

GMP für klinische Prüfpräparate neu erfunden?

Übersicht und kritische Anmerkungen zur Umsetzung der EU-GCP-Verordnung in Deutschland – Teil 3^{*)}

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

5. Beispiele für wahrgenommene Regelungslücken beim Übergang von AMWHV zu EU-Regularien

■ 5.1 Chargenreview und Freigabe: Umfang und Verantwortlichkeiten

Der Chargenreview wird mehrfach geregelt, zunächst in der *Delegated Regulation*, Art. 10(4) – und damit als Aufgabe der *Qualitätskontrolle*. Detaillierter mit 12 Unterpunkten erwartet die *Commission Guideline* 2.9 die Bewertung durch die QP. Drittens hat die QP für die Freigabe bereits heute auch die Vorgaben des EU-GMP-Annex 16 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 Formulierung „*more specific guidance*“ könnte Diskussionspielraum bedeuten, würde man denn die *Commission Guideline* und die *Delegated Regulation in summa* als solche ‚konkretere Vorgabe‘ interpretieren und folglich Annex 16 beiseitelegen. In der Praxis dürfte es aber beim Austarieren der 12 Unterpunkte der *Commission Guideline* gegen die

21 Elemente des Abschnitts 1.7 des Annex 16 eher darauf hinauslaufen, die gemeinsame Obermenge in der QP-Freigabe zu berücksichtigen. Dabei bleibt als Arbeitserleichterung für die QP die Vorbemerkung in Annex 16 1.7, dass diese Punkte delegierbar sind.

Diese Überregulierung mit nachfolgender Zweideutigkeit im Anforderungsumfang erzeugt als zweiten Aspekt Unklarheit aufgrund der gegensätzlichen Verantwortungszuweisung in den „*more specific guidances*“ 2.8/*Commission Delegated Regulation* Art. 10 (an die Qualitätskontrolle) im Unterschied zur *Commission Guideline* 2.9 (an die Qualified Person). Die Verantwortlichkeiten sind lösbar, indem die QP die Punkte der Qualitätskontrolle delegiert, die in der *Commission Delegated Regulation* Art. 10(4) nun einmal der Qualitätskontrolle zugewiesen sind. Die QP kann ihren Pflichten durch Kenntnisnahme im Anschluss nachkommen.

Es sei außerdem darauf hingewiesen, dass den Hilfspräparaten eine klare Bezugnahme verweigert wurde, da sie in keinem Kontext explizit genannt werden. Ein Hilfspräparat vom europäischen Markt kann vergleichbar einem Re-Import behandelt werden (Stichwort Kennzeichnung in deutscher Sprache). Für einen Import aus Drittstaaten entsteht kein klares Bild, ebenso wenig wie für ein Vergleichspräparat mit Zulas-

sung und Herkunft aus einem Drittland. Während noch die GCP-Richtlinie 2001/20/EU in Art. 13(3) c die faktischen Lücken in der Dokumentationsbeschaffung anerkannt und darüber der QP wenigstens eine Rechtsgrundlage für eine Freigabe geboten hatte, erfordert diese besondere Sachlage für Vergleichspräparate in Zukunft die analoge Dokumentation für den Nachweis der GMP-Compliance wie der Gegenstand der klinischen Prüfung.

Während die Lieferkette des „*IMP under test*“ (Gegenstands der klinischen Prüfung) praktisch ausnahmslos einer Auditierung offen steht, ist der Originalhersteller eines Vergleichspräparats mit Zulassung im Drittland sehr selten für ein Audit zu gewinnen und wird auch kaum die Chargendokumentation zur Verfügung stellen. Damit lässt sich aber für diese beiden Arzneimittelgruppen nicht derselbe Wissensstand zur GMP-Compliance beim Importeur erreichen. Die jetzige, „absorbierende“ Gesetzesregelung fordert trotzdem von der QP, diesen Widerspruch ohne Unterstützung der Rechtstexte als persönliches Risiko zu tragen.

Die Lösung liegt in der Abwägung der Reichweite der Formulierung aus der *Commission Guideline* 2.9: „*Assessment by the qualified person of each batch for certification prior to release may include as appropriate: [nachfolgend die Liste aus Chargendo-*

^{*)} Teil 1 s. Pharm. Ind. 2017;79(4):482–491, Teil 2 s. Pharm. Ind. 2017;79(5):638–645.

kumentation, validation status, stability reports, all factors usw.]“ – und in einer Einzelfall-Abwägung durch die QP, welcher Wissensstand zur GMP-Compliance und zur Qualität der Hilfs- oder Vergleichspräparate eine Freigabe zur Anwendung an Probanden in klinischen Studien rechtfertigen kann.

Ob diese Abwägung einer behördlichen Überprüfung standhält, insbesondere nach schweren Arzneimittelzwischenfällen, und wie viele QPs sich überhaupt zu solchen Freigaben bereithalten, wird diese Konkurrenz der besonderen Art wohl erst nach dem Beginn der aktiven Phase der CTR zeigen.

Die Überarbeitung der Anleitungen zur Erstellung der Anträge auf klinische Prüfung [29] oder der Anwendungshinweise für IMPs und nIMP [30] und deren neue Darstellung als *Auxiliary Products* [22], wird vielleicht auch Gelegenheit bieten, eine vertretbare Basis für die Chargenbewertung zu schaffen (oder – wie jetzt auch – durch die Einforderung ausführlicher Unterlagen solche Einreichungen mit Produkten aus Nicht-MRA- bzw. Nicht-ICH-Drittstaaten schlicht auf das vergleichbare Qualitätsniveau befördern).

Wenn die gesetzgeberische Absicht darin besteht, klinische Prüfungen in Europa zu erleichtern und gleichzeitig den Probandenschutz und die Qualität der Prüfpräparate bestmöglich zu garantieren, dann wäre es von Seiten der deutschen und europäischen QPs sehr zu begrüßen, dass die Anforderungen an Importeure von Handelsware zur Verwendung in klinischen Studien klar und EU-weit einheitlich (!) geregelt sind, sodass neben der Qualität, die über den Antrag auf klinische Prüfung gelenkt wird, auch die GMP-Compliance einer gemeinsamen Richtung folgt.

■ 5.2 Hilfspräparate

Die ehemaligen *non-IMPs* sind in den neuen Gesetzestexten über eine eigene Definition [22] als Hilfspräparate (und differenziert in solche

mit bzw. ohne Zulassung im Mitgliedsstaat, in dem die klinische Prüfung stattfinden soll) angesprochen. Dabei bleibt der Versuch, sie in einen klaren GMP-Bezug zu setzen, unvollständig, denn die Anforderungen, die an sie gestellt werden sollten, werden nicht konsequent über die Verwendung der neuen Definition ausgeführt. Zunächst hat der EU-Gesetzgeber sich verleiten lassen, alte Textbausteine mit der Begrifflichkeit ‚Prüfpräparat‘ zu übernehmen oder anzupassen. Im Weiteren hat die Anpassung des AMG diese Lücken z. T. erkannt und z. B. durch eine ergänzende Anpassung für die Kennzeichnung (engl. *Labelling*) versucht, dies im neuen § 10a zu korrigieren. Leider ist aber diese Anpassung nur unvollständig gelungen.

- Das AMG 2016 steht mit seiner Forderung in § 47(1) 2g weiterhin im Widerspruch zur CTR Art. 67 und fordert die Kennzeichnung „Zur klinischen Prüfung bestimmt“ als Voraussetzung für die Abgabe direkt an die Prüfzentren oder Prüfärzte, also unter Auslassung des Apothekenvertriebswegs, der für alle Fertigarzneimittel gemäß AMG § 43(1) gilt. Eine solche zusätzliche Kennzeichnung für zugelassene Hilfspräparate ist aber nach CTR Art. 67 Nr. 1(b) nicht grundsätzlich erforderlich.
- Die Einfuhrbedingungen aus Drittländern für Hilfspräparate ohne Zulassung im EU-Mitgliedsstaat sind nicht eigenständig ausgeführt. Es wäre zu begrüßen, wenn z. B. für eine Herkunft aus MRA-Ländern die GMP-Compliance ähnlich dem Bezug aus der offiziellen Lieferkette in EU-Mitgliedsstaaten als gegeben angesehen werden kann – und nicht durch Audits des Importeurs nachgewiesen werden muss. Alternativ könnte die jeweilige Bezugsquelle als Bestandteil des Antrags auf klinische Prüfung behördenseitig fallweise genehmigt werden.
- Qualitätsprüfung in einem EU-Mitgliedsstaat nach Einfuhr: Hier

lässt sich diskutieren, welche „nächstgelegene“ Rechtslage greift: Die Qualitätsprüfung in der EU ist für Handelsware zwingend, für Prüfpräparate jedoch nur dann erforderlich, wenn sie explizit im Antrag auf klinische Prüfung bzw. im Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) beschrieben ist. Ist ein Hilfspräparat eher einer Handelsware oder einem Prüfpräparat zuzuordnen? Oder gibt es eine Gewichtung in Abhängigkeit von der Anwendungshäufigkeit oder -wahrscheinlichkeit?

- Rückstellmuster sind für Prüfpräparate in Art. 11 der *Delegated Regulation* festgelegt; für Hilfspräparate sind Rückstellmuster bei Vorliegen einer Zulassung in einem EU-Mitgliedsstaat nicht erforderlich (*Commission Guideline* 2.8), ansonsten sind Rückstellmuster für Hilfspräparate nicht explizit geregelt.

Eine mögliche Lücke: Ein Hilfspräparat aus einem Drittland mit einer EU-Zulassung, das aber direkt importiert wird – es erfüllt die Bedingungen, keine Rückstellmuster halten zu müssen, ohne dass die behördlich angenommenen Rückstellmuster nach Import als Handelsware beim Importeur vorhanden wären.

Welche Schlussfolgerung würden aus dem Weglassen einer Regelung für Hilfspräparate gezogen werden, z. B. für ein Hilfspräparat, das nur in den USA (in Brasilien, Indien usw.?) eine Zulassung besitzt, nicht aber in Europa?

■ 5.3 Vergleichspräparate (*comparator*) aus Drittländern

Diese sind nunmehr dem Präparat, das der Gegenstand der klinischen Prüfung ist, textlich vollständig gleichgestellt. Wo die frühere Fallunterscheidung faktisch der QP auch schon die volle Verantwortung übertragen hat, erfolgt dies jetzt „stumm“. Es wäre zu begrüßen, wenn der Gesetzgeber in diesen Fällen einen durchsetzbaren Rahmen geschaffen hätte, wo aus Wettbewerbsgründen oder aufgrund limi-

tierter Beschaffungsmöglichkeiten ein Audit der Lieferkette erst beim Großhandel im Herkunftsland beginnen kann, nicht aber bei den herstellenden oder prüfenden Betrieben.

Eine Alternative wären Inspektionen von Behördenseite, die dann aber auch als Nachweise der GMP-Compliance für die pharmazeutische Industrie nutzbar sein müssten.

Ob die zweite Alternative genutzt wird, über den Antrag auf klinische Prüfung entsprechende Standards einzufordern, muss wohl abgewartet werden.

■ 5.4 Beziehung zwischen QP und Sponsor

Für die Beziehung zwischen Hersteller bzw. Importeur und QP stellt die Regelung des neuen AMG 2016 nach § 13(6) weiterhin sicher, dass die QP ihre Aufgaben erfüllen kann und ihr dafür alle erforderlichen Hilfsmittel zur Verfügung stehen.

Die Sprachregelung orientiert sich am Modell „Hersteller = Sponsor“ und trägt damit nicht der ausdifferenzierten Verantwortungsteilung global agierender Firmen Rechnung.

Gegenüber dem Sponsor der klinischen Studie kann die QP nur über eine vertragliche Regelung ein analoges Verhältnis herstellen, das aber nicht denselben Rechtscharakter besitzt.

Eine rechtlich bereits verankerte, den Sponsor bindende Informationspflicht wäre im Rahmen dieser umfangreichen Änderung der Rechtstexte begrüßenswert gewesen, zumal die beschriebene Verantwortungsteilung gerade auf diejenigen Firmen und Start-ups zutreffen könnte, deren Studien verstärkt durch die CTR nach Europa gebracht werden sollen.

■ 5.5 Grundbild der Lieferkette

Die Gesamtheit aller Texte vermittelt den Eindruck, dass sie noch mehr vom Grundbild einer Lieferkette „Herstellung und Prüfung beim Sponsor“ (der natürlich auch bereits pharmazeutischer Unternehmer ist) geprägt sind, als es der heutigen Wirklichkeit von globalen *Supply Chains* mit fort-

geschrittener Auffächerung der Tätigkeiten entspricht. Die Vereinfachung kontrastiert mit der potenziellen Komplexität in klinischen Studien, für die Arzneimittel aus verschiedenen Quellen und unterschiedlicher Funktion/Definition zusammengeführt werden. Sie kontrastiert in einzelnen Punkten auch in den Begrifflichkeiten, etwa wenn im entsprechenden Kontext nur der pharmazeutische Unternehmer (mit Blickrichtung Handelsware), nicht aber der für klinische Prüfungen relevante Sponsor genannt wird, z.B. relevant beim Stufenplanbeauftragten.

Ebenso wenig scheinen die Regelungen für ein neues Unternehmen, das sein erstes Präparat im Auftrag herstellen lässt und dafür klinische Studien durchführt, durchgespielt worden zu sein.

■ 5.6 Importerlaubnis, Einfuhrzertifikat und Inspektion in Drittländern

In der CTR in Art. 63(4) soll die GMP-Compliance für Prüfpräparate behördlicherseits durch Inspektionen auch bei Herstellern in Drittländern sichergestellt werden. Diese grundsätzliche und eindeutige Formulierung schwächt die *Delegated Regulation* Art. 17(3) mit der Festlegung nachträglich ab, dass „die Mitgliedsstaaten nicht zur routinemäßigen Inspektion von Herstellern in Drittländern verpflichtet“ sind. Die Mitgliedsstaaten sollen die Notwendigkeit solcher Inspektionen risikobasiert festlegen, aber mindestens dann inspizieren, wenn sie „Grund zu dem Verdacht haben, dass die GMP-Standards bei der Herstellung niedriger als in der CTR und ihren nachgeordneten Regularien gefordert sind.“

Hilfspräparaten ist nach CTR Art. 59(3), die Einfuhr zur Verwendung in einer klinischen Prüfung auch ohne Zulassung zu ermöglichen, wenn dem Sponsor kein Arzneimittel mit Zulassung zur Verfügung steht. Dies erfolgt durch die Änderung des AMG 2016 in § 73(2) Nr. 2. Der Aspekt „Inspektion“ wird für Hilfspräparate nicht näher ausgeführt.

Mit dem unveränderten AMG 2016 § 72a (1a) Nr. 1 gilt weiterhin, dass ein Einfuhrzertifikat gemäß § 72a (1) für „Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung beim Menschen bestimmt sind“, nicht erforderlich ist. Dies erfasst so formuliert Prüf- und Hilfspräparate gemeinsam.

Die Diskrepanz entsteht nun, wenn ein Betrieb mit einer bestehenden Importerlaubnis für eine Studie Chargen importieren möchte: Wie erfährt dieser Betrieb rechtzeitig von Inspektionsabsichten der Behörde(n)? Diese Frage stellt sich auch vor dem Hintergrund, dass in der föderalen deutschen Struktur nicht alle Regierungspräsidien/Betriebsregierungen verlangen, dass jeder Importeur Produkte als Einzelmeldung vorab in seine Einfuhrerlaubnis aufnehmen lassen muss. Somit wird es sowohl für den Erstimport und noch viel mehr für Folgechargen ohne einen bundesweit einheitlichen und aktiven Mechanismus sehr schwierig, ausreichenden zeitlichen Spielraum zu gewinnen. Welche Zeitverzögerungen ergeben sich für den Beginn und die Fortführung einer klinischen Studie, falls die Behörde tatsächlich beabsichtigt, den/die betreffenden Hersteller im Drittland/in Drittländern zu inspizieren? Welche Behörde wäre auskunftsverpflichtet/-berechtigt und -fähig? Wie viel innereuropäischen Behörden-Informationsaustausch würde eine ausgewogene Entscheidung erfordern? Welche Behörde wäre für die zugehörige(n) Inspektion(en) zuständig? Eine die Behörde bindende Bearbeitungsfrist wie bei der Erteilung einer Herstell- oder Einfuhrerlaubnis (AMG § 17) besteht für diese Fälle nicht, denn die 90 Tage-Frist des AMG 2016 § 64(3f) für die Ausstellung des GMP-Zertifikats greift nur nach erfolgter Inspektion (s.a. Art. 17(6) der *Delegated Regulation*).

Ergibt sich aus dieser „Kann-Bestimmung“ für die Behörde, dass im Gegenzug Importbetriebe nun für jede Charge bei ihrer Behörde als erstem Ansprechpartner nachfragen, ob es evtl. Gründe für eine Inspektion

der betreffenden Hersteller gibt? Oder würden die Behörden den Importeur informieren, sobald sich eine Inspektionsabsicht abzeichnet?

Wie nachvollziehbar wäre die Inspektionsentscheidung der Behörde für den betroffenen Importeur und könnte er auf Basis seiner eigenen Audits Einspruch einlegen, um Verzögerungen und möglicherweise Unterbrechungen in laufenden Studien zu vermeiden? Oder wäre eine solche Entscheidung, die fast schon gleichbedeutend mit dem Entzug eines (sozusagen fiktiv) vorhandenen GMP-Zertifikats gesehen werden kann, somit auch eine hinreichende oder notwendige Begründung für einen Charnerückruf?

Als Lösung und Klärung dieses Sachverhalts könnte man sich tatsächlich ein fiktives GMP-Zertifikat für Hersteller im Drittland vorstellen. Dieses könnte die Behörde zunächst ohne eigene Inspektion aufgrund der QP Declaration aus dem Antrag auf klinische Prüfung mit dem Zusatz „fiktiv“ ausstellen und – sollten sich Verdachtsgründe ergeben – auch im vorhandenen Informationssystem der EudraGMP-Datenbank wieder entziehen.

6. Diskussion

Die Gegenüberstellung der Regelungen aus der AMWHV mit denjenigen, die künftig zur Anwendung kommen sollen, hat gezeigt, dass möglicherweise eine EU-weite Vereinheitlichung erreicht wird.

Diese Vereinheitlichung wird jedoch erkauft unter Herabsetzung des Detaillierungsgrades, der für den kompetenten und angemessenen Umgang mit den Besonderheiten bei klinischen Prüfpräparaten notwendig ist.

Bisher wurden diese Details in mindestens 3 sich über fast 2 Jahrzehnte kontinuierlich entwickelnden und gereiften Versionen des EU-GMP-Annexes 13 beschrieben. Annex 13 hat sich zu einem international anerkannten regulatorischen

GMP-Standard für Prüfpräparate entwickelt, der in mehreren MRAs berücksichtigt und in das PIC/S-Regelwerk übernommen wurde.

Da auch künftig der EU-GMP-Leitfaden für Prüfpräparate Gültigkeit behalten wird, scheint es unverständlich, warum ausgerechnet der relevanteste Teil des GMP-Leitfadens, nämlich Annex 13, nicht beibehalten werden soll.

Da auch nicht alle bisher etablierten Regelungen im Detail auffindbar in andere Regelwerke übertragen wurden, ergeben sich Anwendbarkeitslücken, von denen einige beispielhaft dargestellt wurden.

Grundsätzlich ist es immer eine Gratwanderung, Regelwerke so zu gestalten, dass wichtige Einzelheiten nicht dem Zufall überlassen werden, andererseits aber die „Rechtsunterworfenen“ ausreichend Gestaltungs- und Entscheidungsspielraum behalten.

Aufgrund der Deckungslücken im Vergleich zwischen der AMWHV und den künftig geltenden Regelwerken ist davon auszugehen, dass die regulatorische Perspektive und die verbundenen Interpretationsrisiken zunehmend weniger einzuschätzen sind, weil sich nicht nur für die Sachkundigen Personen, sondern natürlich auch für die Aufsichtsbehörden neue Interpretations- und damit Diskussionsspielräume ergeben.

Kliniker und andere an der Durchführung klinischer Studien Beteiligte wissen, dass eine klinische Studie ohne klinische Prüfmuster nicht stattfinden wird. Dennoch wird die Komplexität der Versorgungsketten (*Supply Chains*) bei klinischen Prüfpräparaten selbst von Klinikern oft völlig unterschätzt. Dies führt in vielen Fällen zu Last-minute-Rettungsaktionen, um die Studien überhaupt noch oder termingerech durchzuführen zu können. In solchen Situationen ist eine verlässliche und eindeutige regulatorische Grundlage unerlässlich.

Zwar sinkt mit der Umsetzung der EU-Regelwerke für die meisten Prüfpräparate die Anzahl der zu beach-

tenden Verordnungen in Deutschland, andererseits erfolgt aber eine weitere Komplexitätssteigerung der Regelwerke im Umfeld der GMP-gerechten Bereitstellung von Prüfpräparaten bei der Durchführung klinischer Studien in Europa.

Ob dadurch eine Verbesserung erreicht wird, muss die Zeit zeigen. Sollte diese Chance vertan werden, leidet darunter auch die Wettbewerbsfähigkeit des Standorts Europa als Region zur effizienten Durchführung klinischer Studien. Die ursprüngliche noch im Entwurf [24] der CTR beschriebene Zielsetzung „*Thus, the existing provisions of Directive 2001/20/EC appear to have hampered the conduct of clinical trials in Europe. It is therefore necessary for the Commission to act.*“ wäre verfehlt.

Die hier beschriebenen Einzelheiten aus den Regelwerken beruhen alle auf den bisher verfügbaren Entwürfen der *Guidelines* und *Delegated Acts*. Die Ermächtigungsgrundlage in der CTR (Abschnitt 3.2) lässt insgesamt zahlreiche *Delegated Acts* zu, von denen bisher erst wenige als Entwürfe veröffentlicht wurden, die restlichen sind noch unbekannt. Für die Veröffentlichung hat die EU-Kommission allerdings 5 Jahre Zeit nach dem Anwendungsdatum der CTR, d.h. vermutlich bis zum Jahr 2023.

Es ist erstaunlich, dass der deutsche Gesetzgeber auf dieser unvollständigen regulatorischen Grundlage beschlossen hat, bereits zum jetzigen Zeitpunkt das 4. Änderungsgesetz zum AMG 2016 zu verabschieden und 2 wichtige Verordnungen für weitgehend nicht mehr anwendbar zu erklären. Man stelle sich in Analogie vor, die Straßenverkehrsordnung (ebenfalls eine Verordnung) würde in einem solchen „Handstreich“ außer Kraft gesetzt.

Es ist damit zu rechnen, dass mit Erscheinen der restlichen *Delegated Acts* und der Weiterentwicklung der bisher erschienenen Entwürfe noch weitere Änderungen notwendig werden, die dann zu weiteren Fassungen von Änderungsgesetzen führen werden und damit die regulatorische

Verunsicherung der Rechtsunterworfenen weiter vergrößern.

7. Schlussfolgerung

Die Zielsetzung der CTR, die Aspekte im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen von den nationalen Interpretationen der EU-Richtlinien zu lösen und als Verordnung europaweit verbindlich zu machen, ist anzuerkennen.

Es wird dabei zwar das Bemühen sichtbar, in Bezug auf die GMP-Regelungen für klinische Prüfpräparate die Inhalte des Annex 13 anderweitig abzubilden, die breite Verteilung der regulatorischen Anforderungen auf noch mehr Dokumente (einschließlich der verbleibenden deutschen Regelungen) als bisher wird jedoch deren Einhaltung nicht erleichtern.

Angesichts der Komplexität der Abläufe und Inhalte waren die Regelwerke im Zusammenhang mit der Bereitstellung von klinischen Prüfpräparaten noch nie eine leichte Lektüre, sondern immer „schwere Kost“.

Auch künftig wird die Sachkundige Person für ihre Entscheidung über die Freigabe klinischer Prüfpräparate mit zahlreichen relevanten Regelwerken zu jonglieren haben. Die Qualifikation und Erfahrung der sachkundigen Person wird weiterhin herausgefordert – ein Thema, dessen sich die German QP Association in einem Positionspapier ebenfalls angenommen hat.

Danksagung

Der German QP Association (GQPA) ist es zu verdanken, dass sich die genannten Autoren zu einer derartigen gemeinschaftlichen Leistung zusammenfinden konnten. Die hier veröffentlichte Diskussion hat gezeigt, dass in der heutigen Zeit Einzelpersonen kaum noch in der Lage sind, die komplexen regulatorischen Zusammenhänge vollständig zu durchdringen.

Frau Dorothea Lindenblatt danken die Autoren für das kritische und konstruktive Lektorat.

Der Redaktion der Pharm. Ind. ist für ihr Verständnis bei den redaktionellen Schwierigkeiten dieser mehrteiligen Zusammenfassung ebenfalls zu danken.

Anmerkung

Die hier berichteten Erkenntnisse geben die unverbindliche und persönliche Meinung der Autoren auf der Grundlage des Standes der IMP-relevanten GMP-Regelwerke zum Stichtag 28.02.2017 wieder. Spätere regulatorische Änderungen werden ggf. Gegenstand einer Folge-Veröffentlichung.

Hinweis

Die sehr umfangreiche detaillierte tabellarische Gegenüberstellung der Passagen aus der AMWHV mit den jeweiligen Ersatzregelungen in den neuen Regelwerken konnte im Rahmen dieses Beitrags aus Platzgründen nicht wiedergegeben werden, steht jedoch bei Interesse auf der Homepage der GQPA im Download-Bereich zur Verfügung unter: http://www.german-qp.de/germanqp_download.html (Stand: 31.03.2017).

LITERATUR

- [1] Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 20. Dezember 2016, BGBl 2016 Teil I Nr. 63, 3048-3065, Bonn 23.12.2016, in Kraft getreten am 24.12.2016, sowie der sich daraus ergebende Volltext des AMG.
- [2] Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV) vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), zuletzt geändert durch Artikel 10 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192).
- [3] 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.
- [4] Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003, laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use.
- [5] Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-VO) vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), zuletzt geändert durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192)
- [6] Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
- [7] The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU-Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 13, Investigational Medicinal Products, deadline for coming into operation 31 July 2010.
- [8] Consultation Document: Detailed Commission Guideline 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.
- [9] 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.
- [10] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- [11] Guideline for good clinical practice E6 (R2) 4, Step 2b, EMA/CHMP/ICH/135/1995, Committee for Human Medicinal Products, Deadline for Comments 3 February 2016.
- [12] Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit zum Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 25.11.2015.
- [13] Amtliche Begründung zum Vierten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, Bundestags-Drucksache 18/8034.
- [14] Brismohun, N. More sleepless Nights For Pharma Over EU-Labeling Rule For Investigational Drugs. SCRIP Regulatory Affairs, Nov. 2015.
- [15] Consultation Document: Commission Delegated Act 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.
- [16] 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.

- [17] ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8(R2), Current Step 4 version, dated August 2009.
- [18] ICH Harmonised Tripartite Guideline, Quality Risk Management Q9, Current Step 4 version, dated November 2005.
- [19] ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Quality System Q10, Current Step 4 version, dated June 2008.
- [20] EudraLex Volume 4, EU-Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15: Qualification and Validation, European Commission March 2015.
- [21] Dietrich R., Kehne K. Klinische Prüfpräparate: Neue Regelungen in Europa und in Deutschland. Pharm. Ind. 67(3), 271 (2005).
- [22] Consultation Document: Definition of Investigational Medicinal Products (IMPs) and use of Auxiliary Medicinal Products (AMPs), Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use.
- [23] Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and 'non-Investigational' Medicinal Products (NIMPs).
- [24] Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC, Brussels, 17.7.2012.
- [25] EudraLex Volume 4, EU-Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release, European Commission October 2015.
- [26] Verordnung über den Großhandel und die Arzneimittelvermittlung (Arzneimittelhandelsverordnung – AM-HandelsV) vom 10. November 1987, zuletzt geändert durch Art. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 07. August 2013 (BGBl. S. 3110)
- [27] EudraLex Volume 4, EU-Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 19: Reference and Retention Samples, European Commission December 2005.
- [28] Delegierte Verordnung (EU) Nr. 1252/2014 der Kommission vom 28. Mai 2014 zur Ergänzung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe für Humanarzneimittel.
- [29] Eudralex, vol. 10 chapter III: Guideline on the Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials.
- [30] The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 10, Chapter V, Clinical Trials, Notice to Applicants, Additional Information: Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials.

Korrespondenz:

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

Chfredaktion: 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