

GMP für klinische Prüfpräparate neu erfunden?

Übersicht und kritische Anmerkungen zur Umsetzung der EU-GCP-Verordnung in Deutschland – Teil 2^{*)}

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

■ 4.3 Abschnitt 3 Arzneimittel, Blutprodukte und andere Blutbestandteile sowie Produkte menschlicher Herkunft §§ 12–20

4.3.1 § 12 Personal in leitender und in verantwortlicher Stellung

In diesem Abschnitt werden die Anforderungen an die Qualified Person (QP) und Aufgaben der Leitung der Herstellung und der Qualitätskontrolle beschrieben.

Einen direkt entsprechenden Artikel gibt es weder im *Delegated Act* noch in der *Commission Guideline*. Die grundsätzlichen Aufgaben der QP werden lediglich in den Art. 6 und 12 der *Delegated Regulation* näher beschrieben und entsprechen weitgehend den bisherigen Regelungen.

In Art. 2(4) des *Delegated Act* sowie der *Commission Guideline* werden die Anforderungen an das Personal inklusive der QP, deren Verantwortlichkeit auch in Art. 62 und 63 der EU-GCP-Verordnung 536/2014 (CTR) aufgeführt wird, beschrieben. Allerdings wird in der *Commission Guideline* wesentlich ausführlicher als in der AMWHV § 12(1) auf die Qualifikationsanforderungen und Aufgaben der QP hingewiesen (u.a. in Analogie zum EU-GMP-Annex 13

§ 4 gute Kenntnisse in der pharmazeutischen Entwicklung und klinischen Prüfung).

Die Anforderungen für die Leitung der Qualitätskontrolle finden sich im *Delegated Act* in Art. 2.8. „Quality Control“ wieder.

4.3.2 § 13 Herstellung

Die in AMWHV § 13 implizit enthaltene Forderung nach Einhaltung von GMP findet sich in CTR Art. 63 wieder. Dort wird zur näheren Regelung von GMP bei IMPs auf den *Delegated Act* verwiesen, dem kürzlich die *Delegated Regulation* gefolgt ist.

Die ebenfalls in § 13 verlangten schriftlichen Anweisungen finden sich als Forderungen in der *Commission Guideline* in Abschnitt 2.6.1 wieder.

In § 13(2) wird die Gewährleistung der Übereinstimmung der GMP-Aktivitäten mit den „Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung“ verlangt. Das Äquivalent findet sich im *Delegated Act* Abschnitt 2.2 bzw. der *Delegated Regulation* Art. 4.

Die Forderung des § 13(3) nach GMP bei Wirkstoffen ist für IMP künftig nicht explizit in der *Commission Guideline* verankert, sondern findet sich lediglich im allgemeinen EU-GMP-Leitfaden wie gewohnt unter 5.29 „Active Substances.“ Damit fehlt allerdings künftig die in der AMWHV zugelassene und auf der Richtlinie 2003/94 beruhende Flexibilisierung der Anforderungen durch „An-

passung an das jeweilige Entwicklungsstadium des Prüfpräparates.“

§ 13(4) verlangt die Vermeidung von Kreuzkontamination und Verwechselungen sowie Vorsichtsmaßnahmen während und nach der Verblindung. Die äquivalente Passage findet sich in der *Commission Guideline* in Abschnitt 2.5, behandelt allerdings die Verblindung in einem getrennten Abschnitt 2.7.3 und spricht in diesem Zusammenhang dort nicht von Vorsichtsmaßnahmen. Vorsichtsmaßnahmen sind nur in Abschnitt 2.7.4 gegen „mislabelling“ beschrieben.

§ 13(5) verlangt die (Re-)Validierung der zur Herstellung angewandten Verfahren und macht für Prüfpräparate die Vorgabe, den Prozess „als Ganzes“ zu validieren, wobei der Produktentwicklungsphase Rechnung zu tragen ist. Außerdem seien alle Schritte für Auslegung und Entwicklung des Herstellungsprozesses für das Prüfpräparat vollständig zu dokumentieren.

Die letztere Forderung findet sich im *Delegated Act* in Abschnitt 2.6 wieder bzw. in der *Delegated Regulation* in Art. 9(3) als „The manufacturing process shall be validated to the full extent, taking into account the stage of product development.“

Die *Commission Guideline* verlangt in Abschnitt 2.7.2. einerseits den moderneren Ansatz unter Einbeziehung von „prior experience“, andererseits aber ebenfalls die Validierung „in its

^{*)} Teil 1 s. Pharm. Ind. 2017;79(4):482–491.

entirety“ „taking into account the stage of product development.“

Warum in den beiden Regelwerken unterschiedliche Begrifflichkeiten für den Umfang der Validierungsaktivitäten („full extent“ und „in its entirety“) verwendet werden und was damit gemeint ist, bleibt unklar.

§ 13(6) beschreibt die Inprozesskontrollen und verlangt dafür „ausreichende Mittel für die Durchführung.“ Diese Forderung findet sich wieder in Abschnitt 2.7. des *Delegated Act* und in Art. 9(1) der *Delegated Regulation*. Außerdem wird in Abschnitt 2.7.2 der *Commission Guideline* dem Entwicklungsstand Rechnung getragen: Die Inprozesskontrollen sollen abgeleitet werden von „prior experience, including that gained from earlier development work.“

§ 13(7) verlangt die Herstellung gemäß der Herstellungsanweisung und die Dokumentation durch das Herstellungsprotokoll. Das deckt sich mit der Forderung im *Delegated Act* in Abschnitt 2.6 nach „processing and packaging instructions, procedures and records“ und der Forderung der *Delegated Regulation* in Art. 8(1).

Außerdem finden sich in Abschnitt 2.6.1. der *Commission Guideline* Angaben zu Changes sowie in Abschnitt 2.6.4. die Forderungen nach „written instructions“ und „written records.“

Die in § 13(8) verlangte Bestätigung der GMP-gemäßen Herstellung findet sich in Art. 3(1) der *Delegated Regulation* sowie im EU-GMP-Leitfaden unter 4.20.

4.3.3 § 14 Prüfung

§ 14(1) verlangt schriftliche Prüfanweisungen im Einklang mit GMP für die Ausgangsstoffe und Endprodukte. Die Prüfung untersteht der Leitung der Qualitätskontrolle. Sowohl der *Delegated Act* in Abschnitt 2.8, die *Delegated Regulation* in Art. 10(1) als auch die *Commission Guideline* in Abschnitt 2.8 verlangen eine entsprechende Qualifikation dieser Person.

§ 14(2) verlangt in Analogie zur gleichen Forderung bei der Herstel-

lung, dass „die Prüfanweisung ... bei Prüfpräparaten den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen [,]“ entspricht. Die Forderung findet sich in Abschnitt 2.8 des *Delegated Act* und Abschnitt 2.8 der *Commission Guideline* wieder. Artikel 10(2) der *Delegated Regulation* verlangt in unpräziser Formulierung lediglich, dass die *Control Laboratories* (und nicht die Prüfanweisung) den Genehmigungsunterlagen entsprechen müssen.

§ 14(3) legt für die Validierung der angewandten Prüfverfahren den „jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik“ zugrunde. Ein prüfpräparatespezifisches Äquivalent fehlt. Es findet sich lediglich eine Passage im EU-GMP-Leitfaden in Abschnitt 6.15 wieder:

“Testing methods should be validated. ... All testing operations described in the ... technical dossier should be carried out according to the approved methods.“

§ 14(4) fordert, dass „die Prüfung ... gemäß der Prüfanweisung ... durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Prüfprotokoll) [ist]“ und „die Leitung der Qualitätskontrolle ... im Prüfprotokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen [hat], dass die Prüfung entsprechend der Prüfanweisung durchgeführt worden ist und das Produkt die erforderliche Qualität besitzt.“

Auch hier existiert kein prüfpräparatespezifisches Äquivalent, sondern es bleibt nur der Bezug auf Abschnitt 2.8 des EU-GMP-Leitfadens („Head QC ensures that ...“).

§ 14(5) verlangt eine Status-Kennzeichnung von Gebinden entsprechend dem Untersuchungsergebnis, ebenso wie der EU-GMP-Leitfaden in Abschnitt 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).“

§ 14(6) lässt „Ausgangsstoffe, Zwischen- und Endprodukte, die den An-

forderungen an die Qualität nicht genügen, als solche kenntlich machen und absondern.“ Eine äquivalente Passage ergibt sich allenfalls aus dem Sinn des EU-GMP-Leitfadens.

4.3.4 § 15 Kennzeichnung

Die AMWHV ist für die Kennzeichnung von Prüfpräparaten gem. § 15 nicht relevant.

Kennzeichnungsvorschriften für IMPs finden sich in Deutschland dafür in § 5 der GCP-VO.

Diese lehnen sich weitgehend an die Anforderungen der Abschnitte §§ 26 ff. des EU-GMP-Annex 13 an.

Sowohl die deutsche GCP-VO als auch der EU-GMP-Annex 13 werden künftig jedoch für die Mehrheit der Prüfpräparate nicht mehr anwendbar sein.

Die Kennzeichnungsvorschriften für Prüfpräparate wurden daher neu geordnet:

Allgemeine Vorschriften finden sich in Chapter X Art. 66 der CTR für „*Unauthorised investigational and unauthorised auxiliary medicinal products*“ sowie in Art. 67 für „*Authorised investigational and authorised auxiliary medicinal products*.“

In 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 sind. Dieser *Delegated Act* ist bisher noch nicht bekannt.

Der Annex VI („*Labelling of investigational medicinal products and auxiliary medicinal products*“) der CTR hingegen richtet sich inhaltlich weitgehend nach den bisherigen Vorgaben aus §§ 26 ff. des EU-GMP-Annex 13.

Wie Dietrich et al. [21] bereits früher gezeigt haben, stecken auch bei der Kennzeichnung die Tücken der Praxis in den Details.

Immerhin werden sich die nationalen Kennzeichnungsvorschriften nunmehr in den Member States nicht mehr unterscheiden, weil sie als Bestandteil der CTR in der EU jetzt einheitlich gelten. Zeitraubende Diskus-

sionen über nationale Unterschiede bei den Kennzeichnungsanforderungen sollten damit der Vergangenheit angehören.

Dafür werden einige neue Begrifflichkeiten wie z. B. „authorised auxiliary“ und „unauthorised auxiliary medicinal products“ (s. a. [22]) für Verwirrung sorgen, da im EU-GMP-Annex 13 bisher nur zwischen IMP und non-IMP unterschieden wurde [23].

Die Einzelheiten zu den Kennzeichnungstexten im Annex VI des CTR werden ergänzt durch allgemeine Handhabungsvorschriften (z. B. re-labelling) in der *Commission Guideline* im dortigen Abschnitt 2.7.5. „Labelling“, der wiederum Bezug nimmt auf CTR-Annex VI.

Im Ergebnis wird es dennoch nicht viel einfacher als bisher: In Deutschland waren bislang die Inhalte des GCP-VO § 5 gegen die Vorschriften aus EU-GMP-Annex 13 §§ 26 ff. abzugleichen, während in Zukunft die Vorgaben aus der CTR selbst, dem dortigen Annex VI, der *Commission Guideline* und dem noch zu erwartenden *Delegated Act* zur Kennzeichnung zu beachten und gegeneinander abzuwägen sind.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass Annex VI der CTR das noch in Annex 13 erlaubte begründete Weglassen („... unless otherwise justified ...“) einiger Kennzeichnungsinformationen (u. a. das Verfalldatum) mittels einer „black list“ strikt untersagt. Dies ist umso verwunderlicher, als Annex VI aus CTR in dessen Entwurfsstadium [24] noch im Jahre 2012 Annex IV hieß und fast wörtlich die Bestimmungen der §§ 26 ff. des Annex 13 wiedergab und damit die „black list“ nicht enthielt:

„4. REPLACING OF INFORMATION

8. Any of the particulars listed in sections 1, 2, and 3 may be omitted and replaced by other means (e.g. use of a centralised electronic randomisation system, use of a centralised information system) provided that subject safety and the reliability and robustness of data are not compromised. This shall be justified in the protocol.“

Derzeit enthält Annex VI folgende Bestimmung:

„D. REPLACING OF INFORMATION

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.“

Danach folgt als „black list“ die Auflistung der Kennzeichnungsgegenstände, die keinesfalls weggelassen werden dürfen (hier nur wiedergegeben für *immediate and outer packaging*):

„9. The particulars referred to in the following points shall not be omitted from the label of a product:

(a) paragraph 1, points (b), (c), (d), (f), (j) and (k)“;

das sind

„(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;

(c) pharmaceutical form, route of administration, quantity of dosage units;

(d) the batch or code number identifying the contents and packaging operation;

(f) the subject identification number and/or the treatment number and, where relevant, the visit number;

(j) the storage conditions;

(k) **period of use** (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity.“

In der Praxis hängt die Umsetzung der Kennzeichnungsanforderungen außerdem ganz erheblich davon ab, wie *immediate* und *outer packaging* definiert sind. Während die aktuelle Fassung des Annex 13 diese früher

genutzte Wortwahl zugunsten der Vereinheitlichung mit dem EU-GMP-Leitfaden wieder verlassen hatte, wird diese jetzt unter Bezug auf die EU-Richtlinie 2001/83 erneut eingeführt.

Die praktischen Konsequenzen im Detail sind noch nicht abzusehen und werden ggf. Gegenstand einer weiteren Publikation.

4.3.5 § 16 Freigabe zum Inverkehrbringen

AMWHV § 16(1) fordert die Chargenfreigabe zum Inverkehrbringen durch die sachkundige Person unter 3 Bedingungen:

1. Die QP muss mit dem Produkt und den für Herstellung und Prüfung eingesetzten Verfahren vertraut sein (kurz „Produktkenntnis“).
2. Die Freigabe darf nur nach schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen erfolgen, die durch die QP vorher erstellt wurden (kurz „SOP der QP“).
3. Die Freigabe darf nur nach § 16(2) bzw. § 16(3) Satz 2 (Sonderregelung für verflüssigte medizinische Gase) vorgenommen werden.

Die Freigabe ist nunmehr in Art. 62 (1) der CTR, der *Commission Guideline* Abschnitt 2.4, und dem *Delegated Act* Abschnitt 2.9 geregelt, wobei dort eher auf die Zertifizierung abgehoben wird.

Die begriffliche Unterscheidung zwischen „Freigabe“ und „Zertifizierung zur Freigabe“ war auch bisher zwischen den einschlägigen Regelwerken nicht einheitlich geregelt, hätte aber bei dieser Gelegenheit vereinheitlicht werden können.

Die Produktkenntnis lässt sich in Abschnitt 1.2 des EU-GMP-Annex 16 wiederfinden: „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.“ Für Prüfpräparate wird zusätzlich in 2.4 der Commis-

sion Guideline gefordert, dass die zertifizierende QP über umfassende Kenntnisse der Abläufe in Entwicklung und klinischer Prüfung verfügen soll: „a broad knowledge of pharmaceutical development and clinical trial processes“; dies ist eine wörtliche Übernahme aus Annex 13 §4.

§ 16(2) beschreibt den Umfang des Chargenreviews durch die QP, der sich als Zusammenfassung in der *Delegated Regulation* Art. 10(4) – und damit als Aufgabe der *Qualitätskontrolle* – und detaillierter mit 12 Unterpunkten in den *Commission Guideline* 2.9 als Bewertung durch die QP wiederfindet. Deren 12 Punkte sind fast wörtlich aus Annex 13 §4 übernommen. Zusätzlich hat die QP bereits jetzt auch die Vorgaben des Annex 16 [25] zu berücksichtigen, der in seiner aktuellen Fassung *mutatis mutandis* auch auf Prüfpräparate anzuwenden ist, wie in der Einleitung gefordert: „subject to any difference in the legal provisions and more specific guidance published by the European Commission.“

Die „Gewaltenteilung“ zwischen Leitung der Produktion und Leitung der Qualitätskontrolle (QK) wird in der *Commission Guideline* 2.4 explizit als Anforderung an jede Charge formuliert. Interessante und ausformulierte Nebenbedingung ist eine Forderung nach fachlicher Qualifikation der Leitung der QK, die nicht analog für die Leitung der Produktion (*Commission Guideline* 2.7) gespiegelt wurde. Für die Leitung der Produktion bleibt es somit bei den allgemeinen Anforderungen an das Personal, z.B. aus *Commission Guideline* 2.4.

§ 16(3) (verflüssigte medizinische Gase) entfällt; im Kontext dieses Beitrags wird nur auf die amtliche Begründung zur AMG 2016 verwiesen. Die neuen Texte regeln diesen Sachverhalt nicht separat.

§ 16(4) und (5) regeln die Herstellung oder Qualitätskontrolle in mehreren Stufen an verschiedenen Standorten, die auch in Drittländern liegen können, wobei die zertifizierende QP die Gesamtverantwortung für die Charge trägt. Via *Commission Guide-*

line 2.9 übernimmt Annex 16 die Funktionen, allerdings erweckt die Formulierung in der *Commission Guideline* 2.9, „under the supervision of different qualified persons“ den Eindruck, dass man Drittländer nicht im Blick hatte, in denen es ja bekanntlich keine QP gibt.

Die *Delegated Regulation* Art. 12(1) beschreibt nur noch die Herkunft aus einem EU-Mitgliedsstaat („in the Member State concerned“) im Unterschied zur Herkunft aus Drittländern. Der bislang in Art. 13(3) c der Richtlinie 2001/20/EU separat geregelte Einsatz von Handelsware aus einem Drittland als Vergleichspräparat („comparator“) wurde offensichtlich in Art. 12(1) b der *Delegated Regulation* absorbiert.

Immerhin wird für einen Umverpackungsvorgang von Handelsware aus EU-Ländern in der *Commission Guideline* 2.9 (ii) klargestellt, dass sich hier der Umfang der QP-Freigabe auf die Übereinstimmung mit dem Antrag auf klinische Prüfung und die GMP-Compliance der Umverpackung beschränken kann.

§ 16(6) fordert, dass die QP nur durch eine andere QP vertreten werden kann. Diese eher für Deutschland historisch relevante Klarstellung erfordert mittlerweile keine explizite Regelung mehr, denn die ausschließliche Freigabe (*batch certification*) durch eine QP ergibt sich aus der CTR, Art. 12 der *Delegated Regulation* und § 19 der AMG 2016.

§ 16(7) verpflichtet den Inhaber der Herstellungs- oder Einfuhr-Erlaubnis dazu, „der sachkundigen Person ... die Durchführung ihrer Aufgabe zu ermöglichen und ihr insbesondere alle erforderlichen Mittel zur Verfügung zu stellen.“

Dies ist für Prüf- und Hilfspräparate nun Bestandteil des AMG 2016 (neuer Abs. AMG § 13(6)). Die Beschränkung auf Prüf- und Hilfspräparate ergibt sich durch den Bezug auf den ebenfalls neuen § 13(5) AMG 2016.

Für den Import wird eine entsprechende Regelung im neuen AMG Abs. § 72(2a) eingeführt, sodass Im-

port und Eigenherstellung diesbezüglich gleichgestellt sind.

4.3.6 § 17 Inverkehrbringen und Einfuhr

AMWHV § 17(1) fordert, dass jedes Arzneimittel nur in Verkehr gebracht werden darf, wenn es zuvor durch die QP gemäß AMWHV § 16 freigegeben wurde. Dies gilt unabhängig von der Herkunft des Arzneimittels, also sowohl für in Deutschland hergestellte und geprüfte, als auch für importierte Arzneimittel.

Das Gegenstück unter den neuen Regularien findet sich in CTR Art. 62–65 und umfasst sowohl Prüf- als auch Hilfspräparate. In Fällen, in denen auf ein zugelassenes Arzneimittel zurückgegriffen wird, erstreckt sich die Verantwortung der QP explizit nur auf die Eigenschaften, die von der Zulassung abweichen, etwa aufgrund von Verblindung, geänderter oder zusätzlicher Kennzeichnung.

Die Qualitätskontrolle als Prüfung in einem Labor innerhalb der EU ist weiterhin kein Zwang; sie wird explizit als „nicht verpflichtend“ erwähnt (*Delegated Act* Nr. 2.8, *Delegated Regulation* Art. 10).

§ 17(2) regelt, dass die in § 17(1) geforderte Qualitätskontrolle auch in einem anderen EU/EEA-Staat erfolgt sein kann, wenn das Arzneimittel von dort nach Deutschland verbracht wird und „die von der sachkundigen Person unterzeichneten Kontrollberichte beigelegt wurden.“

§ 17(3) lässt zu, dass die in § 17(1) geforderte separate Qualitätskontrolle in Deutschland für einen Import aus Drittländern im Falle eines Mutual Recognition Agreement (MRA), das sich auch auf die entsprechenden Produkte erstrecken muss, entfallen kann.

Für beide Absätze spricht die *Delegated Regulation* in Art. 10(1) und (2) generell pragmatisch von „contract laboratories“ und öffnet so weitere Möglichkeiten zur Aufsplittung der Lieferkette: z.B. kann das Arzneimittel in Frankreich hergestellt, in Belgien geprüft und letztlich nach dem Verbringen nach Deutsch-

land freigegeben werden, da die Bedingung der *beigefügten, von der QP unterzeichneten* Kontrollberichte entfällt.

Grundsätzlich sind Importe aus Drittländern in CTR Art. 62 und 63 Nr. 3 der Herstellung und Prüfung innerhalb der EU gleichgestellt (Art. 62 ist umgekehrt auch so zu lesen, dass die EU-GMP-Regeln für „*export only*“-Produkte gelten). Herstellung und Prüfung der Importe aus Drittländern müssen mindestens GMP-Standards entsprechen, die den EU-GMP-Regeln gleichwertig sind.

Die *Commission Guideline* 2.9, präzisiert die Verantwortung der QP für 3 verschiedene Szenarien, abhängig von Herkunft und Zulassungsstatus.

- “i. *Product manufactured within EU but not subject to an EU marketing authorisation;*
- ii. *Product sourced from the open market within EU ... and subject to a marketing authorisation ...*
- iii. *Product imported directly from a third country (MRA / non-MRA countries)”*

An dieser Stelle wird explizit auf *investigational medicinal products* abgehoben, die *auxiliary products* bleiben „unversorgt.“ Artikel 12 der *Delegated Regulation* unterscheidet hingegen nur noch 2 Szenarien: IMP aus EU und Drittländern.

§ 17(4) beschreibt die Sachlage für ein Vergleichspräparat (*comparator*) aus einem Drittland, auch insbesondere dann, wenn für das Produkt keine Herstellungs- oder Prüfunterlagen (und kein Auditbericht) beim Importeur verfügbar sind.

Hier hatte die QP die Verantwortung dafür, dass alle erforderlichen Prüfungen erfolgt sind, um die Qualität der Charge gemäß den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung zu bestätigen (vormals Art. 13(3) c 2001/20/EU).

Dieser Fall ist derzeit in der *Delegated Regulation* nicht aufgenommen; er wird nach dem *public consultation paper* auf Relevanz geprüft.

Dagegen steht die *Commission Guideline*, die in 2.9 diese Sachlage im – allgemeineren – dritten Szenario

sowohl für Vergleichs- als auch für Hilfspräparate beschreibt.

Dort wird zusätzlich auf MRAs (oder vergleichbare Verträge; die nicht alle auch die Prüfpräparate einschließen) verwiesen, um den GMP-Standard des Herkunftslands zu etablieren, um dann für Nicht-MRA-Fälle explizite Audits zu fordern.

Die Zielsetzung dieser Passage bleibt unklar, da Audits beim Hersteller ohnehin gemäß Kapitel 7 EU-GMP-Leitfaden erforderlich sind, unabhängig von der Existenz eines MRAs. Entsprechend lässt sich keine Vereinfachung ableiten.

§ 17(5) fordert die Registereinträge durch die QP, die analog in 2.9 der *Commission Guideline* und Art. 12 der *Delegated Regulation* beschrieben sind. Allerdings wird der Registereintrag bei Rückruf nicht mehr durch eine explizite Ersatzregelung ausgeführt. Allenfalls Section 2.9 der *Commission Guideline* – „*The register or equivalent document must be kept up to date as operations are carried out*“ – könnte entsprechend interpretiert werden, zielt aber wohl eher darauf ab, dass das Register für die Freigaben zeitnah geführt werden muss.

§ 17(6) regelt die Vertriebswege für *Fertigarzneimittel* im Einzelnen, und zwar zwischen Hersteller/Importeur und Großhändler.

Mit dem Wegfall der AMWHV werden diese Vertriebswege für Prüf- und Hilfspräparate jetzt über die AM-HandelsV [26] geregelt.

Weiterhin kann im Kontext der Vertriebswege angemerkt werden, dass über § 47(1) Nr. 2g AMG 2016 in Deutschland eine Zusatzkennzeichnung zugelassener Hilfspräparate immer noch in allen Fällen erforderlich sein wird, die in dieser Form nicht aus der CTR ableitbar sind. Denn dort wurde die Kennzeichnung der zugelassenen Hilfspräparate in Art 67 beschrieben und in Nr. 2 auch die Möglichkeit der unveränderten Verwendung (gem. Nr. 1(b)) skizziert.

Weiterhin wurde der Verweis auf die Einzelheiten in Anhang VI – absichtlich oder aus Versehen – so ge-

staltet, dass er ins Leere läuft, da in Anhang VI ein entsprechender Abschnitt fehlt und die Kennzeichnungselemente somit nur als „nächstgelegene Analogie“ ableitbar sind.

4.3.7 § 18 Rückstellmuster

AMWHV § 18(1) legt die Verantwortung für das Halten von Rückstellmustern der Fertigarzneimittel in die Hände der QP. Diese Verantwortung kann – je nach Wichtung der Texte – nunmehr von der QP auf die Leitung der Qualitätskontrolle übergehen: Section 2.8 des *Delegated Act* und Section 2.8 der *Commission Guideline* sehen die Rückstellmuster in der Qualitätskontrolle angesiedelt.

Annex 19 [27] beschreibt in Abschnitt 6.2 im Kontext „batch for sale“, dass die zertifizierende QP für die Existenz der Rückstellmuster verantwortlich ist. Punkt 1.2 des Annex 19 nennt Annex 13 als Referenz für besondere Regelungen für Prüfpräparate. Da Annex 13 aber entfällt, bleibt eine Verantwortung, die in den bisherigen Rechtsgrundlagen eindeutig der QP zugeordnet war, nunmehr weniger eindeutig geregelt.

Die grundsätzliche Notwendigkeit, Rückstellmuster zu halten sowie ihre Art und Menge sind allerdings nach wie vor verbindlich geregelt.

Auch die Notwendigkeit einer vertraglichen Regelung bei einer Aufbewahrung durch andere Hersteller ist in der *Commission Guideline* beschrieben. Allerdings hebt diese auf Sponsor und Hersteller als Verantwortliche ab. Die Zustimmung der zuständigen nationalen Behörde zum Ort der Lagerung ist nicht zwingend ableitbar, wohl aber ist sie erforderlich, falls die Rückstellmustermenge reduziert werden soll.

Die frühere Unterscheidung zwischen *reference* und *retention samples* (dt. Übersetzung: Rückstellmuster) aus Annex 13 wird in Art. 11 der *Delegated Regulation* nicht mehr getroffen: dort ist nur noch die Rede von „*Retention of samples*.“

Die Menge der Referenzmuster (u. a. für analytische Prüfungen) errechnet sich nach der *Commission*

Guideline generisch anhand der „critical quality attributes“ und nicht mehr als Menge, um die vollständige Spezifikation nachprüfen zu können. Der Faktor 2 (ausreichende Menge für 2 Vollanalysen) ist ebenfalls unverändert.

Abschnitt 2.8. der *Commission Guideline* trägt ebenso wie schon Annex 13 dem technischen Fortschritt insoweit Rechnung, als für Rückstellmuster der Verpackung neben dem physischen Muster auch andere Formen (schriftlich, fotografisch oder elektronisch) zugelassen werden, unter der Bedingung, dass sie Nachforschungen ermöglichen müssen. Die Validierung eines evtl. verwendeten elektronischen Systems ist selbstverständlich.

Ausdrücklich wird nach den neuen Regeln kein Rückstellmuster mehr verlangt, „wenn das Arzneimittel ein unverblindetes Vergleichspräparat in der Originalverpackung ist und aus der regulären Lieferkette in der EU stammt oder wenn es sich um ein Arzneimittel mit einer nationalen oder zentralen Zulassung handelt.“

§18(2) Rückstellmuster der Ausgangsstoffe bleiben unverändert in ihren Anforderungen, die jetzt in Art. 11(1) der *Delegated Regulation* formuliert sind.

§18(3) regelt die Dauer der Aufbewahrung für Prüfpräparate gesondert, mit mindestens 2 Jahren nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge eingesetzt wurde. Dies ist unverändert in der *Delegated Regulation* in Art. 11(1) zu finden.

Während die AMWHV Begleitdokumente aus GCP §5 noch separat nennt, verbleibt zukünftig nur noch eine Anlehnung an die „key packaging components“ aus Art. 11(1) der *Delegated Regulation*.

§18(4) Die Öffnungsklausel für eine Lagerung von Rückstellmustern – nicht nur innerhalb des Geltungsbereichs des AMG 2016, sondern auch in EU- oder EEA-Vertragsstaaten – wurde bereits weiter oben unter §18(1) als weiterhin gültig beschrieben.

4.3.8 §19 Beanstandungen und Rückruf

Die in der AMWHV unter §19(1) geforderten, festgelegten Verfahren zur dokumentierten Vorgehensweise in Fällen von Produktbeanstandungen und Rückrufen, (2) Verantwortung in solchen Fällen gegenüber den Behörden, (3) Anzeigepflicht, (4) besondere Vorgehensweise bei Prüfpräparaten, (5) Aufzeichnungspflicht der verantwortlichen Person, (6) Voraussetzungen der verantwortlichen Person, (7 und 8) Verantwortung des Unternehmers zur Benennung dieser Person und Informationsweiterleitung an dieselbe, finden sich grundsätzlich in den neuen Regelwerken des *Commission Delegated Act* (Absatz 2.11 „Complaints, product recalls“), Art. 14 der *Delegated Regulation* und *Commission Guideline* (Absatz 2.11 „Complaints“ und 2.12 „Recalls“) wieder.

Die *Commission Guideline* referenziert explizit Kapitel 8 des EU-GMP-Leitfadens (*Complaints, Quality Defects and Product Recalls*), welches u.a. auch auf Entblindungsvorgänge, Rücklieferungen und Vernichtung verweist. In den Absätzen 3, 6 und 7 des §19 der AMWHV wird auf die Abschnitte im AMG wie §63a(1) 1 referenziert, welcher die besondere Funktion des Stufenplanbeauftragten als verantwortliche Person nach nationalem Recht beschreibt, und unabhängig gültig bleibt.

Dabei ist anzumerken, dass ein „Stufenplanbeauftragter“ nach AMG namentlich nur für einen pharmazeutischen Unternehmer vorgeschrieben ist, der Inverkehrbringer von Prüfpräparaten aber ebenso ein Sponsor ohne Eigenschaft des pharmazeutischen Unternehmers sein kann, bei dem dann eine andere Person für die Überwachung der Arzneimittelsicherheit zuständig sein kann.

4.3.9 §20 Aufbewahrung der Dokumentation

§20(1) der AMWHV beschreibt grundsätzlich die Anforderung an die Dokumentation und die Aufbewahrungsfristen bei der Arzneimittelherstellung, den Vertrieb und

Anforderungen an die räumlichen Voraussetzungen zur Aufbewahrung (Archiv).

Entsprechend wird im *Delegated Act* (2.6 „Documentation“) und Art. 8, Abs. 4–6 der *Delegated Regulation* auf die grundsätzlichen Anforderungen der Aufbewahrung und Dokumentation eingegangen. Zeitgemäß wird auf die Validierungsverpflichtung von elektronischen Archiven und computergestützten Aufbewahrungssystemen verwiesen.

§20(2) beschreibt den Spezialfall Blutzubereitungen und §20(3) ist bereits entfallen.

§20(4) weist auf die Aufbewahrungsfristen von 5 Jahren nach Beendigung einer klinischen Studie für Prüfpräparate hin, die sowohl im *Commission Delegated Act* (Abs. 2.6 „Documentation“) und der *Detailed Commission Guideline* (Abs. 2.6.6 „Batch Records“) sowie Art. 8 Abs. 3 der *Delegated Regulation* Entsprechungen finden. Allein die CTR fordert Aufbewahrungsfristen von bis zu 25 Jahren für Clinical Trial Master Files, die in dieser Form keine Erwähnung finden.

■ 4.4 Abschnitt 4, Wirkstoffe nicht menschlicher Herkunft §§21–29

Grundsätzlich ist anzumerken, dass das AMG 2016 lediglich festlegt, dass die AMWHV für „Arzneimittel zur klinischen Prüfung bei Menschen und Hilfspräparate“ bis auf die bekannten Ausnahmen nicht mehr anwendbar sein soll. Davon, dass die AMWHV auch für Wirkstoffe keine Anwendung mehr finden soll, ist bei genauem Hinsehen keine Rede.

Somit gibt es 2 regulatorische Optionen:

1. Die Anforderungen für Wirkstoffe in Prüfpräparaten bestimmen sich demnach weiterhin aus der AMWHV.
2. Die AMWHV gilt auch für Wirkstoffe nicht mehr, weil andernfalls die angestrebte Harmonisierung der Regelwerke durch die gegenüber den EU-Vorschriften abweichenden Regeln in der AMWHV unterlaufen würde.

Im ersten Falle referenziert die AMWHV auf Teil II des GMP-Leitfadens:

„§3 Qualitätsmanagementsystem, Gute Herstellungspraxis und gute fachliche Praxis

(2) ... Zur Auslegung der Grundsätze der Guten Herstellungspraxis und der Guten Vertriebspraxis gilt für Wirkstoffe der Teil II des EG-GMP-Leitfadens. ...“

Im zweiten Falle würde ebenfalls Teil II des GMP-Leitfadens zur Anwendung kommen.

Interessanterweise würden somit beide Varianten zum selben Ergebnis führen: Die Regelungen für den Umgang mit Wirkstoffen (auch im Zusammenhang mit klinischen Prüfpräparaten) ergeben sich aus Teil II des GMP-Leitfadens.

2014 erschien die Delegierte Verordnung (EU) Nr. 1252/2014 [28], die der Ergänzung der Richtlinie 2001/83/EG hinsichtlich der Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe dient. Dadurch wurden die Grundsätze des EU-GMP-Leitfadens Teil II rechtlich bindend.

Der allgemeine Teil des EU-GMP-Leitfadens Teil II beschreibt grundsätzliche Anforderungen an Wirkstoffe. Dieser Teil ist relevant für Wirkstoffe in zugelassenen Arzneimitteln, die als Prüfpräparate in klinischen Prüfungen zum Einsatz kommen.

Zusätzlich enthält Abschnitt 19 des EU-GMP-Leitfadens Teil II Anleitungen, die für die Herstellung von Wirkstoffen gelten, die speziell für die Herstellung klinischer Prüfpräparate verwendet werden – hier bezeichnet als „new API“ (im Sprachgebrauch oft auch „new NCEs/NBEs“ genannt).

4.4.1 §21 Organisationsstruktur

Das in §21 der AMWHV analog zu §3 geforderte unabhängige QM-System für Wirkstoffe findet sich in Abschnitt 2.1. des Teil II des GMP-Leitfadens wieder. Dieser beschreibt die Verantwortlichkeiten einer von der Produktion unabhängigen Qualitätssicherungseinheit auch für Wirkstoffe. Über ein geeignetes System ist die

Qualitätssicherungseinheit in alle qualitätsrelevanten Prozesse zu involvieren.

Die §§ 13 und 72 des Arzneimittelgesetzes bleiben unberührt.

4.4.2 §22 Herstellung

Die Forderungen der AMWHV in Bezug auf die Wirkstoffherstellung werden in Teil II des EU-GMP-Leitfadens reflektiert. Die Validierungspflicht kritischer Prozesse innerhalb der Herstellung von *new APIs* für klinische Prüfpräparate entfällt zukünftig; Zitat aus Abschnitt 19.6: „Eine Prozessvalidierung für die Produktion von Wirkstoffen zur Verwendung in klinischen Prüfungen ist normalerweise unangemessen.“

Zukünftig wird eine hohe Flexibilität innerhalb der Herstellung von *new APIs* erlaubt sein; eine phasenspezifische Vorgehensweise wird befürwortet. Der Hersteller muss – bei Verwendung der *new APIs* in klinischen Prüfpräparaten – die Qualität des Wirkstoffs sicherstellen.

Die Hersteller der *new APIs* für klinische Prüfpräparate werden nicht zur Verwendung von zuvor genehmigten Herstellenweisungen verpflichtet. Eine adäquate Dokumentation der Herstellung von *new APIs* ist zukünftig nur noch sicherzustellen. Anweisungen für die Verwendung von Materialien und Anlagen sind jedoch notwendig.

4.4.3 §23 Prüfung

Die AMWHV fordert eine Prüfung der Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und Wirkstoffe sowie der Behälter, Packmittel und des Kennzeichnungsmaterials der Wirkstoffe nach vorher erstellten schriftlichen Prüfanweisungen und in Übereinstimmung mit GMP. Die AMWHV differenziert nicht zwischen Wirkstoffen in zugelassenen Arzneimitteln und *new APIs*.

Teil II des EU-GMP-Leitfadens dringt dahingegen auf eine Flexibilität der Prüfverfahren innerhalb der Herstellung und Prüfung von *new APIs* für klinische Prüfpräparate, um Veränderungen leichter zuzulassen.

Zusätzlich wählt der EU-GMP-Leitfaden Teil II eine weiche Aussage zur Prüfung der Ausgangsstoffe, z.B. „Rohmaterialien sollten durch Prüfung bewertet werden.“

Gemäß AMWHV sind die für die Prüfung angewandten Verfahren nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren. Wird der EU-GMP-Leitfaden Teil II zugrunde gelegt, werden angewandte Analysenmethoden nur zur Untersuchung von Wirkstoffen in zugelassenen Arzneimitteln validiert sein. Für *new APIs* entfällt die Validierungspflicht der Analysenmethoden, diese sollten nur noch wissenschaftlich fundiert sein.

4.4.4 §24 Kennzeichnung

Die genauen Vorgaben der AMWHV zur Kennzeichnung werden zum größten Teil nur für Wirkstoffe in bereits zugelassenen Arzneimitteln durch den EU-GMP-Leitfaden Teil II kompensiert. Die Kennzeichnung nach einem nachträglichen Umfüllen, Umverpacken, Umkennzeichnen oder der Freigabe von Zwischenprodukten oder Wirkstoffen von einem anderen Betrieb als dem Originalhersteller ist außerhalb der AMWHV nicht geregelt, auch nicht für Wirkstoffe in zugelassenen Arzneimitteln.

Nach dem Wegfall der AMWHV-Maßgaben für klinische Prüfpräparate wird die Kennzeichnung der Wirkstoffe, die in zugelassenen Arzneimitteln enthalten sind, in deutscher Sprache nicht mehr zwingend sein.

Die Kennzeichnung der *new APIs* für klinische Prüfpräparate wird „nach“ der AMWHV nicht mehr reguliert sein.

4.4.5 §25 Freigabe zum Inverkehrbringen

Die AMWHV besagt, dass die Freigabe zum Inverkehrbringen nur nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen durch Personen vorgenommen werden kann, die mit den Produkten vertraut sind. §25(3) der AMWHV legt Bedingungen zur Freigabe fest. Durch den Wegfall der

AMWHV ergibt sich eine unklare Situation, da im EU-GMP-Leitfaden Teil II unter Abschnitt 19 (*new APIs*) in Hinblick auf Wirkstoffe zum Einsatz in klinischen Prüfpräparaten nur allgemeine Angaben zu finden sind.

4.4.6 §26 Inverkehrbringen und Einfuhr

Gemäß §26(1) AMWHV dürfen „Wirkstoffe oder Zwischenprodukte, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes hergestellt und geprüft wurden oder die in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbracht oder eingeführt wurden, ... nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie gemäß §25 der AMWHV freigegeben wurden.“

Auch wenn in diesem Falle künftig Teil II des EU-GMP-Leitfadens heranzuziehen ist, ist ein Inverkehrbringen ohne Freigabe nicht vorstellbar.

§72a Abs. 1 und 2 des Arzneimittelgesetzes bleibt unberührt.

4.4.7 §27 Rückstellmuster

In §27(1–3) AMWHV werden Anforderungen an die Rückstellmuster für Wirkstoffe gestellt. In diesem Fall decken die Drafts der *Detailed Commission Guideline*, des *Commission Delegated Act* und der *Commission Delegated Regulation* die Anforderungen bezüglich der Rückstellmuster mit ab.

4.4.8 §28 Beanstandungen und Rückruf

Die Vorgabe, qualitätsrelevante Beanstandungen zu untersuchen, findet sich nur noch im EU-GMP-Leitfaden Teil II wieder. In Abschnitt 19, der die Anleitungen für die Herstellung von *new APIs* für klinische Prüfpräparate enthält, wird diese Forderung nicht erhoben. Eine grundlegende Forderung nach einem festgelegten Rückrufverfahren ist nur im allgemeinen Teil des EU-GMP-Leitfadens Teil II zu finden, der für Wirkstoffe in zugelassenen Arzneimitteln gilt.

4.4.9 §29 Aufbewahrung der Dokumentation

Die Verpflichtung nach AMWHV, die GMP-Wirkstoff-Dokumentation nicht weniger als 5 Jahre aufzubewahren, wird nicht mehr gelten. Eine kürzere Laufzeit von mindestens 3 Jahren wird im allgemeinen Teil des EU-GMP-Leitfadens Teil II definiert, jedoch nicht in Abschnitt 19 (*new APIs*). Dort wird von einem „angemessenem Zeitraum nach Genehmigung, Beendigung oder Abbruch einer Anwendung“ gesprochen.

Der dritte Teil dieses Beitrags und das Literaturverzeichnis erscheinen in der nächsten Ausgabe dieser Zeitschrift.

Korrespondenz:

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

Chefredaktion: Claudius Arndt, Sekretariat: Gudrun Below, Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 75 25 94 00, Fax: +49 (0) 75 25 94 01 80, e-mail: redaktion@ecv.de, <http://www.ecv.de>. Herstellung: Reemers Publishing Services GmbH / Holzmann Druck GmbH & Co. KG. Alle Rechte vorbehalten.



Institut für klinische Forschung seit 1984

Klinische Studien Phase I-IV, Planung, Durchführung, Auswertung, Bericht

**Große Patientenzahlen
200 bis 2000 in kurzer Zeit**

Kürzeste Rekrutierungszeiten

Lokale Monitore in Deutschland, in allen EU-Ländern, Ukraine, Russland und USA

Zentrales Projekt-Management sowie Koordination von Deutschland

Kurzfristig Monitoring-Kapazitäten frei

**AtoZ-CRO GmbH
Dr. med. K.-P. Klein
Hauptstr. 77, 51491 Overath (bei Köln)
Tel. 02206 95990, Fax: 02206 82063
E-Mail: info@atoz-cro.de**



www.atoz-cro.de