

GMP für klinische Prüfpräparate neu erfunden?

Übersicht und kritische Anmerkungen zur Umsetzung der EU-GCP-Verordnung in Deutschland – Teil 1

Dr. Gundula Born¹, Dr. Rango Dietrich², Ralph Heimke-Brinck³, Dr. Tillmann Lindenblatt⁴, Dr. Claudio Lorck⁵, Dr. Gabriele Oleschko⁶, Dr. Holger Roepken⁷, Ursula Schick⁸, Dr. Veit Sieberth⁹

¹Marken GmbH, Kelsterbach, ²PharmDev Innovations, Konstanz, ³Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen, Erlangen, ⁴Fisher Clinical Services GmbH, Allschwil, Schweiz, ⁵Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, ⁶Merck KGaA, Darmstadt, ⁷Abbott Laboratories GmbH, Hannover, ⁸Apocare Pharma GmbH, Heidelberg, ⁹Biotest AG, Dreieich

In Folge der EU-GCP-Verordnung 536/2014 (CTR) ist in Deutschland eine Anpassung der gesetzlichen Regelwerke zum Umgang mit Prüfpräparaten an die dortigen Vorgaben notwendig geworden. Das „*Vierte Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften*“ ist am 24.12.2016 in Kraft getreten und wird mit dem Datum der Anwendung der EU-GCP-Verordnung angewendet. Danach sollen künftig die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) sowie die deutsche GCP-Verordnung mehrheitlich für die Herstellung von Prüfpräparaten keine Anwendung mehr finden. Außerdem wird mit Anwendung der CTR der bisherige EU-GMP-Annex 13 aus der EU-GMP-Leitlinie entfernt und kommt damit ebenfalls nicht mehr zur Anwendung. Die German QP Association (GQPA) als Interessenvertretung der in Deutschland tätigen Sachkundigen Personen hat durch ihre Expertengruppe IMP (klinische Prüfpräparate) die Auswirkungen des Wegfalls der AMWHV auf die künftig in Deutschland für Prüfpräparate geltenden GMP-Anforderungen untersucht und berichtet hier über die Ergebnisse.

1. Einleitung

Das „*Vierte Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften*“ (AMG 2016) [1] sieht Änderungen zum sachlichen Geltungsbereich u. a. der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV [2]) vor.

Diese Änderungen deutscher Vorschriften wurden notwendig durch die im Mai 2014 gültig gewordene EU-GCP-Verordnung [3] (CTR), die u. a. Vorschriften zur Herstellung klinischer Prüfpräparate enthält und die als EU-Verordnung unmittelbar in allen Mitgliedsstaaten – also

auch Deutschland – gilt. Diese EU-Verordnung kommt zur Anwendung, wenn bestimmte weitere Voraussetzungen erfüllt sind, derzeit wird mit einer Anwendung ab Herbst 2018 gerechnet.

Das AMG 2016 sieht dabei vor, dass die AMWHV auf Prüfpräparate (außer Gewebe- und Blutprodukten) nicht mehr anwendbar sein soll, da diese bisher die deutsche Umsetzung aus der Vorgabe der EU-Richtlinie 2003/94 [4] darstellte, diese Richtlinie aber mit Anwendung der CTR aufgehoben wird.

Gleiches gilt für die bisherige deutsche GCP-Verordnung [5], die

die Umsetzung der EU-Richtlinie 2001/20 [6] in deutsches Recht darstellt. Auch diese EU-Richtlinie wird für die in der CTR beschriebenen Prüfpräparate mit Anwendung der CTR aufgehoben.

Da nach der Maßgabe der CTR [3] auch der bisherige EU-GMP-Annex 13 [7] nicht mehr anwendbar sein soll, sondern durch eine sog. *Commission Guideline* [8] ersetzt werden wird, ergeben sich weitreichende Konsequenzen für die Interpretation und Umsetzung künftiger GMP-Anforderungen für die Bereitstellung klinischer Prüfpräparate.

Die German QP Association (GQPA) hat es sich seit Jahren zur Aufgabe gesetzt, die inhaltliche Geltung und Umsetzung der deutschen Regelwerke in Verbindung mit den EU-Regelwerken zu untersuchen, Input zu regulatorischen Novellierungen zu geben und auf dieser Grundlage Zertifizierungs- und Freigabeentscheidungen der deutschen Sachkundigen Personen zu ermöglichen.

Die Expertengruppe Investigational Medicinal Products (IMP) innerhalb der GQPA hat sich für den Bereich der Prüfpräparate dieser neuen Herausforderung gestellt. Alle Mitglieder der Expertengruppe (und Autoren dieses Beitrags) sind als Sachkundige Personen für klinische Prüfpräparate tätig. Die fachlichen Diskussionen zu den „Nachfolgern“ der einzelnen AMWHV-Abschnitte wurden z. T. durchaus kontrovers geführt. Der vorliegende Beitrag gibt

die in den zahlreichen Diskussionen erzielte gemeinschaftliche Position aller Autoren wieder.

Somit stellt sich die Frage: Was erwartet uns nach der AMWHV? Welche regulatorischen Vorgaben ersetzen künftig die für Prüfpräparate relevanten Abschnitte der AMWHV §§ 1–29 [2] in Deutschland?

In diesem dreiteiligen Artikel werden die bisherigen Erkenntnisse zusammengefasst und der Fachöffentlichkeit zur Diskussion zur Verfügung gestellt. Dabei werden Textzitate aus den nur in englischer Sprache verfügbaren Regelwerken in der Originalsprache belassen.

2. Bisherige regulatorische Grundlagen zu GMP bei Prüfpräparaten

■ 2.1 Bisherige Grundlagen in Deutschland

Wie das gesamte Arzneimittelwesen, so ist auch die Herstellung und Qualitätskontrolle von Arzneimitteln im Arzneimittelgesetz verbindlich geregelt.

Das Arzneimittelgesetz verweist an mehreren Stellen auf hierarchisch unter dem Gesetz liegende Verordnungen wie z.B. die AMWHV oder die GCP-VO.

Die AMWHV hat seinerzeit in Umsetzung der Maßgaben aus der EU-Richtlinie 2003/94 die frühere Pharma-Betriebsverordnung mit detaillierten Regelungen zu GMP abgelöst.

Während der EU-GMP-Leitfaden [9] grundsätzlich als nicht verbindliche Ausführungsempfehlung zu sehen ist, hatte er durch die Verbindung mit der AMWHV in deren § 2 (3) [2] in Deutschland rechtliche Verbindlichkeit. Das hatte insbesondere für Prüfpräparate Bedeutung, weil dadurch auch der einschlägige EU-GMP-Annex 13 als Bestandteil des EU-GMP-Leitfadens in Deutschland Verbindlichkeit erlangte.

Die GCP-VO wurde seinerzeit ebenso in Umsetzung der EU-GCP-Richtlinie 2001/20 neu erstellt und stellte GCP-Grundsätze in Deutsch-

land auf eine rechtlich verbindliche Basis. Dort sind für Prüfpräparate insbesondere die §§ 4–5 mit Vorschriften zu Import und Kennzeichnung von großer Bedeutung.

■ 2.2 Bisherige EU-weite Grundlagen

Das europäische Äquivalent zum deutschen Arzneimittelgesetz wird oft in der EU-Richtlinie 2001/83 [10] als Mutter aller EU-Arzneimittel-Richtlinien gesehen. Darin finden sich auch die Grundsätze zur Tätigkeit und Verantwortlichkeit der Sachkundigen Person wieder.

Die Grundsätze der GCP-Standards wurden durch die bisherige EU-GCP-Richtlinie 2001/20 basierend auf den Vorgaben der ICH-Richtlinie E6 [11] in europäisches Recht überführt. Diese nunmehr europaweiten Standards waren durch die GCP-VO in deutsches Recht zu überführen.

Ebenso wurden die Grundsätze von GMP gemeinsam für zugelassene Arzneimittel und Prüfpräparate in der EU-Richtlinie 2003/94 zusammengefasst (und in Deutschland durch die Pharmabetriebsverordnung, die 2006 durch die AMWHV ersetzt wurde, in nationales Recht überführt).

3. Künftige regulatorische Grundlagen zu GMP bei Prüfpräparaten

■ 3.1 Künftige Grundlagen in Deutschland

Die EU-GCP Verordnung ebenso wie ihre *Delegated Acts, implementing acts* und die *Commission Guideline* gelten in Deutschland künftig unmittelbar.

Der bisher in Deutschland verbindliche gesetzliche Rahmen (s.o.) war in einer Weise anzupassen, dass keine mit der CTR redundanten Regelungen mehr enthalten waren und somit die deutschen Regularien widerspruchsfrei neben der CTR angewendet werden können, soweit dafür noch Bedarf besteht.

Damit sind alle von der Definition der CTR umfassten Prüfpräparate in Deutschland nicht nur nicht mehr durch deutsches Recht regelungsbedürftig, sondern aus den Regelungen zu streichen, um zu verhindern, dass deutsche Regelungen im Widerspruch zu EU-Vorgaben stehen.

Da die CTR Gewebe- und Blutprodukte jedoch nicht unter der Definition eines *Investigational Medicinal Product* (IMP) aufführt, sind für diese Produktgruppen die bisherige AMWHV und die GCP-VO weiterhin gültig.

Es ist also in jedem Einzelfall bei Überprüfung der geltenden Regularien in Deutschland zunächst immer zu untersuchen, ob ein Gewebe- oder Blutprodukt vorliegt.

Erst wenn dies nicht der Fall ist, greifen die AMWHV und GCP-VO in Deutschland nicht, sondern die Regelungen aus der CTR müssen zwingend und unmittelbar beachtet werden.

Der Referentenentwurf [12] zum AMG 2016 sah daher Folgendes vor (Hervorhebungen in sämtlichen Zitaten durch die Autoren):

„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 Humanarznei-

mittel 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 Prüf- und Hilfspräparate, 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 Gewebesubstanzen im Sinne der Richtlinie 2004/23/EG.

Daraus ergibt sich – und wurde auch so in der endgültigen Fassung [1] – dort in Art. 4 – verabschiedet:

In § 1 der AMWHV wird folgender Absatz 7 angefügt:

„(7) Diese Verordnung findet keine Anwendung auf Arzneimittel zur klinischen Prüfung bei Menschen und auf 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, ...“

Die amtliche Begründung [13] führt nunmehr dazu aus:

„Zu Artikel 4 (weitere Änderung der AMWHV) zu Nummer 1 (§ 7 Abs. 7 Anwendungsbereich)

...

Die Herstellung von Prüf- und Hilfspräparaten zur klinischen Prüfung bei Menschen richtet sich, von wenigen Ausnahmen abgesehen, nicht mehr nach dem AMG und der AMWHV, son-

dern nur noch nach der EU-Verordnung.“

■ 3.2 Künftige EU-weite Grundlagen

Die zahlreichen regulatorischen Veränderungen wurden ausgelöst durch die EU-GCP Regulation No 536/2014 (CTR) vom April 2014.

Als unmittelbare Auswirkung, die sich auch im Titel der Regulation wiederfindet, ersetzt in diesem Falle die vom europäischen Parlament erlassene EU-GCP Verordnung eine Richtlinie, wodurch die betroffene EU-GCP-Richtlinie 2001/20 künftig aufgehoben wird.

Ziel der Revision bzw. der neuen Regulation war *“To make the approval and conduct of clinical Trials in Europe easier, more harmonized and streamlined, and less burdensome, while preserving the world’s highest standards of subject protection, data robustness and transparency”* [14].

Der politischen Zielsetzung haben sich die Regelungen der Einzelheiten unterzuordnen und daher enthält die CTR an mehreren Stellen Ermächtigungen („empowerments“) für die EU-Kommission, weitere delegierte Rechtsakte („Delegated Acts“) zu erlassen.

Üblicherweise erhalten die *Delegated Acts* die gleiche Rechtsform wie die „Mutterdokumente“, sodass hier von weiteren *Delegated Regulations* auszugehen ist. Einige davon liegen als Entwurf bereits vor, andere fehlen noch vollständig.

Eine Übersicht über die im Zusammenhang mit der CTR geltenden und derzeit bekannten Regelwerke mit Relevanz für klinische Prüfpräparate findet sich in Tab. 1. Sämtliche in Tab. 1 zitierten Regelwerke befinden sich derzeit im Entwurfsstadium.

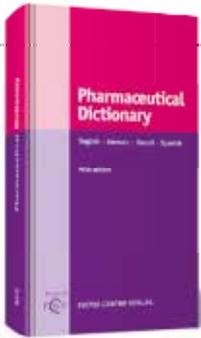
Dabei wurde der ursprüngliche *“Commission Delegated Act on Princi-*

■ Tabelle 1

GMP-relevante Delegated Acts aus CTR [3] mit Relevanz für Prüfpräparate.

The power to adopt <i>Delegated Acts</i> referred to in Articles	Documents
Art. 63(1) <i>Delegated Acts</i> in order to specify the principles and guidelines of <i>good manufacturing practice</i> and the detailed arrangements for <i>inspection</i> for ensuring the quality of investigational medicinal products	Commission <i>Delegated Act</i> on Principles and guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and inspection procedures, pursuant to the first subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 [15] Later: 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 [16]
Art. 63(1) In addition, the Commission shall also <i>adopt and publish detailed guidelines in line with those principles of good manufacturing practice</i> and revise them when necessary in order to take account of technical and scientific progress.	Detailed <i>Commission Guideline</i> 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 [8]
Art. 70 <i>Delegated Acts</i> in respect of amending Annex VI	Still missing

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher



ecv

Pharmaceutical Dictionary

English · German · French · Spanish

A. Maas, J. Brawley

ISBN 978-3-87193-386-8

- 89,00 €
- 5., überarbeitete und erweiterte Auflage 2010
- 12,5 x 17,5 cm, flexibler Einband, 1175 Seiten

Das Pharmaceutical Dictionary ist in der fünften, überarbeiteten und erweiterten Auflage 2010 erhältlich. Es ist um ca. 1.500 Begriffe erweitert worden und umfasst jetzt eine Sammlung von mehr als 7.000 Wörtern in jeder Sprache.

Die Begriffe kommen aus der pharmazeutischen Technologie, aus Produktion, Qualitätskontrolle und -sicherung und aus der Zulassung und beziehen darüber hinaus auch Grundlagenwissen aus der Pharmazie mit ein. So weit wie möglich werden die Terminologie der europäischen Pharmakopöen sowie z.B. die GMP-Guidelines mit den Empfehlungen von EU, EMA und ICH berücksichtigt.

Zielgruppen

- Pharma- und die gesamte Zulieferindustrie
- Verwaltung im Öffentlichen Dienst
- Hochschule
- Übersetzungsbüros und viele andere mehr

Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1924 · Fax +49(0)711-6672-1974
eMail svk@svk.de
Webshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse

www.ecv.de

ECV · Editio Cantor Verlag



Fortbildungsveranstaltungen der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs 2017

- **8./9. Mai 2017 Workshop „Maintenance von Arzneimittelzulassungen“**
- **23./24. Mai 2017 19. DGRA-Jahreskongress**
Goals of EMA, Klin. Prüfungen bei Kindern, AMG Novelle, Medical Apps, Medizinprodukte Verordnung
- **29./30. Juni 2017 School „Pharmarecht“**
- **17. Oktober 2017 Workshop „Medizinprodukte-Verordnung“**
- **16. November 2017 Workshop „Klinische Studien bei Kindern“**
- **20./21. November 2017 School „Chemisch-pharmazeutische Dokumentation“**

Soweit nichts anderes angegeben ist, finden alle Veranstaltungen in Bonn statt.

Unsere Schools werden in Anlehnung an die entsprechenden Module des Masterstudiengangs „Drug Regulatory Affairs“ M.D.R.A. der Universität Bonn durchgeführt.

Nähere Informationen zur gemeinnützigen DGRA e.V. erhalten Sie unter www.dgra.de
Oder wenden Sie sich direkt an uns:
Tel.: 0228- 368 26 46 oder info@dgra.de

DGRA e.V.
Adenauerallee 15
53111 Bonn

pharmind®
die pharmazeutische industrie

LESEN,
was sich LOHNT!

pharmind abonnieren
und zusätzlich profitieren



Abonnieren und sparen

pharmind – die pharmazeutische industrie ist seit über 75 Jahren das anerkannte Forum für die Entscheidungsträger der Branche. Als einzige monatlich erscheinende, überwiegend deutschsprachige Zeitschrift liefert pharmind exklusive Beiträge, die von einem Fachbeirat im Review-Verfahren ausschließlich nach qualitativen Maßstäben ausgewählt werden. Daraus entsteht ein Themenspektrum, so einzigartig und vielseitig wie die Branche selbst.

Zu einem pharmind-Abonnement zählt der uneingeschränkte Zugriff auf das Archiv des Titels - online zurück bis 1999. Und der monatliche Newsletter hält Sie informiert - über das, was die Branche gerade bewegt. Zudem profitieren Sie regelmäßig von exklusiven Angeboten unserer Kooperationspartner. Sie erhalten das Journal nur als Umlaufexemplar und meistens viel zu spät? Ordern Sie Ihr Online-Abonnement - preiswert, schnell, direkt.

Faxantwort: +49(0)711-6672-1974

- Ja**, ich entscheide mich für ein **Jahresabonnement** zum Preis von aktuell 287,00 € zzgl. MwSt. und Versandkosten und kann alle aufgeführten Leistungen im Bezugszeitraum nutzen.
Die Laufzeit eines Jahresabonnements beträgt 12 Monate. Sie verlängert sich automatisch, wenn sie nicht drei Monate vor Ablauf gekündigt wird. Die Lieferung erfolgt zu den genannten Bedingungen.
- Ja**, in unserem Unternehmen gibt es schon ein pharmind-Abonnement. Ich interessiere mich für ein **Online-Abonnement**. Bitte machen Sie mir ein attraktives Angebot.
Der Bezug eines Online-Abonnements ist nur direkt über den Verlag möglich.
- Ja**, ich entscheide mich für ein **3-Monate-Probeabonnement** zum Preis von aktuell 46,00 € zzgl. MwSt. und Versandkosten und kann alle aufgeführten Leistungen im Bezugszeitraum nutzen.
Angebot gilt nur für Neukunden. Sie gehen damit keine Verpflichtungen ein, das Probeabonnement endet nach der dritten Ausgabe automatisch.
- Ja**, ich wünsche mir weitere Informationen aus Ihrem Verlag, gerne auch per eMail. So verpasse ich keine Neuerscheinung und kann von günstigen Subskriptionspreisen profitieren.

Name / Vorname

Position / Funktion

Anschrift

Postleitzahl / Ort

Telefon / Fax / eMail

Datum / Unterschrift

ECV - Editio Cantor Verlag
für Medizin und Naturwissenschaften GmbH
Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany)
Tel. +49 (0)711-6672-1924
eMail: svk@svk.de

Rückgabegarantie: Sie haben das Recht, Ihre Entscheidung innerhalb von 14 Tagen ohne Begründung zu widerrufen. Zur Fristwahrung genügt die rechtzeitige Absendung. Änderungen und Irrtum vorbehalten. Alle Preise zzgl. MwSt. und Versandkosten. Angebote unter Einbeziehung unserer AGB, die wir Ihnen auf Anforderung gerne zusenden. Siehe auch www.AGB.ecv.de.

ples and guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products ...” [15] inzwischen weiterentwickelt zu der “Delegated Regulation ... specifying principles of and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections.” Dieser Entwurf ist datiert vom Jan. 2017 [16].

Die in der Tab.1 erwähnte “Commission Guideline on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use” [8] soll den bisherigen EU-GMP-Annex 13 ablösen, hat insofern wie bisher Empfehlungscharakter. Interessanterweise wurde diese Guideline nun auf das hierarchische Niveau des EU-GMP-Leitfadens, der ebenfalls eine „Commission Guideline“ ist, gehoben und stellt somit künftig nicht mehr nur einen Annex dar.

Die Gesamtübersicht für die EU ist in Abb. 1 dargestellt.

4. Wie sind bisherige Passagen in der AMWHV künftig geregelt?

Im Folgenden werden die einzelnen Abschnitte der AMWHV daraufhin untersucht, in welchen künftigen oder bestehenden Regelwerken sich die einschlägigen und für Prüfpräparate relevanten Passagen aus der künftig nicht mehr geltenden AMWHV wiederfinden lassen.

■ 4.1 Abschnitt 1 Anwendungsbereich und Begriffsbestimmungen §§ 1–2

4.1.1 § 1 Anwendungsbereich

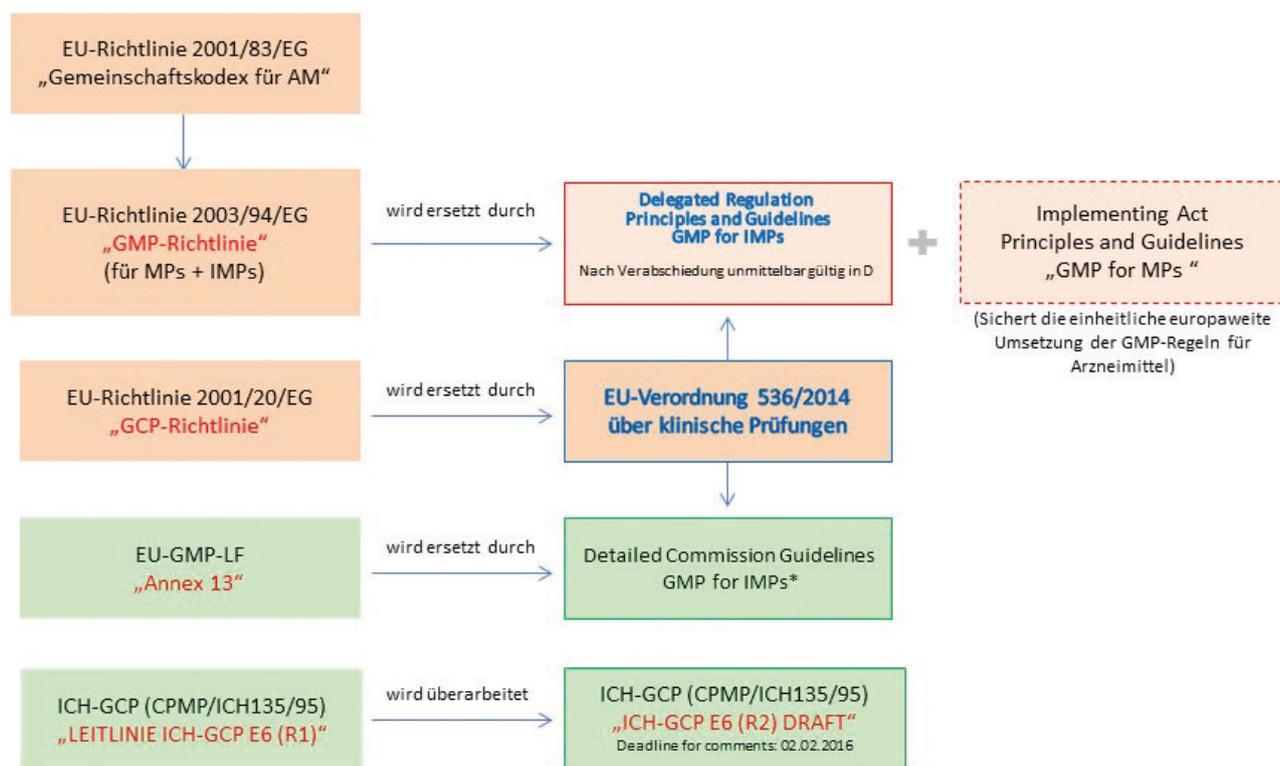
Im Abschnitt 3.1 dieses Beitrags wird ausführlich und begründet dargelegt,

dass und warum der bisherige Anwendungsbereich der AMWHV für klinische Prüfpräparate entfällt. Ausnahmen bleiben Blut- und Geweb Zubereitungen, für die die AMWHV auf nationaler Ebene noch weiterhin gilt.

Der in der CTR unter Art. 54 festgelegte zukünftige Anwendungsbereich betrifft „Arzneimittel, die im Rahmen klinischer Prüfungen verwendet werden. Für sie sollen spezielle Bestimmungen erlassen werden, die ihren Besonderheiten Rechnung tragen.“

Der Entwurf der *Delegated Regulation* [16] sieht unter Art. 1 „Subject Matter“ vor, die Grundsätze und Richtlinien der Guten Herstellungspraxis einschließlich Herstellung und Import und die detaillierte Umsetzung für Inspektionen zu spezifizieren, um die Qualität klinischer Prüfpräparate sicherzustellen. Ab-

■ **Abbildung 1**



(*ergänzen die „Delegated Regulation Principles and Guidelines GMP for IMPs“)

Regulatorischer Rahmen für GMP bei Prüfpräparaten in der EU (Quelle der Abbildung: die Autoren).

schließlich nennt die *Commission Guideline* [8] als Anwendungsbereich unter „2.2 Scope“ die Herstellung klinischer Prüfpräparate für die Anwendung am Menschen.

4.1.2 § 2 Begriffsbestimmungen

§ 2 Abs. 7 AMWHV [2] definiert Prüfpräparate bisher als Arzneimittel im Sinne von § 3 Abs. 3 der GCP-Verordnung:

„Prüfpräparate sind Darreichungsformen von Wirkstoffen oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung am Menschen getestet oder als Vergleichspräparate verwendet oder zum Erzeugen bestimmter Reaktionen am Menschen eingesetzt werden. Hierzu gehören Arzneimittel, die nicht zugelassen sind, und zugelassene Arzneimittel, wenn diese im Rahmen einer klinischen Prüfung am Menschen in einer anderen als der zugelassenen Darreichungsform oder für ein nicht zugelassenes Anwendungsgebiet oder zum Erhalt zusätzlicher Informationen über das zugelassene Arzneimittel eingesetzt werden.“

In Art. 2 Abs. 5 der CTR [3] ist ein „Prüfpräparat“ ein Arzneimittel, das in einer klinischen Prüfung getestet oder als Vergleichspräparat, auch als Placebo, verwendet wird. Die CTR definiert in Abs. 7–10 darüber hinaus:

„7. ‚Prüfpräparat für neuartige Therapien‘ als 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;

8. ‚Hilfspräparat‘ als ein für die Bedürfnisse einer klinischen Prüfung entsprechend der Beschreibung im Prüfplan eingesetztes Arzneimittel, das jedoch nicht als Prüfpräparat verwendet wird;

9. ‚zugelassenes Prüfpräparat‘ als 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;

10. ‚zugelassenes Hilfspräparat‘ als in 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.“

Unter Punkt 54 der CTR wird die Richtung für neue Definitionen aufgezeigt:

„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 Arzneimittel, die als Hintergrundtherapie, Provokationssubstanz oder Bedarfsmedikation eingesetzt oder zur Bewertung der Endpunkte in der klinischen Prüfung verwendet werden. Nicht zu den Hilfspräparaten zählen sollten Komedikationen, also Arzneimittel ohne Bezug zur klinischen Prüfung und ohne Relevanz für den Aufbau der klinischen Prüfung.“

In der geplanten *Commission Guideline* finden sich bereits folgende „Glossary Terms“:

“**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 and to perform batch certification.

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.”

Zusätzlich zur AMWHV sieht der Entwurf der *Delegated Regulation* unter Art. 2 Definitionen zu den Begriffen „Hersteller“, „Drittland-Hersteller“ und „Dossier der Produktspezifikation“ (Product Specification File, PSF) vor. Der Begriff „Validierung“ wird durch die Zugrundelegung von GMP jedoch deutlich weiter gefasst und beinhaltet im Sinne eines Überbegriffs auch die Qualifizierung von Geräten. Die klare begriffliche Trennung der AMWHV zwischen Validierung und Qualifizierung erfolgt an dieser Stelle nicht mehr. Gegenüber der oben zitierten Begriffsbestimmung der *Detailed Commission Guideline* ergänzt die *Delegated Regulation* nun den PSF mit der Durchführung der Chargenzertifizierung. Es bleibt abzuwarten, ob in den Entwürfen noch eine Harmonisierung dieser Definitionen erfolgen wird.

■ 4.2 Abschnitt 2 Allgemeine Anforderungen §§ 3–11

4.2.1 § 3 Qualitätsmanagement-system, Gute Herstellungspraxis und Gute fachliche Praxis

Der Gedanke eines modernen „Pharmazeutischen Qualitätssystems“ gem. EU-GMP-Leitfaden Kapitel 1 [9] spiegelt sich nicht nur in der neuen Begrifflichkeit (Alt: AMWHV § 3 (1): *Qualitätsmanagement-System*) wider, sondern grundlegend in der Einbeziehung der gesamten pharmazeuti-

schen Entwicklung – und damit auch der klinischen Prüfpräparate – in den Lebenszyklus eines Arzneimittels.

Insofern setzen die neuen Regelwerke im Gesamtkontext der ICH-Guidelines Q8 [17], Q9 [18] und Q10 [19] die neuen Anforderungen um. Sowohl in der *Delegated Regulation* Art. 5 [16] als auch in der *Commission Guideline* unter 2.3 [8] werden jeweils die Anforderungen an das pharmazeutische Qualitätssystem in Bezug auf die Herstellung und Prüfung klinischer Prüfpräparate beschrieben. Hierzu gehören neben dem Umgang mit Abweichungen und die Initiierung von CAPAs auch die Lieferantenzertifizierung zum Nachweis der Lieferkette und zur Vermeidung von Arzneimittelfälschungen. Das Ausmaß dieser qualitätssichernden Maßnahmen ist risikobasiert und angemessen zu den potenziellen Risiken festzulegen.

Aufgrund der Komplexität von IMPs wird für Herstellungsvorgänge allgemein ein hoch effektives pharmazeutisches Qualitätssystem gefordert. Die Bedeutung des Senior Managements und interdisziplinärer Teams wird gestärkt durch die Forderung nach deren Teilnahme bei der Etablierung des pharmazeutischen Qualitätssystems.

Bisher war in Deutschland durch die Regelung in §3(2) AMWHV der EU-GMP-Leitfaden Teil I für Arzneimittel und damit klinische Prüfpräparate vollumfänglich Bestandteil der Regelungen. Auf EU-Ebene gilt nun durch die CTR und durch die ihr nachgeordneten Regelwerke zunächst allgemein:

„Artikel 63 (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 *Delegated Act* fordert unter 2.1 und die *Delegated Regulation* in Art. 3 die *Konformität mit der Guten Herstellungspraxis*. Der Hersteller muss si-

cherstellen, dass Herstellungs- oder Importaktivitäten für IMPs in Übereinstimmung mit IMP-GMP gemäß der CTR (s.o.) und der Herstellungs- und Einfuhrerlaubnis stehen.

Der Grundgedanke zur Anwendung von GMP wird aus den Risiken klinischer Prüfungen abgeleitet und als Grundforderung bezüglich der Qualität in der *Commission Guideline* beschrieben. Unter „2.1 Introduction“ wird nach den o.g. allgemeinen Forderungen diese Leitlinie nun deutlich spezieller:

„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.“

Neben diesem allgemeinen Bezug zum GMP-Leitfaden finden sich in den *Commission Guidelines* Verweise auf alle Kapitel des GMP-Leitfadens Teil I sowie auf verschiedene Annexe (z.B. Annex 1, Annex 15 [20]).

Somit bleibt grundsätzlich der existierende EU-GMP-Leitfaden mit seinen Anhängen (außer Annex 13) auch weiterhin für Prüfpräparate anwendbar.

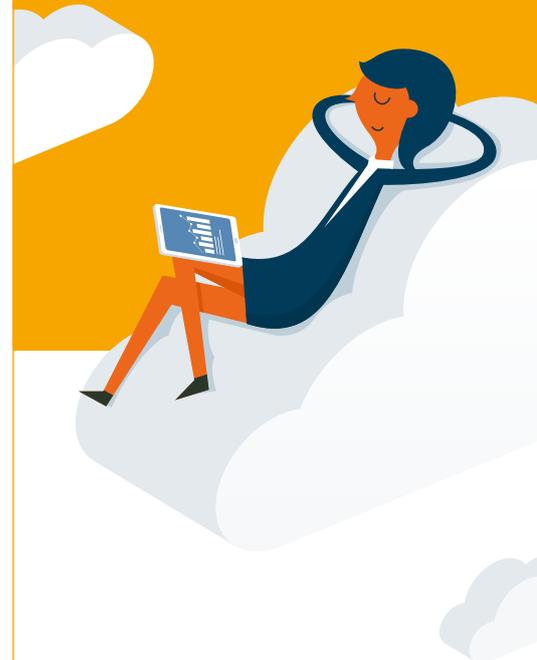
4.2.2 §4 Personal

Die bisher in der AMWHV beschriebenen Anforderungen für Prüfpräparate finden sich in den neuen Regularien mit Ausnahme der Anforderungen zur Guten fachlichen Praxis vollständig wieder. Wesentliche Teile der Anforderungen sind in der *Delegated Regulation* und einzelne Details in der *Detailed Guideline* bzw. im Kapitel 2.1 des EU-GMP-Leitfadens nachzulesen, auf den in der *Detailed Guideline* explizit verwiesen wird.

Die in der AMWHV geforderte Vermeidung der Überlappung von

Sorgenfreie IT – jetzt und sofort.

Software-Lösungen für die Pharmaindustrie



YAVEON bietet ERP-Lösungen für die gesamte Wertschöpfungskette der Pharma-Branche.

Mehr auf yaveon.de

Verantwortlichkeitsbereichen (z.B. Herstellung und Qualitätskontrolle) wird in den *Detailed Guidelines* spezifischer adressiert, und zwar beschränkt auf die Chargenebene. Diese Regelung gibt insbesondere kleinen Unternehmen bzw. kleineren herstellenden Einheiten die für die Belieferung klinischer Studien notwendige personelle Flexibilität.

4.2.3 § 5 Betriebsräume und Einrichtungen

Die AMWHV-Anforderungen an Betriebsräume und Einrichtungen finden sich bis auf wenige Details in den neuen Regularien unter Einbeziehung der Kapitel 3 und 5 des EU-GMP-Leitfadens, wobei sich auch hier die einzelnen Dokumente gegenseitig ergänzen.

Folgende Anforderungen der AMWHV finden sich lediglich in Art. 7 der *Delegated Regulation*, lassen sich aber außerdem interpretatorisch aus den neuen Regularien herauslesen:

- a) Eignung der Betriebsräume nach *Art, Zahl, Größe und Ausrüstung* (§ 5 Abs. 1 AMWHV)
- b) Ordnungsgemäßer baulicher Zustand der Betriebsräume (§ 5 Abs. 3 AMWHV)

Außerdem finden sich sowohl in den neuen Regularien als auch in den Kapiteln 3 und 5 des EU-GMP Leitfadens detaillierte Anforderungen zum Risikomanagement, die deutlich ausführlicher und weitgehender sind als in der AMWHV beschrieben. Durch den expliziten Verweis auf die Risiko-Management-Prinzipien des EU-GMP-Leitfadens (Kapitel 3 und 5) in der *Detailed Commission Guideline* werden bzgl. Betriebsräumen und Einrichtungen keine regulatorischen Lücken durch den Wegfall der AMWHV für Prüfpräparate gefolgt.

4.2.4 § 6 Hygienemaßnahmen

Die Anforderungen an Hygienemaßnahmen der AMWHV finden sich aufgeteilt wieder im Kapitel 2.4 *Personal* der *Commission Guideline*, im Kapitel 3 des EU-GMP-Leitfadens sowie im Annex 15, der hier sehr viel

ausführlichere Anforderungen formuliert als die AMWHV.

Durch den expliziten Verweis auf die Kapitel 3 und 5 sowie Annex 15 des EU-GMP-Leitfadens in der *Commission Guideline* werden die dort beschriebenen Anforderungen als auf Prüfpräparate anzuwendend gewertet, sodass durch den Wegfall der AMWHV keine qualitätsrelevanten Lücken zu erkennen sind. Einzig die von der AMWHV geforderte Beachtung hygienischer Erfordernisse bei der Verwendung von Tieren bei der Herstellung und Prüfung von Produkten findet kein Äquivalent in den genannten Regelwerken, ist aber für Prüfpräparate von geringer Relevanz.

Der Wegfall der Anwendbarkeit der AMWHV für Prüfpräparate hinterlässt für die Kapitel *Personal, Betriebsräume und Einrichtungen* sowie *Hygienemaßnahmen* keine erkennbaren GMP-Lücken. Das liegt auch daran, dass auf EU-Ebene aktuelle ICH-Guidelines und andere GMP-Trends einen deutlich stärkeren Niederschlag finden als in deutschen Gesetzestexten, die sich durch den Verweis auf den GMP-Leitfaden diesem Fortschritt anschließen, ohne selbst jedes Mal aktualisiert werden zu müssen. Beispiele sind das Thema Risikomanagement in den Kapiteln 3 und 5 des GMP-Leitfadens sowie das Thema „Qualifizierung und Validierung“ im Annex 15.

4.2.5 § 7 Lagerung und Transport

§ 7(1) AMWHV fordert, dass Ausgangsstoffe, Zwischen- und Endprodukte sowie Rückstellmuster, zudem Behältnisse, äußere Umhüllungen, Kennzeichnungsmaterial und Packungsbeilagen so zu lagern sind, dass ihre Qualität nicht nachteilig beeinflusst wird und Verwechslungen vermieden werden. Dafür müssen kritische Parameter der Lagerung und des Transports kontrolliert und aufgezeichnet werden. Für bedruckte Verpackungs- und Kennzeichnungsmaterialien sind besondere Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten.

Derartig detaillierte Anforderungen an die Lagerung finden sich we-

der in der CTR, dem *Delegated Act* noch der *Commission Guideline*.

In Art. 51 der CTR wird nur ganz allgemein die Lagerung angeführt, um die Rückverfolgbarkeit des IMP zu gewährleisten: *„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 ...“*

Auch die in den Absätzen (2), (3) und (6) gestellten Anforderungen an die Vorrats- und Transportbehältnisse, deren Kennzeichnung und den Transport sowie den Schutz des Zugriffs bzw. der Erkennbarkeit zwischenzeitlichen Öffnens finden sich weder in der CTR noch im *Delegated Act* oder der *Delegated Regulation* wieder.

Hier bietet die *Commission Guideline* allerdings die entsprechende Regelung im Kapitel 2.7.4. *Packaging*:

„The packaging must ensure that the investigational medicinal product remains in good condition during transport and storage at intermediate destinations. Any opening or tampering of the outer packaging during transport should be readily discernible.“

Die Forderungen aus AMWHV § 7 (4) und § 7(5), die ordnungsgemäße Lagerung zu überprüfen und schriftliche Verfahren für Lagerung und Transport festzulegen und deren Eignung zu belegen, finden sich in keiner der zukünftigen Regularien.

4.2.6 § 8 Tierhaltung

Zur Tierhaltung gibt es in keiner der 3 Regularien (CTR, *Delegated Act*, *Commission Guideline*) irgendeine Anforderung.

4.2.7 § 9 Tätigkeiten im Auftrag

Die in Absatz (1) enthaltene Forderung nach einem schriftlichen Vertrag für Tätigkeiten im Auftrag mit eindeutiger Regelung der Verantwortlichkeiten und auch der Hinweis auf die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis finden sich fast identisch im Kapitel 2.10 „*Work contracted out*“ des *Delegated Act*, in Art. 13

„Outsourced Operations“ der *Delegated Regulation* sowieso ebenfalls im Kapitel 2.10 „Outsourcing“ der Commission Guideline.

Im *Delegated Act* und ebenso in Art. 13 der *Delegated Regulation* werden sogar explizit die Regelungen zur Verantwortung der QP gefordert: „...and the manner in which the qualified person responsible for certifying each batch is to discharge his responsibilities.“

Nach Absatz (2) hat sich der Auftraggeber zu vergewissern, dass der Auftragnehmer die Tätigkeit entsprechend der vorgegebenen Anweisungen durchführt und über eine Erlaubnis verfügt, soweit erforderlich. Diese Forderung findet sich nur eingeschränkt bezogen auf Auftragslabore im Kapitel 2.8 des *Delegated Act* wieder: „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.“

Implizit lässt sich die Forderung eventuell aus der Commission Guideline ableiten, die eine „Kontrolle“ fordert: „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.“

Die CTR äußert sich hierzu überhaupt nicht.

Die Forderung, dass keine vertraglich übertragene Arbeit ohne schriftliche Genehmigung des Auftragsgebers an Dritte vergeben werden darf, findet sich praktisch identisch auch im *Delegated Act*: „The contract acceptor shall not subcontract any of the work entrusted to him under the contract without written authorisation from the contract giver.“ sowie im Art. 13(3) der *Delegated Regulation*.

4.2.8 § 10 Allgemeine Dokumentation

Hier werden die Anforderungen an das gesetzlich vorgeschriebene Dokumentationssystem für alle durch-

geführten Tätigkeiten näher beschrieben. Oberstes Ziel ist die lückenlose Rückverfolgbarkeit des Werdegangs bzw. Änderungen bei der Entwicklung der Prüfpräparate und deren Inverkehrbringen.

Artikel 51 der CTR fordert nur ganz allgemein die Rückverfolgbarkeit klinischer Prüfpräparate und deren Beschreibung im Prüfplan. Genauer werden hier Abschnitt 2.6 „Documentation“ des *Delegated Act* sowie die *Delegated Regulation* in Art. 8(1). Ebenso wie in AMWHV §10(1) beschrieben, wird ein Dokumentationssystem für alle durchgeführten Tätigkeiten, eine klare fehlerfreie Dokumentation und deren Nachvollziehbarkeit bzw. -verfolgbarkeit gefordert.

Nicht mehr erwähnt wird hier die Zugangsbeschränkung zu solchen Unterlagen (AMWHV: nur autorisierte Personen), dafür allerdings die Aufbewahrungszeit der Dokumente von mindestens 5 Jahren nach Abschluss der klinischen Prüfung. Die *Commission Guideline* geht in Abschnitt 2.6 „Documentation“ näher auf die einzelnen Dokumente ein (z.B. Order, Batchrecord, PSF, Formulation).

§10(2) AMWHV beschreibt die Vorgaben der elektronischen Dokumentation. Ein validiertes System, schnelle und dauerhafte Verfügbarkeit sowie Schutz vor Datenverlust müssen gegeben sein.

Während in der CTR in Art. 58 für ein Archivsystem nur die 2 letztgenannten Forderungen erhoben werden, gelten sie im *Delegated Act* Art. 2.6. „Documentation“ sowie in der *Delegated Regulation* in Art. 8(4–5) für das gesamte Dokumentationssystem. Eine in AMWHV §10(1) erwähnte Zugangsberechtigung wird im *Delegated Act* und in der *Delegated Regulation* nicht mehr erwähnt.

Die Möglichkeit eines unverzüglichen Rückrufs (AMWHV Abs. 3) findet sich im *Delegated Act* in Abschnitt 2.11 „Complaints, Product Recall and Emergency Unblinding“, der *Delegated Regulation* Art. 14 und in der *Commission Guideline* Art. 2.12 „Recalls and Returns“ wieder.

4.2.9 § 11 Selbstinspektionen und Lieferantenqualifizierung

Die in Abs. 1 beschriebene Selbstinspektion (Regelmäßigkeit, CAPA) findet sich identisch im *Delegated Act* Abschnitt 2.12 „Self-Inspection“ bzw. der *Delegated Regulation* Art. 15 wieder.

Die darauffolgenden Abs. 2–6 beschreiben die Lieferantenqualifizierung bzw. die Spezifikation der Ausgangsstoffe.

Artikel 63 der CTR fordert die Herstellung der Prüfpräparate nur mit hierfür nachweislich geeigneten Ausgangsstoffen. Die *Commission Guideline* wird im Art. 2.3 „Pharmaceutical Quality System“ präziser. Die in AMWHV §11(2) formulierten allgemeinen Anforderungen für die Lieferantenqualifizierung sind alle in Satz 1 dieses Abschnitts der Guideline unter Verweis auf Kapitel 1 des EU-GMP-Leitfadens abgedeckt. Nach Art. 63(4) CTR sollen die Mitgliedsstaaten inspizieren.

Die *Commission Guideline* unterscheidet im Gegensatz zur AMWHV §11(2) nicht zwischen Wirk- und Hilfsstoffherstellern.

Den Umfang der Qualifizierungsmaßnahmen überlässt die *Commission Guideline* der Risikoabschätzung des Herstellers des IMP. Dies bedeutet, dass das in AMWHV §11(3) geforderte Wirkstoffherstelleraudit bzw. Third Party Audit nicht immer zwingend vorgeschrieben ist. Dementsprechend werden in der *Commission Guideline* auch keine Einzelheiten zum Audit beschrieben.

Explizit werden im Gegensatz zur AMWHV die wichtigsten Punkte der Überprüfung genannt (lückenlose Rückverfolgbarkeit der Lieferkette, Schutz vor Fälschungen, Überprüfung der Hersteller und Materialzertifikate).

Der zweite Teil des Beitrags erscheint in der nächsten Ausgabe dieser Zeitschrift.

Korrespondenz:

Dr. Rango Dietrich
PharmDev Innovations
Im Tiergarten 16
78465 Konstanz (Germany)
e-mail: rango.dietrich@pharmdev.de