



Wegfall der Gültigkeit der AMWHV für IMPs in Deutschland

Einleitung

Gemäß Referentenentwurf vom 25.11.2015 des Bundesministeriums für Gesundheit zum „Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ findet die AMWHV auf diese Produkte (IMPs) folglich künftig keine Anwendung

Artikel 3 (Änderung der AMWHV)

Zu Nummer 1 (§ 1 Absatz 7 Anwendungsbereich)

Die Änderung dient der Anpassung an die Vorgaben der EU-Verordnung. Sie wird daher nach Artikel 8 Absatz 2 erst zu dem Zeitpunkt in Kraft treten, zu dem die EU-Verordnung Geltung erlangt.

Durch die EU-Verordnung wird die bisherige Richtlinie 2001/20/EG über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln aufgehoben. Gleichzeitig wird der Kommission in Artikel 63 Absatz 1 der EU-Verordnung die Befugnis übertragen, die Grundsätze und Leitlinien für die gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate durch delegierte Rechtsakte zu regeln und ausführliche Leitlinien hierzu zu erlassen. Die derzeit geltende Richtlinie 2003/94/EG zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate soll durch den künftigen delegierten Rechtsakt der Kommission geändert bzw. abgelöst werden. Die Herstellung von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten, die dem Anwendungsbereich der EU-Verordnung unterliegen, wird danach abschließend durch diese Verordnung und die hierauf gestützten delegierten Rechtsakte geregelt werden. Die AMWHV findet auf diese Produkte folglich keine Anwendung.

Von der Neuregelung nicht betroffen sind Prüfärzneimittel, die nicht dem Anwendungsbereich der EU-Verordnung unterliegen. Dies gilt für solche Arzneimittel, die nicht dem Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/83/EG (Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel) unterliegen, jedoch nach dem Arzneimittelgesetz in Deutschland als Arzneimittel einzustufen sind. Hierzu zählen insbesondere Blutzubereitungen im Sinne der Richtlinie 2002/98/EG und Gewebezubereitungen im Sinne der Richtlinie 2004/23/EG.

In § 1 der AMWHV wird folgender Absatz 7 angefügt:

„(7) Diese Verordnung findet keine Anwendung auf Arzneimittel zur klinischen Prüfung bei Menschen und Hilfspräparate, die dem Anwendungsbereich der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG unterliegen.“

Somit stellt sich die Frage: Was erwartet uns nach der AMWHV? Welche gesetzlichen Vorgaben ersetzen die für Prüfpräparate relevanten Abschnitte der AMWHV ?

Die folgende Gegenüberstellung soll die künftige Situation nach der obigen Maßgabe darstellen und ggfs. Ergänzungs- oder Korrekturbedarf transparent machen. Dabei wurde die Reihenfolge der Regelungen in der AMWHV der besseren Übersichtlichkeit halber beibehalten.

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|--|--|---------------------------|
| §1 Anwendungsbereich | | | | |
| <p>(1) Diese Verordnung findet Anwendung auf Betriebe und Einrichtungen, die</p> <p>1. Arzneimittel,</p> | | | <p>(54) Arzneimittel, die für Prüfungen in Forschung und Entwicklung bestimmt sind, werden von der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates (1) nicht erfasst. Zu diesen Arzneimitteln gehören auch Arzneimittel, die im Rahmen klinischer Prüfungen verwendet werden. Für sie sollten spezielle Bestimmungen erlassen werden, die ihren Besonderheiten Rechnung tragen. Bei der Festlegung dieser Bestimmungen sollte unterschieden werden zwischen Prüfpräparaten (das geprüfte Produkt und die entsprechenden Vergleichspräparate, einschließlich Placebos) und Hilfspräparaten (Arzneimittel, die in einer klinischen Prüfung verwendet werden, jedoch nicht als Prüfpräparate), beispielsweise Arzneimitteln, die als Hintergrundtherapie, Provokationssubstanz oder Bedarfsmedikation eingesetzt oder zur Bewertung der Endpunkte in der klinischen Prüfung verwendet werden. Nicht zu den Hilfspräparaten zählen sollten Co-Medikationen, also Arzneimittel ohne Bezug zur klinischen Prüfung und ohne Relevanz für den Aufbau der klinischen Prüfung.</p> <p>Article 1 Subject Matter This Regulation specifies the principles and guidelines of good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use the manufacture or import of which requires an authorization as referred to in Article 61(1) of Regulation (EU) No 536/2014 and lays down arrangements for inspections of manufacturers in relation to compliance with good manufacturing practice in accordance with Article 63(4) of that Regulation.</p> <p>2.2. Scope These guidelines apply to manufacture of investigational medicinal products for human use. An investigational medicinal product is defined in Article 2(5) of Regulation (EU) No 536/2014 as a medicinal product which is being tested or used as a reference, including as a placebo, in a clinical trial, and manufacturing is defined as total and partial manufacture, as well as the various processes of dividing up, packaging and labelling (including blinding) in Article 2(24) of said Regulation. Reconstitution is not considered manufacturing when understood as the simple process of dissolving or dispersing the investigational medicinal product for administration of the product to a trial subject, or diluting or mixing the investigation medicinal product with some other substance(s) used as a vehicle for the purpose of administering it to a trial subject. Reconstitution is not mixing several ingredients, including the active substance, together to produce the investigational medicinal product. An investigational medicinal product must exist before a process can be defined as reconstitution. The process of reconstitution has to be undertaken as close as possible to administration and has to be defined in the clinical trial application/dossier and in the protocol, or related document, available at the clinical trial site. These guidelines do not apply to the processes referred to in Article 61(5) of 112 Regulation (EU) No 536/2014. Member States shall make those processes subject to 113 appropriate and proportionate requirements to ensure subject safety and reliability 114 and robustness of the data generated in the clinical trial. 115 Though not strictly in the scope of these guidelines, the guidelines do nevertheless 116 address a few issues concerning auxiliary medicinal products, as defined in Article 117 2(8) of Regulation (EU) No 536/2014, as manufacturing – fully or partially – of 118 those products have to take place according to good manufacturing practice or to at 119 least an equivalent standard according to Article 65 of said Regulation.</p> | |

¹ REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC

² Draft Commission Delegated Regulation (EU) No .. / .. of XXX supplementing Regulation (EU) No 536/ 2014 of the European Parliament and Council by specifying principles of and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections dated 13/ 01/ 2017

³ Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014

⁴ Eudralex Volume 4 Good manufacturing Practice (GMP) Guidelines; Part I – Basic Requirements for Medicinal Products; Part II – Basic Requirements for Active substances used as Starting Materials

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|------------------|--|---|---------------------------|
| §1 Anwendungsbereich | | | | |
| <p>2. Wirkstoffe, die zur Herstellung von Arzneimitteln bestimmt sind und die menschlicher oder tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden,</p> <p>2a. Gewebe im Sinne von § 1a Nr. 4 des Transplantationsgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. September 2007 (BGBl. I S. 2206),</p> <p>3. zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe menschlicher Herkunft,</p> <p>4. andere als die in Nummer 2 genannten Wirkstoffe, die zur Herstellung von Arzneimitteln bestimmt sind, oder</p> <p>5. andere als die in Nummer 3 genannten und zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung bei Menschen bestimmte Stoffe, soweit sie die nach den Regelungen einer angemessenen guten Herstellungspraxis entsprechend den Leitlinien der Europäischen Kommission nach Artikel 47 Absatz 5 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67), die zuletzt durch die Richtlinie 2011/62/EU (ABl. L 174 vom 1.7.2011, S. 74) geändert worden ist, herzustellen sind (Hilfsstoffe),</p> <p>gewerbsmäßig herstellen, prüfen, lagern, in den Verkehr bringen, in den oder aus dem Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbringen, einführen oder ausführen. Sie findet auch Anwendung auf Personen, die diese Tätigkeiten berufsmäßig ausüben.</p> | | <p><i>AMWHV bleibt insbesondere für IMPs mit Blut- und Gewebeprodukten weiterhin gültig.</i></p> | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|--|---|---------------------------|
| §1 Anwendungsbereich | | | | |
| <p>(1a) Auf Entnahme- und Gewebeeinrichtungen sowie Gewebespendelabore findet Abschnitt 3 dieser Verordnung keine Anwendung.</p> <p>(2) Die Verordnung ist auch anzuwenden auf</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Apotheken, den Einzelhandel mit Arzneimitteln außerhalb von Apotheken, Personen, die Ärzte sind oder sonst zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugt sind, Zahnärzte, Tierärzte, tierärztliche Hausapotheken und Arzneimittelgroßhandelsbetriebe, soweit sie einer Erlaubnis nach § 13 oder § 72 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes bedürfen, und 2. pharmazeutische Unternehmer nach § 4 Abs. 18 des Arzneimittelgesetzes, 3. Betriebe und Einrichtungen oder Personen, die mit Wirkstoffen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, handeln. <p>(3) Die Anforderungen dieser Verordnung gelten nicht für</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stoffe gemäß Homöopathischem Arzneibuch, die zur Herstellung von Homöopathischen Zubereitungen als Ausgangsstoffe eingesetzt werden, 2. Wirkstoffe, die Stoffe im Sinne des § 3 Nummer 1, 2 oder 3 des Arzneimittelgesetzes sind oder enthalten, soweit sie nicht den Anforderungen des EG-GMP-Leitfadens unterliegen, | | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|------------------|--|---|---------------------------|
| §1 Anwendungsbereich | | | | |
| <p>3. -5. (weggefallen)</p> <p>6. Wirkstoffe für Ektoparasitika zur Anwendung an Tieren sowie</p> <p>7. Wirkstoffe für Arzneimittel, die ausschließlich zur Anwendung bei Heimtieren nach § 60 des Arzneimittelgesetzes bestimmt sind und für den Verkehr außerhalb der Apotheken zugelassen sind. Im Falle des Satzes 1 ist durch die Einhaltung vergleichbarer Standards und Verfahren sicherzustellen, dass die Qualität der Herstellung und Prüfung gleichwertig zu den in den Abschnitten 2 bis 4 festgelegten Anforderungen ist.</p> <p>(4) Die Verordnung findet keine Anwendung auf Betriebe und Einrichtungen, die einer Erlaubnis nach § 72 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes bedürfen. Die Verordnung gilt nicht für Personen und Einrichtungen, die Arzneimittel sammeln.</p> <p>(5) Diese Verordnung findet keine Anwendung auf Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Zwischenprodukte, die ausschließlich zum Zwecke des Verbringens in Länder, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, bestimmt sind und unter zollamtlicher Überwachung und ohne Herstellungsschritte im Sinne des Artikels 46a Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG oder des Artikels 50a Abs. 1 der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschafts-kodexes für Tierarzneimittel (ABl. EG Nr. L 311 S. 1), geändert durch die Richtlinie 2004/28/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 (ABl. EU Nr. L 136 S. 58), durch den Geltungsbereich der Verordnung befördert werden oder in ein Zollagervverfahren oder eine Freizone des Kontrolltyps I oder II übergeführt werden (Transit).</p> | | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|---|--|---------------------------|
| §1 Anwendungsbereich | | | | |
| <p>(6) Die Vorschriften der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012 der Kommission vom 19. Juni 2012 über die Durchführung der in der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates und der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vorgesehenen Pharmakovigilanz-Aktivitäten (ABl. L 159 vom 20.6.2012, S. 5) bleiben unberührt.</p> | | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|--|--|---|---------------------------|
| §2 Begriffsbestimmungen | | | | |
| <p>Im Sinne dieser Verordnung</p> <p>1. sind Produkte menschlicher Herkunft für die Arzneimittelherstellung bestimmte Wirkstoffe im Sinne von § 4 Abs. 19 des Arzneimittelgesetzes, die menschlicher Herkunft sind, oder Stoffe im Sinne von § 3 Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes, die menschlicher Herkunft sind, in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand, ausgenommen Blutprodukte im Sinne von § 2 Nr. 3 des Transfusionsgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 28. August 2007 (BGBl. I S. 2169) und andere Blutbestandteile,</p> <p>2. ist Hilfsstoff jeder Bestandteil eines Arzneimittels, mit Ausnahme des Wirkstoffs oder des Verpackungsmaterials,</p> | <p><i>CTR: Keine Entsprechung in AMWHV!</i></p> <p>(1) Für die Zwecke dieser Verordnung gelten für die Begriffe</p> <p>„Arzneimittel“, „radioaktives Arzneimittel“, „Nebenwirkung“, „schwerwiegende Nebenwirkung“, „Primärverpackung“ und „äußere Umhüllung“</p> <p>die in Artikel 1 Nummern 2, 6, 11, 12, 23 bzw. 24 der Richtlinie 2001/83/EG genannten Definitionen.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|--|---|--|
| §2 Begriffsbestimmungen | | | | |
| <p>3. ist der EG-GMP Leitfadens (BAnz. S. 6887) der Leitfadens für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel und Prüfpräparate einschließlich seiner Anhänge, mit dem die Europäische Kommission die ausführlichen Leitlinien nach Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG und nach Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG veröffentlicht hat und der zur Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis gemäß Artikel 3 Abs. 2 der Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (ABl. EU Nr. L 262 S. 22) und gemäß Artikel 3 der Richtlinie 91/412/EWG der Kommission vom 23. Juli 1991 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel (ABl. EG Nr. L 228 S. 70) dient; das Bundesministerium für Gesundheit macht die jeweils aktuelle Fassung des Leitfadens in deutscher Sprache im Bundesanzeiger bekannt,</p> <p>4. ist Qualitätsmanagementsystem (QM-System) ein System, das die Qualitätssicherung, die Gute Herstellungspraxis oder die Gute fachliche Praxis einschließlich der Qualitätskontrolle und der periodischen Produktqualitätsüberprüfungen beinhaltet,</p> <p>5. sind Spezifikationen Festlegungen und Anforderungen, denen Ausgangsstoffe oder Zwischenprodukte für die Arzneimittel- oder Wirkstoffherstellung, Wirkstoffe, Arzneimittel oder Gewebe entsprechen müssen; sie dienen als Grundlage der Qualitätsbewertung,</p> | | | | <p><i>Glossary: see chapter 4 (Documentation): Describe in detail the requirements with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. They serve as a basis for quality evaluation.</i></p> |

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|---|--|--|
| §2 Begriffsbestimmungen | | | | |
| <p>6. sind Inprozesskontrollen während der Herstellung vorgenommene Überprüfungen zur Überwachung und erforderlichenfalls Anpassung des Prozesses und zur Sicherstellung, dass das Produkt seiner Spezifikation entspricht,</p> <p>7. sind Prüfpräparate Arzneimittel im Sinne von § 3 Abs. 3 der GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die durch die Verordnung vom 15. März 2006 (BGBl. I S. 542) geändert wurde,</p> <p>8. ist Leitung der Herstellung oder Leitung der Qualitätskontrolle der Leiter oder die Leiterin der Herstellung oder der Qualitätskontrolle im Sinne von § 14 Abs. 1 Nr. 2 des Arzneimittelgesetzes</p> <p>9. ist Blutspendeeinrichtung eine Einrichtung im Sinne von § 2 Nr. 2 des Transfusionsgesetzes, die Blut oder Blutbestandteile entnimmt, testet, verarbeitet, kennzeichnet, verpackt, freigibt, lagert, im Sinne von § 4 Abs. 17 des Arzneimittelgesetzes in den Verkehr bringt, einführt, ausführt oder in den oder aus dem Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbringt,</p> | | | | <p>In-Process Control - checks performed during production in order to monitor and if necessary to adjust the process to ensure that the product conforms its specification. The control of the environment or equipment may also be regarded as a part of in-process control.</p> <p>5. „Prüfpräparat“ ein Arzneimittel, das in einer klinischen Prüfung getestet oder als Vergleichspräparat, auch als Placebo, verwendet wird;</p> <p>7. „Prüfpräparat für neuartige Therapien“ ein Prüfpräparat, das ein Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne des Artikels 2 Nummer 1 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates (1) ist;</p> <p>8. „Hilfspräparat“ ein für die Bedürfnisse einer klinischen Prüfung entsprechend der Beschreibung im Prüfplan eingesetztes Arzneimittel, das jedoch nicht als Prüfpräparat verwendet wird;</p> <p>9. „zugelassenes Prüfpräparat“ ein gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 oder in einem der betroffenen Mitgliedstaaten gemäß der Richtlinie 2001/83/EG zugelassenes Arzneimittel, das als Prüfpräparat verwendet wird, ungeachtet etwaiger Änderungen der Etikettierung;</p> <p>10. „zugelassenes Hilfspräparat“ ein gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 oder in einem der betroffenen Mitgliedstaaten gemäß der Richtlinie 2001/83/EG zugelassenes Arzneimittel, das als Hilfspräparat verwendet wird, ungeachtet etwaiger Änderungen der Etikettierung;</p> |

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|------------------|---|--|---------------------------|
| §2 Begriffsbestimmungen | | | | |
| <p>10. ist Gewebeeinrichtung eine Einrichtung, die die in § 20c Abs. 1 oder § 72b Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes aufgeführten Tätigkeiten ausübt oder die Gewebe oder Gewebezubereitungen aus Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum in den oder aus dem Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbringt oder ausführt; sofern die Gewebeeinrichtung auch Gewebe gewinnt, ist sie auch eine Entnahmeeinrichtung im Sinne von Nummer 11; sofern die Gewebeeinrichtung auch die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen durchführt, ist sie auch ein Gewebespenderlabor im Sinne von Nummer 13,</p> <p>11. ist Entnahmeeinrichtung eine Einrichtung, die zur Verwendung bei Menschen bestimmte Gewebe im Sinne von § 1a Nr. 4 des Transplantationsgesetzes gewinnt, einschließlich aller Maßnahmen, die dazu bestimmt sind, das Gewebe in einem be- oder verarbeitungsfähigen Zustand zu erhalten, eindeutig zu identifizieren und zu transportieren,</p> <p>12. ist spendende Person eine Person, der eine Spende im Sinne von § 2 Nr. 1 des Transfusionsgesetzes oder der eine Gewebespende entnommen wird,</p> <p>13. ist Gewebespenderlabor ein Labor, das die für die Gewebegewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen durchführt,</p> | | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|---|---|---------------------------|
| §2 Begriffsbestimmungen | | | | |
| <p>14. sind Arbeitsplatzbeschreibungen schriftliche Festlegungen über die spezifischen Aufgaben, Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten, die den einzelnen Mitarbeitern oder Mitarbeiterinnen eines Betriebs oder einer Einrichtung von ihren jeweiligen Leitungen zugewiesen wurden,</p> <p>15. ist Standardarbeitsanweisung (SOP) eine schriftliche Anweisung zur Beschreibung der einzelnen Schritte wiederkehrender Arbeitsgänge (Standardarbeitsverfahren), einschließlich der zu verwendenden Materialien und Methoden,</p> <p>16. ist Validierung das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Produkt hergestellt wird, das den vorher festgelegten Spezifikationen und Qualitätsmerkmale</p> <p>17. ist Qualifizierung das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass ein spezifischer Ausrüstungsgegenstand oder eine spezifische Umgebungsbedingung für die Herstellung eines Produktes, das den vorher festgelegten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht, geeignet ist,</p> <p>18. sind kritische Herstellungs- oder Prüfverfahren Verfahren, die einen signifikanten Einfluss auf die Qualität oder Sicherheit der Produkte haben können, und kritische Zusatzstoffe Materialien, die einen solchen Einfluss haben können,</p> <p>19. sind kritische Ausrüstungsgegenstände oder Geräte solche, die mit den Produkten in Berührung kommen oder einen anderen Einfluss auf die Qualität oder Sicherheit der Produkte haben können.</p> | | <p>Article 2 Definitions (4) 'validation' means action of proving, in accordance with the principles of good manufacturing practice, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results. Validation - Action of proving, in accordance with the principles of GMP, that any procedure, process, equipment, material, activity, or system actually leads to the expected results (see also qualification).</p> <p>Qualification - Action of proving that any equipment works correctly and actually leads to the expected results. The word <i>validation</i> is sometimes widened to incorporate the concept of qualification.</p> | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---------------------------|---|--|---|---------------------------|
| §2 Begriffsbestimmungen | | | | |
| | <p><i>Keine Entsprechung in AMWHV:</i></p> <p>Article 2 Definitions. For the purposes of this Regulation, the following definitions shall apply: (1) 'manufacturer' means any person engaged in activities for which an authorisation is required in accordance with Article 61(1) of Regulation (EU) No 536/2014; (2) 'third country manufacturer' means any person established in a third country and engaged in manufacturing operations in that third country (3) 'product specification file' means a reference file containing, or referring to files containing, all the information necessary to draft detailed written instructions on processing, packaging, quality control, testing and batch release of an investigational medicinal product <u>and to perform batch certification</u>;</p> <p><i>Keine Entsprechung in AMWHV:</i></p> <p>Terms Definition Comparator product A medicinal product used as a reference, including as a placebo, in a clinical trial. Preparation Enclosing the product in a container which is labelled before the product is used in a clinical trial, or where the product is already in the container, in which it is to be supplied, labelling the container before the product is used in a clinical trial. Manufacturer Any person engaged in activities for which the authorisation referred to in Article 61 of Regulation (EU) No 536/2014 is required. Order Instruction to process, package and/or ship a certain number of units of investigational medicinal product(s). Product specification file A reference file containing, or referring to files containing, all the information necessary to draft the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, batch release and shipping of an investigational medicinal product. Randomisation The process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias. Shipping/distribution The operation of packaging for transportation and sending of ordered medicinal products for clinical trials. Transportation Moving medicinal products between two locations without storing them for unjustified periods of time.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|--|---|---------------------------|
| <p>§3 Qualitätsmanagementsystem, Gute Herstellungspraxis und gute fachliche Praxis</p> | | | | |
| <p>(1) Die Betriebe und Einrichtungen müssen ein funktionierendes Qualitätsmanagementsystem (QM-System) entsprechend Art und Umfang der durchgeführten Tätigkeiten betreiben. Das QM-System muss in den Fällen nach Absatz 2 die Gute Herstellungspraxis und in den Fällen nach Absatz 3 die gute fachliche Praxis beinhalten und die aktive Beteiligung der Leitung der Betriebe und Einrichtungen und des Personals der einzelnen betroffenen Bereiche vorsehen. Alle Bereiche, die mit der Erstellung, Pflege und Durchführung des QM-Systems befasst sind, sind angemessen mit kompetentem Personal sowie mit geeigneten und ausreichenden Räumlichkeiten und Ausrüstungen auszustatten. Das QM-System muss vollständig dokumentiert sein und auf seine Funktionstüchtigkeit kontrolliert werden.</p> | | <p><i>Article 5 Pharmaceutical quality system</i></p> <p>1. The manufacturer shall establish, implement and maintain effective organized arrangements to ensure that the investigational medicinal products are of the quality required for their intended use. Those arrangements shall include the establishment of a good manufacturing practice and a quality control.</p> <p>2. Senior management and personnel from different departments shall participate in the establishment of the pharmaceutical quality system.</p> <p>2.3. Pharmaceutical quality system</p> <p>The pharmaceutical quality system required of the manufacturer according to the Delegated Act on GMP for investigational medicinal products pursuant to Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 and designed, set-up and verified by the manufacturer should also be described in written procedures taking into account EudraLex, Volume 4, Part I, Chapter 1 as applicable to investigational medicinal products.</p> <p>The product specifications and manufacturing instructions may be changed during development but full control and traceability of the changes should be maintained. Deviations from any predefined specifications and instructions shall be investigated and corrective and preventive action (CAPA) measures initiated.</p> <p>The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, together with their purchase and acceptance, should be documented as part of the pharmaceutical quality system to ensure the integrity of the supply chain and protect against counterfeit products.</p> <p>The level of supervision should be proportionate to the risks posed by the individual materials, taking into account their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the investigational medicinal product. The supporting evidence for each supplier approval and material approval should be maintained.</p> | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|--|--|---|---------------------------|
| §3 Qualitätsmanagementsystem, Gute Herstellungspraxis und gute fachliche Praxis | | | | |
| | <p>EU-GMP-Leitfaden Kapitel 1 Pharmazeutisches Qualitätssystem Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung des Leitfadens: Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Dieses Dokument bietet eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel. Status des Dokuments: Revision 3 Grund der Änderung: Die Ergänzungen des Textes in Kapitel 1 wurden zur Anpassung an die Konzepte und Terminologie in der dreiteiligen Leitlinie ICH Q10 zum Pharmazeutischen Qualitätssystem vorgenommen. Insofern wurde auch die Überschrift des Kapitels entsprechend angepasst. Termin des Inkrafttretens: 31. Januar 2013</p> <p>Pharmazeutisches Qualitätssystem¹ 1.1 Qualitätsmanagement ist ein weit reichendes Konzept, das alle Bereiche abdeckt, die im Einzelnen oder insgesamt die Qualität eines Produktes beeinflussen. Es stellt die Gesamtheit aller vorgesehenen Maßnahmen dar, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass Arzneimittel die für den beabsichtigten Gebrauch erforderliche Qualität aufweisen. Qualitätsmanagement umfasst daher die Gute Herstellungspraxis. 1.2 GMP ist anzuwenden auf alle Laufzeitphasen von der Herstellung des Prüfpräparates, dem Technologietransfer, der kommerziellen Herstellung bis zur Produkteinstellung. Jedoch kann das Pharmazeutische Qualitätssystem erweitert werden bis zum Stadium der pharmazeutischen Entwicklung, wie in ICH Q 10 beschrieben, welches, obwohl optional, die Innovation und kontinuierliche Weiterentwicklung unterstützen und die Verbindung zwischen der pharmazeutischen Entwicklung und den Herstellungsaktivitäten stärken sollte. ICH Q 10 wird in Teil III des Leitfadens abgebildet und kann als Ergänzung dieses Kapitels genutzt werden.</p> <p>¹ Art. 6 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EG verlangt von Herstellern ein wirksames pharmazeutisches Qualitätssicherungssystem zu errichten und in Kraft zu setzen. Der Begriff Pharmazeutisches Qualitätssystem wird in diesem Kapitel genutzt im Interesse der Konsistenz mit der ICH Q 10 Terminologie. Für die Zwecke dieses Kapitels können die Begriffe als gegenseitig austauschbar gesehen werden.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|---|---|---------------------------|
| §3 Qualitätsmanagementsystem, Gute Herstellungspraxis und gute fachliche Praxis | | | | |
| <p>(2) Zur Auslegung der Grundsätze der Guten Herstellungspraxis gilt für Arzneimittel, Blutprodukte im Sinne von § 2 Nr. 3 des Transfusionsgesetzes und andere Blutbestandteile sowie für Produkte menschlicher Herkunft der Teil I des EG-GMP Leitfadens. Zur Auslegung der Grundsätze der Guten Herstellungspraxis und der Guten Vertriebspraxis gilt für Wirkstoffe der Teil II des EG-GMP-Leitfadens. Zur Auslegung der Grundsätze und zur Risikobewertung einer angemessenen guten Herstellungspraxis für Hilfsstoffe sind die hierzu von der Europäischen Kommission nach Artikel 47 Absatz 5 der Richtlinie 2001/83/EG erlassenen Leitlinien zu beachten. Das Bundesministerium für Gesundheit macht die jeweils aktuelle Fassung der Leitlinien im Bundesanzeiger bekannt.</p> <p>(3) Absatz 2 findet keine Anwendung auf Entnahme- und Gewebereinrichtungen sowie Gewebespenderlabore, die ihre Tätigkeiten nach den Standards der guten fachlichen Praxis ausüben.</p> | | <p>Artikel 63 Herstellung- und Einfuhr (1) Prüfpräparate sind gemäß Herstellungsverfahren herzustellen, die die Qualität dieser Arzneimittel und damit die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen einer klinischen Prüfung erhobenen Daten gewährleisten (im Folgenden „gute Herstellungspraxis“). Der Kommission wird die Befugnis übertragen, gemäß Artikel 89 delegierte Rechtsakte zu erlassen, in denen unter Berücksichtigung der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer, der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten, des technischen Fortschritts und der Entwicklungen internationaler Regelungen, an denen die Union oder die Mitgliedstaaten beteiligt sind, die Grundsätze und Leitlinien für die gute Herstellungspraxis und die Einzelheiten der Inspektion zur Gewährleistung der Qualität der Prüfpräparate festgelegt werden. Außerdem erlässt die Kommission ausführliche Leitlinien, die im Einklang mit der guten Herstellungspraxis stehen, und veröffentlicht diese. Sie überprüft sie erforderlichenfalls, um dem technischen und wissenschaftlichen Fortschritt Rechnung zu tragen. (2) Absatz 1 gilt nicht für die von Artikel 61 Absatz 5 erfassten Tätigkeiten. (3) Prüfpräparate, die in die Union eingeführt werden, müssen unter Verwendung von Qualitätsstandards hergestellt worden sein, die den in Absatz 1 festgelegten mindestens gleichwertig sind. (4) Die Mitgliedstaaten gewährleisten die Einhaltung der Vorschriften dieses Artikels durch Inspektionen.</p> <p>Article 3 Conformity with good manufacturing practice 1. The manufacturer shall ensure that the manufacturing operations are carried out in accordance with good manufacturing practice for investigational medicinal products specified in this regulation and subject to an authorization as referred to in Article 61(1) of Regulation (EU) No 536/2014. 2. When importing an investigational medicinal product, the holder of the authorisation referred to in Article 61(1) of Regulation (EU) No 536/2014 shall ensure that the products have been manufactured by applying quality standards at least equivalent to those laid down by this Regulation and in Regulation (EU) No 536/2014, and that the third country manufacturer is authorised to manufacture that investigational medicinal products in that third country.</p> | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|--|--|---|---------------------------|
| §3 Qualitätsmanagementsystem, Gute Herstellungspraxis und gute fachliche Praxis | | | | |
| | <p><i>Aus "2.1 Introduction": ...</i> These guidelines lay down appropriate tools to address specific issues concerning investigational medicinal products with regard to good manufacturing practice. Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 provides that investigational medicinal products shall be manufactured by applying manufacturing practice which ensures the quality of such medicinal products in order to safeguard the safety of the subject and the reliability and robustness of clinical data generated in the clinical trial ("good manufacturing practice"). Good manufacturing practice for investigational medicinal products is set out in the Delegated Act referred to in the first subparagraph of Article 63(1) of Regulation 56 (EU) No 536/2014 and in these guidelines. [The Delegated Act and these guidelines are developed in parallel.] Furthermore, where applicable, the manufacturers and the competent authorities should also take into account the detailed guidelines referred to in the second paragraph of Article 47 of Directive 2001/83/EC, published by the Commission in the "Guide to good manufacturing practice for medicinal products and for investigational medicinal products" (EudraLex, Volume 4). Examples of applicable parts of EudraLex, Volume 4 to investigational medicinal products, not specifically mentioned in these guidelines, are Part I, Chapters 2, 4 and 6.</p> <p><i>Aus "2.1 Introduction" (Fortsetzung): ...</i> In clinical trials there may be added risk to the subjects compared to patients treated with authorised medicinal products. The application of GMP for the manufacture of investigational medicinal products is intended to ensure that subjects are not placed at risk, and that the results of clinical trials are unaffected by inadequate quality safety or efficacy arising from unsatisfactory manufacture. Equally, it is intended to ensure that there is consistency between batches of the same investigational medicinal product used in the same or different clinical trials and that changes during the development of an investigational medicinal product are adequately documented and justified.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|------------------|---|---|---------------------------|
| §4 Personal | | Art. 6 Personnel | 2.4. Personnel | 2.1 Personnel |
| <p>(1) Die Betriebe und Einrichtungen müssen über sachkundiges und angemessen qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl verfügen.</p> <p>Das Personal darf nur entsprechend seiner Ausbildung und seinen Kenntnissen eingesetzt werden und</p> <p>ist über die bei den jeweiligen Tätigkeiten gebotene Sorgfalt nachweislich zu Anfang und danach fortlaufend zu unterweisen. Die Unterweisung muss sich insbesondere auf die Theorie und Anwendung des Qualitätssicherungskonzepts und der Guten Herstellungspraxis oder in den Fällen des § 3 Abs. 3 der Guten fachlichen Praxis sowie auf Besonderheiten der Produktgruppe erstrecken, die hergestellt, geprüft oder gelagert wird. Der Erfolg der Unterweisung ist zu prüfen.</p> | | <p>1. At each manufacturing site, the manufacturer shall have a sufficient number of competent and appropriately qualified personnel at his disposal to ensure that the investigational medicinal products are of the quality required for their intended use.</p> <p>2.1 The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience.</p> <p>4. The personnel shall receive initial and on-going training covering in particular the following areas: (a) the theory and application of the concept of pharmaceutical quality; (b) good manufacturing practice. The manufacturer shall verify the effectiveness of the training.</p> <p>141-143 All personnel involved with the manufacture, storage or handling of investigational medicinal products should be appropriately trained in the requirements specific to these types of product.</p> | | |
| <p>(2) Die Aufgaben der Mitarbeiter in leitender oder verantwortlicher Stellung, die für die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis in den Fällen des § 3 Abs. 2 oder in den Fällen des § 3 Abs. 3 der Guten fachlichen Praxis zuständig sind, müssen in Arbeitsplatz-beschreibungen festgelegt werden. Zwischen den Verantwortungsbereichen des Personals dürfen keine Lücken oder unbegründete Überlappungen bestehen. Die hierarchischen Beziehungen sind in einem Organisations-schema zu beschreiben. Organisationsschemata und Arbeitsplatz-beschreibungen sind nach betriebsinternen Verfahren zu genehmigen. Den in Satz 1 genannten Mitarbeitern sind ausreichende Befugnisse einzuräumen, damit sie ihrer Verantwortung nachkommen können.</p> | | <p>2. The duties of managerial and supervisory staff, including the qualified persons, responsible for implementing and operating good manufacturing practice shall be set out in their job descriptions. ...</p> <p>143-145 Even where the number of staff involved in the manufacturing of investigational medicinal products is small, there should be, for each batch, separate people responsible for production and quality control.</p> <p>2. ...Their hierarchical relationships shall be set out in an organisation chart. The organisation chart and the job descriptions shall be approved in accordance with the manufacturer's internal procedures.</p> <p>3. The staff referred to in paragraph 2 shall be given sufficient authority to discharge their responsibility correctly.</p> | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|------------------|--|---|---------------------------|
| §5 Betriebsräume und Ausrüstungen | | Art. 7 Premises & equipment | 2.5 Premises & equipment | Chapter 3 / 5 |
| <p>(1) Die Betriebsräume müssen nach Art, Größe, Zahl und Ausrüstung für die beabsichtigten Zwecke geeignet sein und so ausgestaltet und genutzt werden, dass das Risiko von Fehlern auf das kleinst-mögliche Maß eingeschränkt und jeder die Qualität des Produkts beeinträchtigende Effekt vermieden wird.</p> <p>Die Betriebsräume sollen so angeordnet sein, dass die Produktion in logisch aufeinander folgenden Schritten erfolgen kann, entsprechend der Reihenfolge der Arbeitsgänge und, soweit für die Produkt-qualität erforderlich, der Reinheitsklassen der Räume.</p> | | <p>1. The manufacturer shall ensure that premises and manufacturing equipment are located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the intended operations.</p> <p>2. The manufacturer shall ensure that the premises and manufacturing equipment are laid out, designed and operated in such a way as to minimise risk of error ...</p> <p>167-178 A quality risk management process, which includes a potency and toxicological evaluation, should be used to assess and control the cross-contamination risks presented by the investigational medicinal products manufactured. ...</p> <p>3.7 Premises should preferably be laid out in such a way as to allow the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations and to the requisite cleanliness levels.</p> | | |
| <p>(2) Soweit die Betriebsräume und ihre Ausrüstungen für Herstellungsvorgänge bei Produkten der Abschnitte 3 und 5 verwendet werden, die für die Produkt-qualität von entscheidender Bedeutung sind, müssen sie auf ihre Eignung überprüft werden (Qualifizierung).</p> | | <p>3. The manufacturer shall ensure that those premises and equipment to be used for manufacturing operations which are critical to the quality of the investigational medicinal products are subjected to appropriate qualification and validation.</p> <p>179-180 Premises and equipment are expected to be validated in accordance with EudraLex, Volume 4, Annex 15.</p> | | |
| <p>(3) Die Betriebsräume müssen sich in einem ordnungsgemäßen baulichen Zustand befinden. Sie müssen ausreichend beleuchtet sein und geeignete klimatische Verhältnisse aufweisen.</p> <p>Die Betriebsräume sind durch geeignete Maßnahmen vor dem Zutritt Unbefugter zu schützen.</p> | | | <p>3.3 Lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the medicinal products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment.</p> <p>3.5 Steps should be taken in order to prevent the entry of unauthorised people.</p> | |
| <p>(4) Die Betriebsräume und ihre Ausrüstungen müssen gründlich zu reinigen sein und instand gehalten werden, um Verunreinigungen und Kreuzkontaminationen sowie jeden die Qualität des Produkts beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden.</p> | | <p>2. The manufacturer shall ensure that the premises and manufacturing equipment ... permit effective cleaning and maintenance in order to avoid contamination, cross contamination and any other adverse effect on the quality of the investigational medicinal product.</p> <p>158-162 The toxicity, potency or sensitising potential may not be fully understood for investigational medicinal products and this reinforces the need to minimise all risks of cross-contamination. The design of equipment and premises, inspection/test</p> | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|---|---|---------------------------|
| §5 Betriebsräume und Ausrüstungen | | Art. 7 Premises & equipment | 2.5 Premises & equipment | Chapter 3 / 5 |
| <p>Vor jedem Verarbeitungsvorgang ist sicherzustellen, dass der Arbeitsbereich und die Ausrüstung sauber und frei von allen für die geplanten Arbeitsgänge nicht benötigten Ausgangsstoffen, Produkten, Produktrückständen, Unterlagen und sonstigen Materialien sind.</p> | | <p>methods and acceptance limits to be used after cleaning should reflect the nature of these risks and take account of the quality risk management principles detailed in EudraLex, Volume 4, Part I, Chapters 3 and 5.</p> <p>5.40 Before any processing operation is started, steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues or documents not required for the current operation.</p> <p>5.50 Before packaging operations are begun, steps should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents previously used, if these are not required for the current operation. The line-clearance should be performed according to an appropriate check-list.</p> | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|--|---|---------------------------|
| §6 Hygienemaßnahmen | | Art. 6 Personnel | 2.7 Production | Chapter 3 / 5 |
| <p>(1) Betriebsräume und ihre Ausrüstungen müssen regelmäßig gereinigt und, soweit erforderlich desinfiziert oder sterilisiert werden. Es soll nach einem schriftlichen Hygieneplan verfahren werden, in dem insbesondere</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. die Häufigkeit der Maßnahmen, 2. die durchzuführenden Reinigungs-, Desinfektions- oder Sterilisations-verfahren und die zu verwendenden Geräte und Hilfsmittel, 3. sofern zutreffend, die Art und Weise der Probenahme für die Überprüfung der Effektivität der Maßnahmen und 4. die mit der Aufsicht vertrauten Personen festgelegt sind. <p>Die Wirksamkeit von Reinigungs- und Sterilisationsverfahren ist zu validieren, soweit es das Herstellungsverfahren oder das Produkt erfordert.</p> | | <p>3.2 Premises should be carefully maintained, ensuring that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products. They should be cleaned and, where applicable, disinfected according to detailed written procedures.</p> <p>Annex 15: 10.5. For all cleaning processes an assessment should be performed to determine the variable factors which influence cleaning effectiveness and performance, e.g. operators, the level of detail in procedures such as rinsing times etc. If variable factors have been identified, the worst case situations should be used as the basis for cleaning validation studies. 10.8. The influence of the time between manufacture and cleaning and the time between cleaning and use should be taken into account to define dirty and clean hold times for the cleaning process. 10.9. Where campaign manufacture is carried out, the impact on the ease of cleaning at the end of the campaign should be considered and the maximum length of a campaign (in time and/or number of batches) should be the basis for cleaning validation exercises. 10.11. Cleaning validation protocols should specify or reference the locations to be sampled, the rationale for the selection of these locations and define the acceptance criteria.</p> <p>Annex 15: 10.1. Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of any cleaning procedure for all product contact equipment. Simulating agents may be used with appropriate scientific justification.</p> <p>293-296 For sterile products, the validation of sterilising processes should be of the same standards as for authorised medicinal products and take account of the principles for the manufacture of sterile medicinal products detailed EudraLex, Volume 4, Annex 1.</p> | | |
| <p>(2) Unbeschadet des Hygieneplans nach Absatz 1 müssen schriftliche Hygieneprogramme vorhanden sein, die den durchzuführenden Tätigkeiten angepasst sind. Sie sollen insbesondere Vorschriften zur Gesundheit, über hygienisches Verhalten und zur Schutzkleidung des Personals enthalten.</p> | | <p>5. The manufacturer shall establish hygiene programmes, including procedures relating to health, hygiene practice and clothing of personnel. The programmes shall be adapted to the manufacturing operations to be carried out. The manufacturer shall ensure that the programmes are observed.</p> | | |
| <p>(3) Soweit zur Herstellung und Prüfung von</p> | | <p>Keine äquivalente Forderung vorhanden</p> | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|--|---|---------------------------|
| §6 Hygienemaßnahmen | | Art. 6 Personnel | 2.7 Production | Chapter 3 / 5 |
| Produkten, auf die sich diese Verordnung bezieht, Tiere verwendet werden, müssen bei ihrer Haltung die hygienischen Erfordernisse beachtet werden. | | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|--|--|---|--|
| §7 Lagerung und Transport | | | 341-344 | 3. Premises and Equipment 5. Production |
| <p>(1) Ausgangsstoffe, Zwischen- und Endprodukte sowie Rückstellmuster sind so zu lagern, dass ihre Qualität nicht nachteilig beeinflusst wird und Verwechslungen vermieden werden. Kritische Parameter der Lagerung und des Transports müssen kontrolliert und aufgezeichnet werden, um die Übereinstimmung mit den Anforderungen zu bestätigen. Satz 1 gilt entsprechend für Behältnisse, äußere Umhüllungen, Kennzeichnungs-material und, soweit verwendet, auch für Packungsbeilagen. Besondere Vorsichtsmaßnahmen sind bei bedruckten Verpackungs- und Kenn-zeichnungsmaterialien einzuhalten.</p> | <p>Keine detaillierte Anforderungen (Lagerung nur allgemein aufgeführt)</p> <p>Keine detaillierte Anforderungen (Lagerung nur allgemein aufgeführt)</p> <p>3.3 Lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the medicinal products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment.</p> <p>3.5 Steps should be taken in order to prevent the entry of unauthorised people. Production, storage and quality control areas should not be used as a right of way by personnel who do not work in them.</p> <p>5.7 All materials and products should be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer and in an orderly fashion to permit batch segregation and stock rotation.</p> <p>5.46 Particular attention should be paid to printed materials. They should be stored in adequately secure conditions such as to exclude unauthorised access. Cut labels and other loose printed materials should be stored and transported in separate closed containers so as to avoid mix-ups. Packaging materials should be issued for use only by authorised personnel following an approved and documented procedure.</p> | | | |
| <p>(2) Die Vorratsbehältnisse und die innerbetrieblichen Transportbehältnisse müssen so beschaffen sein, dass die Qualität des Inhalts nicht beeinträchtigt wird. Sie müssen mit deutlichen Aufschriften versehen sein, die den Inhalt eindeutig bezeichnen. Soweit Bezeichnungen nach § 10 Abs. 6 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bestimmt und veröffentlicht sind, sind diese zu verwenden. Der Inhalt ist durch zusätzliche Angaben zu kennzeichnen, soweit dies zur Vermeidung von Verwechslungen erforderlich ist. Die Zugriffsberechtigung zu den Behältnissen nach Satz 1 ist durch entsprechende Maßnahmen auf dafür befugte Personen einzuschränken.</p> | <p>3.5 Steps should be taken in order to prevent the entry of unauthorised people. Production, storage and quality control areas should not be used as a right of way by personnel who do not work in them.</p> <p>5.10 At every stage of processing, products and materials should be protected from microbial and other contamination.</p> <p>5.12 At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment and where appropriate rooms used should be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength (where applicable) and batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage of production.</p> <p>5.16 Access to production premises should be restricted to authorised personnel.</p> | | | |
| <p>(3) Absatz 2 findet entsprechende Anwendung auf Behältnisse für die Auslieferung der Zwischen-</p> | <p>341-344 The packaging must ensure that the investigational medicinal product remains in good condition during transport and storage at inter-mediate destinations. Any opening or tampering of the outer packaging during transport should be</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|---|---|--|
| §7 Lagerung und Transport | | | 341-344 | 3. Premises and Equipment 5. Production |
| oder Endprodukte. Sofern Produkte für die Weiterverarbeitung durch andere Betriebe außerhalb der Kontrolle des Herstellers versandt werden, sollen ihre Behältnisse so verschlossen sein, dass ein zwischenzeitig erfolgtes Öffnen festgestellt werden kann | | readily discernible | | |
| (4) Die für die Lagerung verantwortliche Person hat sich in regelmäßigen Abständen davon zu überzeugen, dass die Produkte und Materialien ordnungsgemäß gelagert werden. | | Keine Anforderungen | | |
| (5) Die Verfahren für die Lagerung und den Transport sind schriftlich festzulegen. Soweit sie einen Einfluss auf die Qualität der Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte für die Arzneimittelherstellung oder für die Arzneimittel haben können, ist die Geeignetheit der Verfahren nachzuweisen. | | Keine Anforderungen | | |
| (6) Während des Transports bis zur Übergabe in den Verantwortungsbereich des Empfängers ist dafür Sorge zu tragen, dass kein Unbefugter Zugriff hat und die Qualität der Produkte nicht beeinträchtigt wird. | | 341-344 The packaging must ensure that the investigational medicinal product remains in good condition during transport and storage at inter-mediate destinations. Any opening or tampering of the outer packaging during transport should be readily discernible | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|------------------|--|---|---------------------------|
| §8 Tierhaltung | | | | |
| (1) Der Gesundheitszustand von Tieren, die für die Herstellung oder Prüfung von Arzneimitteln oder Wirkstoffen gehalten werden, ist von einem Tierarzt fortlaufend zu kontrollieren. | | | | |
| (2) Soweit vor der Verwendung der Tiere eine Quarantäne erforderlich ist, sind sie in einem Quarantänestall unterzubringen und von einem Tierarzt zu überwachen. Die Quarantänezeit beträgt für Kleintiere mindestens zwei Wochen, für Rinder, Schweine, Schafe und Ziegen mindestens drei Wochen, für Einhufer sowie für andere Großtiere mindestens vier und für Affen mindestens sechs Wochen. Der Quarantänestall muss von den übrigen Ställen getrennt sein. Die mit der Pflege und Wartung der im Quarantänestall untergebrachten Tiere beauftragten Personen dürfen nicht ohne ausreichende Maßnahmen, insbesondere zur Verhinderung einer Übertragung möglicher Infektionen, in anderen Bereichen beschäftigt werden. | | | | |
| (3) Bei der Herstellung und Prüfung von Produkten, auf die diese Verordnung Anwendung findet, dürfen nur Tiere verwendet werden, die nach dem Ergebnis der tierärztlichen Untersuchung keine Anzeichen von übertragbaren Krankheiten aufweisen und nicht an Krankheiten leiden, die die Herstellung oder Prüfung nachteilig beeinflussen können. | | | | |
| (4) Betriebe und Einrichtungen, die Tiere gemäß Absatz 1 halten, haben über die Tiere nach Tierarten getrennte Aufzeichnungen zu führen, die mindestens Angaben enthalten über 1. Herkunft und Datum des Erwerbs, | | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|--|---|---------------------------|
| §8 Tierhaltung | | | | |
| 2. Rasse oder Stamm, 3. Anzahl, 4. Kennzeichnung, 5. Beginn und Ende der Quarantänezeit, 6. Ergebnis der tierärztlichen Untersuchungen, 7. Art, Datum und Dauer der Verwendung und 8. Verbleib der Tiere nach der Verwendung. | | | | |
| (5) Räume, in denen Tiere gehalten werden, müssen von anderen Bereichen abgetrennt sein und über einen eigenen Eingang sowie über eigene Belüftungsanlagen verfügen | | | | |
| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
| §9 Tätigkeiten im Auftrag | n/a | Article 13 Outsourced operations | 2.8. Quality control 2.10. Outsourcing | 7 Outsourced Activities |
| (1) Für jede Tätigkeit im Auftrag, insbesondere die Herstellung, Prüfung und das Inverkehrbringen oder jeden damit verbundenen Vorgang, der im Auftrag ausgeführt wird, muss ein schriftlicher Vertrag zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer bestehen. In dem Vertrag müssen die Verantwortlichkeiten jeder Seite klar festgelegt und insbesondere die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis in den Fällen des § 3 Abs. 2 oder der Guten fachlichen Praxis in den Fällen des § 3 Abs. 3 geregelt sein. | | 1. Where a manufacturing operation or operation linked thereto is outsourced, the outsourcing shall be the subject of a written contract. 2. The contract shall clearly lay down the responsibilities of each party. It shall lay down an obligation for the party to whom the operations are outsourced to follow good manufacturing practice and set out the manner in which the qualified person responsible for certifying each batch is to discharge his responsibilities. 415-419 In exceptional circumstances, the reference samples of the finished product may be stored by the manufacturer in another third country, in which case this should be justified and documented in a technical agreement between the sponsor, the importer in the EU and that manufacturer in the third country. 2.10. Outsourcing 487-490 Activities which are outsourced by the manufacturer should be defined, agreed and controlled by written contracts in accordance with the principles detailed in EudraLex Volume 4, Part I, Chapter 7. There must be a written Contract between the Contract Giver and the Contract Acceptor which clearly establishes the duties of each party. 7.1 There should be a written Contract covering the outsourced activities, the products or operations to which they are related, and any technical arrangements made in connection with it. | | |
| (2) Der Auftraggeber hat sich zu vergewissern, dass | | 7.5 Prior to outsourcing activities, the Contract Giver is responsible for assessing the legality, suitability and the competence of the Contract Acceptor to carry out successfully the outsourced | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|------------------|---|---|---------------------------|
| S9 Tätigkeiten im Auftrag | n/a | Article 13 Outsourced operations | 2.8. Quality control 2.10. Outsourcing | 7 Outsourced Activities |
| der Auftragnehmer die Tätigkeit entsprechend der vorgegebenen Anweisungen durchführt und über eine Erlaubnis verfügt, soweit diese nach den §§ 13 und 72 des Arzneimittelgesetzes erforderlich ist. | | activities. The Contract Giver is also responsible for ensuring by means of the Contract that the principles and guidelines of GMP as interpreted in this Guide are followed. | | |
| (3) Der Auftragnehmer darf keine ihm vom Auftraggeber vertraglich übertragene Arbeit ohne dessen schriftliche Genehmigung an Dritte weiter vergeben. Er muss im Falle einer Auftragsherstellung oder Auftragsprüfung die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis oder der Guten fachlichen Praxis und insbesondere die vorgegebenen Herstellungs- und Prüfanweisungen einhalten. | | <p>3. The party to whom the operations are outsourced shall not subcontract any of the operations entrusted to him under the contract without written consent from the manufacturer.</p> <p>4. The party to whom the operations are outsourced shall comply with [the principles and guidelines of good manufacturing practice applicable to the operations concerned and shall submit to inspections carried out by the competent authority pursuant to Article 63(4) of Regulation (EU) No 536/2014.</p> <p>7.11 The Contract Acceptor should not subcontract to a third party any of the work entrusted to him under the Contract without the Contract Giver's prior evaluation and approval of the arrangements. Arrangements made between the Contract Acceptor and any third party should ensure that information and knowledge, including those from assessments of the suitability of the third party, are made available in the same way as between the original Contract Giver and Contract Acceptor.</p> | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|---|--|---|---------------------------|
| § 10 Allgemeine Dokumentation | Art.51 | Art. 8 Documentation Art 14 Complaints, product recall and emergency unblinding | Art 2.12 Recalls and Returns | Chapter 4 Documentation |
| <p>(1) Betriebe und Einrichtungen müssen ein Dokumentationssystem entsprechend der jeweils durchgeführten Tätigkeiten unterhalten.</p> <p>Die Gesamtheit der Unterlagen muss die Rückverfolgung des Werdegangs und des Inverkehrbringens jeder Charge sowie der im Verlauf der Entwicklung eines Prüfpräparats vorgenommenen Änderungen ermöglichen.</p> <p>Die Unterlagen müssen klar und deutlich, fehlerfrei und auf dem neuesten Stand sein. Der ursprüngliche Inhalt einer Eintragung darf nicht unleserlich gemacht werden. Es dürfen keine Veränderungen vorgenommen werden, die nicht erkennen lassen, ob sie bei der ursprünglichen Eintragung oder erst später gemacht worden sind.</p> <p>Die Unterlagen dürfen nur dafür autorisierten Personen zugänglich sein.</p> | <p>Article 8:</p> <p>1. The manufacturer shall establish and maintain a documentation system recording the following, where appropriate having regard to the activities undertaken:...</p> <p>Article 51 Traceability, storage, return and destruction of investigational medicinal products</p> <p>1. Investigational medicinal products shall be traceable. They shall be stored, returned and/or destroyed as appropriate and proportionate to ensure the safety of the subject and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, in particular, taking into account whether the investigational medicinal product is an authorised investigational medicinal product, and whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial. The first subparagraph shall also apply to unauthorised auxiliary medicinal products. 2. The relevant information regarding the traceability, storage, return and destruction of medicinal products referred to in paragraph 1 shall be contained in the application dossier.</p> <p>2. The documentation system shall ensure the data quality and integrity shall be clear, free from error and kept up to date.</p> <p>3. The manufacturer shall retain the product specification file and batch documentation for at least five years after the completion or discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used.</p> <p>Chapter 4: Good documentation constitutes an essential part of the quality assurance system and is key to operating in compliance with GMP requirements.</p> <p>.. The main objective of the system of documentation utilized must be to establish, control, monitor and record all activities which directly or indirectly impact on all aspects of the quality of medicinal products...</p> <p>4.7 Handwritten entries should be made in clear, legible, indelible way.</p> <p>4.8 Records should be made or completed at the time each action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of medicinal products are traceable.</p> | | | |
| <p>(2) Werden die Aufzeichnungen mit elektronischen, fotografischen oder anderen Datenverarbeitungssystemen gemacht, ist das System ausreichend zu validieren. Es muss mindestens sichergestellt sein, dass die Daten während der Dauer der Aufbewahrungsfrist verfügbar sind und innerhalb einer angemessenen Frist lesbar gemacht werden können.</p> <p>Die gespeicherten Daten müssen gegen Verlust</p> | <p>4. When documentation is stored using electronic, photographic or other data processing systems, the manufacturer shall first validate the systems to ensure that the data will be appropriately stored during the period of storage laid down in paragraph 3. Data stored by those systems shall be made readily available in readable form</p> <p>5. The electronically stored data shall be protected against unlawful access, loss or damage of data by techniques, such as duplication, back-up and transfer onto another storage system.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|---|--|---|---------------------------|
| § 10 Allgemeine Dokumentation | Art.51 | Art. 8 Documentation Art 14 Complaints, product recall and emergency unblinding | Art 2.12 Recalls and Returns | Chapter 4 Documentation |
| <p>und Beschädigung geschützt werden.</p> <p>Wird ein System zur automatischen Datenverarbeitung oder -übertragung eingesetzt, so genügt statt der eigenhändigen Unterschrift der jeweils verantwortlichen Personen deren Namenswiedergabe, wenn in geeigneter Weise sichergestellt ist, dass nur befugte Personen die Bestätigung über die ordnungsgemäße Ausführung der jeweiligen Tätigkeiten vornehmen können.</p> | | | | |
| (3) Die Aufzeichnungen über das Inverkehrbringen sind so zu ordnen, dass sie den unverzüglichen Rückruf des jeweiligen Produkts ermöglichen. | <p>Article 14 <i>Complaints, product recall and emergency unblinding</i></p> <p>1. The manufacturer shall, in cooperation with the sponsor, implement a system for recording and reviewing complaints together with an effective system for recalling investigational medicinal products which have already entered the distribution network promptly and at any time</p> <p>2.12.1. Recalls 505 Procedures for retrieving investigational medicinal products and documenting 506 this retrieval should be agreed by the sponsor in collaboration with the 507 manufacturer, where different. The investigator and the sponsor's 508 representative need to understand their obligations under the retrieval 509 procedure. The procedures for retrieval of investigational medicinal products 510 should be in accordance with the principles detailed in EudraLex, Volume 4, 511 Part I, Chapter 8.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|--|--|---|---|
| § 11 Selbstinspektionen und Lieferantenqualifizierung | Article 63 | Art. 15 Selfinspection by manufacturer | 2.3 Pharmaceutical Quality system | Chapter 1 Pharmaceutical Quality System, Chapter 5 Production |
| (1) Um die Beachtung der Vorschriften dieser Verordnung sicherzustellen, müssen regelmäßig Selbstinspektionen nach einem im Voraus festgelegten Programm durchgeführt werden. Über die Selbstinspektionen und die anschließend ergriffenen Korrekturmaßnahmen müssen Aufzeichnungen geführt und aufbewahrt werden. | <p>Article 15 Self-inspection by the manufacturer The manufacturer shall conduct regular inspections as part of the pharmaceutical quality system in order to monitor the implementation and respect of good manufacturing practice. He shall take any necessary corrective action and to put in place any necessary preventive measures. The manufacturer shall maintain records of all such inspections and any corrective action or preventive measures subsequently taken</p> <p>Chapter 1 (xvii) There is a process for self-inspection and/or quality audit, which regularly appraises the effectiveness and applicability of the Pharmaceutical Quality System.</p> | | | |
| (2) Die Qualifizierung von Lieferanten für Ausgangsstoffe und primäre und sekundäre Verpackungsmaterialien, die zur Arzneimittelherstellung eingesetzt werden, ist im Rahmen des QM-Systems des verarbeitenden Betriebs nach schriftlich oder elektronisch festgelegtem Verfahren durchzuführen. | <p>Article 63 1. Investigational medicinal products shall be manufactured by applying manufacturing practice which ensures the quality of such medicinal products in order to safeguard the safety of the subject and the reliability and robustness of clinical data generated in the clinical trial ('good manufacturing practice').</p> <p>2.3 L 132-139 :The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting 132 materials, together with their purchase and acceptance, should be documented as 133 part of the pharmaceutical quality system to ensure the integrity of the supply chain 134 and protect against counterfeit products. The level of supervision should be 135 proportionate to the risks posed by the individual materials, taking into account their 136 source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which 137 the material is put in the investigational medicinal product. The supporting evidence 138 for each supplier approval and material approval should be maintained. 139</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|---|--|---|---|
| § 11 Selbstinspektionen und Lieferantenqualifizierung | Article 63 | Art. 15 Selfinspection by manufacturer | 2.3 Pharmaceutical Quality system | Chapter 1 Pharmaceutical Quality System, Chapter 5 Production |
| <p>(3) Das Verfahren nach Absatz 2 muss, soweit es sich um Wirkstoffe zur Arzneimittelherstellung handelt, zur Feststellung der ordnungsgemäßen Herstellung</p> <p>1. die Durchführung von Überprüfungen des Herstellers vor Ort (Audits) durch hierzu ausreichend geschultes Personal des Arzneimittelherstellers vorsehen; anstelle eigener Audits kann der Arzneimittelhersteller auf geeignete Kenntnisse Dritter zurückgreifen, sofern die Anforderungen für die Durchführung der Audits denen des eigenen QM-Systems entsprechen, und</p> <p>2. die Überprüfungen beinhalten, dass der Hersteller des Wirkstoffs zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung bei Menschen, sofern dieser seinen Sitz in einem Land, das Mitgliedstaat der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum ist, bei der zuständigen Behörde registriert ist.</p> <p>Satz 1 Nummer 1 und 2 gilt auch für Importeure und Vertreiber, soweit es sich um Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Anwendung am Menschen bestimmt sind, handelt.</p> | <p>5.29 Active substances</p> <p>Supply chain traceability should be established and the associated risks, from active substance starting materials to the finished medicinal product, should be formally assessed and periodically verified. Appropriate measures should be put in place to reduce risks to the quality of the active substance.</p> <p>The supply chain and traceability records for each active substance (including active substance starting materials) should be available and be retained by the EEA based manufacturer or importer of the medicinal product.</p> <p>Audits should be carried out at the manufacturers and distributors of active substances to confirm that they comply with the relevant good manufacturing practice and good distribution practice requirements. The holder of the manufacturing authorisation shall verify such compliance either by himself or through an entity acting on his behalf under a contract. Audits should be of an appropriate duration and scope to ensure that a full and clear assessment of GMP is made; consideration should be given to potential cross- contamination from other materials on site. The report should fully reflect what was done and seen on the audit with any deficiencies clearly identified. Any required corrective and preventive actions should be implemented.</p> <p>Further audits should be undertaken at intervals defined by the quality risk management process to ensure the maintenance of standards and continued use of the approved supply chain.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|---|---|--|
| § 11 Selbstinspektionen und Lieferantenqualifizierung | Article 63 | Art. 15 Selfinspection by manufacturer | 2.3 Pharmaceutical Quality system | Chapter 1 Pharmaceutical Quality System, Chapter 5 Production |
| (4) Zur Sicherstellung der Geeignetheit der Hilfsstoffe für die Herstellung von Arzneimitteln, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, muss das Verfahren nach Absatz 2 eine formalisierte Risikobewertung durch den Arzneimittelhersteller vorsehen. Die Risikobewertung muss insbesondere die Nachprüfung der Einhaltung der Regelungen einer angemessenen guten Herstellungspraxis bei der Herstellung der Hilfsstoffe, deren Herkunft und die beabsichtigte Verwendung sowie etwaige Kenntnisse über Vorkommnisse der Vergangenheit beinhalten. | | 5.27 The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, together with their purchase and acceptance, should be documented as part of the pharmaceutical quality system. The level of supervision should be proportionate to the risks posed by the individual materials, taking account of their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the medicinal product. The supporting evidence for each supplier / material approval should be maintained. Staff involved in these activities should have a current knowledge of the suppliers, the supply chain and the associated risks involved. Where possible, starting materials should be purchased directly from the manufacturer of the starting material. | | |
| (5) Die Spezifikationen der Arzneimittel und Wirkstoffe sollen die betriebsintern akzeptierten Hersteller und Lieferanten wiedergeben. | | 5.28 The quality requirements established by the manufacturer for the starting materials should be discussed and agreed with the suppliers. Appropriate aspects of the production, testing and control, including handling, labelling, packaging and distribution requirements, complaints, recalls and rejection procedures should be documented in a formal quality agreement or specification. | | |
| (6) Die Absätze 2, 3 Nummer 1 und Absatz 5 gelten für andere kritische Ausgangsmaterialien für die Wirkstoffherstellung entsprechend. | | 5.29 Excipients: Excipients and excipient suppliers should be controlled appropriately based on the results of a formalised quality risk assessment in accordance with the European Commission 'Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use'. | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|--|--|---|---------------------------|
| <p>§ 12 Personal in leitender und in verantwortlicher Stellung</p> | Art62 | <p>Art. 6 Personnel Art 10 Quality Control</p> | | Chapter 2 Personnel |
| <p>(1) Der Verantwortungsbereich der sachkundigen Person ist nach Maßgabe von § 19 des Arzneimittelgesetzes schriftlich oder elektronisch festzulegen.</p> <p>(2) Die Aufgaben der Leitung der Herstellung und der Leitung der Qualitätskontrolle sind ebenfalls schriftlich oder elektronisch festzulegen.</p> <p>Zu den Aufgaben der Leitung der Herstellung gehören insbesondere</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sicherstellung, dass die Produkte vorschriftsmäßig hergestellt und gelagert werden, 2. Genehmigung der Herstellungsanweisung nach § 13 Abs. 1 und Sicherstellung, dass diese eingehalten wird, 3. Kontrolle der Wartung, der Räumlichkeiten und der Ausrüstung für die Herstellung, 4. Sicherstellung, dass die notwendigen Validierungen der Herstellungsverfahren durchgeführt werden, und 5. Sicherstellung der erforderlichen anfänglichen und fortlaufenden Schulung des Personals, das im Bereich der Herstellung tätig ist. | <p>Responsibilities of the qualified person 1. The qualified person shall ensure that each batch of investigational medicinal products manufactured in or imported into the Union complies with the requirements set out in Article 63 and shall certify that those requirements are fulfilled.</p> <p>Artikel 6 Satz2: The duties of managerial and supervisory staff, including the qualified persons, responsible for implementing and operating good manufacturing practice shall be set out in their job descriptions</p> <p>2.3 People in responsible positions should have specific duties recorded in written job descriptions and adequate authority to carry out their responsibilities.</p> <p>2.7 The head of the Production Department generally has the following responsibilities:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. To ensure that products are produced and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality; ii. To approve the instructions relating to production operations and to ensure their strict implementation; iii. To ensure that the production records are evaluated and signed by an authorised person; iv. To ensure the qualification and maintenance of his department, premises and equipment; v. To ensure that the appropriate validations are done; vi. To ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need. | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|---|--|---|---------------------------|
| § 12 Personal in leitender und in verantwortlicher Stellung | Art62 | Art. 6 Personnel Art 10 Quality Control | | Chapter 2 Personnel |
| <p>Zu den Aufgaben der Leitung der Qualitätskontrolle gehören insbesondere</p> <p>1. Billigung oder Zurückweisung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial und Zwischenprodukten,</p> <p>2. Genehmigung von Spezifikationen, Anweisungen zur Probenahme und von Prüfanweisungen nach § 14 Abs. 1 sowie Sicherstellung, dass diese eingehalten werden,</p> <p>3. Sicherstellung, dass alle erforderlichen Prüfungen durchgeführt wurden,</p> <p>4. Zustimmung zur Beauftragung sowie Überwachung der Analysenlabors, die im Auftrag tätig werden,</p> <p>5. Kontrolle der Wartung, der Räumlichkeiten und der Ausrüstung für die Durchführung der Prüfungen,</p> <p>6. Sicherstellung, dass die notwendigen Validierungen der Prüfverfahren durchgeführt werden, und</p> <p>7. Sicherstellung der erforderlichen anfänglichen und fortlaufenden Schulung des Personals, das im Bereich der Prüfung tätig ist.</p> | <p>2.8 The head of Quality Control generally has the following responsibilities:</p> <p>i. To approve or reject, as he sees fit, starting materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished products;</p> <p>ii. To ensure that all necessary testing is carried out and the associated records evaluated;</p> <p>iii. To approve specifications, sampling instructions, test methods and other Quality Control procedures;</p> <p>iv. To approve and monitor any contract analysts;</p> <p>v. To ensure the qualification and maintenance of his department, premises and equipment;</p> <p>vi. To ensure that the appropriate validations are done;</p> <p>vii. To ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need.</p> | | | |
| Die Leitung der Herstellung und die Leitung der Qualitätskontrolle muss voneinander unabhängig sein. | <p>Art 10 Quality Control</p> <p>1. The manufacturer shall establish and maintain a quality control system under the authority of a person who has the requisite qualifications and is independent of production.</p> | | | |
| (2) Soweit Fertigarzneimittel in den Verkehr gebracht werden, sind zusätzlich die Verantwortungsbereiche von Stufenplanbeauftragten nach Maßgabe des § 63a des Arzneimittelgesetzes und von Informationsbeauftragten nach Maßgabe des § 74a des Arzneimittelgesetzes festzulegen. | | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|--|---|---------------------------|
| § 12 Personal in leitender und in verantwortlicher Stellung | Art62 | Art. 6 Personnel Art 10 Quality Control | | Chapter 2 Personnel |
| (3) Wer Arzneimittel oder Produkte menschlicher Herkunft herstellt oder einführt, ohne einer Erlaubnis nach § 13, § 72 oder § 72c Absatz 4 des Arzneimittelgesetzes zu bedürfen, hat Personen festzulegen, die für die Herstellung einschließlich der Freigabe, für die Lagerung und für die Qualitätskontrolle verantwortlich sind. | | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|---|--|--|---------------------------|
| §13 Herstellung | Art. 62 Responsibilities of the qualified person Art. 63 Manufacturing and Import | Art. 4 Compliance with Clinical Trial Authorisation Art. 8 Documentation Art. 9 Production | 2.3. Pharmaceutical Quality System 2.5. Premises and Equipment 2.6. Documentation 2.7. Production | 5. Production |
| (1) Die Herstellungsvorgänge sind mit Ausnahme der Freigabe unter Verantwortung der Leitung der Herstellung nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen (Herstellungsanweisung) durchzuführen. Sie müssen in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis sowie den anerkannten pharmazeutischen Regeln erfolgen. | <p>Art. 63 Manufacturing and import</p> <p>1. Investigational medicinal products shall be manufactured by applying manufacturing practice which ensures the quality of such medicinal products in order to safeguard the safety of the subject and the reliability and the robustness of clinical data generated in the clinical trial (good manufacturing practice).</p> <p>2.6.4. Manufacturing formulae and processing instructions</p> <p>For every manufacturing operation or supply there should be clear and adequate written instructions and written records which are prepared using the specific clinical study information detailed in the product specification file. Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture once the marketing authorisation is granted.</p> <p>The information in the product specification file should be used to produce the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, storage, distribution conditions and storage conditions.</p> <p>2.7 The head of the Production Department generally has the following responsibilities:</p> <p>ii. To approve the instructions relating to production operations and to ensure their strict implementation;...</p> | | | |
| (2) Bei Arzneimitteln, die zugelassen oder registriert sind, muss die Herstellungsanweisung den Zulassungs- oder Registrierungsunterlagen, bei Prüfpräparaten den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen, entsprechen. Bei Blutstammzellzubereitungen, die nach § 21a des Arzneimittelgesetzes genehmigt worden sind, muss die Herstellungsanweisung den Genehmigungsunterlagen entsprechen. | <p>Art. 4 Compliance with the clinical trial authorisation</p> <p>The manufacturer shall ensure that all manufacturing operations for investigational medicinal products for human use are carried out in accordance with the information provided by the sponsor pursuant to Article 25 of Regulation (EU) No 536/2014 and as authorised in accordance with the procedure laid down in Chapter II, or if documentation and information was subsequently amended, in Chapter III of this Regulation.</p> | | | |
| (3) Zur Herstellung von Arzneimitteln sind nur Wirkstoffe und bestimmte Hilfsstoffe im Sinne von § 1 Abs. 1 Nr. 5 als Ausgangsstoffe zu verwenden, die gemäß der Guten Herstellungspraxis hergestellt wurden. Satz 1 | <p>2.3. Pharmaceutical Quality System</p> <p>...</p> <p>The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, together with their purchase and acceptance, should be documented as part of the pharmaceutical quality system to ensure the integrity of the supply</p> | | | |

| | |
|--|--|
| <p>gilt für die Herstellung von Prüfpräparaten entsprechend, wobei die Anforderungen an den Wirkstoff dem jeweiligen Entwicklungsstadium des Prüfpräparates anzupassen sind. Es dürfen nur Ausgangsstoffe und Arzneimittel verwendet werden, deren Qualität festgestellt und entsprechend kenntlich gemacht worden ist.</p> | <p>chain and protect against counterfeit products. The level of supervision should be proportionate to the risks posed by the individual materials, taking into account their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the investigational medicinal product. The supporting evidence for each supplier approval and material approval should be maintained.;</p> <p>5.29 Active substances ... Audits should be carried out at the manufacturers and distributors of active substances to confirm that they comply with the relevant good manufacturing practice and good distribution practice requirements. The holder of the manufacturing authorisation shall verify such compliance either by himself or through an entity acting on his behalf under a contract. ...</p> <p>5.32 Starting materials in the storage area should be appropriately labelled Labels should bear at least the following information: i. The designated name of the product and the internal code reference where applicable; ii. A batch number given at receipt; iii. Where appropriate, the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected); iv. Where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary. When fully computerised storage systems are used, all the above information need not necessarily be in a legible form on the label.</p> <p>5.33 There should be appropriate procedures or measures to assure the identity of the contents of each container of starting material. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified (see Chapter 6).</p> <p>5.34 Only starting materials which have been released by the Quality Control department and which are within their retest period should be used.</p> <p>5.35 Manufacturers of finished products are responsible for any testing of starting materials² as described in the marketing authorisation dossier. They can utilise partial or full test results from the approved starting material manufacturer but must, as a minimum, perform identification testing³ of each batch according to Annex 8.</p> |
| <p>(4) Durch räumliche oder zeitliche Trennung der einzelnen Herstellungsvorgänge oder durch andere geeignete technische oder organisatorische Maßnahmen ist Vorsorge zu treffen, dass Kreuzkontaminationen und Verwechslungen vermieden werden. Bei der Herstellung von Prüfpräparaten sind darüber hinaus besondere Vorsichtsmaßnahmen während und nach der Verblindung im Sinne von § 3 Abs. 10 der GCP-Verordnung einzuhalten.</p> | <p>Art. 9.2 Production</p> <p>The manufacturer shall take appropriate technical or organisational measures to avoid cross contamination and mixing of substances. Particular attention shall be paid to the handling of investigative <i>[Kommentar: investigational ?]</i> medicinal product during an after any blinding operation</p> <p>2.5. Premises and equipment</p> <p>The toxicity, potency or sensitising potential may not be fully understood for investigational medicinal products and this reinforces the need to minimise all risks of cross-contamination. The design of equipment and premises, inspection/test methods and acceptance limits to be used after cleaning should reflect the nature of these risks and take account of the quality risk management principles detailed in EudraLex, Volume 4, Part I, Chapters 3 and 5. Consideration should be given to campaign working, where appropriate. Account should be taken of the solubility of the product in decisions about the choice of cleaning solvent.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>2.7.3. Blinding operations</p> <p>Where products are blinded, systems should be in place to ensure that the blind is achieved and maintained while allowing for identification of "blinded" products, when necessary, including batch numbers of the products before the blinding operation. Rapid identification of product should also be possible in an emergency.</p> <p>2.7.4. Packaging</p> <p>During packaging of investigational medicinal products, it may be necessary to handle different products on the same packaging line at the same time. The risk of product mix-up must be minimised by using appropriate procedures and/or specialised equipment as appropriate and relevant staff training. Documentation must be sufficient to demonstrate that appropriate segregation has been maintained during any packaging operations. Packaging and labelling of investigational medicinal products are likely to be more complex and more liable to errors which are also harder to detect than for authorised medicinal products, particularly when "blinded" products with similar appearance are used. Precautions against mislabelling such as reconciliation, line clearance, in-process control checks by appropriately trained staff should accordingly be intensified.</p> <p>5.9 Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room unless there is no risk of mix-up or cross-contamination.</p> |
| <p>(5) Die zur Herstellung angewandten Verfahren sind nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren. Kritische Phasen eines Herstellungsverfahrens müssen regelmäßig revalidiert werden. Abweichend von Satz 1 ist bei Prüfpräparaten der Herstellungsprozess als Ganzes zu validieren, soweit dies angezeigt ist, wobei der Produktentwicklungsphase Rechnung zu tragen ist; kritische Prozessschritte sind stets zu validieren. Alle Schritte für die Auslegung und die Entwicklung des Herstellungsprozesses für das Prüfpräparat sind vollständig zu dokumentieren.</p> | <p>Art. 9.3 Production</p> <p>The manufacturing process shall be validated to the full extent <i>[Kommentar: identisch mit "in its entirety" aus Commission Guideline ?]</i>, taking into account the stage of product development.</p> <p>The manufacturer shall identify the process steps that ensure the safety of the subject and the reliability and robustness of the clinical trial data generated in the clinical trial. Those critical process steps shall be validated and regularly re-validated.</p> <p>All steps in the design and development of the manufacturing process shall be fully documented.</p> <p>2.7. Production</p> <p>2.7.2. Manufacturing operations</p> <p>During development critical parameters should be identified and in-process controls primarily used to control the process. Provisional production parameters and in-process controls may be deduced from prior experience, including that gained from earlier development work. Careful consideration by key personnel is called for in order to formulate the necessary instructions and to adapt them continually to the experience gained in production. Parameters identified and controlled should be justifiable based on knowledge available at the time.</p> <p>The manufacturing process is not expected to be validated to the extent necessary for routine production but shall be</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>validated in its entirety in so far as appropriate, taking into account the stage of product development.</p> <p>To avoid cross-contamination, written cleaning procedures and analytical methods to verify the cleaning process shall be available.</p> <p>For sterile products, the validation of sterilising processes should be of the same standards as for authorised medicinal products and take account of the principles for the manufacture of sterile medicinal products detailed EudraLex, Volume 4, Annex 1. Likewise, when required, virus inactivation/removal and removal of other impurities of biological origin should be demonstrated, to assure the safety of biotechnologically derived products by following the scientific principles and techniques defined in the available guidance in this area.</p> <p>Validation of aseptic processes presents special problems where the batch size is small; in these cases, the number of units filled may be the maximum number filled in production. If practicable, and otherwise consistent with simulating the process, a larger number of units should be filled with media to provide greater confidence in the results obtained. Filling and sealing is often a manual or semi-automated operation presenting great challenges to sterility so enhanced attention should be given to operator training and validating the aseptic technique of individual operators.</p> <p>If a product is modified, data should be available, e.g. stability, comparative dissolution or bioavailability, to demonstrate that these changes do not significantly alter the original quality characteristics of the product.</p> <p>Validation</p> <p>5.23 Validation studies should reinforce Good Manufacturing Practice and be conducted in accordance with defined procedures. Results and conclusions should be recorded.</p> <p>5.24 When any new manufacturing formula or method of preparation is adopted, steps should be taken to demonstrate its suitability for routine processing. The defined process, using the materials and equipment specified, should be shown to yield a product consistently of the required quality.</p> <p>5.25 Significant amendments to the manufacturing process, including any change in equipment or materials, which may affect product quality and/or the reproducibility of the process, should be validated.</p> <p>5.26 Processes and procedures should undergo periodic critical re-validation to ensure that they remain capable of achieving the intended results.</p> |
| <p>(6) Es müssen angemessene und ausreichende Mittel für die Durchführung der Inprozesskontrollen zur Verfügung stehen.</p> | <p>Art. 9.1 Production</p> <p>The manufacturer shall carry out production operation in accordance with pre-established instructions and procedures.</p> <p>The manufacturer shall ensure that adequate and sufficient resources are made available for the in-process controls and that all process deviations and product defects are documented and thoroughly investigated.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>2.7.2. Manufacturing operations</p> <p>During development critical parameters should be identified and in-process controls primarily used to control the process. Provisional production parameters and in-process controls may be deduced from prior experience, including that gained from earlier development work. Careful consideration by key personnel is called for in order to formulate the necessary instructions and to adapt them continually to the experience gained in production. Parameters identified and controlled should be justifiable based on knowledge available at the time.</p> <p>5.43 Any necessary in-process controls and environmental controls should be carried out and recorded.</p> |
| <p>(7) Die Herstellung jeder Charge ist gemäß der Herstellungsanweisung nach Absatz 1 durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Herstellungsprotokoll). Alle Abweichungen im Prozess und von der Festlegung der Spezifikation sind zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen. Soweit das Produkt nicht in Chargen hergestellt wird, gilt Satz 1 entsprechend.</p> | <p>Art. 8 Documentation</p> <p>1. The manufacturer shall establish and maintain a documentation system recording the following, where appropriate having regard to the activities undertaken:</p> <p>...</p> <p>(c) processing and packaging instructions;</p> <p>(d) procedures and protocols, including procedures for general manufacturing operations and conditions;</p> <p>(e) records, in particular covering the various manufacturing operations performed and batch records;</p> <p>...;</p> <p>2.6.1. Specification and instructions</p> <p>Specifications for starting materials, immediate packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products, manufacturing formulae and processing and packing instructions should be as comprehensive as possible given the current state of knowledge. They should be periodically re-assessed during development and updated as necessary. Each new version should take into account the latest data, current technology used, regulatory and pharmacopoeial developments and should allow traceability to the previous document. Any changes should be carried out according to a written procedure which should address any implications for product quality such as stability and bioequivalence. The approval process for instructions and changes thereof shall include management personnel at the manufacturing site.</p> <p>Rationales for changes should be recorded and the consequences of a change on product quality and on any on-going clinical trials should be investigated and fully documented.</p> <p>2.6.4. Manufacturing formulae and processing instructions</p> <p>For every manufacturing operation or supply there should be clear and adequate written instructions and written records which are prepared using the specific clinical study information detailed in the product specification file.</p> <p>Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture once the marketing authorisation is granted.</p> <p>Manufacturing Formula and Processing Instructions</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>Approved, written Manufacturing Formula and Processing Instructions should exist for each product and batch size to be manufactured.</p> <p>4.17 The Manufacturing Formula should include:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) The name of the product, with a product reference code relating to its specification; b) A description of the pharmaceutical form, strength of the product and batch size; c) A list of all starting materials to be used, with the amount of each, described; mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing; d) A statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable <p>4.18 The Processing Instructions should include:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) A statement of the processing location and the principal equipment to be used; b) The methods, or reference to the methods, to be used for preparing the critical equipment (e.g. cleaning, assembling, calibrating, sterilising); c) Checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned process, and that equipment is clean and suitable for use; d) Detailed stepwise processing instructions [e.g. checks on materials, pre-treatments, sequence for adding materials, critical process parameters (time, temp etc)]; e) The instructions for any in-process controls with their limits; f) Where necessary, the requirements for bulk storage of the products; including the container, labeling and special storage conditions where applicable; g) Any special precautions to be observed. |
| <p>(8) Im Herstellungsprotokoll ist von der Leitung der Herstellung mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Charge entsprechend der Herstellungsanweisung hergestellt wurde.</p> | <p>Batch Processing Record</p> <p>4.20 A Batch Processing Record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Manufacturing Formula and Processing Instructions, and should contain the following information:</p> <p>...</p> <ul style="list-style-type: none"> i) Approval by the person responsible for the processing operations. |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|--|--|---|---|
| § 14 Prüfung | | Art. 10 Quality Control | 2.8 Quality Control | 4. Documentation 5. Production 6. Quality Control |
| <p>(1) Ausgangsstoffe und Endprodukte sowie erforderlichenfalls auch Zwischenprodukte sind unter Verantwortung der Leitung der Qualitätskontrolle nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen (Prüfanweisung) zu prüfen. Die Prüfung muss in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis sowie den anerkannten pharmazeutischen Regeln erfolgen. Die Sätze 1 und 2 gelten entsprechend für Behältnisse, äußere Umhüllungen, Verpackungs- und Kennzeichnungsmaterialien sowie Packungsbeilagen.</p> | <p>Art. 10.1 Quality control</p> <p>1. The manufacturer shall establish and maintain a quality control system under the authority of a person who has the requisite qualifications and is independent of production. That person shall have access to one or more quality control laboratories appropriately staffed and equipped to carry out the examination and testing of starting materials and packaging materials and the testing of intermediate and finished investigational medicinal products.</p> <p>2.8. Quality control</p> <p>According to the Delegated Act on GMP for investigational medicinal products pursuant to Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 the manufacturer is required to establish and maintain a quality control system place under the authority of a person who has the requisite qualifications and is independent of production.</p> <p>As processes may not be standardised or fully validated, testing takes on more importance in ensuring that each batch meets the approved specification at the time of testing.</p> <p>Quality control of the investigational medicinal product, including comparator product, should be performed in accordance with the information submitted according to Article 25 of Regulation (EU) No 536/2014 as authorised by the Member State.</p> <p>Verification of the effectiveness of blinding should be performed and recorded.</p> <p>Testing 4.26 There should be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded.</p> | | | |
| <p>(2) Bei Arzneimitteln, die zugelassen oder registriert sind, muss die Prüfanweisung den Zulassungs- oder Registrierungsunterlagen, bei Prüfpräparaten den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen, entsprechen. Bei Blutstammzellzubereitungen, die nach § 21a des Arzneimittelgesetzes genehmigt worden sind, muss die Prüfanweisung den Genehmigungsunterlagen entsprechen.</p> | <p>Art. 10.1 Quality control</p> <p>1. The manufacturer shall establish and maintain a quality control system placed under the authority of a person who has the requisite qualifications and is independent of production. The person shall have access to one or more quality control laboratories appropriately staffed and equipped to carry out the necessary examination and testing of starting materials and packing materials and the testing of intermediate and finished investigational medicinal products. The manufacturer shall ensure that the contract laboratory complies with the content of the dossier referred to in Article 25 of Regulation (EU) No 536/2014 as authorised by the Member State. When products are imported from third</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|------------------|---|--|---|
| § 14 Prüfung | | Art. 10 Quality Control | 2.8 Quality Control | 4. Documentation 5. Production 6. Quality Control |
| | | <p>countries, analytical control in the Union shall not be mandatory.</p> <p>Art. 10.2 Quality Control</p> <p>2. The manufacturer shall ensure that the quality control laboratories comply with Article 25(1) of Regulation (EU) No 536/2014.</p> <p>3. When investigational medicinal products are imported from third countries, analytical control in the Union shall not be mandatory.</p> <p>4. During the final control of the finished investigational medicinal product, and before its release for use in clinical trials, the manufacturer shall take into account:</p> <p>(a) analytical results; (b) production conditions; (c) the results of in-process controls; (d) the examination of the manufacturing documents; (d) the conformity of the product with its specifications; (e) conformity of the product with the clinical trial authorisation; (f) examination of the final finished packaging.</p> <p>2.8. Quality control</p> <p>According to the Delegated Act on GMP for investigational medicinal products pursuant to Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 the manufacturer is required to establish and maintain a quality control system place under the authority of a person who has the requisite qualifications and is independent of production.</p> <p>As processes may not be standardised or fully validated, testing takes on more importance in ensuring that each batch meets the approved specification at the time of testing.</p> <p>Quality control of the investigational medicinal product, including comparator product, should be performed in accordance with the information submitted according to Article 25 of Regulation (EU) No 536/2014 as authorised by the Member State.</p> | | |
| (3) Die zur Prüfung angewandten Verfahren sind nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren. Kritische Prüfverfahren müssen regelmäßig dahingehend bewertet werden, ob sie noch valide sind und erforderlichenfalls revalidiert werden. | | | <p>Testing</p> <p>6.15 Testing methods should be validated. A laboratory that is using a testing method and which did not perform the original validation, should verify the appropriateness of the testing method. All testing operations described in the marketing authorisation or technical dossier should be carried out according to the approved methods.</p> | |
| (4) Die Prüfung ist gemäß der Prüfanweisung nach Absatz 1 durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Prüfprotokoll). Alle Abweichungen im Prozess und von der Festlegung in der Spezifikation sind zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen. Die | | | <p>6.17 The tests performed should be recorded and the records should include at least the following data:</p> <p>i. Name of the material or product and, where applicable, dosage form; ii. Batch number and, where appropriate, the manufacturer and/or supplier; iii. References to the relevant specifications and testing procedures;</p> | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|--|---|--|
| § 14 Prüfung | | Art. 10 Quality Control | 2.8 Quality Control | 4. Documentation 5. Production 6. Quality Control |
| Leitung der Qualitätskontrolle hat im Prüfprotokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Prüfung entsprechend der Prüfanweisung durchgeführt worden ist und das Produkt die erforderliche Qualität besitzt. | | | | iv. Test results, including observations and calculations, and reference to any certificates of analysis; v. Dates of testing; vi. Initials of the persons who performed the testing; vii. Initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate; viii. A clear statement of approval or rejection (or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person; ix. Reference to the |
| (5) Wurde die erforderliche Qualität festgestellt, sind die Produkte entsprechend kenntlich zu machen; bei zeitlicher Begrenzung der Haltbarkeit ist das Enddatum anzugeben. | | | | 5.13 Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, unambiguous and in the company's agreed format. It is often helpful in addition to the wording on the labels to use colours to indicate status (for example, quarantined, accepted, rejected, clean). |
| (6) Ausgangsstoffe, Zwischen- und Endprodukte, die den Anforderungen an die Qualität nicht genügen, sind als solche kenntlich zu machen und abzusondern. Über die weiteren Maßnahmen ist von dazu befugtem Personal zu entscheiden. Die Maßnahmen sind zu dokumentieren. | | | | 5.13 Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, unambiguous and in the company's agreed format. It is often helpful in addition to the wording on the labels to use colours to indicate status (for example, quarantined, accepted, rejected, clean). |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|--|--|---|---------------------------|
| § 15 Kennzeichnung | Art. 66 Labelling & Annex VI | | 2.7.Production | |
| <p>(1) Arzneimittel, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt und keine Fertigarzneimittel oder Prüfpräparate sind, dürfen im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn ihre Behältnisse und, soweit verwendet, die äußeren Umhüllungen nach § 10 Abs. 1 Nr. 1, 2, 4, 6 und 9 des Arzneimittelgesetzes in gut lesbarer Schrift, in deutscher Sprache und auf dauerhafte Weise gekennzeichnet sind.</p> <p>[Kommentar:</p> <p><i>Die AMWHV ist und war für die Kennzeichnung von Prüfpräparaten gem. §15 nicht relevant. Kennzeichnungsvorschriften für IMPs finden sich in Deutschland dafür in §5 der GCP-VO.</i></p> <p><i>Diese lehnen sich weitgehend an die Anforderungen der Abschnitte §§26 ff des EU-GMP Annex 13 an.</i></p> <p><i>Sowohl die deutsche GCP-VO als auch der EU-GMP Annex 13 werden künftig jedoch für die Mehrheit der Prüfpräparate nicht mehr anwendbar sein.</i></p> <p><i>Die Kennzeichnungsvorschriften für Prüfpräparate wurden daher neu geordnet:</i></p> <p><i>Allgemeine Vorschriften finden sich in Chapter X Art. 66 der Clinical Trials Regulation (CTR) für „Unauthorised investigational and unauthorised auxiliary medicinal products“ sowie im Art. 67 für „Authorised investigational and authorised auxiliary medicinal products.“</i></p> <p><i>Im Art. 70 der CTR findet sich die Ermächtigung zum Erlass eines Delegated Act für weitere Einzelheiten im Zusammenhang mit der Kennzeichnung von Prüfpräparaten, soweit diese nicht bereits im Annex VI der CTR geregelt</i></p> | <p>CHAPTER X LABELLING</p> <p>Art. 66 Unauthorised investigational and unauthorised auxiliary medicinal products</p> <p>1.The following information shall appear on the outer packaging and on the immediate packaging of unauthorised investigational medicinal products and unauthorised auxiliary medicinal products:</p> <p>(a) information to identify contact persons or persons involved in the clinical trial;</p> <p>(b) information to identify the clinical trial; 27.5.2014 L 158/43 Official Journal of the European Union EN</p> <p>(c) information to identify the medicinal product; (d) information related to the use of the medicinal product.</p> <p>2.The information which is to appear on the outer packaging and immediate packaging shall ensure subject safety and reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, while taking account of the design of the clinical trial, whether the products are investigational or auxiliary medicinal product, and whether they are products with particular characteristics. The information which is to appear on the outer packaging and immediate packaging shall be clearly legible. A list of information which is to appear on the outer packaging and immediate packaging is set out in Annex VI.</p> <p>Art. 67 Authorised investigational and authorised auxiliary medicinal products</p> <p>1.Authorised investigational medicinal products and authorised auxiliary medicinal products shall be labelled:</p> <p>(a) in accordance with Article 66(1); or</p> <p>(b) in accordance with Title V of Directive 2001/83/EC.</p> <p>2.Notwithstanding point (b) of paragraph 1, where the specific circumstances, provided for in the protocol, of a clinical trial so require in order to ensure the safety of the subject or the reliability and robustness of data generated in a clinical trial, additional particulars relating to the identification of the clinical trial and of the contact person shall appear on the outer packaging and the immediate packaging of authorised investigational medicinal products. A list of these additional particulars appearing on the outer packaging and immediate packaging is set out in section C of Annex VI.</p> <p>Art. 68 Radiopharmaceuticals used as investigational medicinal products or as auxiliary medicinal products for a medical diagnosis</p> <p>Articles 66 and 67 shall not apply to radiopharmaceuticals used as diagnostic investigational medicinal products or as diagnostic auxiliary medicinal products.</p> <p>The products referred to in the first paragraph shall be labelled appropriately in order to ensure the safety of the subject and the reliability and robustness of data generated in the clinical trial.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|---|--|---|---------------------------|
| § 15 Kennzeichnung | Art. 66 Labelling & Annex VI | | 2.7.Production | |
| <p><i>sind. Dieser Delegated Act ist bisher noch nicht bekannt.</i></p> <p><i>Der Annex VI (Labelling of investigational medicinal products and auxiliary medicinal products) der CTR hingegen richtet sich inhaltlich weitgehend nach den bisherigen Vorgaben aus §§26ff des EU-GMP Annex 13.]</i></p> | <p>Art. 69 Language</p> <p>The language of the information on the label shall be determined by the Member State concerned. The medicinal product may be labelled in several languages.</p> <p>Art. 70 Delegated act</p> <p>The Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 89 in respect of amending Annex VI in order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data generated in a clinical trial or to take account of technical progress.</p> <p>Annex VI:</p> <p>ANNEX VI LABELLING OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS AND AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS</p> <p>A. UNAUTHORISED INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS</p> <p>A.1. General rules</p> <p>1. The following particulars shall appear on the immediate and the outer packaging:</p> <p>(a) name, address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding; this may be the sponsor, contract research organisation or investigator (for the purpose of this Annex this is referred to as the 'main contact');</p> <p>(b) the name of the substance and its strength or potency, and in the case of blind clinical trials the name of the substance is to appear with the name of the comparator or placebo on the packaging of both the unauthorised investigational medicinal product and the comparator or placebo;</p> <p>(c) pharmaceutical form, route of administration, quantity of dosage units;</p> <p>(d) the batch or code number identifying the contents and packaging operation;</p> <p>(e) a clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;</p> <p>(f) the subject identification number and/or the treatment number and, where relevant, the visit number;</p> <p>(g) the name of the investigator (if not included in (a) or (e));</p> <p>(h) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the subject or person administering the product);</p> <p>(i) 'For clinical trial use only' or similar wording;</p> <p>(j) the storage conditions;</p> <p>(k) period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|--|--|---|---------------------------|
| § 15 Kennzeichnung | Art. 66 Labelling & Annex VI | | 2.7.Production | |
| | <p>ambiguity; and</p> <p>(l) 'Keep out of reach of children', except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects.</p> <p>2. Symbols or pictograms may be included to clarify certain information mentioned above. Additional information, warnings or handling instructions may be displayed.</p> <p>3. The address and telephone number of the main contact shall not be required to appear on the label if subjects have been given a leaflet or card which provides these details and have been instructed to keep this in their possession at all times.</p> <p>A.2. Limited labelling of immediate packaging</p> <p>A.2.1. Immediate and outer packaging provided together</p> <p>4. When the product is provided to the subject or the person administering the medicinal product in an immediate packaging and outer packaging intended to remain together, and the outer packaging carries the particulars listed in section A.1., the following particulars shall appear on the immediate packaging (or any sealed dosing device that contains the immediate package):</p> <p>(a) name of the main contact;</p> <p>(b) pharmaceutical form, route of administration (may be excluded for oral solid dose forms), quantity of dosage units and, in the case of clinical trials which do not involve the blinding of the label, the name/ identifier and strength/potency;</p> <p>(c) batch and/or code number identifying the contents and packaging operation; 27.5.2014 L 158/72 Official Journal of the European Union EN</p> <p>(d) a clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;</p> <p>(e) the subject identification number and/or the treatment number and, where relevant, the visit number; and</p> <p>(f) period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity.</p> <p>A.2.2. Small immediate packaging</p> <p>5. If the immediate packaging takes the form of blister packs or small units such as ampoules on which the particulars required in section A.1. cannot be displayed, the outer packaging provided shall bear a label with those particulars.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------------------|--|---|---------------------------|
| § 15 Kennzeichnung | Art. 66 Labelling & Annex VI | | 2.7.Production | |
| <p>The immediate packaging shall contain the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) name of the main contact; (b) route of administration (may be excluded for oral solid dose forms) and, in the case of clinical trials which do not involve the blinding of the label, the name/identifier and strength/potency; (c) batch or code number identifying the contents and packaging operation; (d) a clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere; (e) the subject identification number/treatment number and, where relevant, the visit number; and (f) period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity. <p>B. UNAUTHORISED AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS</p> <p>6. The following particulars shall appear on the immediate and the outer packaging:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) name of the main contact; (b) name of the medicinal product, followed by its strength and pharmaceutical form; (c) statement of the active substances expressed qualitatively and quantitatively per dosage unit; (d) batch or code number identifying the contents and packaging operation; (e) clinical trial reference code allowing identification of the clinical trial site, investigator and subject; (f) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the subject or person administering the product); (g) 'For clinical trial use only' or similar wording; (h) the storage conditions; and (i) period of use (expiry date or retest date as applicable). <p>C. ADDITIONAL LABELLING FOR AUTHORISED INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS</p> <p>7. In accordance with Article 67(2), the following particulars shall appear on the immediate and the outer packaging:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) name of the main contact; (b) clinical trial reference code allowing identification of the clinical trial site, investigator, sponsor and subject; (c) 'For clinical trial use only' or similar wording. | | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|--|--|---|---------------------------|
| § 15 Kennzeichnung | Art. 66 Labelling & Annex VI | | 2.7.Production | |
| | <p data-bbox="824 355 1211 379">D. REPLACING OF INFORMATION</p> <p data-bbox="824 421 2085 528">8. The particulars listed in sections A, B and C, other than those particulars listed in paragraph 9, may be omitted from the label of a product and made available by other means, for example by use of a centralised electronic randomisation system, use of a centralised information system, provided that the safety of the subject and the reliability and robustness of data are not compromised. This shall be justified in the protocol.</p> <p data-bbox="824 569 1888 593">9. The particulars referred to in the following points shall not be omitted from the label of a product:</p> <p data-bbox="824 635 1346 659">(a) paragraph 1, points (b), (c), (d), (f), (j) and (k);</p> <p data-bbox="824 667 1279 691">(b) paragraph 4, points (b), (c), (e), and (f);</p> <p data-bbox="824 699 1279 722">(c) paragraph 5, points (b), (c), (e), and (f);</p> <p data-bbox="824 730 1317 754">(d) paragraph 6, points (b), (d), (e), (h), and (i).</p> <p data-bbox="824 802 999 826">2.7.5. Labelling</p> <p data-bbox="824 834 2063 914">Labelling of investigation medicinal products and auxiliary medicinal products should comply with the requirements of Article 66 and 67 of Regulation (EU) No 536/2014. A list of information which is to appear on the labelling is set out in Annex IV to said Regulation.</p> <p data-bbox="824 922 2078 1026">If it becomes necessary to change the expiry date, an additional label should be affixed to the investigational medicinal product. This additional label should state the new expiry date and repeat the batch number and/or clinical trial reference number. It may be superimposed on the old expiry date, but for quality control reasons, not on the original batch number.</p> <p data-bbox="824 1034 2085 1169">The re-labelling operation should be performed by appropriately trained staff in accordance with GMP principles and specific and standard operating procedures and should be checked by a second person. This additional labelling should be properly documented in the batch records. To avoid mix-up, the additional labelling activity should be carried out in an area which is partitioned or separated from other activities. A line clearance at the start and end of activity should be carried out and label reconciliation performed with 100 %.</p> <p data-bbox="824 1177 1715 1201">The re-labelling operation can be outsourced only if it is subject to a written contract.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|---|--|--|--|
| §16 Freigabe zum Inverkehrbringen | Art. 61 Art. 62 | Art. 10 Quality Control Art. 12 Responsibilities of the QP | 2.4 Personnel 2.8 Quality Control 2.9 Release of batches 2.10 Outsourcing | 2.1 Personnel 7 Outsourced Activities Annex 16 |
| (1) Die Freigabe einer Charge zum Inverkehrbringen darf von der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes, die mit dem Produkt und mit den für dessen Herstellung und Prüfung eingesetzten Verfahren vertraut ist, nur nach von ihr vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen nach Absatz 2 oder 3 Satz 2 vorgenommen werden. | <p>Art. 62 (1) The qualified person shall ensure that each batch of investigational medicinal products manufactured in or imported into the Union complies with the requirements set out in Article 63 and shall certify that those requirements are fulfilled.</p> <p>2.4 Personnel</p> <p>150 – 153 The responsibilities of the qualified person are set out in Article 62 of Regulation 150 (EU) No 536/2014 and (anticipated) further elaborated in the Delegated Act on GMP for investigational medicinal products pursuant to Article 63(1) of said Regulation.</p> <p>154 – 156 The final certifying qualified person should ensure that there are systems in place that meet the requirements of GMP and should have a broad knowledge of pharmaceutical development and clinical trial processes.</p> <p>Annex 16, 1.2:</p> <p>Any QP involved in the certification, or confirmation of a batch must have detailed knowledge of the steps for which they are taking responsibility. The QPs should be able to prove their continuous training regarding the product type, production processes, technical advances and changes to GMP.</p> | | | |
| (2) Die Freigabe darf nur erfolgen, wenn 1. das <u>Herstellungsprotokoll und das Prüfprotokoll ordnungsgemäß unterzeichnet</u> sind, | <p>2.4 lines 144 – 146</p> <p>Even where the number of staff involved in the manufacturing of investigational medicinal products is small, there should be, for each batch, separate people responsible for production and quality control.</p> <p>2.8, lines 366- 369,</p> <p>According to the Delegated Act on GMP for investigational medicinal products pursuant to Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 the manufacturer is required to establish and maintain a quality control system place under the authority of a person who has the requisite qualifications and is independent of production.</p> <p><i>[Kommentar: no parallel qualification requirement for the person supervising production.]</i></p> <p>2.9 lines 454 – 461 (s. auch nächste Tabellenzeile)</p> <p>Assessment by the qualified person of each batch for certification prior to release may include as appropriate:</p> <p>i. Batch records, including control reports, in-process test reports and release reports demonstrating compliance</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|---|--|--|--|
| §16 Freigabe zum Inverkehrbringen | Art. 61 Art. 62 | Art. 10 Quality Control Art. 12 Responsibilities of the QP | 2.4 Personnel 2.8 Quality Control 2.9 Release of batches 2.10 Outsourcing | 2.1 Personnel 7 Outsourced Activities Annex 16 |
| | with the product specification file, the order, protocol and randomisation code. These records should include all deviations or planned changes, and any consequent additional checks and tests, and should be completed and endorsed by the staff authorised to do so according to the quality system; | | | |
| <p>(2) Nr. 2 und Nr. 3</p> <p>2. zusätzlich zu den analytischen Ergebnissen essenzielle Informationen wie die Herstellungsbedingungen und die Ergebnisse der Inprozesskontrollen berücksichtigt wurden,</p> <p>3. die Überprüfung der Herstellungs- und Prüfunterlagen die Übereinstimmung der Produkte mit ihren Spezifikationen, einschließlich der Endverpackung, bestätigt hat und</p> | <p>Art. 10 Quality Control</p> <p>4. During the final control of the finished investigational medicinal product, and before its release for use in clinical trials, the manufacturer shall take into account:</p> <p>(a) analytical results;</p> <p>(b) production conditions;</p> <p>(c) the results of in-process controls;</p> <p>(d) the examination of the manufacturing documents;</p> <p>(d) the conformity of the product with its specifications;</p> <p>(e) conformity of the product with the clinical trial authorisation;</p> <p>(f) examination of the final finished packaging.</p> <p>2.9, lines 454– 481</p> <p>Assessment by the qualified person of each batch for certification prior to release may include as appropriate:</p> <p>i. Batch records, including control reports, in-process test reports and release reports demonstrating compliance with the product specification file, the order, protocol and randomisation code. These records should include all deviations or planned changes, and any consequent additional checks and tests, and should be completed and endorsed by the staff authorised to do so according to the quality system;</p> <p>ii. Production conditions;</p> <p>iii. Cleaning records;</p> <p>iv. The validation status of facilities, processes and methods;</p> <p>v. Examination of finished packs;</p> <p>vi. The results of any analyses or tests performed after importation, where relevant;</p> <p>vii. Stability reports;</p> <p>viii. The source and verification of conditions of storage and shipment;</p> <p>ix. Audit reports concerning the quality system of the manufacturer;</p> <p>x. Documents certifying that the manufacturer is authorised to manufacture investigational medicinal product for export by the appropriate authorities in the country of export;</p> <p>xi. Regulatory requirements for marketing authorisation, GMP standards applicable and any official verification of GMP compliance, where relevant;</p> <p>xii. All factors of which the qualified person is aware that are relevant to the quality of the batch;</p> <p>The relevance of the above elements is affected by the country of origin of the product, the manufacturer, the status of</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|--|--|--|--|
| §16 Freigabe zum Inverkehrbringen | Art. 61 Art. 62 | Art. 10 Quality Control Art. 12 Responsibilities of the QP | 2.4 Personnel 2.8 Quality Control 2.9 Release of batches 2.10 Outsourcing | 2.1 Personnel 7 Outsourced Activities Annex 16 |
| | the product, i.e. with or without a marketing authorisation granted by competent authorities in the EU or in a third country, and the phase of development of the product. | | | |
| (2) Nr. 4 4. bei zugelassenen oder registrierten Arzneimitteln die Übereinstimmung mit den Zulassungs- oder Registrierungsunterlagen und bei Prüfpräparaten die Übereinstimmung mit den Unterlagen für die Genehmigung für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen, vorliegt. | Art. 12 1. The qualified person referred to in Article 61(2)(b) of Regulation (EU) No 536/2014 shall be responsible for the following: (a) where investigational medicinal products are manufactured in the Member State concerned, verifying that each production batch has been manufactured and checked in compliance with the requirements of good manufacturing practice for investigational medicinal products laid down in this Regulation and the information provided pursuant to Article 25 of Regulation (EU) No 536/2014, taking into account the guidelines referred to in Article 63(1) of that Regulation; (b) where investigational medicinal products are manufactured in a third country, verifying that each production batch has been manufactured and checked in accordance with quality standards at least equivalent to those laid down in this Regulation and the information provided pursuant to Article 25 of Regulation (EU) No 536/2014 taking into account the guidelines referred to in Article 63(1) of that Regulation. | | | |
| (3) Soweit verflüssigte medizinische Gase nach § 13 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes umgefüllt werden, ist abweichend von Absatz 2 nur das Lieferbehältnis des Tankfahrzeuges vor dem Inverkehrbringen freizugeben. Die Dokumentation zur Befüllung des Endbehältnisses ist der Leitung der Herstellung und der sachkundigen Person nachträglich unverzüglich vorzulegen und von diesen schriftlich zu bestätigen. Der in § 19 des Arzneimittelgesetzes definierte Verantwortungsbereich der sachkundigen Person bleibt unberührt. | <i>[Kommentar: Keine unserer Quellen beschreibt diesen Sachverhalt.]</i> | | | |
| (4) Sofern die Herstellung oder Qualitätskontrolle in mehreren Stufen, gegebenenfalls auch an unterschiedlichen Orten oder bei unterschiedlichen Herstellern ausgeführt wird oder die komplette Herstellung mit Ausnahme der Freigabe in anderen Betrieben und Einrichtungen erfolgt, kann die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes die von anderen sachkundigen Personen vorgenommenen Bestätigungen über die | Annex 16, sections 1.3 to 1.5.4. 1.3. There may be several sites involved in the various stages of manufacture, importation, testing and storage of a batch before it undergoes certification. Regardless of how many sites are involved, the QP performing certification of the finished product must ensure that all necessary steps have been completed under accepted pharmaceutical quality systems to assure compliance of the batch with GMP, the MA and any other legal obligations in the Member State where certification is taking place. 1.4. For manufacturing steps performed at sites in the EU each manufacturing site must have at least one QP. 1.4.1 Where the site only undertakes partial manufacturing operations in relation to a batch, then a QP at that site must | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|--|---|--|---|
| <p>§16 Freigabe zum Inverkehrbringen</p> | <p>Art. 61 Art. 62</p> | <p>Art. 10 Quality Control Art. 12 Responsibilities of the QP</p> | <p>2.4 Personnel 2.8 Quality Control 2.9 Release of batches 2.10 Outsourcing</p> | <p>2.1 Personnel 7 Outsourced Activities Annex 16</p> |
| <p>Teilherstellungsstufen oder Prüfungen innerhalb eines von ihr anerkannten Qualitätssystems zur Entscheidung über die Freigabe der Fertigproduktcharge heranziehen. Sie ist für die Freigabe zum Inverkehrbringen der Charge insgesamt persönlich verantwortlich.</p> <p>Satz 1 gilt entsprechend für Bestätigungen, die von sachkundigen Personen nach Artikel 48 der Richtlinie 2001/83/EG oder Artikel 52 der Richtlinie 2001/82/EG vorgelegt werden.</p> | <p>at least confirm that the operations undertaken by the site have been performed in accordance with GMP and the terms of the written agreement detailing the operations for which the site is responsible. If the QP is responsible for providing confirmation of compliance for those operations with the relevant MA, then the QP should have access to the necessary details of the MA.</p> <p>1.4.2 The QP who performs certification of the finished product batch may assume full responsibility for all stages of manufacture of the batch or this responsibility may be shared with other QPs who have provided confirmation for specified steps in the manufacture and control of a batch. These could be other QPs who are operating under the same manufacturing authorisation (MIA) holder or QPs operating under different MIA holders.</p> <p>1.4.3 Any sharing of responsibilities amongst QPs in relation to compliance of a batch must be defined in a document formally agreed by all parties. This document should detail responsibility for assessment of the impact any deviation(s) has/have on compliance of the batch with GMP and the MA.</p> <p>1.5 For medicinal products manufactured outside the EU, physical importation and certification are the final stages of manufacturing which precede the transfer to saleable stock of the batch.</p> <p>1.5.1 The process of certification as described in Section 1 of this Annex, applies to all medicinal products intended to be released for the EU markets, or for export, irrespective of the complexity of the supply chain and the global locations of manufacturing sites involved.</p> <p>1.5.2 In accordance with the principles described in Section 1.4 of this Annex, the QP certifying the finished medicinal product batch may take account of the confirmation by, and share defined responsibilities with, other QPs in relation to any manufacturing or importation operations taking place at other sites in the EU and other manufacturing authorisation holders defined in the relevant MA.</p> <p>1.5.3 Conditions of storage and transport for the batch and the sample, if sent separately, should be taken into account by the QP before certification of a batch.</p> <p>1.5.4 The QP certifying the finished product is responsible for ensuring that each finished medicinal product batch has been manufactured in accordance with GMP and the MA. Unless an MRA or similar agreement is in place between the EU and the exporting country, the QP is also responsible for ensuring that the finished medicinal product batch has undergone in a Member State a full qualitative analysis, a quantitative analysis of at least all the active substances and all the other tests or checks necessary to ensure the quality of medicinal products is in accordance with the requirements of the MA.</p> | | | |
| <p>(5) In den Fällen des Absatzes 4 hat sich die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes <u>durch persönliche Kenntnisnahme oder durch Bestätigung anderer ausreichend sachkundiger und geeigneter Personen</u> davon zu überzeugen, dass der Hersteller in der Lage ist, in Übereinstimmung mit der Guten</p> | <p>2.10 lines 487 – 490, Outsourcing Activities which are outsourced by the manufacturer should be defined, agreed and controlled by written contracts in accordance with the principles detailed in EudraLex Volume 4, Part I, Chapter 7.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|--|---|--|---|
| <p>§16 Freigabe zum Inverkehrbringen</p> | <p>Art. 61 Art. 62</p> | <p>Art. 10 Quality Control Art. 12 Responsibilities of the QP</p> | <p>2.4 Personnel 2.8 Quality Control 2.9 Release of batches 2.10 Outsourcing</p> | <p>2.1 Personnel 7 Outsourced Activities Annex 16</p> |
| <p>Herstellungspraxis und entsprechend der Herstellungs- und Prüfanweisung herzustellen und zu prüfen.</p> <p>Die Herstellung muss in einem Land, das nicht Mitgliedstaat der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum ist, <u>nachweislich nach Standards erfolgen, die den von der Europäischen Union festgelegten Standards der Guten Herstellungspraxis zumindest gleichwertig</u> sind. Der Hersteller muss für die Durchführung der jeweiligen Tätigkeit <u>nach nationaler Regelung befugt</u> sein.</p> | <p>2.9., lines 441 – 453 <u>Product imported directly from a third country</u>: the duties are laid down in Article 62 of Regulation (EU) No 536/2014. Where investigational medicinal products are imported from a third country and they are subject to agreements concluded between the Union and that country, such as a Mutual Recognition Agreement (MRA), equivalent standards of good manufacturing practice apply provided any such agreement is relevant to the product in question. In the absence of a MRA, the qualified person should determine that equivalent standards of good manufacturing practice apply through knowledge of the quality system employed at the manufacturer. <u>This knowledge is normally acquired through audit of the manufacturer's quality systems.</u> In either case, the qualified person may then certify on the basis of documentation supplied by the manufacturer in the third country and document the rationale for certification.</p> <p>EU GMP Chapter 7.5 Prior to outsourcing activities, the Contract Giver is responsible for assessing the legality, suitability and the competence of the Contract Acceptor to carry out successfully the outsourced activities. The Contract Giver is also responsible for ensuring by means of the Contract that the principles and guidelines of GMP as interpreted in this Guide are followed.</p> | | | |
| <p>(6) Die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes kann sich in Fällen kurzfristiger Verhinderung, insbesondere durch Krankheit oder Urlaub, nur von Personen vertreten lassen, die über die Sachkenntnis nach § 15 des Arzneimittelgesetzes verfügen.</p> | <p>Art. 61 (2)b .. at least one qualified person..</p> | | | |
| <p>(7) Der Inhaber einer Erlaubnis nach § 13 oder § 72 des Arzneimittelgesetzes hat der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes die Durchführung ihrer Aufgabe zu ermöglichen und ihr insbesondere alle erforderlichen Mittel zur Verfügung zu stellen.</p> | <p>Art. 61 (4) enforces 2001/ 83/EU, Art. 46 (e) The holder of a manufacturing authorization shall at least be obliged: [...] (e) to enable the qualified person referred to in Article 48 to carry out his duties, for example by placing at his disposal all the necessary facilities</p> <p>Art. 6, Personnel 2. The duties of managerial and supervisory staff, including the qualified persons, responsible for implementing and operating good manufacturing practice shall be set out in their job descriptions. Their hierarchical relationships shall be set out in an organisation chart. The organisation chart and the job descriptions shall be approved in accordance with the manufacturer's internal procedures.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|--|---|--|--|
| §16 Freigabe zum Inverkehrbringen | Art. 61 Art. 62 | Art. 10 Quality Control Art. 12 Responsibilities of the QP | 2.4 Personnel 2.8 Quality Control 2.9 Release of batches 2.10 Outsourcing | 2.1 Personnel 7 Outsourced Activities Annex 16 |
| | <p>3. The staff referred to in paragraph 2 shall be given sufficient authority to discharge their responsibility correctly.</p> <p>[Kommentar: Neu AMG §13 (6): Der Inhaber der Erlaubnis nach Absatz 5 ist verpflichtet, der sachkundigen Person nach §14 Absatz 1 Nummer 1 und §15 die Erfüllung ihrer Aufgabe zu ermöglichen und ihr insbesondere alle erforderlichen Hilfsmittel zur Verfügung zu stellen.]</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|------------------|--|---|---------------------------|
| § 17 Inverkehrbringen und Einfuhr | | Art. 12 | 2.8 Quality Control 2.9 Release of batches | |
| (5) Arzneimittel, Blutprodukte und andere Blutbestandteile sowie Produkte menschlicher Herkunft, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes hergestellt und geprüft wurden, dürfen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie gemäß § 16 freigegeben wurden. | | 2.9 Release of batches Lines 425 ff. Release of investigational medicinal products should not occur until after the qualified person has certified that the requirements of Article 63 of Regulation (EU) No 536/2014 and those set out in the Delegated Act on GMP for investigational medicinal products pursuant to Article 63(1) of said Regulation are met. | | |
| §17 (1) Forts.: Soweit die Arzneimittel, Blutprodukte und anderen Blutbestandteile sowie Produkte menschlicher Herkunft in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes <u>verbracht oder eingeführt</u> wurden, <u>darf die Freigabe nach § 16 zum Inverkehrbringen nur erfolgen, wenn die Herstellung in einem Betrieb durchgeführt wurde, der dafür nach dem jeweiligen nationalen Recht befugt ist</u> , und die Prüfung nach § 14 im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes durchgeführt wurde. (2) Die Prüfung soll neben der vollständigen qualitativen und quantitativen Analyse, insbesondere der Wirkstoffe, auch alle sonstigen Überprüfungen erfassen, die erforderlich sind, um die jeweilige Produktqualität zu gewährleisten. | | Art. 61 (1) The manufacturing and import of investigational medicinal products in the Union shall be subject to the holding of an authorisation. 2.9 Release of batches Lines 471 - 473 x. Documents certifying that the manufacturer is authorised to manufacture investigational medicinal product for export by the appropriate authorities in the country of export; | | |
| Satz 2 gilt nicht für Prüfpräparate. | | 2.8 Quality Control Lines 373 - 376 Quality control of the investigational medicinal product, including comparator product, should be performed in accordance with the information submitted according to Article 25 of Regulation (EU) No 536/2014 as authorised by the Member State. <i>[Kommentar: indirekte Schlussfolgerung – der Prüfumfang und die Prüforte ergeben sich aus dem Antrag auf klinische Prüfung.]</i> | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|--|---|---|---------------------------|
| § 17 Inverkehrbringen und Einfuhr | | Art. 12 | 2.8 Quality Control 2.9 Release of batches | |
| (6) Bei einem Verbringen aus einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes kann von der Prüfung nach Absatz 1 abgesehen werden, wenn die Prüfung in dem Mitgliedstaat oder in dem anderen Vertragsstaat nach den dort geltenden Rechtsvorschriften durchgeführt und die von der sachkundigen Person unterzeichneten Kontrollberichte beigefügt wurden. | [Kommentar: Trifft auf IMPs nicht zu; Auxiliary medicinal products sind aber nicht im Detail ausgeführt.] | | | |
| (7) Bei einer Einfuhr aus Ländern, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, kann von der Prüfung nach Absatz 1 abgesehen werden, wenn die Voraussetzungen nach § 72a Satz 1 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes, bei Blutprodukten, die keine Arzneimittel sind und bei Produkten menschlicher Herkunft auch nach § 72a Satz 1 Nr. 2 des Arzneimittelgesetzes erfüllt sind oder die Prüfung schon in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union durchgeführt wurde und entsprechende Kontrollberichte übermittelt wurden. | [Kommentar: Trifft auf IMPs nicht zu; Auxiliary medicinal products sind aber nicht im Detail ausgeführt.] | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|---|--|---|---------------------------|
| § 17 Inverkehrbringen und Einfuhr | | Art. 12 | 2.8 Quality Control 2.9 Release of batches | |
| <p>(8) Sofern Prüfpräparate, die in einem Land hergestellt wurden, das nicht Mitgliedstaat der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum ist und für die eine Genehmigung für das Inverkehrbringen im Herkunftsland vorliegt, in einer klinischen Prüfung als Vergleichspräparate eingesetzt werden sollen, trägt die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes die Verantwortung dafür, dass jede Herstellungscharge allen erforderlichen Prüfungen unterzogen wurde, um die Qualität der Präparate gemäß den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen, zu bestätigen. Satz 1 gilt auch dann, wenn der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes keine Unterlagen erhältlich sind, die bestätigen, dass jede Produktionscharge nach Standards hergestellt wurde, die den von der Europäischen Union festgelegten Standards der Guten Herstellungspraxis mindestens gleichwertig sind.</p> | <p><i>[Kommentar: Dieser Fall wird auf Relevanz geprüft, und ist derzeit nicht aufgenommen (Parallele zu 2001/20/EC Art. 13.3 (c))]</i></p> | | | |
| <p>(9) Die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes hat gemäß § 19 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes in einem fortlaufenden Register oder einem hierfür vorgesehenen vergleichbaren Dokument für jede Arzneimittelcharge die Einhaltung der Vorschriften des Arzneimittelgesetzes und der vorliegenden Verordnung zu bescheinigen, bevor die Charge in den Verkehr gebracht wird.</p> <p>Sofern anschließend Chargen <u>zurückgerufen</u> werden, ist dies in dem Register oder einem vergleichbaren Dokument zu vermerken.</p> | <p>Art. 12</p> <p>1. [...] The qualified person shall certify in a register or equivalent document provided for that purpose that each production batch complies with the requirements laid down in paragraph 1.</p> <p>2. The register or equivalent document shall be kept up to date as operations are carried out and shall remain at the disposal of the competent authority for at least five years after the completion of or the formal discontinuation of the last clinical trial in which the product batch was used.</p> <p><i>[Kommentar: Einträge von Rückrufen im Register sind nicht explizit erwähnt.]</i></p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|--|--|---|---------------------------|
| § 17 Inverkehrbringen und Einfuhr | | Art. 12 | 2.8 Quality Control 2.9 Release of batches | |
| <p>(10) Soweit durch Rechtsvorschrift nichts anderes zugelassen ist, dürfen Fertigarzneimittel nur an Betriebe und Einrichtungen geliefert werden, die über eine Erlaubnis nach § 13, § 52a oder § 72 des Arzneimittelgesetzes verfügen oder zur Abgabe an den Endverbraucher befugt sind oder an andere Einrichtungen oder Personen, die gemäß § 47 des Arzneimittelgesetzes Arzneimittel beziehen dürfen. Satz 1 gilt entsprechend für Betriebe, die im Besitz einer Erlaubnis nach Artikel 40 oder einer Genehmigung nach Artikel 77 der Richtlinie 2001/83/EG oder einer Erlaubnis nach Artikel 44 oder einer Genehmigung nach Artikel 65 der Richtlinie 2001/82/EG sind. Den Lieferungen sind ausreichende Unterlagen beizufügen, aus denen insbesondere das Datum der Auslieferung, die Bezeichnung und Menge des Arzneimittels sowie Name und Anschrift des Lieferanten und des Empfängers hervorgehen. Im Falle der Lieferung an Betriebe und Einrichtungen, die entsprechend Satz 1 oder Satz 2 über eine Erlaubnis oder eine Genehmigung verfügen, muss zusätzlich die Chargenbezeichnung des jeweiligen Arzneimittels angegeben werden. Darüber hinaus muss unter Angabe der ausstellenden Behörde und des Ausstellungsdatums bestätigt werden, dass der Lieferant über eine Erlaubnis nach § 13, § 52a oder § 72 des Arzneimittelgesetzes verfügt. Die Verpflichtung zur zusätzlichen Angabe der Chargenbezeichnung gilt auch</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. bei der Abgabe von Arzneimitteln an Krankenhausapotheken und krankenhausesversorgende Apotheken für die Zwecke der Belieferung von Krankenhäusern, 2. im Falle von Blutzubereitungen, Sera aus menschlichem Blut und Zubereitungen aus anderen Stoffen menschlicher Herkunft sowie gentechnisch hergestellten Blutbestandteilen, die fehlende Blutbestandteile ersetzen, auch bei Lieferung an Betriebe und Einrichtungen zur Abgabe an den Endverbraucher. <p>© GPA Expertengruppe IMPs 2017</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. bei Abgabe von zur Anwendung bei Tieren bestimmten verschreibungspflichtigen Arzneimitteln sowie 4. im Falle von Arzneimitteln, die Sicherheitsmerkmale im Sinne von § 10 Absatz 1c des Arzneimittelgesetzes tragen müssen. | <p><i>[Kommentar: nicht weiter ausgeführt in den EU-Texten; es gilt die AM-HandelsV]</i></p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|--|--|---|---|
| § 18 Rückstellmuster | | Art. 11 | 2.8 Quality Control | Annex 19; hier nicht weiter ausgeführt; Annex 19 referenziert für IMPs auf Annex 13 |
| <p>(1) Die für die Freigabe nach § 16 verantwortliche sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes hat sicherzustellen, dass Rückstellmuster von jeder Charge eines Fertigarzneimittels in ausreichender Menge zum Zwecke einer gegebenenfalls erforderlichen analytischen Nachtestung und zum Nachweis der Kennzeichnung einschließlich der Packungsbeilage mindestens ein Jahr über den Ablauf des Verfalldatums hinaus aufbewahrt werden.</p> | <p>Art. 11 Retention of samples used for quality control</p> <p>1. The manufacturer shall retain sufficient samples of each batch of bulk formulated product, of key packaging components used for each finished investigational medicinal product batch and of each batch of finished investigational medicinal product for at least two years after the completion or discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used.</p> <p>Samples of starting materials, other than solvents, gases or water, used in the manufacturing process shall be retained by the manufacturer for at least two years after the release of the investigational medicinal product. However, this period maybe shortened where the period of stability of the starting material, as indicated in the relevant specification, is shorter.</p> <p>In all cases samples shall be maintained by the manufacturer at the disposal of the competent authority.</p> <p>2. Upon application of the manufacturer, the competent authority may grant a derogation from paragraph 1 in relation to the sampling and retention of starting material and for certain products manufactured individually or in small quantities, or when their storage could raise special problems.</p> <p>2.8, 378 -423 Reference sample: 382 – 387 A sample of a batch of starting material, packaging material or finished product which is stored for the purpose of being analysed should the need arise. Where stability permits, reference samples from critical intermediate stages, e.g. those requiring analytical testing and release, or intermediates which are transported outside of the manufacturer's control, should be kept.</p> <p>2.8, 420 – 423 The reference sample should be <u>of sufficient size to perform, on at least two occasions, all critical quality attribute tests</u> as defined in the investigational medicinal product dossier accepted by the Member State. Any exception to this should be justified to, and agreed with, the national competent authority.</p> <p><i>[Kommentar: vorher in Annex 13 no. 37: "of the full analytical controls"]</i></p> | | | |
| Satz 2: Wenn der Betrieb, in dem die Freigabe erfolgt, nicht gleichzeitig der pharmazeutische Unternehmer ist, oder wenn mehr als ein Betrieb in die Herstellung einer Charge involviert ist, ist die Verantwortlichkeit für die Rückstellmusterlagerung im Sinne des § 9 vertraglich zu regeln. | <p>2.8, Lines 408 – 410 The storage location of samples should be defined in a technical agreement between the sponsor and the manufacturer(s) and should allow timely access by the competent authorities.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|---|--|---|---|
| § 18 Rückstellmuster | | Art. 11 | 2.8 Quality Control | Annex 19; hier nicht weiter ausgeführt; Annex 19 referenziert für IMPs auf Annex 13 |
| Satz 3: Für den Fall einer Schließung des Betriebs, in dem die Rückstellmusterlagerung erfolgt, hat der pharmazeutische Unternehmer Vorsorge zu treffen, dass die Rückstellmuster während des gesamten Aufbewahrungszeitraums nach Satz 1 vorgehalten werden. | [Kommentar: Nicht explizit geregelt (evtl. in lines 408 – 410)] | | | |
| Satz 4: Sofern eine Charge in zwei oder mehreren Arbeitsgängen endgültig verpackt wird, ist grundsätzlich jeweils mindestens ein Rückstellmuster pro Verpackungsvorgang aufzubewahren. Bei parallel importierten oder parallel vertriebenen Arzneimitteln findet Satz 4 nur Anwendung, sofern deren Sekundärverpackung zum Zwecke der Änderung der Kennzeichnung oder der Packungsbeilage geöffnet wird. | [Kommentar: Sollte via Definition „Charge“ klar sein und muss nicht explizit erwähnt werden.] | | | |
| Satz 5: Bei Arzneimitteln, deren Herstellung für den Einzelfall oder in kleinen Mengen erfolgt oder deren Lagerung besondere Probleme bereitet, kann die zuständige Behörde Ausnahmen über die Muster und ihre Aufbewahrung zulassen. | 2.8, 420 – 423 Any exception to this should be justified to, and agreed with, the national competent authority. | | | |
| (2) Die für die Freigabe nach § 16 verantwortliche sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes hat sicherzustellen, dass Rückstellmuster von jeder Charge der für die Arzneimittelherstellung verwendeten Ausgangsstoffe mindestens zwei Jahre nach Freigabe der unter Verwendung dieser Ausgangsstoffe hergestellten Arzneimittel aufbewahrt werden, es sei denn, in den Zulassungsunterlagen ist eine kürzere Haltbarkeit angegeben. Satz 1 gilt nicht für Lösungsmittel, Gase und Wasser. Absatz 1 Satz 6 findet entsprechende Anwendung. | Art. 11 Retention of samples used for quality control 1. The manufacturer shall retain sufficient samples of each batch of bulk formulated product, of key packaging components used for each finished investigational medicinal product batch and of each batch of finished investigational medicinal product for at least two years after the completion or discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used. Samples of starting materials, other than solvents, gases or water, used in the manufacturing process shall be retained by the manufacturer for at least two years after the release of the investigational medicinal product. However, this period maybe shortened where the period of stability of the starting material, as indicated in the relevant specification, is shorter. 2.8, 378 -423 Reference sample Definition: 382 – 387 → Ausgangsstoffe sind mit erfasst: Reference sample: a sample of a batch of starting material, packaging material or finished product which is stored for the purpose of being analysed should the need arise. Where stability permits, reference samples from critical intermediate stages, e.g. those requiring analytical testing and release, or intermediates which are transported outside of the manufacturer's control, should be kept. | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|---|--|---|---|
| § 18 Rückstellmuster | | Art. 11 | 2.8 Quality Control | Annex 19; hier nicht weiter ausgeführt; Annex 19 referenziert für IMPs auf Annex 13 |
| <p>(3) Abweichend von Absatz 1 hat die für die Freigabe nach § 16 verantwortliche sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes sicherzustellen, dass von Prüfpräparaten sowie deren Kennzeichnungs- und bedruckte Verpackungsmaterialien ausreichende Muster jeder Herstellungscharge <u>mindestens zwei Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam</u>, aufbewahrt werden. Soweit Angaben nach § 5 der GCP-Verordnung in Begleitdokumenten gemacht werden, sind auch die <u>Muster dieser Begleitdokumente</u> für jede Charge aufzubewahren.</p> | <p>Art. 11 Retention of samples used for quality control</p> <p>1. The manufacturer shall retain sufficient samples of each batch of bulk formulated product, of key packaging components used for each finished investigational medicinal product batch and of each batch of finished investigational medicinal product for at least two years after the completion or discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used.</p> <p>Samples of starting materials, other than solvents, gases or water, used in the manufacturing process shall be retained by the manufacturer for at least two years after the release of the investigational medicinal product. However, this period maybe shortened where the period of stability of the starting material, as indicated in the relevant specification, is shorter.</p> | | | |
| <p>(4) Die Aufbewahrung der Rückstellmuster eines Fertigarzneimittels nach Absatz 1 muss im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes erfolgen. Von Satz 1 kann abgesehen werden, wenn die Rückstellmuster in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum gelagert werden.</p> | <p>Art. 11 Retention of samples used for quality control</p> <p>1. [...] In all cases samples shall be maintained by the manufacturer at the disposal of the competent authority.</p> <p>2.8, lines 411 – 419 Reference samples of finished product <u>should be stored in the EU or in a third country where appropriate arrangements have been made by the Union with the exporting country to ensure that the manufacturer of the investigational medicinal product applies standards of good manufacturing practice at least equivalent to those laid down by the Union. In exceptional circumstances, the reference samples of the finished product may be stored by the manufacturer in another third country, in which case this should be justified and documented in a technical agreement between the sponsor, the importer in the EU and that manufacturer in the third country.</u></p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|------------------|---|--|--|
| § 19 Beanstandungen und Rückruf | | Article 14 Complaints, product recall and emergency unblinding | 2.11. Complaints | Volume 4 EU GMP for MP Part 1 Chapter 8 |
| <p>(1) Der oder die Stufenplanbeauftragte ist dafür verantwortlich, dass alle bekannt gewordenen Meldungen über Arzneimittelrisiken nach schriftlich festgelegtem Verfahren gesammelt sowie alle Beanstandungen systematisch aufgezeichnet werden. Dabei ist die sofortige Überprüfung der Meldungen unverzüglich zu veranlassen und daraufhin zu bewerten, ob ein Arzneimittelrisiko vorliegt, wie schwerwiegend es ist und welche Maßnahmen zur Risikoabwehr geboten sind. Die notwendigen Maßnahmen sind zu koordinieren und der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes zur Kenntnis zu bringen, damit diese erforderlichenfalls die ihrerseits notwendigen Maßnahmen ergreifen kann, insbesondere, wenn es sich um ein Qualitätsproblem handeln könnte. Die Wirksamkeit der Verfahren ist regelmäßig zu überprüfen.</p> | | | <p>2.11. Complaints 492-499 There should be written procedures describing the actions to be taken upon receipt of a complaint at the manufacturing, storage or importation site. All complaints should be documented and assessed to establish if they represent a potential quality defect or other issue. The procedures should ensure that the sponsor could assess the complaints to determine if they meet the requirements for serious breach reporting according to Article 52 of Regulation (EU) No 536/2014. The quality defect investigation should be in accordance with the principles detailed in EudraLex, Volume 4, Part I, Chapter 8.</p> <p>Chapter 8: Complaints, Quality Defects and Product Recalls 8.1 If these persons do not include the Qualified Person involved in the certification for release of the concerned batch or batches, the latter should be made formally aware of any investigations, any risk-reducing actions and any recall operations, in a timely manner. 8.20 There should be established written procedures, regularly reviewed and updated when necessary, in order to undertake any recall activity or implement any other risk-reducing actions.</p> | |
| <p>(2) Der oder die Stufenplanbeauftragte hat die zuständige Behörde 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 Arzneimittel verbracht oder ausgeführt wurde. Darüber hinaus ist die Behörde auch über jeden Verdacht einer Arzneimittel- oder Wirkstofffälschung unverzüglich zu unterrichten; bei Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, ist auch der Inhaber der Zulassung zu unterrichten.</p> | | | <p>Principle All concerned competent authorities should be informed in a timely manner in case of a confirmed quality defect (faulty manufacture, product deterioration, detection of falsification, non-compliance with the marketing authorisation or product specification file, or any other serious quality problems) with a medicinal or investigational medicinal product which may result in the recall of the product or an abnormal restriction in the supply. 8.15 Quality defects should be reported in a timely manner by the manufacturer to the marketing authorisation holder/sponsor and all concerned Competent Authorities in cases where the quality defect may result in the recall of the product or in an abnormal restriction in the supply of the product.</p> | |
| <p>(2) Der oder die Stufenplanbeauftragte hat die nach dem Arzneimittelgesetz bestehenden Anzeigepflichten zu erfüllen, soweit sie Arzneimittelrisiken betreffen. Die Meldeverpflichtungen nach § 14 der GCP-Verordnung bleiben unberührt.</p> | | | | <p><i>[Kommentar: nicht weiter ausgeführt in den EU-Texten; es gilt das AMG bzw. die GCP Verordnung]</i></p> |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|---|---|---|---|
| § 19 Beanstandungen und Rückruf | | Article 14 Complaints, product recall and emergency unblinding | 2.11. Complaints | Volume 4 EU GMP for MP Part 1 Chapter 8 |
| <p>(4) Absatz 1 gilt für Prüfpräparate entsprechend. Der oder die Stufenplanbeauftragte ist dafür verantwortlich, dass in Zusammenarbeit mit dem Sponsor Beanstandungen systematisch aufgezeichnet, überprüft und wirkungsvolle systematische Vorkehrungen getroffen werden, damit eine weitere Anwendung der Prüfpräparate verhindert werden kann, sofern dies notwendig ist. Jeder Mangel, der zu einem Rückruf oder zu einer ungewöhnlichen Einschränkung des Vertriebs führen könnte, ist zu dokumentieren und zu untersuchen und die zuständige Behörde unverzüglich davon zu unterrichten und dabei auch mitzuteilen, an welche Prüfstellen innerhalb oder außerhalb des Geltungsbereiches des Arzneimittelgesetzes das Prüfpräparat ausgeliefert wurde. Sofern das Prüfpräparat ein zugelassenes Arzneimittel ist, muss der oder die Stufenplanbeauftragte in Zusammenarbeit mit dem Sponsor den Zulassungsinhaber über jeden Mangel informieren, der mit dem zugelassenen Arzneimittel in Verbindung stehen kann.</p> | <p>Article 14</p> <p>1. The manufacturer shall, in cooperation with the sponsor, implement a system for recording and reviewing complaints together with an effective system for recalling investigational medicinal products which have already entered the distribution network promptly and at any time. The manufacturer shall record and investigate any complaint concerning a defect and shall inform the sponsor and the competent authority of the Member States concerned of any defect that could result in a recall or abnormal restriction on supply.</p> <p>All trial sites shall be identified and, in so far as possible, the countries of destination shall be indicated.</p> <p>In the case of an authorised investigational medicinal product, the manufacturer shall, in cooperation with the sponsor, inform the marketing authorisation holder of any defect that could be related to that product.</p> <p>Chapter 8 Complaints, Quality Defects and Product Recalls</p> <p>8.24 In the case of investigational medicinal products, all trial sites should be identified and the countries of destination should be indicated. In the case of an investigational medicinal product for which a marketing authorisation has been issued, the manufacturer of the investigational medicinal product should, in cooperation with the sponsor, inform the marketing authorisation holder of any quality defect that could be related to the authorised medicinal product.</p> | | | |
| <p>(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 hat der oder die Stufenplanbeauftragte Aufzeichnungen zu führen.</p> | <p>8.10 The information reported in relation to possible quality defects should be recorded, including all the original details. The validity and extent of all reported quality defects should be documented and assessed in accordance with Quality Risk Management principles</p> | | | |
| <p>(6) Der oder die Stufenplanbeauftragte soll von den Verkaufs- oder Vertriebseinheiten unabhängig sein und kann sich nur von Personen vertreten lassen, die über die Sachkenntnis nach § 63a Absatz 1 Satz 1 des Arzneimittelgesetzes verfügen, und muss im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes oder in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union ansässig und tätig sein.</p> | <p>8.1 Appropriately trained and experienced personnel should be responsible for managing complaint and quality defect investigations and for deciding the measures to be taken to manage any potential risk(s) presented by those issues, including recalls. These persons should be independent of the sales and marketing organisation, unless otherwise justified.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|--|--|---|--|
| § 19 Beanstandungen und Rückruf | | Article 14 Complaints, product recall and emergency unblinding | 2.11. Complaints | Volume 4 EU GMP for MP Part 1 Chapter 8 |
| (7) Soweit ein pharmazeutischer Unternehmer andere als die in § 63a Abs. 1 Satz 1 des Arzneimittelgesetzes genannten Produkte in den Verkehr bringt, hat er eine entsprechende Person mit der Wahrnehmung der Aufgaben des oder der Stufenplanbeauftragten zu beauftragen. Die entsprechend beauftragte Person ist für die Einhaltung der Verpflichtungen nach den Absätzen 1 bis 5 verantwortlich. | <i>[Kommentar: nicht weiter ausgeführt in den EU-Texten; es gilt das AMG]</i> | | | |
| (8) Der pharmazeutische Unternehmer hat dafür zu sorgen, dass alle im Betrieb eingehenden Meldungen über Arzneimittelrisiken und Beanstandungen sowie Informationen für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels unverzüglich dem oder der Stufenplanbeauftragten oder der nach Absatz 7 Satz 1 entsprechend beauftragten Person mitgeteilt werden. | <p>2.11. Complaints</p> <p>500-503 The conclusions of the investigation should be discussed between the manufacturer and the sponsor, if different, in a timely manner. This should involve the qualified person and those responsible for the relevant clinical trial in order to assess any potential impact on the trial, product development and on subjects.</p> <p>Chapter 8 Complaints, Quality Defects and Product Recalls</p> <p>8.1 If these persons do not include the Qualified Person involved in the certification for release of the concerned batch or batches, the latter should be made formally aware of any investigations, any risk-reducing actions and any recall operations, in a timely manner.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|---|--|---|--|
| § 20 Aufbewahrung der Dokumentation | | Article 8 Documentation | 2.6.6. Batch records | Volume 4 EU GMP for MP Chapter 4 Documentation |
| <p>(1) Alle Aufzeichnungen über den Erwerb, die Herstellung einschließlich der Freigabe, die Prüfung, Lagerung, das Verbringen in den oder aus dem Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes, die Einfuhr oder die Ausfuhr, das Inverkehrbringen einschließlich der Auslieferung sowie Aufzeichnungen über die Tierhaltung und Aufzeichnungen der oder des Stufenplanbeauftragten oder der nach § 19 Abs. 7 Satz 1 entsprechend beauftragten Person sind vollständig und mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre aufzubewahren. Die Aufbewahrung muss in einem geeigneten Bereich der von der Erlaubnis nach § 13 oder § 72 des Arzneimittelgesetzes erfassten Räume erfolgen. Die Zugriffsberechtigung zu den Aufzeichnungen nach Satz 1 ist durch geeignete Maßnahmen auf dazu befugte Personen einzuschränken. Für den Fall einer Schließung des Hersteller- oder Prüfbetriebs, in dem die Aufbewahrung der Dokumentation nach Satz 1 erfolgt, hat der pharmazeutische Unternehmer Vorsorge zu treffen, dass die Dokumentation während der gesamten Aufbewahrungszeit vorgehalten wird.</p> | <p>Article 8 Documentation</p> <p>3. The manufacturer shall retain the product specification file and batch documentation for at least five years after the completion or discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used.</p> <p>4. When documentation is stored using electronic, photographic or other data processing systems, the manufacturer shall first validate the systems to ensure that the data will be appropriately stored during the period of storage laid down in paragraph 3. Data stored by those systems shall be made readily available in readable form.</p> <p>5. The electronically stored data shall be protected against unlawful access, loss or damage of data by techniques, such as duplication, back-up and transfer onto another storage system. Audit trails, meaning records of all relevant changes and deletions in those data shall be maintained.</p> <p>6. The documentation shall be provided to competent authority upon request.</p> <p>2.6.6. Batch records 259-263 Batch records should be kept in sufficient detail for the sequence of operations to be accurately determined. These records should contain any relevant remarks which justify procedures used and any changes made, enhance knowledge of the product, develop the manufacturing operations and document deviations from predefined requirements.</p> <p>Chapter 4 Documentation 4.10 It should be clearly defined which record is related to each manufacturing activity and where this record is located. Secure controls must be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period and validated where appropriate. 4.11 Specific requirements apply to batch documentation which must be kept for one year after expiry of the batch to which it relates or at least five years after certification of the batch by the Qualified Person, whichever is the longer.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|---|--|---|--|
| § 20 Aufbewahrung der Dokumentation | | Article 8 Documentation | 2.6.6. Batch records | Volume 4 EU GMP for MP Chapter 4 Documentation |
| <p>(2) Abweichend von Absatz 1 sind bei Blutzubereitungen, Sera aus menschlichem Blut und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Hämostasestörungen zum Zwecke der Rückverfolgbarkeit Aufzeichnungen mit Angaben</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zur Identifizierung der Spendeinrichtung 2. zur Identifizierung der spendenden Person, 3. über die Bezeichnung des Arzneimittels, 4. zur Chargenbezeichnung, 5. zur Gewinnung der Spende (J, M, T), 6. zum Datum der Abgabe und 7. über den Namen oder die Firma des Empfängers <p>in lesbarer Form in einem geeigneten Speichermedium mindestens 30 Jahre und die anderen Aufzeichnungen über die Spendenentnahme und die damit verbundenen Maßnahmen gemäß § 11 Abs. 1 des Transfusionsgesetzes mindestens 15 Jahre aufzubewahren oder zu speichern. Die Angaben müssen gelöscht werden, wenn die Aufbewahrung oder Speicherung nicht mehr erforderlich ist. Werden die Aufzeichnungen länger als 30 Jahre aufbewahrt oder gespeichert, sind sie zu anonymisieren.</p> | <p><i>[Kommentar: bleibt anwendbar entsprechend Ausnahmeregelung]</i></p> <p>Volume 4 EU GMP for MP for Human and Veterinary Use Chapter 4, Annex 14 “Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma”</p> <p>4. Traceability and Post Collection Measures</p> <p>4.1 There must be a system in place that enables each donation to be traced, from the donor and the donation via the blood establishment through to the batch of medicinal product and vice versa.</p> <p>4.2 Responsibilities for traceability of the product should be defined (there should be no gaps):</p> <ul style="list-style-type: none"> - from the donor and the donation in the blood establishment to the fractionation plant (this is the responsibility of the RP at the blood establishment), - from the fractionation plant to the manufacturer of the medicinal product and any secondary facility, whether a manufacturer of a medicinal product or of a medical device (this is the responsibility of the QP). <p>4.3 Data needed for full traceability must be stored for at least 30 years, according to Article 4 of Directive 2005/61/EC and Article 14 of Directive 2002/98/EC3.</p> | | | |
| (3) (weggefallen) | | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|---|--|---|--|
| § 20 Aufbewahrung der Dokumentation | | Article 8 Documentation | 2.6.6. Batch records | Volume 4 EU GMP for MP Chapter 4 Documentation |
| <p>(4) Absatz 1 gilt bei Prüfpräparaten mit der Maßgabe, dass die Unterlagen mindestens fünf Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, aufzubewahren sind.</p> | <p>Article 8 Documentation</p> <p>3. The manufacturer shall retain the product specification file and batch documentation for at least five years after the completion or discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used.</p> <p>2.6.6 Batch records</p> <p>264-267 Batch manufacturing records should be retained by the manufacturer for the periods specified in the Delegated Act on GMP for investigational medicinal products pursuant to the first subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014.</p> <p>Chapter 4</p> <p>4.10 For investigational medicinal products, the batch documentation must be kept for at least five years after the completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used. Other requirements for retention of documentation may be described in legislation in relation to specific types of product (e.g. Advanced Therapy Medicinal Products) and specify that longer retention periods be applied to certain documents.</p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|------------------|--|--|--|
| § 21 Organisationsstruktur | | Article 5 Pharmaceutical quality system | 2.3. Pharmaceutical quality system | Part I Chap. 1 (Part II API) 2. Quality Management |
| (1) Das QM-System nach § 3 muss insbesondere die Organisationsstruktur sowie die Verfahren, Prozesse und alle Aktivitäten umfassen, die notwendig sind, um sicherzustellen, dass der Wirkstoff die vorgesehenen Spezifikationen für Qualität und Reinheit erfüllt. Es muss mindestens eine Qualitätssicherungseinheit aufweisen, die von der Produktion unabhängig ist. Die Qualitätssicherungseinheit muss in alle qualitätsbezogenen Angelegenheiten einbezogen werden. | | Article 5 Pharmaceutical quality system 1. The manufacturer shall establish, implement and maintain effective organized arrangements to ensure that the investigational medicinal products are of the quality required for their intended use. Those arrangements shall include the establishment of a good manufacturing practice and a quality control. 2. Senior management and personnel from different departments shall participate in the establishment of the pharmaceutical quality system. | 2.3. Pharmaceutical quality system 122-127 The pharmaceutical quality system required of the manufacturer according to the Delegated Act on GMP for investigational medicinal products pursuant to Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 and designed, set-up and verified by the manufacturer should also be described in written procedures taking into account EudraLex, Volume 4, Part I, Chapter 1 as applicable to investigational medicinal products. | 2. Quality Management, 2.1 Principles 2.11 Each manufacturer should establish, document, and implement an effective system for managing quality that involves the active participation of management and appropriate manufacturing personnel. 2.12 The system for managing quality should encompass the organisational structure, procedures, processes and resources, as well as activities necessary to ensure confidence that the API will meet its intended specifications for quality and purity. All quality related activities should be defined and documented. 2.13 There should be a quality unit(s) that is independent of production and that fulfills both quality assurance (QA) and quality control (QC) responsibilities. This can be in the form of separate QA and QC units or a single individual or group, depending upon the size and structure of the organization. |
| (2) Soweit Wirkstoffe hergestellt oder eingeführt werden, die der Erlaubnispflicht nach § 13 oder § 72 des Arzneimittelgesetzes unterliegen, findet § 12 Abs. 1 Anwendung. | | | | <i>[Kommentar: nicht weiter ausgeführt in den EU-Texten; es gilt das AMG]</i> |
| (3) Wer Wirkstoffe herstellt oder einführt, ohne einer Erlaubnis nach § 13 oder § 72 des Arzneimittelgesetzes zu bedürfen, hat die zur Freigabe von Zwischenprodukten und Wirkstoffen berechtigten Personen entsprechend festzulegen. | | | | <i>[Kommentar: nicht weiter ausgeführt in den EU-Texten; es gilt das AMG]</i> |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|--|---|
| Abschnitt 4 Wirkstoffe nicht menschlicher Herkunft §22 Herstellung | 2.6. Documentation 2.3. Pharmaceutical quality system | Volume 4 EU GMP, Part I Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials |
| (3) Die Herstellungsvorgänge einschließlich der Inprozesskontrollen sind nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen (Herstellungsanweisung) und in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis durchzuführen. | 2.6. Documentation 2.6.1. Specifications for starting materials, immediate packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products, manufacturing formulae and processing and packing instructions should be as comprehensive as possible given the current state of knowledge. They should be periodically re-assessed during development and updated as necessary. Each new version should take into account the latest data, current technology used, regulatory and pharmacopoeial developments and should allow traceability to the previous document. Any changes should be carried out according to a written procedure which should address any implications for product quality such as stability and bioequivalence. The approval process for instructions and changes thereof shall include management personnel at the manufacturing site. 2.6.3. PSF Applicable sections of the product specification file shall be available at the 208 start of manufacturing of the first batch of investigational medicinal product 209 for a clinical trial. 210 The product specification file should be continually updated as development 211 of the product proceeds, ensuring appropriate traceability to the previous 212 versions. It should include or refer to at least the following documents: - Specifications and analytical methods for starting materials, packaging 214 materials, intermediate product, bulk product and finished product; | Volume 4 EU GMP, Part I, Chapter 5 Production 5.28 The quality requirements established by the manufacturer for the starting materials should be discussed and agreed with the suppliers. Appropriate aspects of the production, testing and control, including handling, labelling, packaging and distribution requirements, complaints, recalls and rejection procedures should be documented in a formal quality agreement or specification. 5.29 Supply chain traceability should be established and the associated risks, from active substance starting materials to the finished medicinal product, should be formally assessed and periodically verified. Volume 4 EU GMP, Part II, Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials 6.1 Documentation System and Specification 6.10 All documents related to the manufacture of intermediates or APIs should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures. Such documents can be in paper or electronic form. 6.11 The issuance, revision, superseding and withdrawal of all documents should be controlled with maintenance of revision histories. |
| (2) Bei der nach § 13 des Arzneimittelgesetzes erlaubnispflichtigen Wirkstoffherstellung ist die Leitung der Herstellung verantwortlich für die Genehmigung der Herstellungsanweisung, soweit | | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials 6.4 Master Production Instructions (Master Production and Control Records) 6.40 To ensure uniformity from batch to batch, master production instructions for each intermediate and API should be prepared, dated, and signed by one person and independently checked, dated, and signed by a person in the quality unit(s). 2.4 Responsibility for Production Activities Preparing, reviewing, approving and distributing the instructions for the production of intermediates or APIs according to written procedures |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|---|---|
| Abschnitt 4 Wirkstoffe nicht menschlicher Herkunft §22 Herstellung | 2.6. Documentation 2.3. Pharmaceutical quality system | Volume 4 EU GMP, Part I Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials |
| nicht die Freigabe betroffen ist. In anderen Betrieben und Einrichtungen ist es die Qualitätssicherungseinheit. | | |
| (3) Es dürfen nur Ausgangs- oder Zwischenprodukte verwendet werden, deren Qualität festgestellt und entsprechend kenntlich gemacht worden ist. | 2.3. Pharmaceutical quality system The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, together with their purchase and acceptance, should be documented as part of the pharmaceutical quality system to ensure the integrity of the supply chain and protect against counterfeit products. The level of supervision should be proportionate to the risks posed by the individual materials, taking into account their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the investigational medicinal product. The supporting evidence for each supplier approval and material approval should be maintained. | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials, 7.2 Receipt and Quarantine 7.24 Each container or grouping of containers (batches) of materials should be assigned and identified with a distinctive code, batch, or receipt number. This number should be used in recording the disposition of each batch. A system should be in place to identify the status of each batch. 19.4 Control of Raw Materials 19.40 Raw materials used in production of APIs for use in clinical trials should be evaluated by testing, or received with a supplier's analysis and subjected to identity testing. When a material is considered hazardous, a supplier's analysis should suffice. 19.41 In some instances, the suitability of a raw material can be determined before use based on acceptability in small-scale reactions (i.e., use testing) rather than on analytical testing alone. |
| (4) Durch räumliche oder zeitliche Trennung der einzelnen Herstellungsvorgänge oder durch andere geeignete technische oder organisatorische Maßnahmen ist Vorsorge zu treffen, dass Kreuzkontaminationen und Verwechslungen vermieden werden. | | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials, 19 APIs for Use in Clinical Trials 19.1 General Once drug development reaches the stage where the API is produced for use in drug products intended for clinical trials, manufacturers should ensure that APIs are manufactured in suitable facilities using appropriate production and control procedures to ensure the quality of the API. 19.3 Equipment and Facilities 19.31 Procedures for the use of facilities should ensure that materials are handled in a manner that minimizes the risk of contamination and cross-contamination. |
| (5) Die zur Herstellung angewandten Verfahren sind, soweit diese kritisch für die Qualität oder Reinheit des | | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials 19.6 Validation 19.60 Process validation for the production of APIs for use in clinical trials is normally inappropriate, where a single API batch is produced or where process changes during API development make batch replication difficult or inexact. The combination of controls, calibration, and, where appropriate, equipment qualification assures API quality during this development phase. |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|---|--|
| Abschnitt 4 Wirkstoffe nicht menschlicher Herkunft §22 Herstellung | 2.6. Documentation 2.3. Pharmaceutical quality system | Volume 4 EU GMP, Part I Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials |
| Wirkstoffe sind, nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren. Kritische Phasen eines Herstellungsverfahrens sind regelmäßig zu revalidieren. | 19.61 Process validation should be conducted in accordance with Section 12 when batches are produced for commercial use, even when such batches are produced on a pilot or small scale. | |
| (6) Die Herstellung jeder Charge einschließlich ihrer Verpackung ist gemäß der Herstellungsanweisung nach Absatz 1 durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Herstellungsprotokoll). Alle Abweichungen im Prozess und von der Festlegung in der Spezifikation sind zu dokumentieren und zu bewerten; kritische Abweichungen sind zu untersuchen. Soweit der Wirkstoff nicht in Chargen hergestellt wird, gelten die Sätze 1 und 2 entsprechend. | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials 19 APIs for Use in Clinical Trials 19.5 Production 19.50 The production of APIs for use in clinical trials should be documented in laboratory notebooks, batch records, or by other appropriate means. These documents should include information on the use of production materials, equipment, processing, and scientific observations 6.5 Batch Production Records (Batch Production and Control Records) 6.50 Batch production records should be prepared for each intermediate and API and should include complete information relating to the production and control of each batch. The batch production record should be checked before issuance to assure that it is the correct version and a legible accurate reproduction of the appropriate master production instruction. If the batch production record is produced from a separate part of the master document, that document should include a reference to the current master production instruction being used. 6.52 Any deviation noted, its evaluation, investigation conducted (if appropriate) or reference to that investigation if stored separately 6.53 Written procedures should be established and followed for investigating critical deviations or the failure of a batch of intermediate or API to meet specifications. The investigation should extend to other batches that may have been associated with the specific failure or deviation. | |
| (7) Im Herstellungsprotokoll ist in Betrieben und Einrichtungen, die der Erlaubnispflicht nach § 13 des Arzneimittelgesetzes unterliegen, von der Leitung der Herstellung mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Charge entsprechend der Herstellungsanweisung hergestellt wurde. In anderen | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials 2.4 Responsibility for Production Activities Reviewing all production batch records and ensuring that these are completed and signed;... | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|--|--|
| Abschnitt 4 Wirkstoffe nicht menschlicher Herkunft §22 Herstellung | 2.6. Documentation 2.3. Pharmaceutical quality system | Volume 4 EU GMP, Part I Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials |
| Betrieben und Einrichtungen sind eine oder mehrere entsprechende Personen festzulegen, die für die Überprüfung der Protokolle auf Vollständigkeit und Richtigkeit verantwortlich sind. | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | EU GMP Guide ⁴ |
|---|---|
| §23 Prüfung | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials |
| <p>(1) Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und Wirkstoffe sind nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen (Prüfanweisung) und in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis zu prüfen. Satz 1 gilt entsprechend für Behältnisse, Packmittel und Kennzeichnungsmaterial der Wirkstoffe.</p> | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials 19.8 Laboratory Controls 19.80 While analytical methods performed to evaluate a batch of API for clinical trials may not yet be validated, they should be scientifically sound. 19.4 Control of Raw Materials 19.40 Raw materials used in production of APIs for use in clinical trials should be evaluated by testing, or received with a supplier's analysis and subjected to identity testing. When a material is considered hazardous, a supplier's analysis should suffice. 11 Laboratory Controls 11.12 All specifications, sampling plans, and test procedures should be scientifically sound and appropriate to ensure that raw materials, intermediates, APIs, and labels and packaging materials conform to established standards of quality and/or purity. 19.41 In some instances, the suitability of a raw material can be determined before use based on acceptability in small-scale reactions (i.e., use testing) rather than on analytical testing alone.</p> <p><i>[Kommentar: EMA/CHMP/QWP/834816/2015: 2.2.1.S.4.1 Specification(s) The specifications, the tests used as well as their acceptance criteria should be specified for the batch(es) of drug substance(s) used in the clinical trial. Tests for identity and assay are mandatory]</i></p> |
| <p>2) Bei Wirkstoffen, deren Herstellung einer Erlaubnis nach § 13 des Arzneimittelgesetzes bedarf, ist die Leitung der Qualitätskontrolle verantwortlich für die Genehmigung der Prüfanweisung. In anderen Betrieben und Einrichtungen ist es die Qualitätssicherungseinheit.</p> | <p>Volume 4 GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials 2.13 There should be a quality unit(s) that is independent of production and that fulfills both quality assurance (QA) and quality control (QC) responsibilities. This can be in the form of separate QA and QC units or a single individual or group, depending upon the size and structure of the organization.</p> |
| <p>3) Die für die Prüfung angewandten Verfahren sind nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren, soweit sie nicht in einem Arzneibuch oder einem vergleichbaren Regelwerk aufgeführt sind. Kritische Prüfverfahren müssen regelmäßig dahingehend bewertet werden, ob sie noch valide sind und erforderlichenfalls revalidiert werden.</p> | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials 19.11 The controls used in the manufacture of APIs for use in clinical trials should be consistent with the stage of development of the drug product incorporating the API. 19.8 Laboratory Controls 19.80 While analytical methods performed to evaluate a batch of API for clinical trials may not yet be validated, they should be scientifically sound.</p> <p><i>[Kommentar: EMA/CHMP/QWP/834816/2015 2.2.1.S.4.3 Validation of analytical procedures, P1: The suitability of the analytical methods used should be confirmed. The acceptance limits and the parameters for performing validation of the analytical methods should be presented in a tabulated form. P2/3 The suitability of the analytical methods used should be demonstrated. A tabulated summary of the results of the validation carried out should be provided. It is not necessary to provide a full validation report. For substances which comply with a monograph of the Ph. Eur., the pharmacopoeia of an EU Member State, USP or JP, reference to the relevant monograph will be sufficient. In case of major changes in analytical methods, cross-validation data should be presented especially for specified unknown impurities identified by their relative retention time (RRT). A re-analysis of preclinical batch with the new method should also be performed.]</i></p> |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | EU GMP Guide ⁴ |
|---|--|
| §23 Prüfung | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials |
| <p>(4) Die Prüfung ist gemäß der Prüfanweisung nach Absatz 1 durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Prüfprotokoll). Alle Abweichungen im Prozess und von der Festlegung in der Spezifikation sind zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen.</p> | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials 19.91 The development and implementation of the analytical methods used to support the release of a batch of API for use in clinical trials should be appropriately documented. 19.11 The controls used in the manufacture of APIs for use in clinical trials should be consistent with the stage of development of the drug product incorporating the API. Process and test procedures should be flexible to provide for changes as knowledge of the process increases and clinical testing of a drug product progresses from pre-clinical stages through clinical stages. Once drug development reaches the stage where the API is produced for use in drug products intended for clinical trials, manufacturers should ensure that APIs are manufactured in suitable facilities using appropriate production and control procedures to ensure the quality of the API. 11.15 Any out-of-specification result obtained should be investigated and documented according to a procedure. 11.12 All specifications, sampling plans, and test procedures should be scientifically sound and appropriate to ensure that raw materials, intermediates, APIs, and labels and packaging materials conform to established standards of quality and/or purity. 2.16 Any deviation from established procedures should be documented and explained. Critical deviations should be investigated, and the investigation and its conclusions should be documented</p> |
| <p>(5) In Betrieben und Einrichtungen, die einer Erlaubnis nach § 13 des Arzneimittelgesetzes bedürfen, hat die Leitung der Qualitätskontrolle im Prüfprotokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Prüfung entsprechend der Prüfanweisung durchgeführt worden ist und das Produkt die erforderliche Qualität besitzt. In anderen Betrieben und Einrichtungen sind entsprechende Verantwortlichkeiten festzulegen.</p> | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials 2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s) Reviewing completed batch production and laboratory control records of critical process steps before release of the API for distribution;...</p> |
| <p>(6) Wurde die erforderliche Qualität festgestellt, sind die Wirkstoffe entsprechend kenntlich zu machen; bei zeitlicher Begrenzung der Haltbarkeit ist das Enddatum anzugeben. Sofern angezeigt, kann anstelle des Verfalldatums auch ein Nachprüfdatum angegeben werden.</p> | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials 10.2 Distribution Procedures 10.20 APIs and intermediates should only be released for distribution to third parties after they have been released by the quality unit(s). 11.4 For intermediates or APIs with an expiry date, the expiry date should be provided on the label and Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with a retest date, the retest date should be indicated on the label and/or Certificate of Analysis. 19.82 Expiry and retest dating as defined in Section 11.6 applies to existing APIs used in clinical trials. For new APIs, Section 11.6 does not normally apply in early stages of clinical trials. 9.4 For intermediates or APIs with an expiry date, the expiry date should be indicated on the label and Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with a retest date, the retest date should be indicated on the label and/or Certificate of Analysis. 11.5 Stability Monitoring of APIs 11.50 A documented, on-going testing program should be designed to monitor the stability characteristics of APIs, and the results should be used to confirm appropriate storage conditions and retest or expiry dates.</p> |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | EU GMP Guide ⁴ |
|---|---|
| §23 Prüfung | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials |
| <p>(7) Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und Wirkstoffe, die den Anforderungen an die Qualität nicht genügen, sind als solche kenntlich zu machen und abzusondern. Über die weiteren Maßnahmen ist von dazu befugtem Personal zu entscheiden. Die Maßnahmen sind zu dokumentieren.</p> | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials</p> <p>7 Materials Management</p> <p>7.24 Each container or grouping of containers (batches) of materials should be assigned and identified with a distinctive code, batch, or receipt number. This number should be used in recording the disposition of each batch. A system should be in place to identify the status of each batch.</p> <p>14 Rejection and Re-Use of Materials</p> <p>14.1 Rejection</p> <p>14.10 Intermediates and APIs failing to meet established specifications should be identified as such and quarantined. These intermediates or APIs can be reprocessed or reworked as described below. The final disposition of rejected materials should be recorded.</p> <p>14.3 Reworking</p> <p>14.30 Before a decision is taken to rework batches that do not conform to established standards or specifications, an investigation into the reason for non-conformance should be performed.</p> <p>14.31 Batches that have been reworked should be subjected to appropriate evaluation, testing, stability testing if warranted, and documentation to show that the reworked product is of equivalent quality to that produced by the original process. Concurrent validation is often the appropriate validation approach for rework procedures. This allows a protocol to define the rework procedure, how it will be carried out, and the expected results. If there is only one batch to be reworked, then a report can be written and the batch released once it is found to be acceptable.</p> |

| | |
|---|--|
| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | EU GMP Guide⁴ |
| §24 Kennzeichnung | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials |
| <p>(1) Die Kennzeichnung der Zwischenprodukte und Wirkstoffe ist nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen und in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis durchzuführen. Bei der nach § 13 des Arzneimittelgesetzes erlaubnispflichtigen Wirkstoffherstellung ist die Leitung der Herstellung verantwortlich für die Genehmigung der Anweisung und Verfahrensbeschreibung. In anderen Betrieben und Einrichtungen ist es die Qualitätssicherungseinheit.</p> | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials</p> <p>6 Documentation and Records</p> <p>6.31 Master (approved) labels should be maintained for comparison to issued labels.</p> <p>6.17 Specifications should be established and documented for raw materials, intermediates where necessary, APIs, and labelling and packaging materials</p> <p>6.3 Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials</p> <p>6.30 Records should be maintained including:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The name of the manufacturer, identity and quantity of each shipment of each batch of raw materials, intermediates or labelling and packaging materials for API's <p>9 Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates</p> <p>9.1 General</p> <p>9.10 There should be written procedures describing the receipt, identification, quarantine, sampling, examination and/or testing and release, and handling of packaging and labelling materials.</p> <p>9.11 Packaging and labelling materials should conform to established specifications. Those that do not comply with such specifications should be rejected to prevent their use in operations for which they are unsuitable.</p> |

| | |
|---|--|
| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | EU GMP Guide⁴ |
| §24 Kennzeichnung | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials |
| <p>(2) Zwischenprodukte und Wirkstoffe sind vor ihrem Inverkehrbringen auf ihren Behältnissen und, soweit verwendet, ihren äußeren Umhüllungen in gut lesbarer Schrift und auf dauerhafte Weise mindestens wie folgt zu kennzeichnen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Name oder Firma und zusätzlich Anschrift des Herstellers, 2. Bezeichnung oder Identifizierungscode des Produkts, soweit möglich auch seines Reinheitsgrades; soweit zutreffend, Referenz zu einem Arzneibuch und – soweit vorhanden – internationale Kurzbezeichnung der Weltgesundheitsorganisation, 3. Inhalt nach Gewicht oder Rauminhalt; sind biologische Einheiten oder andere Angaben zur Wertigkeit wissenschaftlich gebräuchlich, so sind diese zu verwenden, 4. Chargenbezeichnung oder, soweit das Zwischenprodukt oder der Wirkstoff nicht in Chargen hergestellt wird, das Herstellungsdatum, 5. Verfalldatum oder Nachtestdatum, 6. besondere Transport- oder Lagerbedingungen, soweit für die Aufrechterhaltung der Qualität des Wirkstoffs oder Stoffs erforderlich, 7. bei gentechnologisch gewonnenen Wirkstoffen die Bezeichnung des bei der Herstellung verwendeten gentechnisch veränderten Mikroorganismus oder der Zelllinie und 8. bei Wirkstoffen mikrobieller Herkunft die Angabe, dass es sich um einen Wirkstoff mikrobieller Herkunft handelt und bei Wirkstoffen tierischer Herkunft die Bezeichnung der zur Herstellung verwendeten Tierspezies. | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials</p> <p>6 Documentation and Records</p> <p>6.3 Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials</p> <p>6.30 Records should be maintained including:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The name of the manufacturer, identity and quantity of each shipment of each batch of raw materials, intermediates or labelling and packaging materials for API's; the name of the supplier; the supplier's control number(s), if known, or other identification number; the number allocated on receipt; and the date of receipt; - The results of any test or examination performed and the conclusions derived from this; - Records tracing the use of materials; - Documentation of the examination and review of API labelling and packaging materials for conformity with established specifications; and <p>-The final decision regarding rejected raw materials, intermediates or API labeling and packaging materials.</p> <p>6.31 Master (approved) labels should be maintained for comparison to issued labels.</p> <p>7 Materials Management</p> <p>7.2 Receipt and Quarantine</p> <p>7.20 Upon receipt and before acceptance, each container or grouping of containers of materials should be examined visually for correct labelling</p> <p>9 Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates</p> <p>9.35 Printed labels issued for a batch should be carefully examined for proper identity and conformity to specifications in the master production record. The results of this examination should be documented.</p> <p>9.36 A printed label representative of those used should be included in the batch production record. 9.42 Labels used on containers of intermediates or APIs should indicate the name or identifying code, the batch number of the product, and storage conditions, when such information is critical to assure the quality of intermediate or API.</p> <p>11 Laboratory Controls</p> <p>11.41 Information on the name of the intermediate or API including where appropriate its grade, the batch number, and the date of release should be provided on the Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with an expiry date, the expiry date should be provided on the label and Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with a retest date, the retest date should be indicated on the label and/or Certificate of Analysis.</p> <p><i>[Kommentar: Nur teilweise geregelt; für Wirkstoffe in klinischen Prüfungen nicht reguliert]</i></p> |

| | |
|---|--|
| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | EU GMP Guide⁴ |
| §24 Kennzeichnung | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials |
| <p>(3) Sofern das Zwischenprodukt oder der Wirkstoff nachträglich von einem anderen Betrieb als dem Originalhersteller umgefüllt, umverpackt, umgekennzeichnet oder freigegeben wurde, ist zusätzlich der Name oder die Firma und die Anschrift dieses Betriebs sowie die neue Chargenbezeichnung auf dem Behältnis und, soweit verwendet, der äußeren Umhüllung des Zwischenprodukts oder des Wirkstoffs anzugeben. Die Angaben sind in deutscher Sprache zu machen, sofern das Zwischenprodukt oder der Wirkstoff im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in den Verkehr gebracht wird. Weitere Angaben sind zulässig, soweit sie den deutschen Angaben nicht widersprechen. Die Sätze 1 bis 3 finden keine Anwendung, sofern es sich um Tätigkeiten im Einzelfall handelt, die aufgrund einer nachweislichen Beschädigung des Originalbehältnisses oder seiner Verpackung erforderlich sind. Eine Tätigkeit im Sinne von Satz 4 gilt nicht als Herstellungsschritt. Der Vorgang ist zu dokumentieren und auf Verlangen der zuständigen Behörde vorzulegen.</p> | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials 11 Laboratory Controls 11.43 Certificates should be dated and signed by authorised personnel of the quality unit(s) and should show the name, address and telephone number of the original manufacturer. Where the analysis has been carried out by a repacker or reprocessor, the Certificate of Analysis should show the name, address and telephone number of the repacker/ reprocessor and a reference to the name of the original manufacturer. 17 Agents, Brokers, Traders, ... 17.11 All agents, brokers, traders, distributors, repackers, and relabellers should comply with GMP as defined in this Guide. 17.20 Agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should maintain complete traceability of APIs and intermediates that they distribute. Documents that should be retained and available include: -Identity of original manufacturer -Address of original manufacturer -Purchase orders -Bills of lading (transportation documentation) -Receipt documents -Name or designation</p> <p><i>[Kommentar: ungenügend reguliert]</i></p> |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|--|--|--|--|
| §25 Freigabe zum Inverkehrbringen | Art. 61 Art. 62 | Art. 10 Quality Control Art. 12 Responsibilities of the QP | 2.4 Personnel 2.8 Quality Control 2.9 Release of batches 2.10 Outsourcing | 2.1 Personnel 7 Outsourced Activities Annex 16 |
| (1) Die Freigabe zum Inverkehrbringen darf nur nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen nach Absatz 3 oder Absatz 4 Satz 1 von Personen vorgenommen werden, die mit den Produkten und mit den für deren Herstellung und Prüfung eingesetzten Verfahren vertraut sind. | Delegated Act: Principles and guidelines on GMP for IMPs During the final control of the finished investigational medicinal product before its release for use in clinical trials, the quality control system of the manufacturer shall take into account, in addition to analytical results, essential information such as the production conditions, the results of in-process controls, the examination of the manufacturing documents, the conformity of the product with its specifications and conformity with the clinical trial authorisation, including the final finished pack. | | | |
| (2) In Betrieben und Einrichtungen, die der Erlaubnispflicht nach § 13 oder § 72 des Arzneimittelgesetzes unterliegen, ist die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes verantwortlich für die Freigabe derjenigen Produkte, die die Erlaubnispflicht auslösen; § 16 Abs. 1 und 4 bis 7 findet entsprechende Anwendung. Im Übrigen ist für die Freigabe die Qualitätssicherungseinheit verantwortlich; die zur Freigabe berechtigten Personen sind schriftlich festzulegen. | Delegated Act: Principles and guidelines on GMP for IMPs (No details) | | | |
| (3) Die Freigabe nach Absatz 1 darf nur erfolgen, wenn das Herstellungsprotokoll und das Prüfprotokoll ordnungsgemäß unterzeichnet sind, zusätzlich zu den analytischen Ergebnissen essenzielle Informationen wie die Herstellungsbedingungen und die Ergebnisse der Inprozesskontrollen berücksichtigt wurden und die Überprüfung der Herstellungs- und Prüfunterlagen die Übereinstimmung der Produkte mit ihren Spezifikationen | Delegated Act: Principles and guidelines on GMP for IMPs During the final control of the finished investigational medicinal product before its release for use in clinical trials, the quality control system of the manufacturer shall take into account, in addition to analytical results, essential information such as the production conditions, the results of in-process controls, the examination of the manufacturing documents, the conformity of the product with its specifications and conformity with the clinical trial authorisation, including the final finished pack. Commission guidelines on GMP for IMPs Assessment by the qualified person of each batch for certification prior to release may include as appropriate: i. Batch records, including control reports, in-process test reports and release reports demonstrating compliance with the product specification file, the order, protocol and randomisation code. These records should include all deviations or planned changes, and any consequent additional checks and tests, and should be completed and endorsed by the staff authorised to do so | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|--|--|--|--|
| §25 Freigabe zum Inverkehrbringen | Art. 61 Art. 62 | Art. 10 Quality Control Art. 12 Responsibilities of the QP | 2.4 Personnel 2.8 Quality Control 2.9 Release of batches 2.10 Outsourcing | 2.1 Personnel 7 Outsourced Activities Annex 16 |
| | <p>according to the quality system;</p> <p>ii. Production conditions; iii. Cleaning records;</p> <p>iv. The validation status of facilities, processes and methods;</p> <p>v. Examination of finished packs;</p> <p>vi. The results of any analyses or tests performed after importation, where relevant;</p> <p>vii. Stability reports</p> <p>and so on</p> | | | |
| <p>(4) Bei Zwischenprodukten und Wirkstoffen, die ausschließlich umgefüllt, abgefüllt, abgepackt oder gekennzeichnet werden, darf die Freigabe nach Absatz 1 nur erfolgen, wenn</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. mindestens die Identität dieser Produkte festgestellt wurde und darüber ein ordnungsgemäß unterzeichnetes Prüfprotokoll vorliegt, 2. über das Umfüllen, Abfüllen, Abpacken und Kennzeichnen ein ordnungsgemäß unterzeichnetes Herstellungsprotokoll vorliegt, 3. alle erforderlichen qualitäts- oder zulassungsbezogenen Informationen vom Originalhersteller und, sofern zutreffend, weiterer Hersteller der Wirkstoffe oder Zwischenprodukte einschließlich der Analysenzertifikate vorliegen, 4. ausreichende Kenntnisse über den Originalhersteller und, sofern zutreffend, weiterer Hersteller und deren Qualitätsmanagementsystem vorliegen und 5. die Rückverfolgbarkeit bis zum Originalhersteller des Produkts gewährleistet wird. <p>Wenn die Zwischenprodukte oder Wirkstoffe in</p> | <p><i>[Comment: Handling of API's and Intermediates unclear]</i></p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|--------------------|---|--|--|
| §25 Freigabe zum Inverkehrbringen | Art. 61 Art. 62 | Art. 10 Quality Control Art. 12 Responsibilities of the QP | 2.4 Personnel 2.8 Quality Control 2.9 Release of batches 2.10 Outsourcing | 2.1 Personnel 7 Outsourced Activities Annex 16 |
| Primärbehältnisse anderen als des ursprünglichen Materials gefüllt oder gepackt werden, ist das vom Originalhersteller vorgegebene Verfalldatum oder das Nachtestdatum anhand von zusätzlichen Stabilitätsdaten zu überprüfen und erforderlichenfalls entsprechend anzupassen. Bei Zwischenprodukten und Wirkstoffen, die ausschließlich freigegeben werden, darf die Freigabe nach Absatz 1 nur erfolgen, wenn die Anforderungen von Satz 1 Nr. 3 bis 5 erfüllt sind. | | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|---|--|---|---------------------------|
| § 26 Inverkehrbringen und Einfuhr | | Art. 12 | 2.8 Quality Control 2.9 Release of batches | |
| (11) Wirkstoffe oder Zwischenprodukte, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes hergestellt und geprüft wurden oder die in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbracht oder eingeführt wurden, dürfen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie gemäß § 25 freigegeben wurden. Die §§ 72 und 72a Abs. 1 und 2 des Arzneimittelgesetzes bleiben unberührt. | <i>[Comment: Import of API and Intermediates for IMP's not reflected]</i> | | | |
| (12) Alle qualitäts- oder zulassungsbezogenen Informationen, einschließlich der Analysenzertifikate und des Namens oder der Firma und der Anschrift des Originalherstellers sind dem Empfänger des Wirkstoffs oder Zwischenprodukts mitzuteilen. Soweit wesentliche, insbesondere sicherheitsrelevante Informationen über den Wirkstoff oder die Zwischenprodukte vom Empfänger erhalten werden, sind diese an den Wirkstoff- oder Zwischenprodukthersteller unverzüglich weiterzuleiten. | <i>[Comment: Import of API and Intermediates for IMP's not reflected]</i> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|---|--|--|---|---|
| § 27 Rückstellmuster | n/ a | Art. 11 | 2.8 Quality Control | Annex 19; hier nicht weiter ausgeführt; Annex 19 referenziert für IMPs auf Annex 13 |
| <p>(5) Von jeder Wirkstoffcharge sind ordnungsgemäß gekennzeichnete Muster in einem geeigneten Behältnis und in ausreichender Menge aufzubewahren. Satz 1 gilt auch in den Fällen des ausschließlichen Umfüllens, Abfüllens, Abpackens und Kennzeichnens. Bei Wirkstoffen, deren Herstellung für den Einzelfall oder in kleinen Mengen erfolgt oder deren Lagerung besondere Probleme bereitet, kann die zuständige Behörde Ausnahmen über die Muster und ihre Aufbewahrung zulassen.</p> | <p>Delegated Act: Principles and guidelines on GMP for IMPs</p> <p>Unless a longer period is required under the law of the Member State of manufacture, the manufacturer shall retain samples of starting materials, other than solvents, gases or water, used in the manufacturing process for at least two years after the release of the product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter</p> <p><i>All those samples shall be maintained at the disposal of the competent authorities.</i></p> <p>Implementing Act</p> <p>Unless a longer period is required under the law of the Member State of manufacture, samples of starting materials, other than solvents, gases or water, used in the manufacturing process shall be retained for at least two years after the release of the product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter. All those samples shall be maintained at the disposal of the competent authorities.</p> <p>Other</p> <p>EU Guide Annex</p> <p><i>[Comment</i></p> <p><i>If an Intermediate is imported into Germany, is a sample for the API requested at importer.]</i></p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | CTR ¹ | Delegated Regulation GMP for IMPs ² | Detailed Commission guidelines on GMP for IMPs ³ | EU GMP Guide ⁴ |
|--|---|--|---|---|
| § 27 Rückstellmuster | n/ a | Art. 11 | 2.8 Quality Control | Annex 19; hier nicht weiter ausgeführt; Annex 19 referenziert für IMPs auf Annex 13 |
| <p>(6) Soweit für den Wirkstoff ein Verfalldatum festgelegt worden ist, sind die Muster nach Absatz 1 mindestens ein Jahr über den Ablauf des Verfalldatums, aber mindestens drei Jahre über den vollständigen Vertrieb der Charge hinaus aufzubewahren.</p> | <p>Delegated Act: Principles and guidelines on GMP for IMPs</p> <p>Unless a longer period is required under the law of the Member State of manufacture, the manufacturer shall retain samples of starting materials, other than solvents, gases or water, used in the manufacturing process for at least two years after the release of the product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter</p> <p>Implementing Act</p> <p>Unless a longer period is required under the law of the Member State of manufacture, samples of starting materials, other than solvents, gases or water, used in the manufacturing process shall be retained for at least two years after the release of the product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter. All those samples shall be maintained at the disposal of the competent authorities.</p> <p><i>[Comment]</i></p> <p><i>The storage period for API and Intermediate is disconnected from the use in clinical trial medication]</i></p> | | | |
| <p>(7) Von Wirkstoffen, für die anstelle des Verfalldatums ein Nachtestdatum festgelegt wurde, sind Muster gemäß Absatz 1 mindestens drei Jahre über den vollständigen Vertrieb der Charge hinaus aufzubewahren.</p> | <p>Delegated Act: Principles and guidelines on GMP for IMPs</p> <p>Unless a longer period is required under the law of the Member State of manufacture, the manufacturer shall retain samples of starting materials, other than solvents, gases or water, used in the manufacturing process for at least two years after the release of the product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter</p> <p>Implementing Act</p> <p>Unless a longer period is required under the law of the Member State of manufacture, samples of starting materials, other than solvents, gases or water, used in the manufacturing process shall be retained for at least two years after the release of the product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter. All those samples shall be maintained at the disposal of the competent authorities.</p> <p><i>[Comment]</i></p> <p><i>The storage period for API and Intermediate is disconnected from the use in clinical trial medication]</i></p> | | | |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | EU GMP Guide ⁴ |
|--|---|
| §28 Beanstandungen und Rückruf | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials |
| <p>(1) Alle qualitätsbezogenen Beanstandungen sind in Betrieben und Einrichtungen, die Wirkstoffe im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes herstellen oder in den Geltungsbereich des Gesetzes verbringen oder einführen, von der Qualitätssicherungseinheit nach schriftlich festgelegtem Verfahren zu dokumentieren, zu untersuchen und zu bewerten. Soweit erforderlich, ist auch der Originalhersteller über die Beanstandungen zu informieren.</p> | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials</p> <p>2.1 Quality Management</p> <p>2.18 Procedures should exist for notifying responsible management in a timely manner of regulatory inspections, serious GMP deficiencies, product defects and related actions (e.g. quality related complaints, recalls, regulatory actions, etc.);</p> <p>2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s): Making sure that quality related complaints are investigated and resolved</p> <p>15 Complaints and Recalls</p> <p>15.10 All quality related complaints, whether received orally or in writing, should be recorded and investigated according to a written procedure.</p> <p>15.11 Complaint records should include:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Name and address of complainant; - Name (and, where appropriate, title) and phone number of person submitting the complaint; - Complaint nature (including name and batch number of the API); - Date complaint is received; - Action initially taken (including dates and identity of person taking the action); - Any follow-up action taken; - Response provided to the originator of complaint (including date response sent);and - Final decision on intermediate or API batch or lot. <p>15.12 Records of complaints should be retained in order to evaluate trends, product-related frequencies, and severity with a view to taking additional, and if appropriate, immediate corrective action.</p> <p>17.7 Handling of Complaints and Recalls</p> <p>17.70 Agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should maintain records of complaints and recalls, as specified in Section 15, for all complaints and recalls that come to their attention.</p> <p>17.71 If the situation warrants, the agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should review the complaint with the original API or intermediate manufacturer in order to determine whether any further action, either with other customers who may have received this API or intermediate or with the regulatory authority, or both, should be initiated. The investigation into the cause for the complaint or recall should be conducted and documented by the appropriate party.</p> <p>17.72 Where a complaint is referred to the original API or intermediate manufacturer, the record maintained by the agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should include any response received from the original API or intermediate manufacturer (including date and information provided).</p> <p><i>[Kommentar: Einfuhr nicht reguliert]</i></p> |
| <p>(2) Sofern der Verdacht besteht, dass es sich um einen schwerwiegenden Mangel handelt, ist die Notwendigkeit eines Rückrufs nach schriftlich</p> | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials</p> <p>15 Complaints and Recalls</p> <p>15.13 There should be a written procedure that defines the circumstances under which a recall of an intermediate or API should be considered.</p> <p>15.14 The recall procedure should designate who should be involved in evaluating the information, how a recall should be initiated, who should be informed about the recall, and how the recalled material should be treated.</p> |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | EU GMP Guide ⁴ |
|---|---|
| §28 Beanstandungen und Rückruf | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials |
| festgelegtem Verfahren zu prüfen. Die Voraussetzungen, unter denen ein Produktrückruf in Betracht zu ziehen ist, sowie das Rückrufverfahren selbst sind schriftlich festzulegen. Im Falle einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Situation sind die zuständige Behörde sowie die betroffenen Arzneimittelhersteller oder anderen Empfänger, an die der Wirkstoff geliefert wurde, unverzüglich zu informieren. | <p>15.15 In the event of a serious or potentially life-threatening situation, local, national, and/or international authorities should be informed and their advice sought.</p> <p>17.7 Handling of Complaints and Recalls: 17.70 Agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should maintain records of complaints and recalls, as specified in Section 15, for all complaints and recalls that come to their attention. 17.71 If the situation warrants, the agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should review the complaint with the original API or intermediate manufacturer in order to determine whether any further action, either with other customers who may have received this API or intermediate or with the regulatory authority, or both, should be initiated. The investigation into the cause for the complaint or recall should be conducted and documented by the appropriate party. 17.72 Where a complaint is referred to the original API or intermediate manufacturer, the record maintained by the agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should include any response received from the original API or intermediate manufacturer (including date and information provided).</p> |
| (3) Über den Inhalt der Meldungen, die Art der Überprüfung und die dabei gewonnenen Erkenntnisse, das Ergebnis der Bewertung, die Maßnahmen und die Benachrichtigungen sind Aufzeichnungen zu führen. | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials</p> <p>15 Complaints and Recalls 15.10 All quality related complaints, whether received orally or in writing, should be recorded and investigated according to a written procedure. 15.11 Complaint records should include:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Name and address of complainant; - Name (and, where appropriate, title) and phone number of person submitting the complaint; - Complaint nature (including name and batch number of the API); - Date complaint is received; - Action initially taken (including dates and identity of person taking the action); - Any follow-up action taken; - Response provided to the originator of complaint (including date response sent);and - Final decision on intermediate or API batch or lot. |

| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | EU GMP Guide ⁴ |
|--|---|
| §29 Aufbewahrung der Dokumentation | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials |
| <p>(1) Alle Aufzeichnungen über den Erwerb, die Herstellung einschließlich der Freigabe, die Laborkontrollen, die Lagerung, das Verbringen in den oder aus dem Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes, die Einfuhr oder Ausfuhr und das Inverkehrbringen einschließlich der Auslieferung sowie über die Tierhaltung und die Aufzeichnungen nach § 28 sind vollständig und mindestens ein Jahr über den Ablauf des Verfalldatums hinaus, jedoch nicht weniger als fünf Jahre aufzubewahren.</p> | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials 6 Documentation and Records 6.1 Documentation System and Specifications 6.10 All documents related to the manufacture of intermediates or APIs should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures. Such documents can be in paper or electronic form. 6.11 The issuance, revision, superseding and withdrawal of all documents should be controlled with maintenance of revision histories. 6.12 A procedure should be established for retaining all appropriate documents (e.g., development history reports, scale-up reports, technical transfer reports, process validation reports, training records, production records, control records, and distribution records). The retention periods for these documents should be specified. 6.13 All production, control, and distribution records should be retained for at least 1 year after the expiry date of the batch. For APIs with retest dates, records should be retained for at least 3 years after the batch is completely distributed.</p> <p>19.9 Documentation 19.90 A system should be in place to ensure that information gained during the development and the manufacture of APIs for use in clinical trials is documented and available. 19.91 The development and implementation of the analytical methods used to support the release of a batch of API for use in clinical trials should be appropriately documented. 19.92 A system for retaining production and control records and documents should be used. This system should ensure that records and documents are retained for an appropriate length of time after the approval, termination, or discontinuation of an application.</p> <p><i>[Kommentar: Teilweise reguliert. Folgendes fehlt: Aufzeichnungen über Erwerb, Freigabe, Lagerung, Ein-und Ausfuhr, Inverkehrbringen, Tierhaltung, Reklamationen, Rückruf; Aufbewahrungsfrist der Dokumentation variiert]</i></p> |
| <p>(2) Abweichend von Absatz 1 sind die Aufzeichnungen bei Wirkstoffen, für die anstelle des Verfalldatums ein Nachtestdatum festgelegt wurde, mindestens drei Jahre über das vollständige Inverkehrbringen der Charge durch den Hersteller hinaus aufzubewahren.</p> | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials 6 Documentation and Records 6.13 All production, control, and distribution records should be retained for at least 1 year after the expiry date of the batch. For APIs with retest dates, records should be retained for at least 3 years after the batch is completely distributed.</p> |

| | |
|--|---|
| Derzeitiger Text in AMWHV (Stand Nov 2016) | EU GMP Guide⁴ |
| §29 Aufbewahrung der Dokumentation | Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials |
| <p>(3) Zum Zwecke der Rückverfolgbarkeit der im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes hergestellten oder in den oder aus dem Geltungsbereich des Gesetzes verbrachten oder der in den Geltungsbereich des Gesetzes eingeführten oder ausgeführten Wirkstoffe oder Zwischenprodukte sind zusätzlich zu allen Analysenzertifikaten, einschließlich derer des Originalherstellers, Unterlagen aufzubewahren, die mindestens Angaben aufweisen über:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. die Bezeichnung des Wirkstoffs oder Zwischenprodukts, einschließlich der Chargenbezeichnung des Originalherstellers, und, soweit zutreffend, weiterer Hersteller, 2. den Namen oder die Firma und die Anschrift des Originalherstellers, und, soweit zutreffend, weiterer Hersteller, 3. den Transport und Vertrieb, 4. den Namen oder die Firma und die Anschrift der Empfänger. <p>© GQPA Expertengruppe IMPs 2017</p> | <p>Volume 4 EU GMP, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials</p> <p>17.2 Traceability of Distributed APIs and Intermediates</p> <p>17.20 Agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should maintain complete traceability of APIs and intermediates that they distribute. Documents that should be retained and available include:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Identity of original manufacturer -Address of original manufacturer -Purchase orders -Bills of lading (transportation documentation) -Receipt documents -Name or designation of API or intermediate -Manufacturer's batch number -Transportation and distribution records -All authentic Certificates of Analysis, including those of the original manufacturer -Retest or expiry date <p>6.3 Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials</p> <p>6.30 Records should be maintained including:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The name of the manufacturer, identity and quantity of each shipment of each batch of raw materials, intermediates or labelling and packaging materials for API's; the name of the supplier; the supplier's control number(s), if known, or other identification number; the number allocated on receipt; and the date of receipt; - The results of any test or examination performed and the conclusions derived from this; - Records tracing the use of materials; - Documentation of the examination and review of API labelling and packaging materials for conformity with established specifications; and -The final decision regarding rejected raw materials, intermediates or API labeling and packaging materials. <p>6.31 Master (approved) labels should be maintained for comparison to issued labels.</p> <p>11 Laboratory Controls</p> <p>11.3 Validation of Analytical Procedures - see Section 12.</p> <p>11.4 Certificates of Analysis</p> <p>11.40 Authentic Certificates of Analysis should be issued for each batch of intermediate or API on request.</p> <p>11.41 Information on the name of the intermediate or API including where appropriate its grade, the batch number, and the date of release should be provided on the Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with an expiry date, the expiry date should be provided on the label and Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with a retest date, the retest date should be indicated on the label and/or Certificate of Analysis.</p> <p>11.42 The Certificate should list each test performed in accordance with compendial or customer requirements, including the acceptance limits, and the numerical results obtained (if test results are numerical).</p> <p>11.43 Certificates should be dated and signed by authorised personnel of the quality unit(s) and should show the name, address and telephone number of the original manufacturer. Where the analysis has been carried out by a repacker or reprocessor, the Certificate of Analysis should show the name, address and telephone number of the repacker/ reprocessor and a reference to the name of the original manufacturer.</p> <p>11.44 If new Certificates are issued by or on behalf of repackers/ reprocessors, agents or brokers, these Certificates should show the name, address and telephone number of the laboratory that performed the analysis. They should also contain a reference to the name and address of the original manufacturer and to the original batch Certificate, a copy of which should be attached.</p> <p style="text-align: right;">Seite 88 von 89</p> |

¹ **REGULATION (EU) No 536/2014** OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC

² Draft Commission **Delegated Regulation** (EU) No .. / .. of XXX supplementing Regulation (EU) No 536/ 2014 of the European Parliament and Council by specifying principles of and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections dated 13/ 01/ 2017

³ Detailed **Commission guidelines** on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014

⁴ Eudralex Volume 4 **Good manufacturing Practice (GMP) Guidelines**; Part I – Basic Requirements for Medicinal Products; Part II – Basic Requirements for Active substances used as Starting Materials

[Kommentare in olivgrün]

Bemerkung zu Delegated Act: Principles and guidelines on GMP for IMPs...- revidiert/ ersetzt durch die Delegated Regulation, deshalb in den Tabellen nicht mehr enthalten.