwendigen Angaben enthalten, insbesondere ob es sich um Produktfehler, defekte Ausrüstung oder um menschliches Versagen handelt, und ob der Fehler bei der Gewinnung, Verarbeitung, Testung, Lagerung, Transport oder einer anderen Tätigkeit aufgetreten ist. Die Erstmeldung ist zu bestätigen, sobald ausreichende Erkenntnisse dafür vorliegen. Insbesondere ist die Hauptursache zu analysieren und über getroffene Korrekturmaßnahmen zu berichten."

9. Nach § 31 wird folgender Abschnitt 5a eingefügt:

## **„Abschnitt 5a**

### **Sondervorschriften für Einrichtungen, die einer Erlaubnis nach § 20b, § 20c oder § 72b des Arzneimittelgesetzes für Gewebe oder Gewebezubereitungen bedürfen**

#### **§ 32**

##### **Ergänzende allgemeine Anforderungen**

- (1) Das QM-System nach § 3 Abs. 1 muss insbesondere
1. gewährleisten, dass alle Arbeitsabläufe, die die Qualität und Sicherheit der Gewebe und Gewebezubereitungen berühren, sowie die Standardarbeitsverfahren in geeigneten Standardarbeitsanweisungen festgelegt, unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt und dokumentiert werden,
  2. sicherstellen, dass die verwendete Ausrüstung, die Arbeitsumgebung sowie die Bedingungen für die Entnahme und die Be- oder Verarbeitung des Gewebes sowie der Gewebelagerung geeignet sind und regelmäßig kontrolliert werden,
  3. ausreichende Verfahren zum Umgang mit verworfenen Produkten und zur Abfallentsorgung beinhalten,
  4. ausreichende Verfahren zur Rückverfolgbarkeit sowie zur Meldung schwerwiegender Zwischenfälle, schwerwiegender unerwünschter Reaktionen und zu deren Verdachtsfällen beinhalten,
  5. sicherstellen, dass verwendungsfähige Produkte oder für die Sicherheit der Produkte oder das Rückverfolgungsverfahren relevante Unterlagen von einer Einrichtung, die ihre Tätigkeit beendet, an andere Einrichtungen, die über eine Erlaubnis im Sinne von § 20 c verfügen, übergeben werden und
  6. regelmäßig im Hinblick auf kontinuierliche und systematische Verbesserungen überprüft und erforderlichenfalls angepasst werden.

Wenn Gewebe oder Gewebezubereitungen aus Einrichtungen in Ländern bezogen werden, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, muss sich die verantwortliche Person nach § 20c des Arzneimittelgesetzes rückversichern, dass diese Einrichtungen über ein QM-System verfügen, das nach Standards eingerichtet ist, die den von der Europäischen Gemeinschaft festgelegten Standards zumindest gleichwertig sind.

- (2) Unbeschadet des § 4 Abs. 1 Satz 2 und Satz 3 muss das Personal über den rechtlichen Zusammenhang seiner Tätigkeit unterrichtet werden. Das Personal, das das Gewebe entnimmt, muss vor der Ausführung dieser Tätigkeit erfolgreich ein Schulungspro-

gramm absolviert haben, an dessen Erstellung auch die be- oder verarbeitende Gewebereinrichtung beteiligt war. § 4 Abs. 2 findet für Entnahmeeinrichtungen keine Anwendung. In Gewebe be- oder verarbeitenden Einrichtungen sind abweichend von § 4 Abs. 2 Satz 1 Arbeitsplatzbeschreibungen für das gesamte Personal vorzuhalten, dessen Tätigkeiten Auswirkungen auf die Qualität der Produkte haben können.

(3) Die Betriebsräume und Ausrüstungen nach § 5 und die Hygienemaßnahmen nach § 6 müssen geeignet sein, die Eigenschaften des Gewebes zu schützen, die für seine Verwendung erforderlich sind und das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung während der Entnahme oder der Be- oder Verarbeitung minimieren:

1. Die Entnahme bei lebenden Spendern muss in einer Umgebung erfolgen, die dem Ausmaß und dem Gefährdungsgrad der Eingriffe angepasst ist. Die Räume gelten grundsätzlich als geeignet, wenn diese für eine vergleichbare medizinische Behandlung unter Einhaltung der dort üblichen Anforderungen einschließlich der Hygienemaßnahmen eingesetzt werden. Für die Gewebeentnahme sind sterile Instrumente und Einmalbestecke zu verwenden. Soweit wieder verwendbare Instrumente benutzt werden, ist für diese ein validiertes Reinigungs- und Sterilisationsverfahren einzusetzen.
2. Die Spendenentnahme bei verstorbenen Spendern soll in sauberen Räumen erfolgen, in denen der Entnahmbereich mit sterilen Tüchern abgedeckt wird. Sofern die Gewebeentnahme nicht innerhalb der von der Erlaubnis erfassten Räume erfolgt, sind diese in dem Entnahmeprotokoll nach § 34 Abs. 5 anzugeben.
3. Die Räume müssen für die Be- oder Verarbeitung einen geeigneten Luftreinheitsgrad aufweisen. Soweit die Gewebe während ihrer Be- oder Verarbeitung der Umgebung ausgesetzt werden, muss dies in einer Umgebung mit festgelegter Luftqualität und Sauberkeit erfolgen. Sofern die Gewebe keinem anschließenden Inaktivierungs- oder Sterilisationsverfahren unterzogen werden, ist während der Be- oder Verarbeitung ein Luftreinheitsgrad für Keimzahl und Partikelzahl entsprechend Stufe A der Definition des EG-GMP Leitfadens, Anhang 1 mit einer für die Be- oder Verarbeitung des Gewebes geeigneten Hintergrundumgebung erforderlich. Von den Anforderungen kann unter den Bedingungen von Anhang I Buchstabe D der Richtlinie 2006/86/EG der Kommission vom 24. Oktober 2006 zur Umsetzung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit, der Meldung schwerwiegender Zwischenfälle und unerwünschter Reaktionen sowie bestimmter technischer Anforderungen an die Kodierung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen (ABI. EU Nr. L 294 S. 32) abgewichen werden.

In den Fällen der Nummer 3 ist nachzuweisen, und zu dokumentieren, dass die gewählte Umgebung die erforderliche Qualität und Sicherheit des Gewebes erreicht, mindestens unter Berücksichtigung seines Bestimmungszwecks, der Art der Verwendung und des Immunstatus des Empfängers. Alle kritischen Ausrüstungen und Geräte sind nach

schriftlich festgelegtem Verfahren unter Festlegung von Maßnahmen bei eventuellen Fehlfunktionen zu qualifizieren sowie regelmäßigen Inspektionen zu unterziehen. Sie sind nach den Anweisungen des Herstellers vorbeugend zu warten. Ausrüstungen mit einer kritischen Messfunktion sind zu kalibrieren. Neue und reparierte Ausrüstungen sind bei der Installation zu testen und vor Gebrauch freizugeben. Wartung und Instandsetzung sind zu dokumentieren.

(4) Der Vertrag nach § 9 Abs. 1 zwischen einer Entnahmeeinrichtung und der be- oder verarbeitenden Gewebereinrichtung muss insbesondere Einzelheiten über die Spenderauswahlkriterien und die erforderliche Dokumentation nach dieser Verordnung und nach § 8d des Transplantationsgesetzes beinhalten. Satz 1 gilt entsprechend für das Verfahren zur unverzüglichen Meldung über etwaige schwerwiegende unerwünschte Reaktionen bei der spendenden Person, welche sich auf die Sicherheit der Gewebe auswirken können. Die Verträge sind in der be- oder verarbeitenden Gewebereinrichtung in einer vollständigen Liste zu führen und auf Verlangen der zuständigen Behörde vorzulegen.

(5) Unbeschadet des § 10 muss durch das Dokumentationssystem einer Gewebereinrichtung, die eine Erlaubnis nach § 20c des Arzneimittelgesetzes besitzt, mindestens sichergestellt werden, dass

1. die sichere Identifizierung jeder Spende und jedes daraus hervorgegangenen Produkts in jeder Verarbeitungsphase möglich ist und alle Schritte nachvollziehbar sind,
2. für jede kritische Tätigkeit die entsprechenden Materialien und Ausrüstungen sowie das ausführende Personal identifiziert werden können,
3. die Produkte nur dann für die Be- oder Verarbeitung weitergegeben oder zum Inverkehrbringen freigegeben werden, wenn sie allen Anforderungen entsprechen haben,
4. die Aufzeichnungen zuverlässig sind und nur Unterlagen Verwendung finden, die von dafür autorisierten Personen genehmigt wurden, und die versehentliche Verwendung überholter Fassungen eines Dokuments durch geeignete Maßnahmen verhindert wird.

Das Dokumentationssystem muss von der verantwortlichen Person nach § 20c des Arzneimittelgesetzes regelmäßig auf Aktualität und Effizienz überprüft werden.

(6) Die Selbstinspektionen nach § 11 Abs. 1 sind in Gewebereinrichtungen mindestens alle zwei Jahre von dafür geschulten und kompetenten Personen durchzuführen.

## **§ 33**

### **Spenderauswahlkriterien und Laboruntersuchungen von Spenderproben**

(1) Die Spenderauswahl und die Laboruntersuchungen sind nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen unter Berücksichtigung der Anforderungen nach § 8d Abs. 1 des Transplantationsgesetzes und in Übereinstimmung mit der Guten fachlichen Praxis durchzuführen.

(2) Die Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen nach Absatz 1 müssen bei Gewebepreparationen, die nach § 21a des Arzneimittelgesetzes genehmigt wurden, den Genehmigungsunterlagen entsprechen.

(3) Die für die Laboruntersuchungen angewandten Verfahren sind nach dem Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren. Kritische Prüfverfahren müssen regelmäßig dahingehend bewertet werden, ob sie noch valide sind und erforderlichenfalls revalidiert werden.

(4) Die Laboruntersuchung ist gemäß der Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen nach Absatz 1 (Prüfanweisung) durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Prüfprotokoll). Alle Abweichungen im Prozess und von den Festlegungen der Spezifikation sind zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen. Die für die Laborergebnisse verantwortliche Person hat im Prüfprotokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Prüfung entsprechend der Prüfanweisung durchgeführt worden ist.

(5) Für die Laboruntersuchung dürfen nur Reagenzien und andere Materialien von betriebsintern akzeptierten Lieferanten verwendet werden. Die Laborreagenzien müssen für ihre Zwecke geeignet sein und vor ihrer Verwendung von einer dafür qualifizierten Person freigegeben werden. Die Qualität der in Absatz 3 Satz 2 genannten Prüfverfahren ist durch regelmäßige Teilnahme an einem formalen Leistungstestsystem zu überprüfen.

## **§ 34**

### **Gewinnung**

(1) Die Gewebeentnahme einschließlich aller Maßnahmen, die dazu bestimmt sind, das Gewebe in einem be- oder verarbeitungsfähigen Zustand zu erhalten, zu kennzeichnen und zu transportieren sind nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen (Entnahmeanweisung) unter Berücksichtigung der Anforderungen des § 8d Abs. 1 des Transplantationsgesetzes und in Übereinstimmung mit der Guten fachlichen Praxis durchzuführen.

(2) Bei Gewebezubereitungen, die nach § 21a des Arzneimittelgesetzes genehmigt wurden, muss die Entnahmeanweisung nach Absatz 1 den Genehmigungsunterlagen entsprechen.

(3) Die Entnahmeanweisung nach Absatz 1 muss mindestens Regelungen enthalten:

1. zur Identifizierung und Feststellung der Eignung der spendenden Person,
2. zur Entnahme der Spenden, zum Umgang mit dem entnommenen Material, einschließlich der einzusetzenden Ausrüstung sowie
  - a) des Verfahrens zur Entnahme und zur Verhinderung einer bakteriellen oder sonstigen Kontamination bei der Entnahme, sowie erforderlichenfalls weiterer Maßnahmen zur Minimierung von Kontaminationen der Produkte,
  - b) bei verstorbenen Spendern zur Angabe des Entnahmeortes, soweit dieser außerhalb der Einrichtung liegt, und dort erforderlichenfalls einzuhaltender Bedingungen, sowie der Dokumentation des Zeitraums zwischen Eintritt des Todes und der Entnahme der Spende,
3. zu Anforderungen an die Spendenbehältnisse sowie an die verwendeten Aufbewahrungs- und Transportlösungen,
4. zur Kennzeichnung der Spenden nach Absatz 4,
5. zu Bedingungen der eventuellen Zwischenlagerung der Spenden bis zu ihrem Transport zur Be- oder Verarbeitung.

Das Entnahmeverfahren muss der Art des Spenders und der Spende angemessen sein, die für ihre Verwendung erforderlichen Eigenschaften der Gewebe bewahren sowie das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung der Spende minimieren.

(4) Die Gewebespenden sind zum Zeitpunkt ihrer Entnahme mindestens mit folgenden Angaben zu versehen:

1. Art der Spende und Spenderidentität oder Spendercode,
2. Datum und, sofern möglich, Uhrzeit der Entnahme,
3. Warnung vor einem möglichen Gefährdungspotenzial,
4. sofern vorhanden, Art der verwendeten Zusätze,
5. bei autologen Spenden der Hinweis „Nur zur autologen Verwendung“ und bei gerichteten Spenden die Angaben zum Empfänger.

Sofern die Angaben nach den Nummern 2 bis 5 nicht auf dem Behältnis gemacht werden können, sind sie in einem Begleitdokument aufzuführen, das dem Behältnis beigelegt wird. Die Kennzeichnung der zur Testung beigelegten Proben muss die Zuordnung zur spendenden Person zweifelsfrei ermöglichen und insbesondere auch Angaben über Ort und Zeit der Probenahme machen.

(5) Die Gewebeentnahme ist gemäß der Entnahmeanweisung nach Absatz 1 durchzuführen und unbeschadet des § 8d Abs. 2 des Transplantationsgesetzes vollständig zu protokollieren (Entnahmeprotokoll). Alle Abweichungen im Prozess und von der Festlegung der Spezifikation sind zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen. Die für die Gewebeentnahme verantwortliche Person hat im Entnahmeprotokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Entnahme entsprechend der Entnahmeanweisung durchgeführt worden ist. Gegebenenfalls während der Entnahme aufgetretene Zwischenfälle sind einschließlich der daraufhin erfolgten Untersuchungen ebenfalls zu dokumentieren. Sofern das Gewebe nicht in der gleichen Abteilung oder Einrichtung be- oder verarbeitet wird, in der es entnommen wurde, ist zusätzlich zum Entnahmeprotokoll ein Entnahmebericht zu erstellen, der neben den Angaben des Entnahmeprotokolls auch Angaben zu der Gewebereinrichtung, die das Gewebe be- oder verarbeiten soll, enthalten muss.

## **§ 35**

### **Transport zur Be- oder Verarbeitung und Entgegennahme**

(1) Der Transport ist nach schriftlich festgelegtem Verfahren durchzuführen. Das Verfahren muss der Spende angemessen sein und die Eigenschaften der Gewebe schützen, die für ihre Verwendung erforderlich sind sowie das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung der Spende minimieren. Es muss die Art des Transportbehältnisses und dessen Kennzeichnung nach Absatz 2 sowie die Mitgabe eventueller Proben sowie des Entnahmeberichts nach § 34 Abs. 5 Satz 5 an die be- oder verarbeitende Einrichtung festlegen.

(2) Unbeschadet des § 7 Abs. 3 sind die Behältnisse für den Transport des Gewebes zur Be- oder Verarbeitung mindestens mit folgenden Angaben zu versehen:

1. „Vorsicht“ und „Gewebe und Zellen“,
2. Anschriften und Telefonnummern der Entnahmeeinrichtung und der Gewebereinrichtung, die die Produkte zur Be- oder Verarbeitung erhalten soll, sowie die Namen der jeweiligen Ansprechpartner,
3. Datum und Uhrzeit des Transportbeginns, relevante Transport- und Lagerungsbedingungen,
4. Vorsichtsmaßnahmen und Hinweise für die Handhabung und die Verwendung.

(3) Die Entgegennahme zur Be- oder Verarbeitung der Gewebe einschließlich der zugehörigen Unterlagen und Proben aus den Entnahmeeinrichtungen ist nach schriftlich festgelegtem Verfahren durchzuführen. Das Verfahren muss insbesondere die Überprüfung der

1. Unversehrtheit der Verpackung,
2. Kennzeichnung,
3. Einhaltung der Transportbedingungen sowie der
4. mitgelieferten Dokumentation und der Proben für die Testung

erfassen. Die Produkte sind in Quarantäne zu halten, bis über ihre Verwendungsfähigkeit entschieden worden ist. Produkte, die den Anforderungen nicht entsprechen, sind zu verwerfen. Die Annahme oder Ablehnung entgegengenommener Produkte ist zu dokumentieren.

## **§ 36**

### **Be- oder Verarbeitung und Lagerung**

(1) Die Be- oder Verarbeitung, einschließlich eventueller Inaktivierungsmaßnahmen sowie der Kennzeichnung, und die Lagerung sind nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen (Be- oder Verarbeitungsanweisung) in Übereinstimmung mit der Guten fachlichen Praxis durchzuführen.

(2) Bei Gewebezubereitungen, die nach § 21a des Arzneimittelgesetzes genehmigt wurden, muss die Be- oder Verarbeitungsanweisung nach Satz 1 den Genehmigungsunterlagen entsprechen.

(3) Die Be- oder Verarbeitungs- und die Lagerungsverfahren sind regelmäßig kritisch zu bewerten, um sicherzustellen, dass sie weiterhin die angestrebten Ergebnisse erzielen. Kritische Be- oder Verarbeitungsverfahren einschließlich eventueller Inaktivierungsmaßnahmen sind nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren und dürfen die Gewebe nicht klinisch unwirksam oder schädlich für den Empfänger werden lassen.

(4) Während aller Herstellungsstadien muss aus der Kennzeichnung der jeweilige Status des Produkts und die Rückverfolgbarkeit zur spendenden Person hervorgehen, soweit dies nicht durch andere Maßnahmen sichergestellt wird. Sofern es sich um ein autologes oder gerichtetes Produkt handelt, ist auch dies anzugeben. Produkte von spendenden Personen, die auf Infektionen positiv getestet wurden oder deren Testergebnisse noch nicht verfügbar sind, sind entsprechend zu kennzeichnen. Soweit Angaben nach den Sätzen 1 bis 3 nicht auf dem Behältnis gemacht werden können, sind sie in einem Begleitdokument, das dem Behältnis beigelegt wird, niederzulegen.

(5) Die Kennzeichnung der Gewebezubereitungen vor ihrem Inverkehrbringen ist nach § 10 Abs. 8 des Arzneimittelgesetzes durchzuführen. Weitere Angaben zur Charakteri-

sierung der Produkte sind nach Maßgabe von Anhang II der Richtlinie 2006/86/EG auf dem äußeren Behältnis, und soweit verwendet, auf den äußeren Umhüllungen oder in einem Begleitdokument aufzuführen, das dem Behältnis beigelegt wird. Soweit die Gewebezubereitungen nicht der Genehmigung nach § 21 a des Arzneimittelgesetzes bedürfen, müssen sie der Kennzeichnung nach Satz 1 und 2 entsprechen.

(6) Die Be- oder Verarbeitung ist gemäß der Anweisung nach Absatz 1 durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Be- oder Verarbeitungsprotokoll). Alle Abweichungen im Prozess und von der Festlegung der Spezifikation sind zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen. Die für die Be- oder Verarbeitung verantwortliche Person hat im Protokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Be- oder Verarbeitung entsprechend der Anweisung durchgeführt worden ist. Das Be- oder Verarbeitungsprotokoll muss eine vollständige Rückverfolgbarkeit zwischen spendender Person und Spende sowie daraus gewonnener Zwischen- und Endprodukte einschließlich der dafür eingesetzten Materialien und deren Chargenbezeichnungen sowie der jeweiligen Testergebnisse sicherstellen, soweit diese Auswirkungen auf die Qualität und Sicherheit der Gewebe haben.

(7) Unbeschadet des § 7 muss die Lagerung unter kontrollierten Bedingungen erfolgen und geeignet sein, die Qualität der Gewebe und Gewebezubereitungen aufrecht zu erhalten. Für jede Art der Lagerbedingungen ist die Höchstlagerdauer festzulegen. Vor der Freigabe nach § 38 sind die Produkte verwaltungsmäßig oder physisch in Quarantäne und von freigegebenen Produkten getrennt zu lagern. Sofern Produkte verworfen werden, sind diese gesondert zu lagern, um Verwechslungen und Kreuzkontaminationen zu vermeiden.

## **§ 37**

### **Prüfung von Gewebe**

(1) Die Prüfung auf Einhaltung der festgelegten Spezifikation ist nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen in Übereinstimmung mit der Guten fachlichen Praxis durchzuführen. § 33 Abs. 5 gilt entsprechend.

(2) Bei Gewebezubereitungen, die nach § 21a des Arzneimittelgesetzes genehmigt wurden, muss die Prüfanweisung den Unterlagen über die Genehmigung entsprechen.

(3) Die Prüfung ist gemäß der Prüfanweisung nach Absatz 1 durchzuführen und vollständig zu protokollieren. Alle Abweichungen im Prozess und von den Festlegungen der Spezifikation sind zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen. Die für die Laborer-

gebnisse verantwortliche Person hat im Prüfprotokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Prüfung entsprechend der Prüfanweisung durchgeführt worden ist.

## **§ 38**

### **Freigabe zum Inverkehrbringen**

(1) Die Freigabe zum Inverkehrbringen darf von der verantwortlichen Person nach § 20c des Arzneimittelgesetzes, die mit dem Produkt und mit den für dessen Gewinnung, Be- oder Verarbeitung und Prüfung eingesetzten Verfahren vertraut ist, nur nach von ihr vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen nach Absatz 2 vorgenommen werden. Das Verfahren muss die versehentliche Freigabe verhindern, wenn die Voraussetzungen nach Absatz 2 nicht erfüllt sind.

(2) Die Freigabe darf nur erfolgen, wenn

1. die Protokolle über die Gewinnung, Be- oder Verarbeitung und Prüfung ordnungsgemäß unterzeichnet sind,
2. die Überprüfung der in Nummer 1 genannten Unterlagen die Übereinstimmung der Produkte mit ihren Spezifikationen, einschließlich der Endverpackung, bestätigt hat und
3. bei Gewebezubereitungen, die der Genehmigungspflicht nach § 21a des Arzneimittelgesetzes unterliegen, die Übereinstimmung mit den Genehmigungsunterlagen vorliegt.

(3) Die verantwortliche Person nach § 20c des Arzneimittelgesetzes kann sich in Fällen kurzfristiger Verhinderung, insbesondere durch Krankheit oder Urlaub, nur von Personen vertreten lassen, die über die Sachkenntnis nach § 20c Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes verfügen. Aus den Aufzeichnungen muss klar hervorgehen, wer die Freigabe durchgeführt hat.

(4) Die verantwortliche Person nach § 20c des Arzneimittelgesetzes muss eine Risikobewertung für solche Produkte vornehmen, die nach ihrer Freigabe noch nicht ausgeliefert wurden und deren Verfalldatum noch nicht abgelaufen ist, wenn nachträgliche Erkenntnisse zu einer Änderung der Gewinnungs-, Be- oder Verarbeitungs- oder der Testverfahren oder der Spenderauswahlkriterien mit dem Ziel einer Qualitätsverbesserung geführt haben. Die Produkte dürfen nur nach positivem Abschluss der Risikobewertung und schriftlicher Bestätigung der Freigabe ausgeliefert werden. Die Risikobewertung ist zu dokumentieren. Bereits ausgelieferte Produkte dürfen nur wieder in den Bestand zurückgenommen werden, wenn sie nach schriftlich festgelegtem Verfahren beurteilt und als übereinstimmend mit der Spezifikation eingestuft wurden.

## **§ 39**

### **Inverkehrbringen, Einfuhr und Transport**

(1) Gewebe und Gewebezubereitungen dürfen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie gemäß § 38 freigegeben wurden. Soweit die Produkte in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbracht oder eingeführt wurden, darf die Freigabe nach § 38 nur erfolgen, wenn die Herstellung in einem Betrieb durchgeführt wurde, der dafür nach dem jeweiligen nationalen Recht befugt ist und im Falle einer Einfuhr aus Ländern, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, die Voraussetzungen nach § 72b des Arzneimittelgesetzes erfüllt sind.

(2) Der Transport ist nach schriftlich festgelegtem Verfahren durchzuführen. Das Verfahren muss der Spende angemessen sein und die Eigenschaften der Gewebe schützen, die für ihre Verwendung erforderlich sind sowie das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung der Spende minimieren.

(3) Unbeschadet des § 7 Abs. 3 sind die Transportbehältnisse mindestens mit folgenden Angaben zu versehen:

1. „Vorsicht“ und „Gewebe und Zellen“,
2. Kennung der Gewebereinrichtung, die die Produkte be- oder verarbeitet hat sowie der Einrichtung, die die Produkte erhalten soll, einschließlich ihrer Anschriften und Telefonnummern sowie
3. relevante Transport- und Lagerungsbedingungen sowie erforderlichenfalls weitere Vorsichtsmaßnahmen und Hinweise für die Handhabung.

## **§ 40**

### **Beanstandungen, Meldung schwerwiegender unerwünschter Reaktionen und schwerwiegender Zwischenfälle und Rückruf**

(1) Unbeschadet von § 13c des Transplantationsgesetzes ist die verantwortliche Person nach § 20c des Arzneimittelgesetzes dafür verantwortlich, dass alle bekannt gewordenen Beanstandungen nach schriftlich festgelegtem Verfahren gesammelt sowie systematisch aufgezeichnet werden. Dabei ist die sofortige Überprüfung der Meldungen unverzüglich zu veranlassen und daraufhin zu bewerten, ob ein Risiko für die Empfänger vorliegt, wie schwerwiegend es ist und welche Maßnahmen zur Risikoabwehr geboten sind. Das Verfahren muss alle Produkte einschließen, die aus der gleichen Spende und, soweit zutreffend, aus früheren Spenden der spendenden Person erhalten wurden und die gegebenenfalls zu einer unerwünschten schwerwiegenden Reaktion beim Empfän-

ger geführt haben könnten und auch die Zeiträume festlegen, in denen die Maßnahmen zu treffen sind. Die Wirksamkeit der Verfahren ist regelmäßig zu überprüfen.

(2) Die verantwortliche Person nach § 20c des Arzneimittelgesetzes hat die zuständige Behörde nach schriftlich festgelegtem Verfahren über jeden Mangel, der zu einem Rückruf oder zu einer ungewöhnlichen Einschränkung des Vertriebs führen könnte, unverzüglich zu unterrichten und dabei auch mitzuteilen, in welche Staaten das Gewebe oder die Gewebezubereitung verbracht oder ausgeführt wurde.

(3) Die verantwortliche Person nach § 20c des Arzneimittelgesetzes ist dafür verantwortlich, dass alle bekannt gewordenen Meldungen über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, die die Qualität und Sicherheit der Gewebezubereitungen beeinflussen oder auf diese zurückgeführt werden können, nach schriftlich festgelegtem Verfahren gesammelt, bewertet und der zuständigen Bundesoberbehörde oder der zuständigen Behörde entsprechend § 63c des Arzneimittelgesetzes gemeldet werden. Satz 1 gilt auch für Verdachtsfälle solcher Reaktionen. Die Erstmeldung muss alle notwendigen Angaben nach Anhang III der Richtlinie 2006/86/EG enthalten, insbesondere zur Art der an der vermuteten Reaktion beteiligten Gewebe und der vermuteten Reaktion sowie den Grad der Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang zwischen Verabreichung der Gewebezubereitung und der Empfängerreaktion. Die Erstmeldung ist der Behörde durch die verantwortliche Person nach § 20c des Arzneimittelgesetzes zu bestätigen, sobald ausreichende Erkenntnisse dafür vorliegen. Dabei ist insbesondere anzugeben, ob die Erstmeldung zu bestätigen oder ob und gegebenenfalls in welcher Weise eine Änderung der ersten Einstufung zu vermelden ist; soweit bekannt, ist dabei auch der klinische Verlauf beim Empfänger und eventuelle weitere Schlussfolgerungen anzugeben.

(4) Absatz 3 gilt entsprechend für schwerwiegende Zwischenfälle. Die Erstmeldung muss alle notwendigen Angaben enthalten, insbesondere, ob es sich um Produktfehler, defekte Ausrüstung, menschliches Versagen oder handelt, und ob der Fehler bei der Gewinnung, der Laboruntersuchung von Proben der spendenden Person, der Be- oder Verarbeitung, der Testung, der Lagerung, dem Transport, dem Inverkehrbringen oder einer anderen Tätigkeit aufgetreten ist. Die Erstmeldung ist zu bestätigen, sobald ausreichende Erkenntnisse dafür vorliegen. Insbesondere ist die Hauptursache zu analysieren und über getroffene Korrekturmaßnahmen zu berichten.

(5) Über den Inhalt der Meldungen, die Art der Überprüfung und die dabei gewonnenen Erkenntnisse, das Ergebnis der Bewertung, die koordinierten Maßnahmen und die Benachrichtigungen sowie den Umgang mit zurückgegebenen Produkten hat die verantwortliche Person nach § 20c des Arzneimittelgesetzes Aufzeichnungen zu führen.

## **§ 41**

### **Aufbewahrung der Dokumentation**

(1) Für die Aufbewahrung von Aufzeichnungen über die Entnahme, Be- oder Verarbeitung, Prüfung, Freigabe, Lagerung, das Verbringen in den oder aus dem Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes, die Einfuhr oder die Ausfuhr, das Inverkehrbringen einschließlich der Auslieferung und der endgültigen Bestimmung des Gewebes oder der Gewebezubereitung sowie von Aufzeichnungen der verantwortlichen Person nach § 20c des Arzneimittelgesetzes findet § 15 des Transplantationsgesetzes Anwendung.

(2) Die Aufbewahrung muss unbeschadet des § 14 des Transplantationsgesetzes in einem geeigneten Bereich der von der Genehmigung nach § 20b oder § 20c des Arzneimittelgesetzes erfassten Räume erfolgen. Die Zugriffsberechtigung zu den Aufzeichnungen nach Absatz 1 ist durch geeignete Maßnahmen auf dazu befugte Personen einzuschränken.

(3) Für den Fall einer Schließung der Entnahme-, Be- oder Verarbeitungs- oder Prüfeinrichtung, in der die Aufbewahrung der Dokumentation nach Absatz 1 erfolgt, hat der pharmazeutische Unternehmer Vorsorge zu treffen, dass die Dokumentation während der gesamten Aufbewahrungszeit vorgehalten wird.“

10. Die bisherigen §§ 32 und 33 werden zu §§ 42 und 43.

## **Artikel 2**

### **Bekanntmachungserlaubnis**

Das Bundesministerium für Gesundheit kann den Wortlaut der 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 – AMWHV) 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.

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den

Die Bundesministerin für Gesundheit