

GMP meets GCP: Herausforderung klinische Prüfung – und was die sachkundige Person darüber wissen sollte

Dr. Stephanie Blum

cirQum, Frankfurt/Main

■ ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Prüfungen dienen der Erforschung von Arzneimitteln und werden mit dem Ziel durchgeführt, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des untersuchten Arzneimittels zu überzeugen. Während die klinische Studie in Übereinstimmung mit den geltenden GCP-Richtlinien durchgeführt werden muss, unterliegt die Herstellung der entsprechenden Prüfpräparate den anwendbaren GMP-Regularien. Dabei sind im Vergleich zur Herstellung bereits zugelassener Arzneimittel und abhängig von den Ländern, in denen die klinische Studie durchgeführt werden soll, spezielle Vorgaben zu beachten. Zudem hat sich mit der erst kürzlich in Kraft getretenen jüngsten Version des Annex 13 des EU-GMP-Leitfadens und der sogenannten 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) eine Reihe relevanter Neuerungen und Änderungen ergeben.

Der folgende Beitrag gibt einen zusammenfassenden Überblick über die in Deutschland und Europa bestehenden speziellen Anforderungen an die Herstellung klinischer Prüfpräparate mit chemisch definierten Wirkstoffen zur Anwendung am Menschen. Im Vordergrund stehen dabei typische GMP-/GCP-Schnittstellen, die eingangs erwähnten Neuerungen infolge der jüngsten regulatorischen Aktivitäten sowie der zentrale Vorgang der Chargenzertifizierung durch die sachkundige Person.

1. Einleitung

Wer eine klinische Prüfung durchführen möchte, benötigt die Genehmigung der zuständigen Behörde sowie die zustimmende Bewertung der zuständigen unabhängigen Ethik-Kommission. Dem schriftlichen Genehmigungsantrag sind umfangreiche Unterlagen beizufügen, unter anderem das Dossier zum Prüfpräparat (*Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD*), welches auch die chemisch-pharmazeutische Dokumentation zum Prüfpräparat enthält. Eine zentrale Anforderung an die Herstellung klinischer Prüfpräparate

ist deren Übereinstimmung mit den Unterlagen des Genehmigungsantrags, die der Sponsor sicherzustellen hat und die von der sachkundigen Person im Rahmen der Chargenzertifizierung bestätigt wird. Der folgende Beitrag liefert einen Überblick darüber, wie dies erreicht werden kann und welche sonstigen Anforderungen im Hinblick auf klinische Prüfpräparate mit chemisch definierten Wirkstoffen einzuhalten sind. Die in diesem Zusammenhang beschriebenen europäischen Regelungen und Vorgehensweisen entsprechen nicht notwendigerweise den spezifischen Anforderungen der jeweils einzelnen

Länder (auch die deutsche Gesetzgebung weicht ja in Einzelheiten durchaus von den europäischen Vorgaben ab). Es ist daher zwingend erforderlich, sich bereits im Vorfeld jeder klinischen Prüfung verlässliche und konkrete Informationen über länderspezifische Besonderheiten zu verschaffen.

2. Begriffsdefinitionen

Prüfpräparate gemäß § 3 Abs. 3 GCP-V [1] „sind Darreichungsformen von Wirkstoffen oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung am Menschen getestet oder als Vergleichspräparate verwendet oder zum Erzeugen bestimmter Reaktionen am Menschen eingesetzt werden. Hierzu gehören Arzneimittel, die nicht zugelassen sind, und zugelassene Arzneimittel, wenn diese im Rahmen einer klinischen Prüfung am Menschen in einer anderen als der zugelassenen Darreichungsform oder für ein nicht zugelassenes Anwendungsgebiet oder zum Erhalt zusätzlicher Informationen über das zugelassene Arzneimittel eingesetzt werden“. Diese Definition der GCP-V unterscheidet sich vor allem in einem wesentlichen Punkt von der europäischen Definition gemäß Annex 13 [2] des EU-GMP-Leitfadens, Teil I [3], und der Richtlinie 2001/20/EG [4]. Diese näm-

lich zählen die sogenannten Provokationssubstanzen zur Erzeugung bestimmter Reaktionen ausdrücklich *nicht* zu den klinischen Prüfpräparaten (*investigational medicinal products*, IMPs). Auch nach deutschem Recht *keine* Prüfpräparate (*non-investigational medicinal products*, NIMPs) sind z. B. Bedarfsmedikationen, Hintergrundtherapien und Diagnostika [5]. Ausführliche Informationen zu den europäischen Anforderungen an NIMPs sind der entsprechenden EU-Leitlinie [6] zu entnehmen.

Sponsor gemäß § 4 Abs. 24 AMG [7] „ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt“. Auch diese Definition unterscheidet sich leicht von der europäischen Beschreibung, die eine und/oder-Verantwortung vorsieht. Der Sponsor kann einzelne oder alle Aufgaben, die er im Rahmen einer Studie wahrzunehmen hat, schriftlich an ein Auftragsforschungsinstitut (*contract research organization*, CRO) übertragen, bleibt aber für die Studiendurchführung sowie die Qualität und Integrität der Studiendaten voll verantwortlich [8, 9]. Alle nicht ausdrücklich schriftlich übertragenen Aufgaben verbleiben automatisch beim Sponsor.

Zuständige Bundesoberbehörde gemäß § 77 Abs. 1 AMG „ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM], es sei denn, dass das Paul-Ehrlich-Institut [PEI] oder das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit [BVL] zuständig ist“. Abs. 2 und 3 von § 77 AMG führen die Zuständigkeiten von PEI und BVL detailliert aus; für die im Rahmen des vorliegenden Beitrags behandelten Arzneimittel mit chemisch definierten Wirkstoffen zur Anwendung am Menschen ist das BfArM die zuständige Bundesoberbehörde. Die erforderliche Genehmigung der klinischen Prüfung ist vom Sponsor schriftlich bei der zuständigen Bundesoberbehörde zu beantragen.

Ethik-Kommission gemäß § 3 Abs. 2 c GCP-V „ist ein unabhängiges Gremium aus im Gesundheitswesen und in nichtmedizinischen Bereichen tätigen Personen, dessen Aufgabe es ist, den Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von betroffenen Personen ... zu sichern und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen, indem es unter anderem zu dem Prüfplan, der Eignung der Prüfer und der Angemessenheit der Einrichtungen sowie zu den Methoden, die zur Unterrichtung der betroffenen Personen und zur Erlangung ihrer Einwilligung nach Aufklärung benutzt werden und zu dem dabei verwendeten Informationsmaterial Stellung nimmt“. Die erforderliche zustimmende Bewertung zu einer geplanten klinischen Prüfung ist vom Sponsor bei der für den Prüfer zuständigen Ethik-Kommission zu beantragen; falls mehrere Prüfer beteiligt sind, ist dies die für den Hautprüfer bzw. Leiter der klinischen Prüfung zuständige unabhängige Ethik-Kommission. Diese Ethik-Kommission ist federführend in der Bearbeitung des Antrags, den sie im Benehmen mit den weiteren beteiligten Ethik-Kommissionen (jede weitere nach Landesrecht für einen Prüfer zuständige Ethik-Kommission) bewertet. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Eignung der Prüfstelle ihres Zuständigkeitsbereiches [1].

Klinische Prüfung bei Menschen gemäß § 4 Abs. 23 AMG „ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.“ Sogenannte nicht-interventionelle Prüfungen (auch Anwendungsbeobachtungen genannt) fallen *nicht* unter diese Bestimmung.

Rekonstitution eines Fertigarzneimittels zur Anwendung beim Menschen gemäß § 4 Abs. 31 AMG „ist die Überführung in seine anwendungsfähige Form unmittelbar vor seiner Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage oder im Rahmen der klinischen Prüfung nach Maßgabe des Prüfplans“. Annex 13 führt dazu weiter aus, dass hierunter das Lösen oder Dispergieren eines Prüfpräparates zur Anwendung oder das Verdünnen oder Mischen des Prüfpräparates mit anderen Substanzen zum Zwecke der Anwendung zu verstehen ist. Keinesfalls ist gemäß Annex 13 mit Rekonstitution das Mischen von Inhaltsstoffen einschließlich des Wirkstoffes zur Herstellung des Prüfpräparates gemeint; ein Prüfpräparat muss zunächst existieren, bevor ein Verfahren als Rekonstitution definiert werden kann.

3. Qualitätsmanagement und Personal

Klinische Prüfpräparate müssen GMP-konform hergestellt werden, um zu gewährleisten, dass die betroffenen Studienteilnehmer nicht gefährdet und die Studienergebnisse nicht durch unzureichende Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit des Prüfpräparats infolge von Herstellungsmängeln beeinträchtigt werden [2]. Der Annex 13 weist in diesem Zusammenhang ausdrücklich darauf hin, dass klinische Prüfpräparate in Übereinstimmung mit den Prinzipien und den ausführlichen Richtlinien für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel (*The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume IV*) herzustellen sind.

Dementsprechend sind die allgemeinen in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) [10] definierten Anforderungen an Qualitätsmanagementsystem und Personal auch bei der Herstellung klinischer Prüfpräparate einzuhalten. Annex 13 definiert darüber hinaus speziell im Hinblick auf klinische Prüfpräparate, dass die

schriftlichen Verfahrensanweisungen des Qualitätsmanagementsystems dem Sponsor zur Verfügung stehen sollen. Außerdem wird mehrfach die besondere Bedeutung qualifizierten Personals hervorgehoben, das im Hinblick auf die besonderen Anforderungen der Herstellung klinischer Prüfpräparate speziell und umfassend geschult wurde. Die sachkundige Person muss darüber hinaus fundierte Kenntnisse der pharmazeutischen Entwicklung und der Abläufe klinischer Studien besitzen.

Auch für klinische Prüfpräparate gilt, dass Herstellung und Qualitätskontrolle voneinander unabhängig sein müssen. In kleinen Unternehmen mit nur wenigen Mitarbeitern soll dies zumindest je Charge gewährleistet sein [2].

4. Herstellungserlaubnis

Zur Notwendigkeit der Herstellungserlaubnis hat die sogenannte 15. AMG-Novelle (in Kraft getreten am 23. 07. 2009) [11] interessante Änderungen gebracht. Eine wesentliche Neuerung ergibt sich bereits aus dem seither geänderten Anwendungsbereich des Arzneimittelgesetzes, der in § 4 a definiert ist. Hier war in der Vergangenheit in Satz 1 Nr. 3 festgelegt, dass das Gesetz keine Anwendung findet auf „Arzneimittel, die ein Arzt, Tierarzt oder eine andere Person, die zur Ausübung der Heilkunde befugt ist, bei Mensch oder Tier anwendet, soweit die Arzneimittel ausschließlich zu diesem Zweck unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des anwendenden Arztes, Tierarztes oder der anwendenden Person, die zur Ausübung der Heilkunde befugt ist, hergestellt worden sind.“ Dieser Abschnitt ist mit der letzten Novellierung des AMG weggefallen. Zwar ist für die Herstellung in der hier beschriebenen Form zumindest teilweise nach wie vor keine Herstellungserlaubnis erforderlich (s. u.). Aber – ob erlaubnispflichtig oder nicht – die Herstellung fällt nunmehr

unter das Arzneimittelgesetz. Somit sind die Hersteller auch zur Anwendung der GMP-Regularien verpflichtet und die Tätigkeit ist der zuständigen Behörde anzuzeigen (Ausnahme s. u.).

Welche Auswirkungen hat diese Änderung nun auf die Notwendigkeit einer Herstellungserlaubnis? Nach wie vor gilt grundsätzlich gemäß § 13 Abs. 1 AMG: „Wer ... Arzneimittel ... herstellt, bedarf einer Erlaubnis der zuständigen Behörde.“ Die folgenden Absätze 1 a, 2 und 2 b regeln die Ausnahmen:

Sonderfall *Herstellung durch den Arzt*: Das Wichtigste vorweg – die hier beschriebene Ausnahme von der Erlaubnispflicht gilt eben gerade nicht für Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind. § 13 Abs. 2 b Satz 1 AMG regelt, dass ein Arzt oder eine andere zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugte Person dann keiner Herstellungserlaubnis bedarf, „soweit die Arzneimittel unter ihrer unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten hergestellt werden.“ Gleich der nächste Satz regelt nun die eingangs erwähnte Ausnahme von der Ausnahme: „Satz 1 findet keine Anwendung auf ... Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, soweit es sich nicht nur um eine Rekonstitution handelt.“ Zum komplexen Sonderfall Rekonstitution nachfolgend mehr.

Sonderfall *Rekonstitution*: Für die Rekonstitution (s. „2. Begriffsdefinitionen“) von Arzneimitteln gelten abhängig vom Verwendungszweck des Arzneimittels und der herstellenden (juristischen) Person eine Reihe von Ausnahmeregelungen. Zunächst einmal ist gemäß § 13 Abs. 1 a Nr. 4 AMG die Rekonstitution von der Erlaubnispflicht nach § 13 Abs. 1 AMG grundsätzlich ausgenommen: „Absatz 1 findet keine Anwendung auf ... die Rekonstitution ...“. Aber auch hier folgt aber die Ausnahme von der Ausnahme auf dem Fuße, denn der vollständige Satz lautet: „Absatz 1

findet keine Anwendung auf ... die Rekonstitution, soweit es sich nicht um Arzneimittel handelt, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind“.

Während es also für die Rekonstitution außerhalb der klinischen Prüfung keiner Herstellungserlaubnis bedarf (und diese gemäß § 67 Abs. 1 Satz 7 AMG auch nicht anzeigepflichtig ist), ist diese Tätigkeit im Rahmen der klinischen Prüfung grundsätzlich erlaubnispflichtig. Hier von ausgenommen sind lediglich folgende (juristische) Personen (die ihre Tätigkeit aber der zuständigen Behörde anzeigen müssen):

- der Inhaber einer Apotheke, sofern dies dem Prüfplan entspricht (§ 13 Abs. 2 Nr. 1 AMG),
- der Träger eines Krankenhauses, sofern dies dem Prüfplan entspricht (§ 13 Abs. 2 Nr. 2 AMG),
- eine Person, die Arzt ist oder sonst zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugt ist, soweit die Arzneimittel unter ihrer unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten rekonstituiert werden (s. o. und § 13 Abs. 2 b Nr. 2 AMG).

Sonderfall *Abpacken und Kennzeichnung*: Grundsätzlich sind Abpacken und Kennzeichnen von Arzneimitteln erlaubnispflichtige Herstellungsschritte. Jedoch gelten für das Abpacken und Kennzeichnen klinischer Prüfpräparate ähnliche Ausnahmen, wie oben für deren Rekonstitution beschrieben: der Inhaber einer Apotheke und der Träger eines Krankenhauses dürfen diese Tätigkeiten erlaubnispflichtig ausüben, sofern dies dem Prüfplan der klinischen Studie entspricht (§ 13 Abs. 2 Nr. 1 und 2 AMG).

Außerdem darf die Änderung des Verfalldatums klinischer Prüfpräparate in einer Prüfstelle durch eine beauftragte Person des Herstellers unter der Voraussetzung erfolgen, dass diese Arzneimittel ausschließlich zur Anwendung in dieser Prüfstelle bestimmt sind. Diese Person bzw. die Prüfstelle bedarf dafür keiner *eigenen*

Herstellungserlaubnis (sehr wohl aber der beauftragende Arzneimittelhersteller; die betreffenden Prüfstellen sind der zuständigen Behörde zu melden) unter der Voraussetzung, dass geeignete Räume und Einrichtungen vorhanden sind, die Herstellung nach dem Stand der Wissenschaft und Technik erfolgt und die sachkundige Person ihre Verantwortung wahrnehmen kann (§ 14 Abs. 4 AMG).

Im Grundsatz ähnliche, im Detail leicht abweichende Vorgaben sind im Annex 13 im Abschnitt „Manufacturing Authorisation and Reconstitution“ durch den Verweis auf die Richtlinie 2005/28/EG Art. 9 Abs. 2 definiert: Demnach ist für die Reconstitution oder Verpackung dann keine Herstellungserlaubnis erforderlich, wenn diese Vorgänge in Krankenhäusern, Gesundheitszentren oder Kliniken von Apothekern oder anderen berechtigten Personen durchgeführt werden und die Prüfpräparate ausschließlich zur Anwendung in diesen Einrichtungen bestimmt sind.

5. Dokumentation

Die allgemeinen AMWHV-Vorgaben zur Dokumentation (§ 10 AMWHV) sind auch für klinische Prüfpräparate einzuhalten: ein Dokumentationssystem muss vorhanden sein und „die Gesamtheit der Unterlagen muss die Rückverfolgung des Werdegangs und des Inverkehrbringens jeder Charge und die im Verlauf der Entwicklung eines Prüfpräparats vorgenommenen Änderungen ermöglichen“. Alle Aufzeichnungen sind gemäß § 20 Abs. 1 AMWHV vollständig und grundsätzlich mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre aufzubewahren; für Prüfpräparate gilt darüber hinaus die zusätzliche Vorgabe, dass die Unterlagen „mindestens fünf Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, aufzubewahren sind.“ (§ 20 Abs. 4 AMWHV).

Darüber hinaus beschreibt Annex 13 die Notwendigkeit von Spezifikationen für Ausgangsmaterialien, Primärpackmittel, Zwischenprodukte, Bulkware und Fertigprodukte sowie von Herstellungsvorschriften, Verarbeitungs- und Verpackungsanweisungen, deren Umfang und Detaillierungsgrad dem jeweils gegenwärtigen Wissenstand anzupassen ist. Diese Dokumente müssen periodisch neu bewertet und erforderlichenfalls aktualisiert werden, wobei Änderungen nach schriftlichen Anforderungen und unter Berücksichtigung etwaiger Auswirkungen auf die Produktqualität zu erfolgen haben. Außerdem müssen natürlich ausreichend detaillierte Chargenprotokolle erstellt werden.

Zwei Dokumente sind im Zusammenhang mit der Bereitstellung klinischer Prüfpräparate von besonderer Bedeutung – die *Order* und das *Product Specification File*.

Die *Order* (der Auftrag) wird vom Sponsor für die Herstellung, Verpackung und/oder den Versand von Prüfpräparaten erteilt und richtet sich an den Hersteller. Der unterzeichnete schriftliche Auftrag muss die konkrete Anzahl von Einheiten (z. B. Prüfpräparate, eine definierte Bulkmenge oder Patientenpackungen) nennen und (wenn angebracht) auf den Prüfplan und das *Product Specification File* Bezug nehmen. Die enthaltenen Angaben müssen ausreichend präzise sein, um Unklarheiten auszuschließen.

Dem *Product Specification File* kommt eine essentielle Funktion als wesentlichem Element der Schnittstellenkommunikation zu. Der Annex 13 definiert folgende Mindestinhalte, die entweder konkret oder in Form einer Referenz enthalten sein müssen:

- Spezifikationen und analytische Methoden für Ausgangsstoffe, Packmittel, Zwischenprodukte, Bulkware und Fertigprodukte,
- Herstellungsprozesse einschließlich Inprozesskontrollen und deren Methoden,
- Genehmigte Etikettenkopie,

- Prüfpläne und ggf. Randomisierungslisten,
- Verträge (Technical Agreements) mit Auftraggebern,
- Stabilitätsdaten,
- Lagerungs- und Transportbedingungen.

Das *Product Specification File* ist unter anderem ausdrücklich als Grundlage für die Chargenzertifizierung durch die sachkundige Person gedacht, somit sind an die Vollständigkeit, Richtigkeit und Aktualität aller enthaltenen Angaben besondere Anforderungen zu stellen. Die sachkundige Person bescheinigt im Rahmen der Chargenzertifizierung unter anderem die Übereinstimmung der betreffenden Prüfpräparate mit den Unterlagen für die Genehmigung der klinischen Prüfung (Details s. unter „8. Freigabe, Chargenzertifizierung und Versand“). Oftmals hat die sachkundige Person aber gar keinen unmittelbaren Zugriff auf eben diese Genehmigungsunterlagen. Deshalb ist es so wichtig, dass die Informationen im *Product Specification File* sowohl mit den Angaben der Genehmigungsunterlagen (insbesondere dem IMPD) als auch mit den konkret zur Anwendung kommenden Verfahren und Materialien bei der Herstellung und dem Transport der Prüfpräparate übereinstimmen. Nur so ist die aus GCP- wie GMP-Sicht gleichermaßen erforderliche Übereinstimmung der Prüfpräparate mit den Genehmigungsunterlagen überhaupt zu erreichen. Daher sind wirksame, vertraglich fixierte Change Control-Verfahren zur Steuerung von Änderungen aller Unterlagen zu Herstellung, Prüfung, Lagerung und Transport sowie des *Product Specification File* unabdingbar. Alle in diesem Zusammenhang erforderlichen Informationen müssen der sachkundigen Person und dem Sponsor gleichermaßen zugänglich gemacht werden und Änderungen dürfen erst dann vorgenommen werden, wenn die verantwortlichen Personen ihre Zustimmung erteilt haben. Hierbei ist in Zusammenarbeit mit der Zulassungsabteilung auch sorgfältig zu

prüfen, ob eine geplante Änderung möglicherweise genehmigungspflichtig ist gemäß § 10 GCP-V.

6. Produktion

Im Hinblick auf die Herstellung klinischer Prüfpräparate definieren Annex 13 (Punkte 15–33) und AMWHV (§ 13) eine Reihe konkreter Vorgaben. So muss die Herstellung nach schriftlichen Anweisungen in Übereinstimmung mit den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung erfolgen und vollständig dokumentiert werden. Die eingesetzten Wirkstoffe müssen GMP-konform hergestellt worden sein, wobei gemäß § 13 Abs. 3 AMWHV „die Anforderungen an den Wirkstoff dem jeweiligen Entwicklungsstadium des Prüfpräparates anzupassen sind“.

Bereits während der frühen Produktentwicklung sollte damit begonnen werden, kritische Produktionsparameter und geeignete Inprozesskontrollen zur Prozesssteuerung zu definieren. Im Hinblick auf die Prozessvalidierung gibt die AMWHV (§ 13 Abs. 5) vor, dass „der Herstellungsprozess als Ganzes zu validieren“ sei, „soweit dies angezeigt ist, wobei der Produktentwicklungsphase Rechnung zu tragen ist; kritische Prozessschritte sind stets zu validieren“. Annex 13 legt unter Punkt 17 dar, dass Herstellungsverfahren für klinische Prüfpräparate nicht in dem Maß validiert sein müssen, wie dies im Rahmen der Routineproduktion der Fall ist (Ausnahmen sind z. B. Sterilprodukte und Verfahren zur Virusinaktivierung/-entfernung). Für das IMPD sind ebenfalls (wiederrum mit Ausnahmen im Hinblick auf Sterilisationsprozesse und für biotechnologische und biotechnisch hergestellte Prüfpräparate) keine Daten zur Prozessvalidierung erforderlich (für Phase III-Studien sind allerdings die kritischen Herstellungsschritte und die entsprechenden Kontrollen zu benennen) [12, 13]. Auch wenn es also keine konkreten Vorgaben gibt, wie ein Herstellungsprozess „als Ganzes“ zu validieren

ist, sollte dies nicht dazu (ver)führen, in dieser Hinsicht völlig untätig zu bleiben, denn entsprechende Versäumnisse während der pharmazeutischen Entwicklung lassen sich später nicht oder nur schwer beheben. Die Optimierung des Herstellungsprozesses sollte während der gesamten klinisch-pharmazeutischen Entwicklung erfolgen und so die für die spätere Prozessvalidierung erforderlichen Daten zur Definition relevanter Prozessschritte und -parameter sowie der zugehörigen Regelgrenzen generieren. Unabhängig von den Validierungsanforderungen sind die zur Herstellung eingesetzten Räume, Anlagen und Geräte zu qualifizieren. Ein besonderes Augenmerk ist auf die Vermeidung von Kreuzkontaminationen und Untermischungen zu legen.

Im Falle verblindeter Produkte muss einerseits die Aufrechterhaltung der Verblindung gewährleistet sein, andererseits müssen verblindete Produkte (einschließlich ihrer Chargennummer vor Verblindung) erforderlichenfalls jederzeit unverzüglich identifiziert werden können. Dabei ist gemäß § 6 GCP-V sicherzustellen, dass im Falle der Entblindung die Identität eines verblindeten Prüfpräparats nur so weit wie erforderlich offen gelegt wird. Prozesse zur Erstellung, Sicherheit, Verteilung, Handhabung und Aufbewahrung von Randomisierungs-codes sowie zur Entschlüsselung müssen in schriftlichen Verfahrensanweisungen beschrieben sein und über alle entsprechenden Arbeiten sind angemessene Aufzeichnungen zu führen.

Insbesondere im Rahmen der Verpackung klinischer Prüfpräparate besteht ein erhöhtes Risiko von Verwechslungen und Untermischungen, dem mit geeigneten Maßnahmen begegnet werden muss. Hierzu gehören sorgfältige *Line Clearance*, exakte Bilanzierung der verpackten Einheiten und der Etiketten und sinnvolle Inprozesskontrollen, vor allem aber sind ausreichend und speziell geschulte Mitarbeiter essentiell, um die erforderliche Produktqualität

sicherzustellen. Die Verpackung klinischer Prüfpräparate muss für Transport und (Zwischenlagerung) geeignet sein, die Transportverpackungen sollen so verschlossen sein, dass zwischenzeitliches Öffnen oder Manipulieren leicht feststellbar ist.

Die Kennzeichnung von Prüfpräparaten „muss ... den Schutz der betroffenen Personen und die Rückverfolgbarkeit sicherstellen, die Identifizierung des Arzneimittels und der Prüfung ermöglichen und eine ordnungsgemäße Verwendung des Arzneimittels gewährleisten.“ (§ 5 Abs. 1 GCP-V). Vorgaben zur Kennzeichnung sind für Europa im Annex 13 (Punkte 26–33 und Tabelle 1) beschrieben; entsprechende spezifisch in Deutschland anwendbare (und von den Vorgaben von Annex 13 teilweise leicht abweichende) Regeln enthält die GCP-V (§ 5). Diese sehr konkreten und detaillierten Vorgaben sollen hier nicht wiederholt werden; wichtig ist, sich bereits im Vorfeld einer Studie über die jeweiligen länderspezifischen Besonderheiten der Prüfpräparateetikettierung zu informieren und diese einzuhalten. Im Folgenden soll jedoch der Spezialfall der nachträglichen Umetikettierung von Prüfpräparaten näher betrachtet werden.

Sonderfall *Nachträgliche Änderung der Verwendbarkeitsfrist*: Grundsätzlich sollte die Verwendbarkeitsfrist klinischer Prüfpräparate basierend auf verfügbaren Stabilitätsdaten (s. „7. Qualitätskontrolle“) so festgelegt werden, dass sie die gesamte beabsichtigte Dauer der klinischen Studie (bzw. die Anwendungsdauer der jeweiligen Charge in einer Studie) umfasst. Wenn es jedoch zu Verzögerungen im Verlauf der Studie kommt (z. B. weil die Rekrutierung von Studienteilnehmern langsamer verläuft als gedacht oder weil unerwartet viele Teilnehmer die Studie nicht beenden, so dass neue Teilnehmer und/oder Prüfzentren nachrekrutiert werden müssen) kann es vorkommen, dass die Verwendbarkeitsfrist von Prüfpräparaten abläuft, bevor die Studie beendet ist. Es ist jedoch

unter bestimmten Umständen zulässig, die Verwendbarkeitsfrist zu verlängern und die Prüfpräparate mit Zusatzetiketten zu versehen, welche die neue Verwendbarkeitsfrist angeben. Umgekehrt ist es natürlich auch denkbar, dass neue Stabilitätsdaten eine zunächst extrapolierte Haltbarkeit nicht bestätigen und somit die Verwendbarkeitsfrist nachträglich verkürzt werden muss.

Grundvoraussetzung zur Verlängerung der Verwendbarkeitsfrist ist selbstverständlich, dass die inzwischen vorliegenden zusätzlichen Stabilitätsdaten insbesondere aus den prüfungsbegleitenden, aber auch aus fortgeführten Entwicklungsstudien diese Maßnahme begründet unterstützen. In diesem Fall darf eine Umetikettierung entsprechend den Vorgaben von Annex 13, Punkt 33, bzw. § 5 Abs. 7 GCP-V vorgenommen werden. Das neue Etikett muss außer der neuen Verwendbarkeitsfrist auch die Chargennummer des Prüfpräparates (bzw. im Falle verblindeter Präparate die Code-Nummer) enthalten und ist auf dem Behältnis des Prüfpräparats und (falls vorhanden) dessen äußerer Umhüllung anzubringen. Dabei darf das alte Verwendbarkeitsdatum überklebt werden, die ursprüngliche Chargenbezeichnung/Code-Nummer muss dagegen lesbar bleiben und darf nicht überdeckt werden.

Das Umetikettieren muss auf Basis eines schriftlichen Vertrags zur Verantwortungsabgrenzung nach schriftlichen Anweisungen erfolgen und sollte durch eine zweite Person verifiziert werden. Der Vorgang ist sowohl in der Chargendokumentation als auch in der Studiendokumentation festzuhalten. Das (Um)etikettieren von Prüfpräparaten ist grundsätzlich als Herstellungsschritt erlaubnispflichtig, die konkreten diesbezüglichen Vorgaben einschließlich geltender Ausnahmen sind unter „4. Herstellungserlaubnis“ beschrieben.

Änderungen der Verwendbarkeitsfrist können unter bestimmten Umständen eine genehmigungs-

pflichtige Änderung darstellen. Dies ist in Deutschland dann *nicht* der Fall, wenn eine Verlängerung der Verwendbarkeitsfrist (oder eine Ausweitung der Lagerungsbedingungen) auf Basis zusätzlicher Daten bei unveränderter Laufzeitspezifikation vorgenommen wird [12]. Für Europa (länderspezifisch können abweichende Anforderungen definiert sein) gilt darüber hinaus die zusätzliche Anforderung, dass ein entsprechender Vorschlag, nach welchen Kriterien der Sponsor eine Laufzeitverlängerung (oder eine Ausweitung der Lagerungsbedingungen) im Verlauf der Studie gegebenenfalls vornehmen möchte, bereits mit dem ursprünglichen Genehmigungsantrag eingereicht und von den Behörden nicht in Frage gestellt wurde [13]. In jedem Fall genehmigungspflichtig sind die nachträgliche Verkürzung der Verwendbarkeitsfrist oder die nachträgliche Einschränkung von Lagerungsbedingungen.

7. Qualitätskontrolle

Der Qualitätskontrolle klinischer Prüfpräparate kommt besondere Bedeutung zu, da Prozesse oftmals noch nicht standardisiert oder voll validiert sind [2]. Wie bereits die Herstellung muss auch die Prüfung in Übereinstimmung mit dem *Product Specification File* erfolgen und die Prüfanweisung muss den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung entsprechen. Im Falle verblindeter Studien muss die Qualitätskontrolle zudem eine dokumentierte Prüfung der Wirksamkeit der Verblindung beinhalten [2].

Spezifikationen und Akzeptanzkriterien zur Kontrolle des Prüfpräparats sind begründet festzulegen, für Verunreinigungen sind dabei unter Berücksichtigung der Anwendungssicherheit vorläufige obere Grenzwerte anzugeben. Alle Spezifikationen sind im Verlauf der weiteren Entwicklung zu überprüfen und ggf. begründet anzupassen. Diese sowie die diesbezüglichen Vorgaben für Wirk- und Hilfsstoffe sowie für Ver-

gleichspräparate können der IMPD-Richtlinie [13] bzw. der 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung [12] entnommen werden.

Der erforderliche Umfang der *analytischen Methodvalidierung* und der diesbezüglich für das IMPD erforderlichen Informationen ist abhängig von der Studienphase [12, 13]; Für das Prüfpräparat und die enthaltenen Wirkstoffe ist für Phase I-Prüfungen die Eignung der analytischen Methoden kurz zu beschreiben und die für die Validierung vorgesehenen Parameter und deren Akzeptanzgrenzen sind anzugeben, wobei die Methodik der ICH-Leitlinien zu berücksichtigen ist. Für klinische Prüfungen der Phasen II und III muss die ICH-gemäße Validierung der analytischen Methoden bereits abgeschlossen sein, die Ergebnisse sind in tabellarischer Form zu berichten; für Prüfungen der Phase III muss zusätzlich ein Validierungsbericht vorliegen, dieser ist jedoch nur auf Anfrage der Behörden einzureichen. Letzteres gilt unabhängig von der Studienphase auch für modifizierte Referenzpräparate.

Stabilitätsstudien werden durchgeführt, um die Verwendbarkeitsfrist der Prüfpräparate, welche die beabsichtigte klinische Studiendauer umfassen sollte, begründet festlegen zu können. Die im Genehmigungsantrag vorgeschlagene Verwendbarkeitsfrist darf auf Basis vorhandener Stabilitätsdaten extrapoliert werden, sofern im IMPD bestätigt wird, dass studienbegleitende Stabilitätsstudien durchgeführt werden. (Zur nachträglichen Änderung der Verwendbarkeitsfrist, s. „4. Herstellungserlaubnis“ und „6. Produktion“.) Diese und die im Folgenden genannten spezifischen Anforderungen in Abhängigkeit von der Studienphase sind wiederum der IMPD-Richtlinie [13] bzw. der 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung [12] entnommen. Für Phase-I-Studien müssen folgende Informationen im IMPD enthalten (und demnach entsprechende Daten erhoben worden) sein:

- Bestätigung, dass prüfungsbegleitende Stabilitätsstudien durchgeführt werden und dass vor Beginn der Prüfung mindestens Studien unter beschleunigenden und Langzeit-Bedingungen begonnen sein werden;
- soweit vorhanden tabellarische Zusammenfassung erster Ergebnisse dieser Studien,
- tabellarische Zusammenfassungen unterstützender Daten aus Entwicklungsstudien,
- Begründung für die vorgesehene Verwendbarkeitsfrist auf Basis der verfügbaren Daten.

Für Phase-II- und III-Studien sind verfügbare Stabilitätsdaten in tabellarischer Form einschließlich der Ableitung der vorgeschlagenen Verwendbarkeitsfrist einzureichen, die mindestens Ergebnisse von Studien unter beschleunigenden und Langzeit-Bedingungen umfassen sollten.

Für Prüfpräparate nach Rekonstitution, Verdünnung oder Zumischung und für Prüfpräparate zur Mehrfachapplikation ist außerdem die Anbruchstabilität zu belegen. Hiervon kann dann abgesehen werden, wenn das Prüfpräparat unmittelbar nach Öffnen, Rekonstitution, Mischen etc. angewendet wird und begründet werden kann, dass keine qualitätsbeeinflussenden Instabilitäten zu erwarten sind.

Auch die Stabilität modifizierter Referenzpräparate muss seitens des Sponsors über die gesamte Dauer der klinischen Prüfung gewährleistet sein. Der Umfang der hierzu erforderlichen Arbeiten und entsprechend im IMPD einzureichenden Daten ist abhängig vom Ausmaß der Modifikation: im Falle nur geringfügiger Modifikationen kann eine Begründung für die vorgeschlagene Verwendbarkeitsfrist ausreichend sein. Bei umfangreichen Modifikationen ist dagegen ausdrücklich gewünscht, dass wenigstens ein Minimum an Stabilitätsdaten bereits vor Beginn der entsprechenden klinischen Studie verfügbar ist. Alle verfügbaren Stabilitätsdaten sind in tabellarischer Form zusammen mit der Ab-

leitung der vorgeschlagenen Verwendbarkeitsfrist einzureichen. Annex 13 beschreibt unter Punkt 20, dass eventuell auch die Verwendbarkeitsfrist von Referenzpräparaten angepasst werden muss, die lediglich umgepackt wurden, da die neue Verpackung möglicherweise nicht denselben Schutz wie die Originalverpackung bietet oder mit dem Produkt nicht kompatibel sein könnte. Daher ist unter Verantwortung des Sponsors eine geeignete Verwendbarkeitsfrist zu definieren, die nicht länger sein darf als die des Originalpräparats.

Für Placebos ist in der Regel eine Begründung der vorgeschlagenen Verwendbarkeitsfrist ausreichend; Stabilitätsstudien müssen nur bei begründetem Verdacht auf Veränderungen oder Verunreinigungen durchgeführt werden.

Um die Lagerungsbedingungen für die Stabilitätsstudien in geeigneter Weise festlegen zu können, muss es im Projektteam eine frühzeitige und verbindliche Abstimmung darüber geben, in welchen Ländern (ergo: in welchen Klimazonen) die geplante klinische Prüfung durchgeführt soll. Wenn während einer Studie die Rekrutierung der Studienteilnehmer nicht wie gewünscht voranschreitet, kommt es bisweilen zu Überlegungen, nicht nur neue Zentren in den bereits bestehenden Ländern einzuschließen, sondern die Studie auf weitere Länder auszudehnen. War jedoch die Studie ursprünglich z. B. für Europa und die USA (Klimazonen I und II) geplant, ist es nicht ohne weiteres möglich, plötzlich beispielsweise Brasilien (Klimazone IV) einzuschließen. Zwar werden Stresslagerungen bei erhöhter Temperatur und Luftfeuchte üblicher- und sinnvollerweise bereits während der frühen Entwicklung durchgeführt. Dennoch werden die im Rahmen einer auf die Klimazonen I und II ausgelegten Stabilitätslagerung gewonnenen Daten in der Regel nicht geeignet sein, Verwendbarkeitsfristen für eine Aufbewahrung in Klimazone IV abzuleiten. Aus diesem Grund ist die

diesbezügliche Abstimmung im Projektteam essentiell, und die Kosten einer etwaig umfangreicheren Stabilitätslagerung sollten realistisch gegen die Wahrscheinlichkeit einer Ausdehnung der Studie auf andere Klimazonen abgewogen werden.

Eine grundlegende Neuerung hat sich mit der zum 31. 07. 2010 in Kraft getretenen jüngsten Version von Annex 13 im Hinblick auf die Aufbewahrung von *Rückstellmustern* ergeben: Die im Kapitel „Quality Control“ des Annex 13 diesbezüglich gemachten Vorgaben wurden grundlegend überarbeitet und dadurch weitgehend an die entsprechenden Vorgaben des Annex 19 [14] des EU-GMP-Leitfadens angepasst. Insbesondere aber wurden spezifische Ergänzungen im Hinblick auf die Ansichtsmuster (*retention samples*) klinischer Prüfpräparate vorgenommen.

Während in der Vorgängerversion des Annex 13 vom Juli 2003 noch die Aufbewahrung von Mustern jedes Verpackungsgangs und jeder Studienphase gefordert war, kann die Information zur Endverpackung jetzt alternativ in Form schriftlicher oder elektronischer Aufzeichnungen bereitgestellt werden, sofern diese ausreichende Informationen enthalten (und im Falle elektronischer Aufzeichnungen die Anforderungen des Annex 11 [15] des EU-GMP-Leitfadens erfüllen). Da die AMWHV in § 18 unverändert die Aufbewahrung „ausreichender“ Muster der Kennzeichnungs- und bedruckten Verpackungsmaterialien fordert, sollten derartige Muster weiterhin (z. B. als Bestandteil der Verpackungsdokumentation) aufbewahrt werden.

Der Lagerort der Rückstellmuster (Ansichts- und Referenzmuster) ist gemäß Annex 13, Punkt 37, von Sponsor und Hersteller vertraglich so festzulegen, dass behördlicher Zugriff innerhalb angemessener Zeit möglich ist. Der Aufbewahrungsort der Referenzmuster sollte dabei innerhalb des europäischen Wirtschaftsraums (EWR) liegen oder in einem Drittstaat mit mindestens vergleichbaren GMP-Standards; die La-

gerung bei Herstellern anderer Drittländer ist nur in begründeten Ausnahmefällen zulässig und sofern sie vertraglich zwischen dem Sponsor, dem EWR-Importeur und eben diesem Drittland-Hersteller vereinbart wurde. Da gemäß § 18 AMWHV die sachkundige Person die Rückstellmusterlagerung sicherstellen muss, ist es ratsam, die sachkundige Person in diese Verträge einzubeziehen.

Hinsichtlich der Aufbewahrungsfristen von Rückstellmustern (Ansichts- und Referenzmuster) gelten unverändert die Anforderungen von § 18 AMWHV. Demnach sind Rückstellmuster von klinischen Prüfpräparaten „sowie deren Kennzeichnungs- und bedruckte Verpackungsmaterialien“ mindestens zwei Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, aufzubewahren. Diese Aufbewahrungsfrist gilt auch für Muster etwaiger Begleitdokumente nach § 5 GCP-V. Sofern die Erleichterungen des neuen Annex 13 nicht in Anspruch genommen und weiterhin Ansichtsmuster gezogen werden, rät Annex 13, die Aufbewahrung dieser Muster bis zu Erstellung des klinischen Abschlussberichts in Erwägung zu ziehen. So soll erforderlichenfalls (im Falle inkonsistenter Studienergebnisse) die Bestätigung der jeweiligen Produktidentität ermöglicht werden.

In diesem Zusammenhang sei hier noch mit einem in GMP-Kreisen weit verbreiteten Missverständnis aufgeräumt: das Ende einer klinischen Studie (Ausgangspunkt zur Berechnung der Rückstellmustersaufbewahrungsdauer) wird *nicht* durch das Datum des Studienabschlussberichts markiert. Die 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen schreibt dazu: „Das Ende der klinischen Prüfung ist [im] ... Prüfplan zu definieren. In der Regel wird es das Datum der letzten Visite der letzten in der Prüfung befindlichen betroffenen Person im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung beim Prüfer sein.“ [12].

8. Freigabe, Chargenzertifizierung und Versand

Die *Freigabe zum Inverkehrbringen* jeder Charge eines klinischen Prüfpräparats durch die sachkundige Person darf gemäß § 16 Abs. 2 AMWHV grundsätzlich nur unter folgenden Voraussetzungen erfolgen:

- Herstellungs- und Prüfprotokoll sind ordnungsgemäß unterzeichnet,
- analytische Ergebnisse, Herstellungsbedingungen und Ergebnisse der Inprozesskontrollen wurden berücksichtigt,
- die Produkte, einschließlich der Endverpackung, stimmen nach Überprüfung der Herstellungs- und Prüfunterlagen mit ihren Spezifikationen überein und
- die Prüfpräparate stimmen mit den Unterlagen für die Genehmigung der klinischen Prüfung überein.

Annex 13 legt unter Punkt 38 fest: „Release of investigational medicinal products ... should not occur until after the Qualified Person has certified that the requirements of Article 13.3 of Directive 2001/20/EC have been met ...“ und fordert unter Punkt 40, dass für die Chargenzertifizierung folgende Punkte Berücksichtigung finden:

- Chargenprotokolle, einschließlich Kontroll-, Inprozesskontroll- und Freigabeberichten, welche die Übereinstimmung mit dem *Product Specification File*, der *Order*, dem Prüfplan und dem Randomisierungscode belegen. Diese Aufzeichnungen müssen alle Abweichungen und geplanten Änderungen und alle darauf folgenden zusätzlichen Prüfungen enthalten und von autorisiertem Personal erstellt und unterzeichnet sein.
- Herstellungsbedingungen,
- Validierungsstatus von Anlagen, Prozessen und Methoden,
- Prüfung des endverpackten Produkts,
- Analysen- und Prüfergebnisse nach etwaigem Import,

- Stabilitätsberichte,
- Lager- und Transportbedingungen,
- Audit-Berichte über das Qualitätsmanagementsystem des Herstellers,
- im Falle importierter Prüfpräparate: Dokumente, die bestätigen, dass der Hersteller durch die zuständigen nationalen Behörden autorisiert ist, Prüfpräparate für den Export herzustellen,
- ggf. Zulassungsvoraussetzungen, anwendbare GMP-Standards und GMP-Zertifikate,
- alle anderen der sachkundigen Person bekannten Faktoren, welche die Qualität der Charge beeinflussen.

Annex 13 hebt hervor, dass die Bedeutung der vorstehend genannten Punkte abhängig ist vom Herkunftsland und dem Zulassungsstatus der Prüfpräparate sowie dem Hersteller und der Entwicklungsphase. Nicht alle Faktoren werden also für jede Studie und jede Charge Anwendung finden. Es ist jedoch wichtig, dass sich die (end)verantwortliche sachkundige Person die speziellen Anforderungen an die Zertifizierung klinischer Prüfpräparate bereits frühzeitig bewusst macht und die Verfügbarkeit aller erforderlichen Informationen sicherstellt. Daher muss im Projektteam rechtzeitig festgelegt werden, wer für die Beschaffung welcher Informationen innerhalb welcher Fristen zuständig ist.

Diese (ggf. vertragliche) Abstimmung ist auch im Hinblick auf die sich überschneidenden Verantwortlichkeiten von Sponsor und sachkundiger Person dringend geboten. Die GCP-V definiert nämlich in § 4 unter anderem folgende Verantwortung für den Sponsor einer klinischen Prüfung: „Der Sponsor muss sicherstellen, dass die Herstellung und Prüfung des Prüfpräparates den Angaben des bei der zuständigen Bundesoberbehörde nach § 7 Abs. 4 Nr. 1 eingereichten Dossiers zum Prüfpräparat entspricht...“. Und auch Annex 13 legt unter Punkt 40 fest, der Sponsor habe sicherzustellen, dass sich die von der

sachkundigen Person im Rahmen der Chargenfreigabe berücksichtigten Elemente in Übereinstimmung mit den Genehmigungsunterlagen zur klinischen Prüfung befinden. Entsprechend diesen und den eingangs genannten AMWHV-Vorgaben haben also sowohl der Sponsor als auch die sachkundige Person zu gewährleisten, dass die Herstellung und Prüfung des IMP in Übereinstimmung mit den Genehmigungsunterlagen der klinischen Prüfung erfolgen. Als wirkungsvollem Instrument der Schnittstellenkommunikation kommt hierbei dem *Product Specification File* zentrale Bedeutung zu, was unter „5. Dokumentation“ näher ausgeführt ist.

Sofern Herstellung und Qualitätskontrolle mehrstufig und/oder an unterschiedlichen Orten oder von mehreren Herstellern ausgeführt werden, darf die sachkundige Person zu ihrer Entscheidung über die Freigabe der Fertigproduktcharge Bestätigungen anderer sachkundiger Personen über die Teilerstellungsschritte unter deren jeweiliger Verantwortung heranziehen. Voraussetzung hierfür ist gemäß § 16 Abs. 5 AMWHV, dass sich die sachkundige Person „durch persönliche Kenntnisnahme oder Bestätigung anderer ausreichend sachkundiger und geeigneter Personen davon [überzeugt]“, dass der jeweilige Hersteller in der Lage ist, die GMP-Grundsätze einzuhalten und gemäß Herstellungs- und Prüfanweisung vorzugehen. Details zu den verschiedensten in dieser Hinsicht denkbaren Varianten regelt Annex 16 [16] des EU-GMP-Leitfadens. In jedem Fall bleibt die sachkundige Person nach deutschem Recht aber gemäß § 16 Abs. 4 AMWHV „für die Freigabe zum Inverkehrbringen der Charge insgesamt persönlich verantwortlich“. Außerdem müssen alle Tätigkeiten im Auftrag zwischen dem jeweiligen Auftraggeber und Auftragnehmer vertraglich vereinbart werden (§ 9 AMWHV).

Besondere Regeln gelten für die erlaubnispflichtige Einfuhr von Arz-

neimitteln und deren Freigabe zum Inverkehrbringen. Zwar gelten die diesbezüglichen Vorgaben von § 72 a Abs. 1 AMG zu den für die Einfuhr erforderlichen Zertifikaten ausdrücklich *nicht* für klinische Prüfpräparate. Und auch die in § 17 Satz 2 AMWHV definierten Vorgaben an die Freigabe eingeführter Arzneimittel (Befugnis des herstellenden Betriebs nach jeweiligem nationalem Recht, Prüfung des Arzneimittels im Geltungsbereich des AMG) sind *nicht* auf klinische Prüfpräparate anzuwenden. Annex 13 des EU-GMP-Leitfadens macht jedoch unter Punkt 39 mit Verweis auf die Richtlinie 2001/20/EG Artikel 13 Abs. 3 konkrete Vorgaben zu den Voraussetzungen für die Freigabe zum Inverkehrbringen in Abhängigkeit von der Art des Prüfpräparats und seinem Herstellungsort.

Herstellung innerhalb der EU, Prüfpräparat jedoch ohne EU-Zulassung: Die sachkundige Person ist dafür verantwortlich, dass Herstellung und Prüfung in Übereinstimmung mit den Anforderungen der Richtlinie 2003/94/EG [17] (vormals 91/356/EWG), dem *Product Specification File* und dem Genehmigungsantrag für die klinische Prüfung erfolgt sind.

Bezug eines Produktes mit EU-Zulassung vom freien Markt innerhalb der EU, unabhängig vom Herstellungsland: Die Pflichten der sachkundigen Person sind auf den ersten Blick unverändert; im Hinblick auf die Übereinstimmung mit den Anforderungen der Richtlinie 2003/94/EG darf sich die Chargenzertifizierung in diesem Fall jedoch auf die vorgenommenen Arbeiten zur studienspezifischen Verpackung, Etikettierung und ggf. Verblindung beschränken.

Direktimport aus einem Drittland: Die sachkundige Person ist dafür verantwortlich, dass Herstellung und Prüfung in Übereinstimmung mit dem *Product Specification File* nach GMP-Standards, die denen der Richtlinie 2003/94/EG mindestens gleichwertig sind, erfolgen und dass die Prüfung in Übereinstimmung mit dem Genehmigungsantrag für die

klinische Prüfung erfolgt. Annex 13 führt hierzu unter Punkt 39 (c) weiter aus, dass im Falle von auf das betreffende Prüfpräparat anwendbaren Mutual Recognition Agreements (MRA) unmittelbar von vergleichbaren GMP-Standards ausgegangen werden darf. In allen anderen Fällen hat sich die sachkundige Person auf Basis eines Audits des Qualitätsmanagementsystems des Herstellers von der Einhaltung mindestens gleichwertiger GMP-Standards zu überzeugen. (Hier sei nochmals daran erinnert, dass gemäß § 16 Abs. 5 AMWHV die sachkundige Person dieses Audit nicht persönlich durchführen muss, sondern diese Tätigkeit an ausreichend sachkundige und geeignete Personen delegieren darf.) In jedem Fall (MRA oder Audit) darf die Chargenzertifizierung der sachkundigen Person dann auf Basis der vom Hersteller des Drittlandes bereitgestellten Information erfolgen.

Prüfpräparate, die Vergleichspräparate aus einem Drittland mit vorliegender Genehmigung zum Inverkehrbringen sind, und für die Unterlagen über eine Herstellung nach GMP-Standards, die den oben genannten mindestens gleichwertig sind, nicht erhältlich sind: Die sachkundige Person trägt die Verantwortung dafür, dass alle erforderlichen Analysen/Prüfungen durchgeführt wurden, um die Qualität der Charge entsprechend dem Genehmigungsantrag für die klinische Prüfung zu bestätigen (s. auch § 17 Abs. 4 AMWHV). Für nicht modifizierte Vergleichspräparate mit Zulassung in einem Mitgliedstaat der EU bzw. des EWR, in einem der ICH-Staaten oder einem MRA-Staat regelt die 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen in Anlage III/4, dass diese Analysen oder Prüfungen durch den Beleg des Bestehens einer Zulassung (Angabe von Hersteller/Zulassungsinhaber und Nummer der Zulassung) in Kombination mit einer Prüfung der Identität erbracht werden können, wenn entsprechende Angaben im IMPD gemacht werden.

Prüfpräparate, die entsprechend diesen Vorgaben in einem der EWR-Mitgliedsstaaten von einer sachkundigen Person zum Inverkehrbringen freigegeben werden, sind von späteren Kontrollen befreit, wenn sie mit dem entsprechenden, von der sachkundigen Person unterzeichneten Chargenzertifikat in einen anderen Mitgliedsstaat eingeführt werden [2]. Um diese „freie Bewegung“ von Prüfpräparaten innerhalb des EWR zu ermöglichen, enthält der neue Annex 13 eine einheitliche Vorlage des Chargenzertifikats (*Batch Certificate*).

Im Hinblick auf den *Versand* klinischer Prüfpräparate nach ihrer Freigabe zum Inverkehrbringen durch die sachkundige Person sind besondere Vorkehrungen zu treffen. Gemäß Annex 13, Punkt 43, ist sicherzustellen, dass klinische Prüfpräparate unter Kontrolle des Sponsors verbleiben, bis ein zweistufiges Freigabeverfahren abgeschlossen ist. Die erste Stufe dieses Verfahrens besteht in der oben beschriebenen Chargenzertifizierung durch die sachkundige Person. Diese alleine ist jedoch nicht ausreichend, um eine Anwendung des Präparats im Rahmen einer klinischen Studie zu ermöglichen. Gemäß § 40 AMG darf der Sponsor eine klinische Prüfung nur dann beginnen, wenn die zuständige Ethik-Kommission diese zustimmend bewertet und die zuständige Bundesoberbehörde diese genehmigt hat. (In Deutschland gilt das Prinzip der „impliziten Genehmigung“: gemäß § 42 Abs. 2 AMG gilt die Genehmigung als erteilt, wenn die zuständige Bundesbehörde dem Sponsor innerhalb von höchstens 30 Tagen nach Eingang keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt. Äußert die zuständige Bundesoberbehörde begründete Einwände, so hat der Sponsor gemäß § 9 Abs. 2 GCP-V einmalig die Möglichkeit, den Antrag innerhalb einer 90-Tage-Frist entsprechend zu ändern. Die zuständige Bundesoberbehörde übermittelt dann innerhalb von 15 Tagen schriftlich die Genehmigung oder die begründete endgültige

Ablehnung des Antrags.) Die Genehmigung des Sponsors zur Anwendung der Prüfpräparate (2. Stufe der Freigabe) darf dementsprechend erst dann erfolgen, wenn Genehmigung und zustimmende Bewertung vorliegen.

Zwar können, sobald das von der sachkundigen Person unterzeichnete *Batch Certificate* und eine entsprechende *Order* des Sponsors vorliegen, die entsprechenden Prüfpräparate bereits versandt werden. Hierbei ist jedoch strikt sicherzustellen, dass die vollständige Kontrolle des Sponsors über die Prüfpräparate solange erhalten bleibt, bis auch die Genehmigung und zustimmende Bewertung der Studie vorliegen. Bis dahin müssen – unter Verantwortung des Sponsors – wirksame Maßnahmen ergriffen werden, um sicher zu verhindern, dass Prüfpräparate vorzeitig zur Anwendung kommen. Dabei kann die Zwischenlagerung von Prüfpräparaten z. B. in einem zentralen Depot die Anforderung „unter Kontrolle des Sponsors“ durchaus erfüllen, wenn eindeutige Verträge zu Grunde liegen und Prozessabläufe und Kennzeichnung in (unter Umständen beiderseits) genehmigten Standardarbeitsanweisungen (SOPs) beschrieben sind. Im Gegensatz dazu kann davon ausgegangen werden, dass sich die Prüfpräparate nach Versand ans Studienzentrum in der Regel *nicht* mehr unter Kontrolle des Sponsors befinden. Ein vorzeitiger Versand ans Zentrum sollte daher vermieden bzw. durch eindeutige Vorgaben (SOPs) wirksam unterbunden werden.

Der Versand selbst muss entsprechend den vom Sponsor in der *Order* gemachten Vorgaben erfolgen. Hierbei ist eine genaue Bestandführung unerlässlich und jeder Versand muss umfassend und vollständig rückverfolgbar dokumentiert werden. So kann zum einen belegt werden, dass sich die Präparate der Anforderung entsprechend tatsächlich bis zum Abschluss der zweistufigen Freigabe unter Kontrolle des Sponsors befanden; zum anderen wird es nur so möglich sein, die bestehenden Bilan-

zierungs-Anforderungen im Hinblick auf etwaige Rückrufe, Rückgaben und auch die Vernichtung von Restbeständen klinischer Prüfpräparate zu erfüllen.

Die rechtzeitige und ausreichende Versorgung der einzelnen Zentren mit den benötigten Prüfpräparaten sollte im Projektteam sorgfältig geplant werden; der Transfer von Prüfpräparaten zwischen verschiedenen Zentren ist zu vermeiden. In jedem Fall muss ein solcher Transfer gemäß entsprechenden SOPs erfolgen und vollständig dokumentiert werden. Dabei ist unter Einbeziehung der sachkundigen Person die Produkthistorie (Lagerung, Transport etc.) im Hinblick auf die Qualität des Produkts zu bewerten, erforderlichenfalls sind bei einem entsprechend autorisierten Hersteller Neuetikettierung und die erneute Chargenzertifizierung durch die sachkundige Person vorzunehmen. Auch hier gilt selbstverständlich, dass alle Aufzeichnungen aufzubewahren sind und vollständige Rückverfolgbarkeit gewährleistet sein muss [2].

9. Rückgaben und Vernichtung

Auch für Rückgabe und Vernichtung klinischer Prüfpräparate, die gemäß genehmigter Vorschriften erfolgen müssen, sind in Annex 13 klare Vorgaben enthalten. Zurückgegebene Produkte müssen eindeutig identifiziert und angemessen gelagert werden, es sind Bestandslisten zu führen. Die Verantwortung für die Vernichtung von Prüfpräparaten liegt beim Sponsor, dementsprechend ist dazu dessen schriftliche Genehmigung erforderlich. Zuvor müssen die ausgelieferten, verwendeten und zurückerhaltenen Prüfpräparatemengen je Zentrum und Studienphase durch den Sponsor sorgfältig bilanziert werden und die Vernichtung noch vorhandener Prüfpräparate darf erst dann erfolgen, wenn alle etwaigen Unstimmigkeiten untersucht und aufgeklärt wurden

und die erstellte Bilanz abschließend akzeptiert wurde. Die Vernichtung ist nachvollziehbar zu dokumentieren, die entsprechenden Protokolle sind vom Sponsor aufzubewahren. Es ist entweder ein Zertifikat über die Vernichtung selbst oder aber eine Bestätigung über den Empfang zur Vernichtung für den Sponsor auszustellen. Aus diesen Unterlagen müssen die vernichteten Mengen eindeutig hervorgehen, außerdem müssen die Chargen und/oder Patientennummern angegeben oder rückverfolgbar sein.

10. Fazit

Die Planung und Durchführung einer klinischen Studie stellt eine große logistische Herausforderung dar, die eine kooperative und konstruktive Zusammenarbeit im multidisziplinären Projektteam erfordert. Im Prozess der Prüfpräparatebereitstellung spielt die sachkundige Person eine zentrale Rolle und hat dabei nicht nur die allgemeinen GMP-Grundsätze, sondern auch die spezifischen GMP-Anforderungen für Prüfpräparate einzuhalten und darüber hinaus eine Reihe von GCP-Vorgaben zu berücksichtigen. Jede klinische Prüfung ist mit vielen Unwägbarkeiten verbunden und verlangt von allen Beteiligten einerseits hohe Disziplin im Hinblick auf getroffene Vereinbarungen, andererseits immer wieder Flexibilität, um das Projekt erfolgreich fortführen zu können. Der Schlüssel zum Erfolg liegt neben effizientem und gut organisiertem Projektmanagement mit definierten und vertraglich fixierten Verantwortlichkeiten in klarer, partnerschaftlicher und zielgerichteter Kommunikation aller Beteiligten.

LITERATUR

- [1] Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V)

- vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), zuletzt geändert durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523). <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gcp-v/gesamt.pdf>
- [2] EudraLex – Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 13 Investigational Medicinal Products (03. 02. 2010). http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf
- [3] EudraLex – Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part I – Basic Requirements for Medicinal Products. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- [4] 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. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:DE:PDF>
- [5] Homepage des BfArM, Definition von Prüfpräparaten: http://www.bfarm.de/clin_103/DE/Arzneimittel/1_vorDerZul/klinPr/klin_prf_genehm/definitionen.html?nn=1015162#doc1015224bodyText4
- [6] Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials. (European Commission 2007. To be included in The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 10, Chapter V). http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/guidance-on-imp_nimp_04-2007_en.pdf
- [7] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394) zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung zur Bestimmung von Dopingmitteln und Festlegung der nicht geringen Mengen vom 28. September 2009 (BGBl. I S. 3172), in Kraft getreten am 03. Oktober 2009. http://www.pei.de/nn_1743502/SharedDocs/Downloads/gesetze/arzneimittelgesetz,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/arzneimittelgesetz.pdf
- [8] Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:091:0013:0019:de:PDF>
- [9] ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice E6(R1), 10. Juni 1996. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>
- [10] 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) vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 26. März 2008 (BGBl. I S. 521). <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amwhv/gesamt.pdf>
- [11] Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 17. Juli 2009. (Sog. 15. AMG-Novelle). http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_GBBl
- [12] 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen. Gemeinsame Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts. 10. 08. 2006. http://www2.bfarm.de/bekanntmachungen/3bk_kp.pdf
- [13] Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials. CHMP/QWP/185401/2004 final, 31. 03. 2006. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/18540104en_en.pdf
- [14] EudraLex – Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 19 Reference and Retention Samples (14. 12. 2005). http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2005_12_14_annex19_en.pdf
- [15] EudraLex – Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 11 Computerised Systems. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/annx11_en.pdf
- [16] EudraLex – Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 16 Certification by a Qualified Person and Batch Release (July 2001). http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-m/v4_an16_200408_en.pdf
- [17] 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. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:262:0022:0026:DE:PDF>

Alle URL-Angaben vom 18. 08. 2010.

Korrespondenz:

Dr. Stephanie Blum,
cirQum,
Fischerfeldstr. 3,
60311 Frankfurt (Germany),
e-mail: stephanie.blum@cirQum.de

Chefredaktion: Claudius Arndt. Sekretariat: Gudrun Geppert. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 75 25 94 00, Fax: +49 (0) 75 25 94 01 80. e-mail: redaktion@ecv.de. <http://www.ecv.de>. Herstellung: stm media GmbH / druckhaus köthen GmbH, 06366 Köthen (Germany). Alle Rechte vorbehalten.

Bezugsbedingungen: „pharmind“ erscheint monatlich und kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Preise für das Jahresabonnement als Print-Ausgabe einschließlich Online-Zugang (inkl. MwSt., mindestens 12 Hefte): *Inland*: 248,00 € plus 29,00 € Versand. *Ausland* (Europa *mit* VAT ID Nr.): 222,43 € plus 32,71 € Versand (Luftpost: 102,80 €). *Ausland* (Europa *ohne* VAT ID Nr. und weiteres Ausland): 248,00 € plus 35,00 € Versand (Luftpost: 110,00 €). Preis für das Einzelheft: je 28,00 € plus Versand. Netzwerk-Erweiterungslizenzen auf Anfrage. Das Abonnement ist weiter rechtsverbindlich, wenn es nicht mindestens 3 Monate vor Ende des Berechnungszeitraums gekündigt wird. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

© ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf (Germany).

Printed in Germany · ISSN 0031-711 X