

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 1 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

| | | |
|-------------------------|---|---------------------------------------|
| Geltungsbereich | Inspektorat | |
| Schlüsselwörter | Klinische Prüfpräparate | |
| Querverweise | 071115; 071201; 071206; 071207; 071210; 071211; 071212; 071216; V02001 | |
| erstellt | EFG 02 | Datum / Unterschrift |
| fachlich geprüft | Dr. Gabriele Wanninger | 15.10.2012 |
| formell geprüft | Melanie Gräf | 17.10.2012 |
| beschlossen | Humanarzneimittelbereich Sigrid Meierkord, Vorsitzende AG AATB | <i>Sigrid Meierkord</i> 28.10.2012 |
| | Tierarzneimittelbereich Dr. Christine Höfer, Vorsitzende AG TAM | -entfällt- |
| | Tierimpfstoffbereich Dr. Barbara Gottstein, Vorsitzende AG TT | -entfällt- |
| genehmigt | | |
| in Kraft gesetzt | | |
| | gültig ab | |

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 2 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

1 Vorwort

Das vorliegende Aide mémoire ergänzt das Dokument 071201 („Überwachung von Arzneimittelherstellern“) um spezifische Anforderungen für Hersteller und Importeure von klinischen Prüfpräparaten, die zur Anwendung am Menschen bestimmt sind.

Die Herstellung (und/oder Einfuhr), die Prüfung, die Freigabe und die Distribution von klinischen Prüfpräparaten weisen im Vergleich zu Arzneimitteln, die zum kommerziellen Vertrieb bestimmt sind, einige erhebliche Unterschiede auf (Details siehe Abschnitt „Besondere Rahmenbedingungen ...“).

Es erschien deshalb sinnvoll, die Expertinnen- und Expertenmeinung der EFG 02 in einem Aide mémoire zusammenzustellen.

Abweichungen von den in diesem Aide mémoire beschriebenen Erwartungen an die Hersteller und Importeure von klinischen Prüfpräparaten sind möglich, wenn sie zu einem mindestens gleichwertigen Ergebnis führen.

Sie müssen im Einzelfall von der Inspektorin/vom Inspektor auf ihre Gleichwertigkeit insbesondere im Hinblick auf die Patientensicherheit und die Validität der mit den Prüfpräparaten durchgeführten klinischen Prüfungen bewertet werden.

In dem vorliegenden Aide mémoire nicht angesprochen werden die Besonderheiten steriler, bio- oder gentechnologischer Arzneimittel, von Radiopharmazeutika und von Arzneimitteln für neuartige Therapien, auch wenn diese Arten von Arzneimitteln bei klinischen Prüfpräparaten vergleichsweise häufig anzutreffen sind.

Auf spezielle Aide mémoires zu diesen Arzneimitteln wird verwiesen, soweit welche vorhanden sind (siehe Querverweise Seite 1).

Ebenfalls nicht Gegenstand dieses Aide mémoire ist der Umgang mit klinischen Prüfpräparaten im Rahmen der klinischen Prüfung selbst und die dabei zu beachtenden Vorschriften der GCP-Verordnung.

Soweit es Überschneidungen zwischen GCP- und GMP-Anforderungen gibt (betrifft insbesondere die Kennzeichnung und die Distribution von Prüfpräparaten), wird in diesem Aide mémoire damit wie folgt umgegangen:

- Es werden ausschließlich die GMP-Anforderungen zugrunde gelegt (sie unterscheiden sich nur äußerst geringfügig von den GCP-Anforderungen)
- Es wird davon ausgegangen, dass die Verantwortung des Herstellers (und damit die GMP-Überwachung) normalerweise mit der Auslieferung der Prüfpräparate an die Depots bzw. Prüfzentren endet.
Nachträgliche Umkennzeichnungen (z. B. Verlängerung des Verwendbarkeitsdatums) sowie der Umgang mit Rückrufen, Rückgaben und der Vernichtung von Prüfpräparaten fallen normalerweise ebenfalls in die Verantwortung eines Herstellers und unterliegen den GMP-Regularien.

Das Aide mémoire wird bei Bedarf den aktuellen Anforderungen angepasst. Vorschläge beteiligter Kreise zur Ergänzung und Verbesserung des Aide mémoire an die EFG 02 sind jederzeit erwünscht und können an die Leitung der EFG 02 gerichtet werden:

<https://www.zlg.de/anzneimittel/deutschland/laendergremien/expertenfachgruppen/efg-02-kurzportrait.html>

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 3 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

2 Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1 Vorwort | 2 |
| 2 Inhaltsverzeichnis | 3 |
| 3 Definitionen und Abkürzungen | 5 |
| 4 Verfahren | 10 |
| Besondere Rahmenbedingungen für klinische Prüfpräparate | 10 |
| Rechtliche Besonderheiten | 10 |
| Praktische Besonderheiten | 14 |
| 4.1 Qualitätssicherung | 17 |
| 4.1.1 Umfang des QS-Systems | 17 |
| 4.1.2 Qualitätssicherungsorganisation | 18 |
| 4.1.3 Änderungskontrollsysteem | 18 |
| 4.1.4 Umgang mit Abweichungen | 19 |
| 4.1.5 Product Quality Review | 19 |
| 4.1.6 Qualitätsrisikomanagement | 20 |
| 4.2 Personal | 20 |
| 4.2.1 Zahl und Qualifikation | 20 |
| 4.2.2 Spezifisches Training | 21 |
| 4.2.3 Personalhygiene | 21 |
| 4.3 Räume und Ausrüstungen | 21 |
| 4.3.1 Lager | 21 |
| 4.3.2 Material- und Personalfluss | 22 |
| 4.3.3 Reinheitszonen und Lüftungstechnik | 22 |
| 4.3.4 Herstellungsgeräte | 23 |
| 4.3.5 Computersysteme | 23 |
| 4.4 Dokumentation | 23 |
| 4.4.1 Herstellungsauftrag | 23 |
| 4.4.2 Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) | 23 |
| 4.4.3 Product Specification File (PSF) | 23 |
| 4.4.4 Spezifikationen | 24 |
| 4.4.5 Herstellanweisungen für Bulkware | 24 |
| 4.4.6 Verpackungsanweisungen / Vorlagen für Verpackungsprotokolle | 24 |
| 4.4.7 Versandaufträge | 25 |
| 4.4.8 Versandanweisungen | 25 |
| 4.4.9 Ausgefüllte Herstellungs-, Verpackungs- und Versandprotokolle | 25 |
| 4.4.10 Chargendokumentation | 25 |
| 4.4.11 Archivierung | 26 |
| 4.5 Produktion | 26 |
| 4.5.1 allgemeine Anforderungen | 26 |
| 4.5.2 Beschaffung von Ausgangsmaterialien (inkl. Import aus Nicht-EU / EWR-Staaten) | 27 |
| 4.5.3 Wirkstoffherstellung für das Testprodukt | 28 |
| 4.5.4 Bulkherstellung Testprodukt | 28 |
| 4.5.4.1 Prozessvalidierung | 29 |
| 4.5.4.2 Reinigungsvalidierung | 29 |
| 4.5.5 Bulkherstellung Vergleichsprodukte (wirkstoffhaltig oder Placebo) | 30 |
| 4.5.6 Verblindung | 31 |
| 4.5.7 Randomisierung und Herstellung Notfallbriefumschläge | 31 |
| 4.5.8 Kennzeichnung und Verpackung | 32 |
| 4.5.8.1 allgemeine Prinzipien | 33 |
| 4.5.8.2 spezielle Aspekte Kennzeichnung | 33 |
| 4.5.8.3 spezielle Aspekte Verpackung | 35 |

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 4 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

| | |
|---|----|
| 4.6 Qualitätskontrolle | 35 |
| 4.6.1 Ausgangsmaterialien..... | 35 |
| 4.6.2 Bulkware Testprodukt..... | 35 |
| 4.6.3 Komparatoren | 36 |
| 4.6.4 verpackte Ware und Kits | 36 |
| 4.6.5 Überprüfung der Effektivität der Verblindung..... | 36 |
| 4.6.6 Umgang mit Out Of Specification-Ergebnissen..... | 37 |
| 4.6.7 Freigabeverfahren..... | 37 |
| 4.6.8 Verlängerungen des Verwendungsfrist..... | 39 |
| 4.6.9 Rückstellmuster..... | 39 |
| 4.6.10 Stabilitätsprüfung | 40 |
| 4.7 Herstellung, Import und Prüfung im Lohnauftrag..... | 40 |
| 4.7.1 Als Auftragnehmer des Sponsors / der CRO | 40 |
| 4.7.2 Als Auftraggeber/in..... | 42 |
| 4.8 Beanstandungen und Produktrückruf..... | 43 |
| 4.9 Selbstinspektion..... | 43 |
| 4.10 Vertrieb und Versand..... | 43 |
| 4.10.1 Versand..... | 43 |
| 4.10.2 Rücknahmen und Vernichtung | 45 |
| 5 Literaturverzeichnis | 46 |
| 6 Anlagen und Formulare | 47 |
| 7 Änderungsgrund..... | 47 |

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 5 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

3 Definitionen und Abkürzungen

Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organisation – CRO):

Ein/e Beauftragte/r des → Sponsors, die/der deren/dessen Aufgaben im Bezug auf die klinische Studie ganz oder teilweise wahrt. Die finale Verantwortlichkeit für die Qualität und Integrität der Studienergebnisse verbleibt dabei bei dem Sponsor.

[in Anlehnung an ICH-Guideline for Good Clinical Practice, E6(R1), section 5.2.1]

Depot:

Ein im Auftrag des Sponsors (oder seiner → CRO) unterhaltener Ort zur kontrollierten Zwischenlagerung von klinischen Prüfpräparaten. Meist eingerichtet zur Erleichterung der termingerechten Weitergabe der Prüfpräparate an die → Prüfstelle.

[Eigendefinition]

Double Dummy:

Eine besondere Form der → Verblindung, insbesondere dann angewandt, wenn aufgrund der unterschiedlichen Gestalt von Prüf- und Vergleichsmedikation eine einfachere Form der Verblindung technisch nicht möglich ist.

Sowohl von den Prüf- als auch von den Vergleichspräparaten werden Placebos gefertigt und mit in die Studie aufgenommen. Die/der Patient/in bekommt bei jeder Medikation ein Verum und ein Placebo.

[Eigendefinition]

Entblindung:

Die Offenlegung der Identität eines → verblindeten Prüfpräparates

[EU GMP-Leitfaden Annex 13 / Glossar]

IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier / Dossier zum Prüfpräparat):

Im Zuge der Beantragung der Genehmigung einer klinischen Studie (Clinical Trial Application bzw. Authorisation, CTA) einzureichendes Dossier zum eingesetzten Prüfpräparat. Das IMPD enthält u. a. Unterlagen über die vorgesehene Qualität, Herstellung und Kennzeichnung des Prüfpräparates sowie die dafür erforderlichen Herstellungs- und / oder Einführerlaubnisse.

[§ 7 Abs. 4 Nr. 1 GCP-V]

IV[R]S (Interactive Voice [Response] System):

Auf elektronischer Datenverarbeitung basierendes System, welches die Verwendung von Datenbanken und Telefon für die Eingabe, Ausgabe und die Verwaltung von prüfpräparatespezifischen Informationen kombiniert, z. B für die Zuordnung von Probandinnen/Probanden zu Randomisierungscodes, die Zuordnung und den Versand / die Ausgabe von Prüfpräparaten an Depots, Prüfstellen, Probandinnen und Probanden.

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 6 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

IW[R]S (Interactive Web [Response] System):

Auf elektronischer Datenverarbeitung basierendes System, welches die Verwendung von Datenbanken und Internet für die Eingabe, Ausgabe und die Verwaltung von prüfpräparatespezifischen Informationen kombiniert, z. B für die Zuordnung von Probandinnen und Probanden zu Randomisierungscodes, die Zuordnung und den Versand / die Ausgabe von Prüfpräparaten an Depots, Prüfstellen, Probandinnen und Probanden.

(klinisches) Prüfpräparat (investigational medicinal product – IMP):

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.

Dazu 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.

[§ 2 Nr. 7 AMWHV in Verbindung mit § 3 Abs. 3 GCP-V]

Auch sogenannte Provokationssubstanzen, die in einer klinischen Prüfung eingesetzt werden, um bestimmte Reaktionen am Menschen zu erzeugen, sind Prüfpräparate im Sinne von AMWHV und GCP-V.

[http://www.bfarm.de/cln_103/DE/Arzneimittel/1_vorDerZul/klinPr/klin_prf_genehm/definitionen.html?nn=1015162#doc1015224bodyText4]

Nicht unter den Begriff des Prüfpräparates fallen Arzneimittel, die Studienteilnehmer/innen als Zusatz- oder Ausweichmedikation aus präventiven, diagnostischen oder therapeutischen Gründen und / oder zur Sicherstellung einer adäquaten medizinischen Versorgung erhalten.

[EU GMP-Leitfaden Annex 13, Hinweis Seite 1]

klinische Prüfung bei Menschen:

Jede¹ am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.

[§ 4 Abs. 23 AMG; ähnlicher Wortlaut im EU GMP-Leitfaden Annex 13 / Glossar]

multizentrische klinische Prüfung:

Eine nach einem einzigen → Prüfplan durchgeführte klinische Prüfung, die in mehr als einer Prüfstelle erfolgt und daher von mehr als einem Prüfer vorgenommen wird, wobei sich die weiteren Prüfstellen auch in anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder in Ländern befinden können, die nicht Mitgliedstaaten der EU sind [§ 3 Abs. 1 GCP-V].

¹ mit Ausnahme von sogenannten nicht-interventionellen Prüfungen; Definition siehe §4 Abs. 23 Satz 2 AMG

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 7 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

**nicht-kommerzielle klinische Prüfung
(Prüfer-initiierte klinische Studien; investigator initiated trials, IIT):**

Nicht von einem pharmazeutischen Unternehmer (als Sponsor), sondern von universitären Einrichtungen, nicht-universitären Kliniken oder anderen primär nicht kommerziellen Forschungseinrichtungen veranlasste klinische Studien, deren Ziel nicht die Arzneimittelzulassung, sondern eine Verbesserung der medizinischen Behandlung aufgrund der in der Studie gewonnenen Erkenntnisse ist.

[Bekanntmachung BfArM / PEI / BMG vom 16.10.2009]

Um die Durchführung von IIT-Studien zu vereinfachen, gibt es verschiedene arzneimittelrechtliche Erleichterungen - auch betreffend der Herstellung / Kennzeichnung der Prüfpräparate. Letztere werden in diesem Aide mémoire an den relevanten Stellen angesprochen.

Die Erleichterungen ergeben sich vor allem daraus, dass IIT-Studien in der Regel mit zugelassenen Arzneimitteln durchgeführt werden, für deren Verwendung als Prüfarzneimittel Erleichterungen in der GCP-V (z. B. § 5 Abs. 8, § 7 Abs. 5) vorgesehen sind.

Notfallbriefumschläge (code-break envelopes):

Ein bei verblindeten Studien häufig genutztes Verfahren zur unverzüglichen Entblindung, das eine sofortige Identifizierung und, sofern erforderlich, eine unverzügliche Rücknahme der Prüfpräparate ermöglicht und das sicherstellt, dass die Identität eines verblindeten Prüfpräparates nur so weit offen gelegt wird, wie dies erforderlich ist.

Notfallbriefumschläge werden der Medikation beigegeben oder anderweitig der Prüfstelle zur Verfügung gestellt und dürfen nur im Notfall von der/dem zuständigen Prüfer/in kontrolliert geöffnet werden.

[in Anlehnung an § 6 GCP-V]

Patientenpackung:

Gebinde, das die Studienmedikation für eine Probandin bzw. einen Probanden enthält, das mit der Studiennummer und - je nach Design der Studie - mit Patientennummern, -initialen oder -code versehen ist. Sie kann aus einem oder mehreren Behältnissen bestehen.

[Eigendefinition]

Proband/in (in der GCP-V als „betroffene Person“ bezeichnet):

Prüfungsteilnehmer oder -teilnehmerin, der / die entweder als Empfänger des Prüfpräparates oder als Mitglied einer Kontrollgruppe an einer klinischen Prüfung teilnimmt.
[§ 3 Abs. 2a GCP-V]

Product Specification File (PSF):

Das PSF enthält alle Informationen bzw. verweist auf andere Dokumente, um detaillierte schriftliche Anweisungen für die Herstellung, Verpackung, Qualitätskontrolle, Chargenfreigabe und den Versand von klinischen Prüfpräparaten erstellen zu können.

[EU GMP-Leitfaden Annex 13 / Glossar]

Die Informationen, die im PSF enthalten bzw. referenziert sein müssen, sind in Nr. 9 des

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 8 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Annex 13 des GMP-Leitfadens näher spezifiziert – siehe dort.

Basis des PSF sind die im → IMPD zur Genehmigung der klinischen Studie eingereichten Unterlagen zur Qualität und Herstellung des Prüfpräparates.

Prüfer (investigator):

Ein für die Durchführung der klinischen Prüfung in einer → Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder eine andere Person, die einen Beruf ausübt, der aufgrund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und seiner Bedeutung in der Patientenbetreuung für die Durchführung qualifiziert. Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von mehreren Prüfern vorgenommen, ist der verantwortliche Leiter der Gruppe der Hauptprüfer.

[EU GMP-Leitfaden Annex 13 / Glossar; detaillierterer Wortlaut in § 4 Abs. 25 AMG]

Prüfplan (trial protocol):

Die Beschreibung der Zielsetzung, Planung, Methodik, statistischen Erwägungen und Organisation einer klinischen Prüfung. Der Begriff schließt nachfolgende Fassungen und Änderungen des Prüfplans ein.

[§ 3 Abs. 2 GCP-V]

Prüfstelle (trial site):

Eine Einrichtung, in der die klinische Prüfung unter der Verantwortung einer/eines → Prüferin/Prüfers durchgeführt wird.

[Eigendefinition; in GCP-V und EU GMP-Leitfaden Annex 13 nicht definiert]

Randomisierung:

Verfahren, um Probanden objektiv nach dem Zufallsprinzip der Behandlungs- oder Kontrollgruppe zuzuordnen.

[EU GMP-Leitfaden Annex 13 / Glossar]

Randomisierungscode (auch „Randomliste“ genannt):

Eine Aufstellung, aus der jeder Proband bezüglich seiner Zuordnung identifiziert werden kann.

[EU GMP-Leitfaden Annex 13 / Glossar]

Rekonstitution (eines Fertigarzneimittels zur Anwendung am Menschen):

Die Überführung des Fertigarzneimittels in seine anwendungsfähige Form unmittelbar vor seiner Anwendung [...] oder im Rahmen der klinischen Prüfung nach Maßgabe des → Prüfplans.

[§ 4 Abs. 31 AMG]²

² in der Revision 2 des Annex 13 finden sich im Abschnitt 'Notes' detaillierte Angaben, welche Vorgänge bei klinischen Prüfpräparaten als 'Rekonstitution' verstanden werden → siehe Abschnitt Literatur

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 9 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Sponsor:

Eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt.
[§ 4 Abs. 24 AMG]

Testprodukt:

Unter den in einer klinischen Studie eingesetzten Prüfpräparaten dasjenige, dessen Wirksamkeit und / oder Unbedenklichkeit erforscht oder nachgewiesen werden soll.
[Eigendefinition zur Abgrenzung von Prüfpräparaten, die in der gleichen Studie als Placebo oder → Vergleichsprodukt eingesetzt werden].³

Verblindung:

Ein Verfahren, bei dem einzelne oder mehrere an der Prüfung Beteiligte in Unkenntnis über die Zuordnung von Probanden zur Behandlungs- oder Kontrollgruppe gehalten werden.

Bei Einfachverbindungen haben die Probanden, bei Doppelblindstudien auch die Prüfärzte, Studienmonitore und in einigen Fällen auch die Datenauswerter keine Kenntnis von der Behandlungszuordnung.

In Bezug auf ein klinisches Prüfpräparat bedeutet Verblinden das bewusste Vorenthalten der Information über die Identität eines Prüfpräparates in Übereinstimmung mit den Vorgaben des Sponsors.

[EU GMP-Leitfaden Annex 13 / Glossar]

Die Kontrolle der Studie erfolgt mittels Patienten- bzw. Codenummern.

Vergleichsprodukt (Komparatorpräparat, comparator / reference product):

Ein Prüfpräparat oder ein bereits im Handel befindliches Arzneimittel oder ein Placebo, das als Referenz in einer klinischen Prüfung eingesetzt wird.

[EU GMP-Leitfaden Annex 13 / Glossar]

³ Die Definition wird eingeführt, weil spezifische GMP-Anforderungen nur für Testprodukte, aber in der Regel nicht für Vergleichsprodukte relevant sind.

Besonderheiten für das Testprodukt betreffen u. a.:

- die GMP-Bedingungen der Wirkstoffherstellung
- den Umgang mit pharmakologisch-toxikologisch nicht vollständig untersuchten Substanzen
- die Vermeidung von Kreuzkontamination
- die Durchführung von Validierungen (Herstellprozess, Prüfmethoden, Reinigungsverfahren).

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 10 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

4 Verfahren

Besondere Rahmenbedingungen für klinische Prüfpräparate

Hersteller von klinischen Prüfpräparaten müssen einige Besonderheiten beachten. Daraus ergeben sich spezielle Aspekte für die Inspektionspraxis. Folgende Rahmenbedingungen tragen hierzu bei:

Rechtliche Besonderheiten⁴

- Die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer Prüfungen am Menschen ist in der GCP-Verordnung (GCP-V) geregelt. Danach hat die Herstellung / Einfuhr und Freigabe der zur klinischen Prüfung eingesetzten Prüfpräparate entsprechend den Regelungen der AMW HV zu erfolgen. Die Kennzeichnung der Prüfpräparate ist entsprechend den Vorgaben von § 5 GCP-V - d. h. nicht nach §§ 10 und 11 AMG - vorzunehmen. [§ 4 Abs. 1 GCP-V]
- Klinische Prüfpräparate unterliegen nicht der Zulassungspflicht [§ 21 Abs. 2 Nr. 3 AMG]. Stattdessen hat der → Sponsor der klinischen Studie sicherzustellen, dass Herstellung (einschließlich Kennzeichnung) und Prüfung der Prüfpräparate den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen, d. h. insbesondere den Angaben im → IMPD entsprechen. [§ 4 Abs. 2 GCP-V].
- Ferner hat der Sponsor sicherzustellen, dass die Herstellungsbetriebe und Prüflaboratorien für diese Tätigkeiten geeignet sowie zu deren Ausübung berechtigt sind [§ 4 Abs. 2 GCP-V].
- Der Sponsor ist auch dafür verantwortlich, dass substanzielle nachträgliche Änderungen an der genehmigten Studie – auch solche, die die Qualität und Unbedenklichkeit der Prüfpräparate betreffen – erst vorgenommen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde bzw. eine andere zuständige Behörde in der EU sie genehmigt hat [§ 10 Abs. 1 Nr. 4 GCP-V].

Die Entscheidung, ob eine nachträgliche Änderung in diesem Sinne substanziell ist, trifft primär der Sponsor [Anhaltspunkte und Beispiele dazu finden sich in der sog. „CT 1 Guideline“ und in Abschnitt 8 der EMA „Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials“, siehe Abschnitt „Literatur“].

- Zur Herstellung von klinischen Prüfpräparaten bedarf es grundsätzlich einer Erlaubnis nach § 13 Abs. 1 AMG. Von dieser Erlaubnispflicht ausgenommen sind öffentliche Apotheken, soweit es sich bei der Herstellung um die → Rekonstitution⁵ oder das Abpacken⁶ einschließlich der Kennzeichnung handelt und dies im → Prüfplan vorgesehen ist. [§ 13 Abs. 2 Nr. 1 AMG].

⁴ Die Änderungen durch das Zweite Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften sind in der Version 01 des AiMs nicht berücksichtigt, da sich das Gesetz zum Zeitpunkt der Erstellung noch im Gesetzgebungsverfahren befand

⁵ die Rekonstitution von klinischen Prüfpräparaten ist jedoch anzeigenpflichtig [§ 67 Abs. 1 AMG]

⁶ davon wird z. B. auch das sog. → Verblinden (z. B. durch 'Umpacken' in eine andere Darreichungsform (Tabletten in Kapseln), nicht jedoch durch Umarbeiten, bspw. nach Zermörsen von Tabletten und Überführen in eine neue Darreichungsform Kapsel erfasst) [vgl. Bekanntmachung BfArM / PEI / BMG 2009; siehe Abschnitt 'Literatur']

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 11 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

In gleicher Weise von der Erlaubnispflicht ausgenommen sind Träger von Krankenhäusern, soweit sie nach dem Apothekengesetz Arzneimittel abgeben dürfen [§13 Abs. 2 Nr. 2 AMG].

Soweit eine Apotheke im Auftrag des Herstellers die Herstellung von klinischen Prüfpräparaten - auch andere Schritte als nur das Abpacken oder die Kennzeichnung - vornimmt, bedarf sie keiner eigenen Erlaubnis, muss jedoch als externe Betriebsstätte in die Erlaubnis des Herstellers aufgenommen sein [§ 14 Abs. 4 Nr. 1 AMG].

Änderungen des Verfalldatums dürfen auch in einer → Prüfstelle (z. B. Klinik, Arztpraxis) durch eine von dem Prüfpräparatehersteller beauftragte Person durchgeführt werden, wenn:

- Das Arzneimittel zur Anwendung in dieser Prüfstelle bestimmt ist.
 - Hierfür geeignete Räume und Einrichtungen vorhanden sind.
 - Gewährleistet ist, dass die Tätigkeit nach dem Stand von Wissenschaft und Technik erfolgt.
 - Die Sachkundige Person ihre Verantwortung wahrnehmen kann.
- Die Prüfstelle bedarf keiner eigenen Herstellerlaubnis [§ 14 Abs. 4 Nr. 2 AMG], muss jedoch als externe Betriebsstätte in die Erlaubnis des Herstellers aufgenommen sein [VAW 151101 Abschnitt 3.5.1.6]⁷.
 - Die Verantwortung der Sachkundigen Person besteht darin, sicherzustellen, dass Änderungen des Verfalldatums in der Prüfstelle entsprechend den arzneimittelrechtlichen Vorschriften - insbesondere in Übereinstimmung mit dem IMPD und in GMP-konformer Weise – erfolgt [§ 19 AMG].
 - Bei multizentrischen Studien ist die erneute Freigabe nach Änderung des Verfalldatums von Prüfpräparaten in Prüfzentren organisatorisch nicht praktikabel. Sie wird daher in Anlehnung an Annex 13⁸ grundsätzlich nicht verlangt [Beschluss der Expertenfachgruppe 02, Sitzung vom 19.-20.5.2010, TOP B3].
 - Andere Umetikettierungen dürfen in der Prüfstelle nicht durchgeführt werden. Sind Umetikettierungen erforderlich, ist das Präparat an einen autorisierten Hersteller zur Neukennzeichnung zurückzugeben und durch eine Sachkundige Person wieder freizugeben [EU GMP-Leitfaden Anhang 13 Nr. 47].

Alternativ darf die Umkennzeichnung auch durch Apotheken erlaubnisfrei [§ 13 Abs. 1 Nr. 1 und 2 AMG] bzw. im Auftrag eines Herstellers mit Erlaubnis [§ 14 Abs. 4 Nr. 1 AMG] durchgeführt werden.

⁷ eine namentliche Auflistung der Prüfstellen in der Herstellungs- und Einführerlaubnis kann im Bedarfsfall (große Anzahl an Prüfstellen, häufige Änderungen) z. B. durch folgende Maßnahme ersetzt werden: Pauschale Aufnahme in die Erlaubnis, dass Prüfstellen als externe Betriebsstätte genutzt werden können, verbunden mit der Auflage, jeweils studienbezogen eine aktuelle Liste der konkret genutzten Prüfstellen zu führen. Die Aktualität und Verfügbarkeit der Liste zur Einsichtnahme durch die zuständige Überwachungsbehörde muss der/die Erlaubnisinhaber/in durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen gewährleisten.

⁸ danach muss diese Tätigkeit in einer Prüfstelle nicht durch die Sachkundige Person des Herstellers zertifiziert werden. Der Sponsor ist dafür verantwortlich, dass die Tätigkeiten nach klaren Vorgaben erfolgen und GMP-konform ausgeführt werden. Die Sachkundige Person sollte in einem solchen Fall beratend zur Verfügung stehen [EU GMP-Leitfaden Anhang 13 Nr. 42].

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 12 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Rekonstitutionen von Prüfpräparaten dürfen auch von Ärztinnen bzw. Ärzten und sonstigen zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugten Personen ohne Herstellerlaubnis nach § 13 AMG vorgenommen werden, wenn die Prüfpräparate zum Zwecke der persönlichen Anwendung rekonstituiert werden. Diese Tätigkeit ist der zuständigen Behörde vor Aufnahme anzuseigen [§ 13 Abs. 2b Nr. 2 und § 67 Abs. 1 Nr. 1 AMG].
- Die Einfuhr von klinischen Prüfpräparaten ist ebenfalls erlaubnispflichtig⁹ [§ 72 Abs. 1 AMG].

Behördliche GMP-Zertifikate werden für die Einfuhr von zur klinischen Prüfung bestimmten Arzneimitteln nicht benötigt¹⁰ [§ 72a Abs. 1a Nr. 1 AMG].

Eine Nachtestung der importierten Prüfpräparate im EU / EWR-Raum ist - anders als bei sonstigen Arzneimitteln - nicht vorgeschrieben [§ 17 Abs. 1 Satz 4 AMWHV].

Die Bedingungen, unter denen aus Drittländern importierte Prüfpräparate zur Verwendung in der klinischen Prüfung freigegeben werden, sind je nach Art des Produktes (mit oder ohne Zulassung in der EU, Vergleichspräparat ohne Nachweis der GMP-Konformität der Herstellung) unterschiedlich [Details siehe § 17 Abs. 4 AMWHV und EU GMP-Leitfaden Anhang 13 Nr. 39 ff.].

- Der Versand von klinischen Prüfpräparaten muss gemäß den Anweisungen des Sponsors oder im Namen des Sponsors im Versandauftrag ausgeführt werden [EU GMP-Leitfaden Anhang 13 Nr. 43].
- Die zur Genehmigung einer klinischen Prüfung einzureichenden Unterlagen zur Qualität der Prüfpräparate unterscheiden sich im Umfang, je nachdem, ob es sich um noch nicht oder bereits zugelassene Präparate, um unverändert oder verblindet eingesetzte Vergleichspräparate oder um Placebos handelt. Entsprechend unterschiedlich umfangreiche Verpflichtungen ergeben sich daraus für den Hersteller bezüglich der Einhaltung des genehmigten IMPDs und für seine Freigabeverfahren [Details siehe § 7 Abs. 4 bis 7 GCP-V].
- Eine klinische Prüfung und damit der Einsatz von klinischen Prüfpräparaten durch die Sponsorin bzw. den Sponsor darf erst beginnen, wenn die zuständige Ethik-Kommission die klinische Prüfung zustimmend bewertet und die zuständige Bundesoberbehörde sie (bzw. etwaige nachträgliche Änderungen) genehmigt¹¹ hat [§ 40 Abs. 1 AMG].

Daraus resultiert ein zweistufiges Freigabeverfahren für klinische Prüfpräparate:

- 1. Zertifizierung durch die Sachkundige Person des Herstellers [EU GMP-Leitfaden Anhang 13 Nr. 38]
- 2. Freigabe durch den Sponsor [EU GMP-Leitfaden, Anhang 13, Nr. 43]
- Das von der Sachkundigen Person durchzuführende Freigabeverfahren hat unterschiedlichen Umfang, je nach Herkunft der Prüfpräparate (EU, Drittland mit oder ohne MRA / ACAA) und ob dafür eine EU-Marktzulassung vorliegt oder nicht [EU GMP-Leitfaden Anhang 13 Nr. 38-40 nebst Tabelle 2].

⁹ Änderung durch die 15. AMG-Novelle: Auch die Einfuhr aus EU / EWR-Staaten ist nunmehr erlaubnispflichtig.

¹⁰ Für die Einfuhr von Wirkstoffen, die zur Herstellung von klinischen Prüfpräparaten vorgesehen sind, gilt die Befreiung von der Zertifikatspflicht nach §72a Abs. 1 AMG nicht.

¹¹ Nachträgliche Änderungen, die das IMPD betreffen, gelten als genehmigt, wenn die zuständige Bundesoberbehörde innerhalb von 20 Tagen nach Eingang des Änderungsantrages dem Sponsor keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt hat [§ 10 Abs. 1 und 3 GCP-V].

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 13 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Der Inhalt des von der Sachkundigen Person zu unterschreibenden Chargenzertifikates ist festgelegt [EU GMP-Leitfaden Anhang 13 Attachment 3].

- Bezuglich der Aufbewahrung von Referenz- und Rückstellmustern von klinischen Prüfpräparaten sind Besonderheiten zu beachten [§ 18 (3) AMW HV und EU GMP-Leitfaden Anhang 13 Nr. 36-37; siehe auch EU-GMP-Leitfaden Anhang 19 Nr. 1.2 und 4.2].
- Verschiedene im Zusammenhang mit der Herstellung von klinischen Prüfpräparaten stehende Aspekte - z. B. Beschaffung, Kennzeichnung, Umgang mit Beanstandungen / Arzneimittelrisiken, Entblindung im Notfall - sind sowohl in der GCP-Verordnung als auch im EU GMP-Leitfaden und dessen Annex 13 geregelt. Obwohl die Regelungen nicht wortgleich sind, sollten sich daraus keine Widersprüche ergeben. Im Zweifel hat der Hersteller den Vorgaben des Annex 13 und des letztlich verantwortlichen Sponsors zu folgen.

Soweit die Prüfpräparate zur Verwendung im Geltungsbereich des AMG vorgesehen sind, sind die - geringfügig vom Annex 13 abweichenden - Kennzeichnungsvorschriften der GCP-V¹² einzuhalten [EU GMP-Leitfaden Anhang 13 Nr. 26 - 33 und § 5 GCP-V].

- Insbesondere zur Erleichterung von → nicht-kommerziellen klinischen Studien mit zugelassenen Arzneimitteln¹³ kann eine besondere, für die klinische Prüfung spezifische Kennzeichnung der Prüfpräparate unter bestimmten Voraussetzungen entfallen [§ 5 Abs. 8 GCP-V und EU GMP-Leitfaden Anhang 13 Nr. 32].
- Der EU GMP-Leitfaden gilt grundsätzlich auch für die Herstellung von klinischen Prüfpräparaten [vgl. Anwendungsbereich der AMW HV (§ 1 Abs. 1) und daraus folgend die Verpflichtung zur Auslegung der GMP-Grundsätze gemäß § 3 Abs. 2 AMW HV].

Verschiedene Besonderheiten von klinischen Prüfpräparaten erfordern besondere GMP- und Qualitätssicherungsmaßnahmen, aber auch bestimmte Erleichterungen gegenüber den Standardanforderungen. Diese sind im Annex 13 des EU GMP-Leitfadens zusammengestellt. Die Anlässe zu diesen Sonderregelungen sind in dem folgenden Abschnitt dieses Aide mémoires skizziert [EU GMP-Leitfaden, Anhang 13, 1. Revision 2]¹⁴.

¹² z. B. sind lt. § 5 Abs. 2 a GCP-V Namen und Anschrift des Sponsors und seines Auftragnehmers (CRO) anzugeben, wohingegen gemäß Annex 13 Nr. 26 (a) nur ein Hauptkontakt (Sponsor oder CRO oder Prüfer) genannt werden muss; ein ausführlicher Vergleich der Anforderungen von GCP-V und Annex 13 bezüglich der Kennzeichnung findet sich im Internet, siehe „Pharmlink-Vergleich“ im Abschnitt „Literatur“ dieses Aide mémoires

¹³ Einschließlich zentral zugelassener Arzneimittel; werden diese in einer im Geltungsbereich des AMG durchgeföhrten Studie eingesetzt, ist nach Auffassung des BfArM die deutsche Marktaufmachung zu verwenden, um eine deutschsprachige Kennzeichnung zu gewährleisten.

¹⁴ Revision 2 trat am 31. Juli 2010 in Kraft

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 14 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Praktische Besonderheiten

- Die Herstellung klinischer Prüfpräparate – insbesondere die Verpackung - ist in der Regel komplexer als die Herstellung von Marktprodukten.
- Die Herstellung ist keine Routineherstellung, u. a. dadurch bedingt, dass das Prüfdesign einer klinischen Prüfung und damit die Verpackungsvorgänge in der Regel individuell für jede Prüfung festgelegt werden.
- In der Folge und wegen der vergleichsweise geringen Mengen ist die Herstellung von klinischen Prüfpräparaten nur wenig automatisiert, beinhaltet typischerweise also einen höheren Anteil manueller Tätigkeiten als in der kommerziellen Herstellung.
- Aus verschiedenen Gründen ist es je nach Art des Präparates und Phase der klinischen Entwicklung nur begrenzt möglich, Prozesse zu validieren. Fehlende oder nicht in vollem Umfang durchgeführte Validierungen müssen durch vermehrte Kontrollen kompensiert werden.
- Häufig werden Wirkstoffe verarbeitet, deren pharmakologische, toxikologische, immunologische und / oder sensibilisierenden Eigenschaften noch unvollständig untersucht sind, so dass das von ihnen ausgehende Kreuzkontaminationsrisiko nur unzureichend bestimmt werden kann. Produktgewidmete Ausrüstung steht oft nicht zur Verfügung (und kann auch von der Inspektorin / dem Inspektor nur in Einzelfällen gefordert werden).

Analytische Methoden zur Detektion und Quantifizierung von Rückständen solcher Wirkstoffe sind je nach Phase der Entwicklung u. U. nur begrenzt leistungsfähig, so dass Validierungen von Reinigungsverfahren nur begrenzt möglich sind.

Unter diesen Umständen sind ggf. besondere Schutzvorkehrungen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen erforderlich (z. B. Kampagnenherstellung).

- Die häufige Notwendigkeit zur Randomisierung und Verblindung der Prüfmedikation verursacht ein erhöhtes Risiko von Untermischungen / Verwechslungen, da während der Herstellung zeitweise gleichzeitig mit verschiedenen Arzneimitteln und / oder Placebos in der gleichen Umgebung umgegangen werden muss.
- Randomisierung und Verblindung sind Tätigkeiten, die nur im Rahmen der Herstellung von klinischen Prüfpräparaten vorkommen. Sie erfordern seitens des Herstellers spezielle Qualitätssicherungsmaßnahmen, die die Behandlungszuordnung der Probandinnen/Probanden entsprechend den Vorgaben des → Prüfplans, die Effektivität der Verblindung und eine schnelle Präparatidentifizierung im Notfall gewährleisten.
- Das Ziel aller Qualitätssicherungs- und Dokumentationsmaßnahmen bei der Herstellung und Distribution von klinischen Prüfpräparaten ist neben der Patientensicherheit auch die Sicherstellung der ordnungsgemäßen Durchführung und der wissenschaftlichen Aussagekraft der Ergebnisse der klinischen Prüfung, soweit diese durch Identität, Kennzeichnung, pharmazeutische Qualität und Stabilität der Prüfmedikation mitbestimmt wird.

Der Detailgrad, mit dem Sachverhalte anhand der Dokumentation rückverfolgbar sein sollen, ist höher als für Marktprodukte - im Prinzip muss individuell für jede Probandin bzw. jeden Probanden kurzfristig nachvollzogen werden können, welches Präparat sie bzw. er in welcher Qualität zu welchem Verabreichungszeitpunkt bekommen hat.

Umgekehrt müssen Probandinnen und Probanden unmittelbar identifiziert werden können, die ein bestimmtes Prüfpräparat verabreicht bekommen haben bzw. dafür

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 15 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

vorgesehen sind, damit bei Verdacht auf ein Arzneimittelrisiko schnelle und wirksame Maßnahmen zum Schutz der Probandinnen und Probanden getroffen werden können.

Für die sachgerechte Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des später zur Zulassung gebrachten Marktproduktes muss auch detailliert nachvollzogen werden können, welche qualitativen Unterschiede zwischen verschiedenen während der klinischen Entwicklung in verschiedenen klinischen Prüfungen eingesetzten Prüfpräparaten bestanden haben (z. B. Verunreinigungsprofile, Wirkstofffreisetzungaprofile).

- Die Anforderungen an Prüfpräparaten für Produkte, die sich noch in der Entwicklung befinden, unterliegen naturgemäß häufigen Änderungen¹⁵. An die Leistungsfähigkeit des Änderungskontrollsystens sind – auch angesichts der zuvor ausgeführten speziellen Erwartungen an die detaillierte Rückverfolgbarkeit – besonders hohe Anforderungen zu stellen.
- Bei der Inspektion von Änderungskontrollsystemen sollte auch berücksichtigt werden, dass die im IMPD zu machenden Angaben zur Qualität von klinischen Prüfpräparaten je nach Phase der klinischen Prüfung nicht so ausführlich sind wie in Zulassungsdossiers für Marktprodukte. Entsprechend sind bei klinischen Prüfpräparaten eher Änderungen möglich, die der Bundesoberbehörde weder angezeigt noch von ihr genehmigt werden müssen¹⁶.

Genehmigungspflichtige Änderungen gelten zudem als genehmigt, wenn die Bundesoberbehörde nicht binnen 20 Tagen nach Eingang des Änderungsantrages Einwände übermittelt hat¹⁷.

Auch aus diesem Grund sind an die internen Änderungskontrollverfahren des Herstellers besonders hohe Anforderungen zu stellen.

- Die Versorgungskette für klinische Prüfpräparate ist – insbesondere für internationale multizentrische Studien - sehr komplex und daher anfällig für unvorhergesehene Störungen, mit denen adäquat umgegangen werden muss.
(z. B. Probleme bei der – sich noch in der Entwicklungsphase befindlichen – Wirkstoffsynthese oder Bulkherstellung, chargenreine Beschaffung des Vergleichspräparates, unerwartete Ergebnisse von parallelen Stabilitäts-, Toxizitäts- oder anderen Studien, kurzfristige Änderungen des Prüf- und damit des Verpackungsdesigns, begrenzte zeitliche Planbarkeit der Probandenrekrutierung, Verzögerungen beim Versand von Prüfmedikation insbesondere in Drittländer, Therapieabbrüche von Probandinnen/Probanden, u. a.)
- Die Geschwindigkeit, mit der klinische Prüfungen mit Medikation beliefert werden, hat in der Regel erhebliche wirtschaftliche Bedeutung für den Sponsor. Das mit der Herstellung, Verpackung, Distribution und Qualitätskontrolle / Qualitätssicherung beauftragte Personal steht deswegen häufig unter erheblicher mentaler Belastung, zeitliche Vorgaben und korrekte Ausführung von komplexen Arbeitsprozessen miteinander zu vereinbaren.
- Sponsor einer klinischen Prüfung und Hersteller der Prüfpräparate sind häufig nicht identische Firmen. In der Praxis beauftragen Sponsoren zudem häufig → CROs mit der Organisation der klinischen Prüfung. Diese fungieren wiederum häufig als die unmittelbaren

¹⁵ z. B. Wirkstoff- u. Bulkproduktspezifikationen, Packmittel, Verwendbarkeitsfristen, Lagerbedingungen

¹⁶ z. B. Änderungen von Prozessparametern bei Prüfpräparaten mit chemisch definierten Wirkstoffen, sofern sich dabei das Herstellprinzip nicht ändert [vgl. Bekanntmachung BfArM / PEI 2006, Tabelle 1; siehe Literatur im Anhang].

¹⁷ § 10 Abs. 3 GCP-V

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 16 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Auftraggebenden für den Hersteller. Oft wird der Hersteller (von dem Sponsor direkt oder der CRO) auch mit der Distribution der hergestellten Prüfmedikation beauftragt.

Der Hersteller trägt die Verantwortlichkeiten für diese Tätigkeiten nur insoweit, wie sie ihm per Verantwortungsabgrenzungsvertrag von dem Sponsor übertragen worden sind.

Die ultimative Verantwortung für eine klinische Prüfung und die Sicherheit der daran teilnehmenden Probandinnen und Probanden bleibt bei dem Sponsor (siehe Abschnitt „Rechtliche Besonderheiten“ oben).

Die Überwachung von Sponsoren und CROs, die nicht selbst Prüfpräparate herstellen oder importieren, ist nicht Gegenstand von GMP-Inspektionen und insofern auch nicht Gegenstand dieses Aide mémoire.

- Die allgemeinen GMP-Anforderungen gemäß AMW HV und EU GMP-Leitfaden gelten - soweit nicht ausdrücklich ausgenommen oder modifiziert - grundsätzlich auch für die Herstellung von klinischen Prüfpräparaten.

Bei verschiedenen Aspekten (z. B. Product Quality Review, fortlaufendes Stabilitätsprogramm, toxikologisch nicht vollständig untersuchte Substanzen, Prozess- und Reinigungsvalidierungen, Umgang mit Beanstandungen) ist für Prüfpräparate jedoch nicht immer naheliegend, wie die Anforderungen umzusetzen sind.

In dem vorliegenden Aide mémoire finden sich an verschiedenen Stellen Konkretisierungen, welche Erwartungen von der Inspektorin / dem Inspektor an die Umsetzung geknüpft werden sollten.

- In Betrieben, die sowohl Marktprodukte als auch klinische Prüfpräparate herstellen, werden häufig verschiedene Ressourcen (Personal, Systeme, technische Einrichtungen, Materialien, Verfahrensabläufe) für beide Bereiche gemeinsam genutzt.

Da die zu beachtenden Anforderungen teilweise unterschiedlich sind, bedarf es eindeutiger Abgrenzungen, wie die Ressourcen für Marktprodukte und wie für klinische Prüfpräparate genutzt werden dürfen.

- Es gibt auch Betriebe, die für die (nicht den GMP-Regularien unterliegende) pharmazeutische Entwicklung von Darreichungsformen und für die Herstellung von klinischen Prüfpräparaten das gleiche Personal, die gleichen Räumlichkeiten, die gleiche Ausrüstung usw. nutzen. Voraussetzung hierfür ist, dass verschiedene Aspekte der Entwicklungstätigkeit doch unter GMP-Bedingungen vorgenommen werden, um eine Gefährdung der klinischen Prüfpräparate z. B. durch Kreuzkontamination oder Verwechslung auszuschließen.

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 17 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Vorbemerkung:

Im Folgenden wird zu jedem Teilespekt einer Inspektion ein Katalog von Fragen angeboten, die je nach Umfang der tatsächlich ausgeübten Tätigkeiten des Herstellers gestellt werden können. Ggf. werden zu den Punkten Erläuterungen gegeben und die Rechtsgrundlagen angegeben.

Es werden grundsätzlich nur solche Aspekte adressiert, die spezifisch für klinische Prüfpräparate sind¹⁸. Im Rahmen der Inspektion sollte indes auch die Einhaltung der allgemeinen GMP-Anforderungen überprüft werden (siehe Aide mémoire 071201 „Überwachung von Arzneimittelherstellern“).

Spezielle Produktgruppen (Sterilia, Biotechnologika etc.) werden nur insoweit angesprochen, wie hierzu gemäß Annex 13 explizite Anforderungen zu beachten sind¹⁹.

Die Chronologie der Fragen orientiert sich am Format des Inspektionsberichtes / Abschnitt 3 (Anlage I zu VAW 07110803).

Die Fragen sind in geschlossener Form gestellt, um die Erwartungen an den Hersteller / Importeur in möglichst knappen Worten darzustellen. In der Inspektion selbst sollten die Fragen in der Regel offen („wie wird sichergestellt, dass ...“ o. ä.) formuliert werden.

4.1 Qualitätssicherung

4.1.1 Umfang des QS-Systems

Mit der folgenden Frage soll zunächst nur erfasst werden, ob das Qualitätsmanagementsystem im Hinblick auf den spezifischen Umgang mit klinischen Prüfpräparaten vollständig ist. Ob die hier angesprochenen Sachverhalte in den entsprechenden Verfahrensanweisungen geeignet abgebildet sind, ist Gegenstand weiterer Fragen - siehe entsprechende Abschnitte unten.

- Sind folgende Aspekte durch das QS-System erfasst?
 - Führung von → Product Specification Files
 - Besonderheiten des Change Controls bei klinischen Prüfpräparaten
 - Abgrenzung von Tätigkeiten, die nicht im Zusammenhang mit der Herstellung von klinischen Prüfpräparaten stehen (z. B. pharmazeutische Entwicklung, Herstellung von Marktware)
 - Besonderheiten bei der Beschaffung von Wirkstoffen für klinische Prüfpräparate²⁰
 - Vermeidung von Kreuzkontaminationen durch Wirkstoffe mit unzureichend bekanntem Gefährdungspotenzial
 - Umgang mit Prozessvalidierungen und Inprozesskontrollen

18 bei einzelnen Aspekten werden auch allgemeine GMP-Anforderungen angesprochen, um den Kontext zu verdeutlichen

19 z. B. bezüglich der Validierungspflicht für aseptische Prozesse und für Verfahren zur Virussicherheit

20 Ähnlich wie für die Herstellung klinischer Darreichungsformen ist auch für die Herstellung von Wirkstoffen, die zum Einsatz in klinischen Studien bestimmt sind, zugestanden, dass nicht alle GMP-Anforderungen vollständig umgesetzt werden können. Für die Herstellung / Beschaffung der Wirkstoffe sind jedoch zumindest die Einhaltung der Vorgaben im IMPD und des Abschnitt 19 im Teil II des EU GMP-Leitfadens zu beachten.

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 18 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Umgang mit Reinigungsvalidierungen
- Beschaffung und Prüfung von → Vergleichspräparaten / Komparatoren
- Besonderheiten der Kennzeichnung von Prüfpräparaten
- Randomisierung
- Sicherstellung und Prüfung der Effektivität der Verblindung
- Notfallentblindung
- Vermeidung Verwechslungs- / Untermischungsrisiken in der Verpackung
- Validierung und Transfer analytischer Methoden für Prüfpräparate
- Umgang mit Out Of Specification-Ergebnissen bei Prüfpräparaten
- Besonderheiten betreffend die Freigabe von Prüfpräparaten zum Versand
- Überwachung der Verfall- / Retest-Daten von Prüfpräparaten
- Besonderheiten der Distribution von Prüfpräparaten
- Besonderheiten der Rückverfolgbarkeit und Rückruforganisation für Prüfpräparate
- spezifischer Umgang mit Rücklieferungen von Prüfpräparaten
- Mindestanforderungen an Verträge mit Sponsorinnen bzw. Sponsoren / CROs²¹

4.1.2 Qualitätssicherungsorganisation

- Gibt es ein geeignetes internes Projektmanagement, das sicherstellt, dass für jede klinische Prüfung der oft komplexe Vorgang der Versorgung mit Prüfmedikation in jeder Hinsicht GMP-konform erfolgt?
- Ist sichergestellt, dass die für eine GMP-konforme Durchführung der Prüfpräparateversorgung notwendige Kommunikation mit Partnerinnen und Partnern außerhalb der Firma (Auftraggebende, Lieferantinnen und Lieferanten von Wirkstoffen, andere involvierte Hersteller / Importeure, Druckerei, externe Prüflabore, Speditionen, Depots, u. a.) in geeigneter Weise erfolgt?

4.1.3 Änderungskontrollsystem

- Sind ausreichend personelle Ressourcen vorhanden, um mit dem Umfang an Änderungen betreffend klinische Prüfpräparate angemessen umgehen zu können?
- Werden potenziell wesentliche²² Änderungen nur nach Genehmigung durch den Sponsor vorgenommen?

²¹ Es besteht für die Hersteller keine explizite Verpflichtung, Mindestanforderungen an Verantwortungsabgrenzungsverträge mit Auftraggebenden in einer Standardverfahrensanweisung festzulegen. Insbesondere Prüfpräparatherstellende, die für viele und häufig wechselnde Auftraggebende tätig sind und entsprechend vielgestaltige Verträge abschließen, sollten jedoch einen Mechanismus etablieren, der sicherstellt, dass die Verträge alle relevanten Qualitätsaspekte und Verantwortlichkeiten adressieren (Details siehe Abschnitt 4.7.1).

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 19 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Werden (auch von der/dem Auftraggeber/in veranlasste) Änderungen, die Inhalte eines Product Specification Files berühren, erst vorgenommen, wenn das betreffende PSF entsprechend geändert wurde?
- Wird bei der Risikobewertung einer geplanten Änderung auch deren möglicher Einfluss auf die Validität des Studienergebnisses (z. B. Aufrechterhaltung der Verblindung) beurteilt?
- Kann eindeutig zugeordnet werden, welche (Teil-)Chargen klinischer Prüfpräparate von einer durchgeführten Änderung betroffen sind?

4.1.4 Umgang mit Abweichungen

- Werden vorgefallene Abweichungen auch im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Validität der klinischen Prüfung bewertet und der Sponsor in die Klärung dieser Frage einbezogen?

4.1.5 Product Quality Review

In der Prüfpräparateherstellung wird von einem bestimmten²³ Präparat häufig nur eine Charge hergestellt. Soweit mehrere Chargen hergestellt werden, geschieht dies wiederum häufig nur für einen begrenzten Zeitraum (nämlich zur Versorgung einer bestimmten klinischen Prüfung).

Die Erstellung von jährlichen retrospektiven PQRs mit dem Ziel, Trends und Verbesserungspotenziale für die Zukunft zu identifizieren, ist deshalb in der Regel nicht sinnvoll möglich.

PQRs sollten deshalb von der Inspektorin / vom Inspektor normalerweise nicht verlangt werden.

Für die sehr wenigen Fälle, in denen ein PQR grundsätzlich Sinn macht²⁴, kann die Inspektorin / der Inspektor diesen fordern²⁵. Soweit der Hersteller zur Erstellung des PQR

²² wesentlich sind alle Änderungen

a) die der Sponsor (und damit der Hersteller) erst vornehmen darf, wenn sie von der zuständigen Behörde genehmigt worden sind [§ 10 Abs. 1 Nr. 4 GCP-V].
b) die Abweichungen vom Vertrag mit der Auftraggeberin bzw. dem Auftraggeber oder dem Auftrag selbst darstellen.
c) für die anderweitig ein Risiko für die Probandensicherheit oder die Validität der Studie nicht ausgeschlossen werden kann.

Nähtere Ausführungen, welche Arten von qualitätsrelevanten Änderungen genehmigungspflichtig sind, finden sich in folgenden Dokumenten: - 3. Bekanntmachung zur klin. Prüfung von Arzneimitteln am Menschen. Gemeinsame Bekanntmachung des BfARM und des PEI vom 10. August 2006, Abschnitt VII - EMA Guideline on the Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials, CHMP/QWP/185401/2004 final, section 8

²³ „Bestimmt“ ist ein Präparat durch seine Zusammensetzung und seine Spezifikation, ggf. (insb. bei biologischen Präparaten) auch durch sein Herstellverfahren. In PQRs sollten nur in diesem Sinne identische Präparatechargen zusammengefasst werden.

²⁴ Denkbar ist z. B. der Fall, dass eine klinische Studie über mehrere Jahre (z. B. eine Mortalitätsstudie) mit Medikation versorgt werden muss, die nur über eine kurze Haltbarkeit verfügt und deshalb in Abständen nachproduziert werden muss.

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 20 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

der Unterstützung des Sponsors / der CRO bedarf, kann sie bzw. er diese unter Berufung auf § 4 Abs. 1 GCP-V fordern²⁶.

4.1.6 Qualitätsrisikomanagement

- Werden (auch) die Herstellung, Prüfung und Distribution klinischer Prüfpräparate vom Qualitätsrisikomanagementsystem der Firma erfasst?
- Werden bei Risikoentscheidungen neben der Patientensicherheit auch die Validität der betreffenden klinischen Prüfung und die Sicherstellung der Qualität des zu erarbeitenden Zulassungsdossiers angemessen berücksichtigt?
- Werden bei der Durchführung von klinische Prüfpräparate betreffenden Risikomanagementprozessen ein Grad der Bemühungen, der Formalität und Dokumentation gewährleistet, der folgenden spezifischen Aspekten Rechnung trägt:
 - Phase, Umfang und Dauer der klinischen Prüfung?
 - Risikopotenzial (pharmakologische / toxikologische / pharmakokinetische Eigenschaften) der eingesetzten Wirkstoffe und Darreichungsformen?
- Wird bei der Risikobewertung die Güte und Vollständigkeit der zugrunde gelegten Daten angemessen berücksichtigt?

4.2 Personal

4.2.1 Zahl und Qualifikation

- Ist die Zahl der Mitarbeiter/innen in der Klinikmusterversorgung (inkl. Qualitätskontrolle, Qualitätssicherung, Logistik) ausreichend für die Anzahl und den Umfang der mit Prüfpräparaten versorgten klinischen Prüfungen?
Ist auch bei Belastungsspitzen (große Studien, mehrere Studien gleichzeitig, kurzfristige Auslieferung) die Zahl ausreichend, um eine GMP-konforme Abwicklung zu gewährleisten?
 - Sind insbesondere bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Konzentration erfordern (z. B. zur Vermeidung von Verwechslungen), ausreichend Pausen vorgesehen?
- Wird für alle (auch leitende koordinierende) Tätigkeiten, Personal mit ausreichender beruflicher Qualifikation eingesetzt?
→ Inklusive der Mitarbeiter/innen, die (z. B. bei Spitzenbedarf) aus anderen Abteilungen (Entwicklung, Produktion) rekrutiert werden?

²⁵ In mehreren Bundesländern besteht die Auffassung, dass auf die Erstellung von PQRs für klinische Prüfpräparate in jedem Fall verzichtet werden kann (vgl. Protokoll der 143. AATB-Sitzung vom 17.-18.02.2010, TOP B 11).

²⁶ § 4 Abs. 1 GCP-V bestimmt, dass die Herstellung von klinischen Prüfpräparaten entsprechend den Vorgaben der AMW HV zu erfolgen hat. In § 2 Nr. 4 AMW HV ist definiert, dass das QM-System des Herstellers auch periodische Produktqualitätsüberprüfungen beinhaltet. Zur Auslegung soll der EU GMP-Leitfaden herangezogen werden (§ 3 Abs. 2 AMW HV).

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 21 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

4.2.2 Spezifisches Training

- Ist das Personal, das Bulkherstellungen von klinischen Prüfpräparaten durchführt, ausreichend auf eine GMP-konforme Ausführung dieser Tätigkeit geschult?
 - inklusive die besonderen Hygienemaßnahmen, die bei manuellen (auch aseptischen) Arbeitsschritten mit offenem Produkt zu beachten sind [bzgl. aseptischer Verfahren siehe Annex 13 Nr. 18]?
 - inklusive Bedienung und (oft manuelle) Reinigung der speziellen in der Bulkherstellung eingesetzten Geräte?
 - auch das Personal, das die Tätigkeiten nur zeitweise ausübt, z. B. Mitarbeiter/innen von Pharmazeutischen / Galenischen Entwicklungsabteilungen oder der (Routine-)Produktion?
- Ist das Personal, das Randomisierung, Kennzeichnung und Verpackung von klinischen Prüfpräparaten vornimmt, spezifisch für diese Tätigkeit geschult?
- Dto. das Personal, das die Kommissionierung und den Versand der Prüfpräparate durchführt?
- Dto. das leitende Personal im Hinblick auf die spezifischen Verantwortlichkeiten im Zusammenhang mit der Bereitstellung von Medikation für klinische Prüfungen?

4.2.3 Personalhygiene

- Sind die Maßnahmen zur Personalhygiene auf die speziellen Kontaminationsrisiken der Prüfpräparateherstellung abgestimmt, die sich z. B. aus der Verwendung von nicht ausreichend toxikologisch geprüften Wirkstoffen, dem Einsatz von mobilem / nicht hermetisch geschlossenem Gerät oder bei manuellen Verpackungsvorgängen ergeben?

4.3 Räume und Ausrüstungen

4.3.1 Lager

- Ist ausreichend Lagerplatz vorhanden für:
 - Ausgangs-, Verpackungs- und Versandmaterialien?
 - mobile Herstellungsgeräte?
 - bedruckte / zu bedruckende Materialien (getrennt, unter Verschluss und ggf. unter Lichtschutz)?
 - getrennte Lagerung der verschiedenen Herstellungsstufen (Bulkware, Komparatoren, verschiedene Phasen der Verpackung)?
 - Rücklieferungen von klinischen Prüfpräparaten?
 - Kühl- u. / o. Tiefkühlware (ggf. getrennt für Wirkstoffe, verschiedene Herstellungsstufen, Komparatoren, Rückstellmuster, Rücklieferungen)?
 - getrennte Lagerung von in Quarantäne befindlichen Materialien (dto.)?
 - gesperrte Materialien?
 - Materialien zur Vernichtung?

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 22 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Erläuterung:

Obwohl in der Klinikmusterproduktion mit im Verhältnis zur kommerziellen Herstellung geringen Materialmengen umgegangen wird, ist der Lagerplatzbedarf vergleichsweise hoch. Dies hängt u. a. damit zusammen, dass in der Regel eine größere Anzahl Zwischenstufen für ein Präparat isoliert zu lagern sind, das Verpackungsvolumen pro Einheit deutlich höher ist und spezielle Lageranforderungen (z. B. Kühlung) häufiger zu berücksichtigen sind. Ausreichende Lagerflächen und klare Trennungen sind essenziell, um die im Vergleich zur kommerziellen Produktion höheren Verwechslungs- und Untermischungsrisiken zu minimieren.

- Ist eine ausreichende Trennung von Materialien, die für die Entwicklung und / oder kommerzielle Produktion vorgesehen sind, gesichert?

4.3.2 Material- und Personalfluss

- Sind Material- und Personalflüsse so gestaltet, dass auch die speziellen Kontaminationsrisiken der Klinikmusterproduktion vermieden werden, die sich z. B. aus der Verwendung von nicht ausreichend toxikologisch geprüften Wirkstoffen, dem Einsatz von mobilem / nicht hermetisch geschlossenem Gerät oder bei manuellen Verpackungsvorgängen ergeben?
- Sind Materialflüsse so gestaltet, dass die (in der Klinikmusterproduktion tendenziell vielfältigeren) Verwechslungs- und Untermischungsrisiken vermieden werden?
 - Sind z. B. die Räume, in denen Etikettendrucke und Verpackungen durchgeführt werden, ausreichend groß, so dass Herstellvorgänge und Inprozesskontrollen logisch aufeinander folgend und voneinander getrennt vorgenommen werden können?
 - Ist die Anzahl der Verpackungsräume ausreichend bzw. sind flexible Raumtrennungen geeignet, eine wirksame Trennung zeitgleich vorgenommener Verpackungsvorgänge²⁷ zu gewährleisten?
- Sind Material- und Personalflüsse von denen anderer Bereiche (z. B. Pharmazeutische Entwicklung, kommerzielle Produktion) in ausreichender Weise getrennt bzw. so gestaltet, dass aus einer gemeinsamen Nutzung keine Kontaminations- oder Verwechslungsrisiken resultieren?

4.3.3 Reinheitszonen und Lüftungstechnik

- Sind bei der Definition der Hygienezonen und der Gestaltung der Lüftung der Produktionsbereiche (Luftführung, Luftreinheit, Luftwechselraten, Druckgefälle zwischen benachbarten Bereichen)
 - die allgemeinen Anforderungen des EU GMP-Leitfadens - im Falle von Sterilia auch des Annex 1 - berücksichtigt?
 - die speziellen Kontaminationsrisiken der Klinikmusterherstellung angemessen berücksichtigt, die sich z. B. aus der Verwendung von unvollständig toxikologisch

²⁷ Räumliche und zeitliche Trennungen von Herstellprozessen in der Klinikmusterverpackung folgen nicht notwendigerweise dem Prinzip „ein Produkt zur Zeit in einem Raum“: es kann einerseits vorkommen, dass mehrere Produkte gleichzeitig verarbeitet werden müssen (z. B. Test- und Referenzprodukt). Andererseits können andere Formen der Trennung erforderlich werden (z. B. getrennte Verpackung verschiedener Phasen oder „Therapiearme“ einer Studie).

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 23 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

geprüften Wirkstoffen, dem Einsatz von mobilem / nicht hermetisch geschlossenem Gerät oder bei manuellen Verpackungsvorgängen ergeben?

- Sind auch für die Primärverpackung von klinischen Prüfpräparaten geeignete räumliche Anordnungen und Luftversorgung gesichert?

4.3.4 Herstellungsgeräte

- Steht für die Verarbeitung von Hochrisikostoffen oder hinsichtlich ihrer toxikologischen Eigenschaften unvollständig untersuchten Wirkstoffen bezüglich Geschlossenheit und Reinigbarkeit geeignetes Gerät zur Verfügung?
- Sind für die Klinikmusterproduktion verwendete Geräte und Zubehör GMP-konform ausgeführt und für ihren Verwendungszweck qualifiziert (auch z. B. spezielle Formatteile für Tablettierung, Verkapselung oder Verblisterung)?

4.3.5 Computersysteme

- Sind (auch) die speziell zur Prüfpräparateherstellung und -distribution eingesetzten computerisierten Systeme validiert (z. B. Kennzeichnungstext-Management, Erzeugung / Verwaltung von Randomlisten, Etikettendruck, automatische Blisterbefüllung, automatische Etikettierung / Verpackung, → IVRS / → IWRS)?

4.4 Dokumentation

4.4.1 Herstellungsauftrag

- Werden Herstellungen von klinischen Prüfpräparaten nur auf der Grundlage von Herstellungsaufträgen der (internen oder externen) Auftraggebenden vorgenommen [Annex 13 Nr. 8]?
- Sind die Herstellungsaufträge eindeutig (Angabe von Referenzdokumenten wie Prüfplan oder PSF) und ausreichend detailliert?

4.4.2 Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)

- Hat die bzw. der Hersteller / Importeur das IMPD bzw. sämtliche für ihn relevante Informationen aus dem IMPD zur Verfügung?
- Im Falle, dass der Hersteller selbst nicht das IMPD vorliegen hat: Ist die Übereinstimmung seiner Unterlagen (vor allem des PSF, s. u.) mit dem IMPD gesichert?
- Ist die Aktualität der vorliegenden Informationen aus dem IMPD sichergestellt?
→ Ist sichergestellt, dass der Hersteller / Importeur für sie bzw. ihn relevante Änderungen des IMPD rechtzeitig erfährt?

4.4.3 Product Specification File (PSF)

- Führt der Hersteller / Importeur für jedes klinische Prüfpräparat, das sie bzw. er herstellt, importiert und / oder freigibt, ein PSF [Annex 13 Nr. 9]?

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 24 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Sind für alle Tätigkeiten, für die der Hersteller / Importeur verantwortlich ist, die benötigten Dokumente / Referenzangaben im PSF enthalten?
- Ist die Aktualität sämtlicher Dokumente / Referenzen im PSF und deren Übereinstimmung mit dem IMPD und dem Prüfplan gesichert?
- Unterliegen PSFs dem Dokumentenmanagement der Qualitätssicherung?

4.4.4 Spezifikationen

- Sind für alle Arten von Materialien - z. B. auch für Kit-Komponenten (Spritzen, Lösungsmittel, Applikationshilfen etc.) - Spezifikationen vorhanden [Annex 13 Nr. 6]?
- Stimmen die Angaben in den Spezifikationen mit den Anforderungen im PSF / IMPD überein?
→ auch z. B. bezüglich der Haltbarkeits- / Retestdaten der Prüfmedikation?
- Enthalten Spezifikationen für Packmittel, Etiketten usw. Prüfpunkte, um eine unbeabsichtigte Entblindung wegen Unterschieden in der Erscheinung (z. B. Farben, Maße, Druckpositionen, Druckqualität) zu verhindern? [Annex 13 Nr. 15]

4.4.5 Herstellanweisungen für Bulkware

- Stimmen die Angaben in den Herstellanweisungen mit den Vorgaben des IMPD / PSF überein?
- Werden - soweit im IMPD / PSF nicht spezifiziert - in den Herstellanweisungen kritische Prozessparameter und Inprozesskontrollen in ausreichender Weise, d. h. der Phase der klinischen Prüfung und dem Validierungsstatus des Herstellverfahrens angemessen Rechnung tragend festgelegt [Annex 13 Nr. 16]?

4.4.6 Verpackungsanweisungen / Vorlagen für Verpackungsprotokolle

- Sind die in den Verpackungsanweisungen bzw. -protokollvorlagen beschriebenen Abläufe eindeutig und logisch aufeinander aufgebaut? Ist z. B. sichergestellt, dass Teilprozesse in der richtigen Reihenfolge durchgeführt werden?
- Ist in den Verpackungsanweisungen vorgesehen, dass Teilprozesse abgeschlossen werden / das hergestellte Zwischenprodukt zur Weiterverarbeitung freigegeben wird, bevor der jeweils nächste Teilprozess begonnen wird?
- Sind die Verpackungsanweisungen ausreichend detailliert (z. B. genaue Angabe der Positionierung von Etiketten [zur Sicherung der Verblindung])?
- Ist in den Verpackungsanweisungen für kritische Schritte (z. B. Prüfung der Identität eingesetzter Materialien) das 4-Augen-Prinzip vorgesehen? Werden in ausreichendem Maße (Inprozess-)Kontrollen vorgeschrieben?
- Werden in den Anweisungen präzise Vorgaben hinsichtlich der zu verpackenden Mengen (inkl. Muster für Qualitätskontrolle und Rückstellmuster) gemacht [Annex 13 Nr. 12]?
- Wird in den Anweisungen eine detaillierte Mengenbilanzierung gefordert?

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 25 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

4.4.7 Versandaufträge

- Sind genehmigte Versandaufträge die Grundlage für Auslieferungen von fertig verpackten klinischen Prüfpräparaten [Annex 13 Nr. 8]?
- Enthalten Versandaufträge eindeutige Referenzangaben (z. B. Prüfplan-, PSF-Nr.)?
- Sind die Versandaufträge ausreichend detailliert?

4.4.8 Versandanweisungen

- Sind Versandanweisungen ausreichend detailliert z. B. hinsichtlich:
 - Art und Größe der zu verwendenden Versandmaterialien?
 - Art und Stärke der Isolationsmaterialien?
 - Menge Prüfpräparate pro Versandeinheit?
 - Anzahl, Vorbehandlung²⁸ und Anordnung von Kühlaggregaten?
 - Art, Vorbehandlung²⁹ und Position von Temperaturaufzeichnungseinheiten?
 - Kennzeichnung der Versandeinheiten?
 - Während der Kommissionierung durchzuführende Kontrollen etc.?
- Wird in den Versandanweisungen in geeigneter Weise Bezug auf die zugrundeliegenden Versandaufträge genommen?

4.4.9 Ausgefüllte Herstellungs-, Verpackungs- und Versandprotokolle

- Sind die Ausgabe der Protokollvorlagen, die Festlegung von Chargengrößen / herzustellender Mengen und die Vergabe von Chargenbezeichnungen für alle Phasen der Herstellung, Verpackung und Distribution in geeigneter Weise geregelt?
- Werden die ausgeführten Tätigkeiten (auch Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen und Verwechslungen, Durchführung von Inprozesskontrollen) ausreichend dokumentiert? Lässt sich eindeutig nachvollziehen, welche Personen welche Tätigkeiten (einschließlich Kontrolltätigkeiten) zu welchem Zeitpunkt ausgeführt haben? Lassen sich verwendete Materialien, Geräte, Umgebungsbedingungen der Herstellung etc. detailliert nachvollziehen?
- Sind Abweichungen (auch z. B. bzgl. der Mengenbilanzierung, Verwendung von in Quarantäne befindlicher Materialien) vollständig dokumentiert und bewertet?

4.4.10 Chargendokumentation

- Sind abgeschlossene Chargendokumentationen vollständig? Sind bspw. auch alle Zwischenfreigaben von Materialien, Räumen und Geräten enthalten? Dto. die Ver sanddokumentation?

²⁸ z. B. Temperatur und Mindestdauer der Vorkühlung von Gelpackungen; max. Lagerdauer von Trockeneis

²⁹ je nach Art z.B. Papier auffüllen, neue Batterie einsetzen, Funktionsprüfung

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 26 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

4.4.11 Archivierung

- Werden die Aufzeichnungen über Erwerb, Einfuhr, Herstellung, Prüfung, Lagerung und Auslieferung von klinischen Prüfpräparaten mindestens 5 Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, aufbewahrt [§ 20 Abs. 4 AMW HV]?

4.5 Produktion

Vorbemerkung:

Im Folgenden wird zur Vereinfachung der Darstellung angenommen, dass die verschiedenen Teilprozesse der Herstellung (Beschaffung > Bulkherstellung > Verblindung > Primärverpackung > Sekundärverpackung > Kommissionierung) separat und in chronologischer Reihenfolge vorgenommen werden.

In der Praxis sind je nach Darreichungsform, Herstellungsverfahren und logistischen Gegebenheiten die Teilprozesse in unterschiedlichster Weise miteinander verknüpft.

In der Inspektion sollten untenstehende Fragen entsprechend den konkreten Verhältnissen angepasst werden.

4.5.1 allgemeine Anforderungen

- Werden für die Herstellungen Ablauf- und Zeitpläne erstellt und nach verfolgt³⁰?
- Werden Herstellungen nur auf Basis von genehmigten Herstellungsaufträgen ausgeführt?
- Liegen für alle Herstellungsaufträge genehmigte Stücklisten und Protokollvorlagen vor?
- Werden für alle Herstellungen ausschließlich geprüfte und zur Verwendung freigegebene Ausgangsmaterialien eingesetzt?
 - Ist für den Fall, dass in Quarantäne befindliche Materialien eingesetzt werden, sichergestellt, dass dieser Sachverhalt im Herstellungsprotokoll dokumentiert und bei der Überprüfung des Protokolls bewertet wird?
 - Existieren wirksame Mechanismen, die die Freigabe des daraus hergestellten Produktes verhindern, bevor das betroffene Ausgangsmaterial frei gegeben wurde?

³⁰ die Nutzung von Ablauf- und Zeitplänen ist keine GMP-Forderung im engeren Sinne. Ablaufpläne helfen, die oft recht komplexe Herstellung zu strukturieren und organisatorische Fehler zu vermeiden, die selbst wiederum Anlass zu weiteren Fehlern sein können.

Die Verwendung von Zeitplänen zeigt an, dass die Firma versucht, ihre Personalressourcen zu steuern und Belastungsspitzen für das Personal zu vermeiden. Wie weiter oben näher ausgeführt, kommt der Aufmerksamkeit des Personals in der Prüfpräparateherstellung eine besondere Bedeutung zu. Zeitpläne sind deshalb ein wichtiges Instrument, um - durch nachträgliche Kontrollen oft kaum detektierbare - Fehler infolge von Konzentrationsschwächen zu minimieren.

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 27 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

4.5.2 Beschaffung von Ausgangsmaterialien (inkl. Import aus Nicht-EU / EWR-Staaten)

- Wirkstoffe
 - Werden für die Beschaffung von Wirkstoffen Spezifikationen zugrunde gelegt, die dem IMPD / PSF entsprechen (ggf. auch hinsichtlich Sterilität / mikrobiologischer Reinheit, Pyrogengehalt, TSE-Sicherheit, viraler Sicherheit, biologischer Reinheit)?
 - Werden für die Herstellung von klinischen Prüfpräparaten nur Wirkstoffe beschafft, die unter GMP-Bedingungen entsprechend Teil II des EU GMP-Leitfadens / Abschnitt 19 (Wirkstoffe zur Verwendung in klinischen Prüfungen) hergestellt und geprüft wurden? Sind die Liefernden im Sinne von § 11 Abs. 2 AMWHV qualifiziert?
 - Ist gesichert, dass bestellte Wirkstoffe in geeigneter Verpackung und unter geeigneten Transportbedingungen geliefert werden?
 - Sofern Wirkstoffe menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder auf gentechnischem Wege hergestellt werden und aus Nicht-EU / EWR-Staaten bezogen werden: Liegt für die Einfuhr eine Erlaubnis nach § 72 (1) AMG vor?
 - Liegen für aus Nicht-EU / EWR-Staaten eingeführte Wirkstoffe GMP-Zertifikate nach § 72a Abs. 1 AMG vor³¹?
- Zwischenprodukte, Bulkware und (teil-)verpackte Prüfpräparate (Test und Vergleichsprodukte):
 - Werden Prüfpräparate (soweit sie keine Handelsprodukte sind, s. u.) und zur Weiterverarbeitung vorgesehene Zwischenprodukte nur dann bezogen, wenn eine Qualitäts- und Verantwortungsabgrenzungsvereinbarung mit dem betreffenden Hersteller vorliegt und der Hersteller für die beauftragte Tätigkeit qualifiziert und freigegeben worden ist³²?
 - Werden Produkte entsprechend den Vorgaben des PSF / IMPD in Auftrag gegeben?
 - Wenn Prüfpräparate oder Zwischenprodukte aus Nicht-EU / EWR-Staaten bezogen werden: Liegt für die Einfuhr eine Erlaubnis nach § 72 Abs. 1 AMG vor?
 - Werden als Vergleichsprodukt vorgesehene Handelspräparate aus Nicht-EU / EWR-Staaten nur dann bezogen, wenn
 1. für sie im Herkunftsland eine Genehmigung zum Inverkehrbringen vorliegt,
 2. die Präparate auch auf dem lokalen Markt verfügbar sind und
 3. die Herstellung nachweislich³³ entsprechend EU GMP-Standards erfolgt ist [§ 17 Abs. 4 AMWHV; Annex 13 Nr. 39(c) nebst Tabelle 2]?

³¹ Anders als für die Einfuhr von Arzneimitteln zur klinischen Prüfung (vgl. § 72a Abs. 1a AMG) ist für die Einfuhr von Wirkstoffen auch dann ein GMP-Zertifikat nach § 72a AMG erforderlich, wenn diese für klinische Prüfungen verwendet werden sollen! Im Falle von MTMG-Wirkstoffen ist ggf. eine Vorortbesichtigung durch die zuständige Behörde erforderlich (Details siehe § 72a Abs. 1 AMG).

³² Anforderungen an den Vertrag und die Qualifizierung → siehe Abschnitt 4.7.2

³³ Anforderungen an den Nachweis → siehe Abschnitt 4.7.2

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 28 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Werden als Vergleichsprodukt eingesetzte Handelspräparate aus seriösen Quellen³⁴ bezogen, die eine Belieferung mit qualitativ ordnungsgemäßer und nicht gefälschter Ware erwarten lassen? Wird bevorzugt Ware bezogen, für die auch ein Prüfzertifikat erhältlich ist?
- Ist sichergestellt, dass Handelsware mit ausreichender Haltbarkeit bezogen wird?
- Wird - soweit für den Zweck der klinischen Prüfung erforderlich - dafür Sorge getragen, dass Prüfpräparate möglichst aus einer Charge stammen (insbesondere relevant, wenn Chargenvariabilitäten bezüglich der Bioverfügbarkeit Einfluss auf das Studienergebnis nehmen können)?
- Sind / werden von extern beschaffte Zwischen-, Bulk- und Fertigprodukte in geeigneter Weise gekennzeichnet und gelagert, so dass Verwechslungen und Untermischungen weitgehend ausgeschlossen sind?
- Packmittel
 - Ist bei der Beschaffung von *bedruckten* Materialien (z. B. Etiketten, mehrsprachigen Booklets, Deckfolien für Blister) gewährleistet, dass die Kennzeichnung den Vorgaben des PSF / IMPD entspricht?
- Sonstige Materialien
 - Werden auch kritische Hilfsartikel (z. B. Applikationshilfen, Lösungsmittel zur Rekonstitution) und Versandmaterialien von qualifizierten Lieferanten und auf der Basis geeigneter Spezifikationen beschafft?

4.5.3 Wirkstoffherstellung für das Testprodukt

Siehe AiM 071207 „Inspektion bei Herstellern von Wirkstoffen für Arzneimittel“.

4.5.4 Bulkherstellung Testprodukt

- Werden für die Verarbeitung von Hochrisikostoffen und toxikologisch noch nicht vollständig untersuchten Wirkstoffen geeignete Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen getroffen [Annex 13 Nr. 5] (z. B. Verwendung von produktgewidmeter Ausrüstung, Kampagnenfertigung, Schutzvorkehrungen bei Verwendung von nicht hermetisch geschlossenen Geräten, spezielle Reinigung von Räumen und Geräten)?
- Ist eine geeignete Lagerung (Behältnis, Umgebungsbedingungen³⁵) des hergestellten Testproduktes gewährleistet? Werden die Behältnisse mit einem Verfall- oder Retestdatum gekennzeichnet³⁶?

³⁴ Beschaffung direkt vom Hersteller ist häufig nicht möglich.

³⁵ Häufig Kühl- oder Gefrierlagerung erforderlich!

³⁶ Prüfpräparate-Bulkware wird häufig länger als in der Routineproduktion bis zur Weiterverarbeitung gelagert.

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 29 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

4.5.4.1 Prozessvalidierung

Vorbemerkung:

Herstellungsprozesse für klinische Prüfpräparate müssen nicht im gleichen Umfang validiert sein wie dies für die Routineproduktion vorgesehen ist³⁷. Es wird jedoch erwartet, dass in dem Maße, wie im Laufe der Arzneimittelentwicklung Erfahrungen mit den Herstellprozessen zunehmen, diese Erfahrungen Eingang in die Herstellanweisungen finden. Für bestimmte Validierungsaspekte sind die gleichen Anforderungen wie für die Routineproduktion zu erfüllen.

[Annex 13 Nr. 16-18]

Vor diesem Hintergrund können folgende Fragen gestellt werden:

- Sind die Auslegung und Entwicklung des Herstellprozesses vollständig dokumentiert und liegt diese Dokumentation (z. B. Entwicklungsbericht) bei dem Hersteller vor [§13 Abs. 5 AMW HV]?
- Sind kritische Parameter der Herstellung identifiziert und die Parametergrenzen gerechtfertigt auf Basis des vorhandenen Wissens?
 - Sind die im Rahmen der Entwicklung gewonnenen Erkenntnisse übertragbar auf den Herstellprozess³⁸, der für die Prüfpräparateherstellung vorgesehen ist (bzw. ist die Übertragbarkeit im Rahmen eines Technologietransfers überprüft worden)?
- Sind Sterilisationsprozesse nach den gleichen Standards wie für zugelassene Präparate validiert [Annex 13 Nr. 17]?
- Sind Prozesse, die der Entfernung oder Inaktivierung von Viren oder anderen biologischen Verunreinigungen dienen, entsprechend den einschlägigen Leitlinien validiert [Annex 13 Nr. 17]?
- Werden Media Fills mit einer ausreichend großen Anzahl gefüllter Einheiten durchgeführt, so dass die Bewertung der Validität des aseptischen Prozesses als aussagekräftig angesehen werden kann [Details siehe Annex 13 Nr. 18]?

Erfolgt die Durchführung von Media Fills ansonsten entsprechend den Anforderungen des Annex 1 des GMP-Leitfadens, so dass die Ergebnisse Rückschlüsse auf die Eignung der aseptischen Arbeitstechnik des eingesetzten Personals und auf die Validität des aseptischen Herstellungsverfahrens einschließlich worst-case-Situationen erlauben [Annex 1 Nr. 66 - 68]?

4.5.4.2 Reinigungsvalidierung

Vorbemerkung:

Grundsätzlich sind an die Reinigungsvalidierung in der Prüfpräparateherstellung die gleichen Anforderungen zu stellen wie für die Routineproduktion³⁹.

³⁷ Im Rahmen der Genehmigung von in der BR Deutschland durchgeführten klinischen Studien am Menschen müssen für Prüfpräparate mit chemisch definierten oder pflanzlichen Stoffen keine Angaben zur Validierung gemacht werden; für biologische oder biotechnologisch hergestellte Produkte sind die vorliegenden Informationen zur Prozessvalidierung aufzuführen [gemeinsame Bekanntmachung BfArM / PEI 2006, Abschnitt 2.1.P.3.5 - siehe Abschnitt „Literatur“].

³⁸ inkl. verwendete Geräte, Chargengrößen, Umgebungsbedingungen etc.

³⁹ vgl. Sektion „Principles“ in Annex 13; im Annex 13 wird auf den Aspekt 'Reinigungsvalidierung' nicht im Detail eingegangen.

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 30 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

So muss bspw. gezeigt werden, dass die angewandten Gerätgereinigungen wirksam eine Verschleppung von in der Testprodukttherstellung eingesetzten Wirkstoffen in Folgeprodukte, die in der gleichen Anlage hergestellt werden, verhindern.

Im Vergleich zur Routineproduktion können dabei folgende Schwierigkeiten auftreten:

- Wissenschaftlich begründete Akzeptanzlimits für die maximal zulässige Verschleppung der im Testprodukt eingesetzten Wirkstoffe können je nach Phase der Entwicklung nur begrenzt angegeben werden, weil die Kenntnis der toxikologischen und sensibilisierenden Eigenschaften noch unvollständig vorhanden ist.
- Es stehen je nach Phase der Entwicklung für die Rückstandsprüfung nur beschränkt geeignete Prüfmethoden zur Verfügung.
- Gerätgereinigungen können u. U. nicht automatisch nach einem definierten Verfahren, sondern nur manuell in mehr oder weniger reproduzierbarer Weise ausgeführt werden.

Inwieweit mit diesen Besonderheiten adäquat umgegangen wird, kann durch folgende Fragen geklärt werden:

- Wurde mittels einer Risikobewertung geklärt, ob die Verarbeitung des in Frage stehenden Wirkstoffes in einer Mehrzweckanlage im Hinblick auf die Patientensicherheit grundsätzlich vertretbar ist?
- Sind mögliche Beschränkungen (z. B. unzureichende Kenntnis der Toxikologie, unzureichende Prüfmethoden, unzureichend definierbare Reinigungsverfahren) in der Risikobewertung angemessen identifiziert und bewertet worden?
- Sind geeignete Maßnahmen zur Reduktion des Verschleppungsrisikos getroffen worden (z. B. Kampagnenherstellung)?
- Wird in dem Reinigungsvalidierungskonzept in geeigneter Weise Bezug auf die Ergebnisse der Risikobewertung genommen?
- Ist das Reinigungsvalidierungskonzept entsprechend umgesetzt worden?
- Sind bei der Durchführung der Reinigungsvalidierung möglicherweise aufgetretene Abweichungen von Vorgaben identifiziert und angemessen bewertet worden?

4.5.5 Bulkherstellung Vergleichsprodukte (wirkstoffhaltig oder Placebo)

- Werden die Vorgaben des IMPD / PSF und die GMP-Anforderungen in gleicher Weise wie für das Testprodukt eingehalten?
- Werden bei der Bulkherstellung ausreichend Vorkehrungen getroffen, die das Risiko einer versehentlichen Entblindung aufgrund unterschiedlicher Erscheinung oder anderer Eigenschaften von Test- und Vergleichsprodukt minimieren (z. B. Einstellung von Tabletten / Kapseln auf das gleiche Einzelgewicht, bei gefärbten Produkten möglichst Verwendung von Farbstoffen der gleichen Charge, bei Trinkflüssigkeiten geeignete Mengen Hilfsstoffe zur Einstellung von Geschmack und Viskosität etc.)?
- Erfolgt bei extern beschafften Fertigarzneimitteln, die als Vergleichspräparate eingesetzt werden sollen, die Entfernung der Originalverpackung (z. B. Ausblisterung) in qualitätsgesicherter Weise? Ist gewährleistet, dass Beeinträchtigungen von Qualität

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 31 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

und Stabilität durch Umgebungsbedingungen, mechanische Beanspruchungen usw. ausgeschlossen sind⁴⁰?

4.5.6 Verblindung

Vorbemerkung

Herstellungsschritte mit dem alleinigen Ziel, die Identität von Test- und Vergleichsprodukt zu verdecken, sind nur für Blindstudien und nur dann erforderlich, wenn Erscheinung und andere zur Unterscheidung geeignete Eigenschaften (Geschmack, Gewicht, Akustik, Mechanik etc.) nicht bereits im Rahmen der Bulkherstellung von Test- und Vergleichsprodukten angeglichen worden sind.

Die Verblindungsverfahren sind in Abhängigkeit von den in der klinischen Prüfung eingesetzten Darreichungsformen, Applikationsarten usw. sehr vielgestaltet, so dass hier nur allgemeine Fragen angeboten werden können, die je nach Sachverhalt in der Inspektion vertieft werden sollten:

- Welche Verfahren zur Verblindung werden genutzt?
- Werden geeignete Maßnahmen getroffen, die die Wirksamkeit der Verbindungen sicherstellen (z. B. Vermeidung von Farbnuancen zwischen Test- und Vergleichsprodukt, bei Kapseln geeignete Mengen Backfillpulver zur Eliminierung akustischer Unterschiede beim Schütteln der Kapseln)?
- Ist sichergestellt, dass die Verblindung dauerhaft ist = keine nachträglichen Veränderungen während der Lagerung auftreten, die eine Unterscheidung von Test- und Vergleichsprodukt ermöglichen (z. B. unterschiedliche Sedimentation bei Suspensionen, Farbveränderungen)?
- Werden noch unverpackte, verblindete Test- und Vergleichsprodukte in geeigneter Weise gekennzeichnet und gelagert, so dass Verwechslungen und Untermischungen weitgehend ausgeschlossen sind?
- Ist sichergestellt, dass im Notfall die Identität und Chargenbezeichnung der unverblindeten Chargen unverzüglich festgestellt werden kann?

4.5.7 Randomisierung und Herstellung Notfallbriefumschläge

Vorbemerkung:

Für die → Randomisierung gibt es verschiedene Formen der Arbeitsteilung zwischen Auftraggeber/in (Sponsor / CRO) und Hersteller. Der Hersteller übernimmt für die Randomisierung nur insoweit die Verantwortung, wie dies im Verantwortungsabgrenzungsvertrag (siehe Abschnitt 4.7.1) vorgesehen ist.

Für den untenstehenden Fragenkatalog wird unterstellt, dass die Verantwortung des Herstellers bei der Erstellung der Randomliste (random code) beginnt. Im Rahmen der GMP-Inspektion sollen nur die Fragen gestellt werden, die die tatsächliche Verantwortlichkeit des Herstellers betreffen.

- Erfolgt die Erzeugung von Randomlisten entsprechend den Vorgaben im Prüfplan / PSF?

⁴⁰ Details zur Entblisterung siehe auch Aide mémoire 071202 „Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln“, Abschnitt 5.1 Entblistern

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 32 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Gibt es für die Erzeugung von Randomlisten ein Standardverfahren, mit dem die Richtigkeit / Vollständigkeit der Verschlüsselung sichergestellt wird?
- Wird die Erzeugung von Randomlisten in geeigneter Weise protokolliert?
- Gibt es für erzeugte Randomlisten ein formelles Freigabeverfahren?
- Unterliegen Randomlisten einem formellen Dokumentenmanagement (z. B. Versionskontrolle, Kontrolle ausgegebener Kopien)?
- Werden Randomlisten - Ausdrucke und elektronische Dateien - in geeigneter Weise unter Verschluss gehalten? Ist die Zugangsberechtigung in geeigneter Weise geregelt? Ist nachträgliche Manipulation ausgeschlossen? Gibt es für die Personen mit Zugangsberechtigung Anweisungen zum Umgang mit Ausdrucken und Dateien?
- Sind Maßnahmen getroffen, die im Notfall kurzfristig eine Zuordnung von Probandinnen und Probanden zu der Art / Dosierung der bei ihnen angewandten Medikation ermöglichen? Ist das Verfahren in einer Standardanweisung geregelt?
- Sind die dazu notwendigen technischen Maßnahmen (z. B. Erzeugung von Notfallbriefen) qualitätsgesichert (Spezifikationen, definiertes Herstellverfahren, Protokollierung, Prüfung der Übereinstimmung mit der Randomliste und der Eignung zur Entblindung, Freigabe, kontrollierte Lagerung bis zur Weiterverwendung etc.)?

4.5.8 Kennzeichnung und Verpackung

Vorbemerkung:

Kennzeichnungen und Verpackungen für klinische Prüfungen werden in vielgestaltiger Form durchgeführt und es sind teilweise je nach Einzelfall spezifische GMP-Anforderungen zu erfüllen - die im Folgenden vorgeschlagenen Inspektionsfragen haben daher eher exemplarischen Charakter und sollten an die konkret in der Inspektion vorgefundene Sachverhalte angepasst werden.

Unter anderem folgende Aspekte tragen zu der Vielfalt bei:

- Art der Studiendesigns (z. B. ob verblindet oder nicht, Anzahl der Therapiephasen)
- Zulassungsstatus der Prüfpräparate
(bei Gewebezubereitungen Genehmigungsstatus)
- Art der Darreichungsformen / Applikationsweise
- Art der Primär- und Sekundärverpackung
- Art der Kennzeichnung (z. B. ein- oder mehrsprachig)
- Erstkennzeichnung oder Umkennzeichnung
- Art der Herstellvorgänge (z. B. ob mit oder ohne betriebsinternes Drucken von Etiketten)
- Abfolge der Herstellprozesse (bei Vergleichsstudien z. B. stufenweise zunächst für die einzelnen Behandlungsarme bis hin zur fertigen Patientenpackung)
- Automatisierungsgrad der Herstellprozesse
- Art der Auftragssteuerung (Verpackung auf Vorrat, auf Abruf durch die Prüfzentren, oder Mischformen davon)

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 33 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

4.5.8.1 allgemeine Prinzipien

- Liegen vor Durchführung jedes Teilprozesses die benötigten Basisdokumente (Produktionsauftrag, Kennzeichnungsvorlage, Kopie der Randomliste, Stückliste, Vorlage Herstellungsprotokoll) genehmigt vor?
- Wird zeitnah vor Durchführung jedes Teilprozesses der Raum zur Verwendung freigegeben und die Raumfreigabe in rückverfolgbarer Weise dokumentiert?
- Sind vor Durchführung jedes Teilprozesses alle gemäß Stückliste benötigten Materialien (z. B. auch Blankoetiketten, Notfallbriefumschläge) zur Verwendung frei?
- Wird die korrekte Identität der Materialien vor der Verwendung überprüft?
- Werden ausreichend Maßnahmen getroffen die bei verblindeten / randomisierten Studien das Risiko einer falschen Zuordnung von Inhalt und Kennzeichnung minimieren (z. B. Vorsortierung von Packungen und Etiketten)?
- Sind Art und Häufigkeit der Inprozesskontrollen der Komplexität und der Fehlerträchtigkeit der Verpackungs- und Kennzeichnungsprozesse sowie dem Schwierigkeitsgrad, nachträglich Fehler zu entdecken⁴¹, angemessen?
- Werden herstellungsnahe (Inprozess-)Kontrollen durch unabhängiges Personal durchgeführt?
- Werden fertig gestellte Etiketten, Zwischenprodukte, fertige Packungen etc. entsprechend ihrer Herstellungsstufe und ihrem Prüfstatus (Quarantäne, frei zur Weiterverarbeitung o. ä.) gekennzeichnet und getrennt gelagert, so dass Untermischungen und Verwechslungen praktisch ausgeschlossen sind?
- Erfolgt auch die Bestückung von Patienten-Kits (ggf. inkl. Applikationshilfen, Zusatz- oder Ausweichmedikation, u. a.) in qualitätsgesicherter Weise?
- Erfolgt auf allen Herstellungsstufen ein Mengenabgleich zwischen eingesetzten und verbrauchten / vernichteten / zurückgegebenen Ausgangsmaterialien?
- Wird die Herstellerdokumentation aller Teilschritte auf Vollständigkeit und Richtigkeit geprüft? Werden festgestellte Abweichungen bewertet?

4.5.8.2 spezielle Aspekte Kennzeichnung

- Bei Verwendung von zugelassenen Arzneimitteln als Prüfpräparate: Sind die Voraussetzungen zum Verzicht auf besondere Kennzeichnungen gegeben [§ 5 Abs. 8 GCP-V; EU GMP-Leitfaden Anhang 13 Nr. 32]?
 - Erfolgt der Einsatz des Arzneimittels unverändert (d. h. ohne weitere Herstellungsmaßnahmen)?
 - Ist die Identifizierung und Rückverfolgung des Arzneimittels, der klinischen Prüfung und ihres Initiators zumindest durch ein Begleitdokument sicher gestellt (Bezeichnung, Ch.-Bez., Stärke, Darreichungsform, Eudra-CT-Nr., Name des Sponsors, der CRO oder der Prüferin bzw. des Prüfers)?
- Welche Arten von Kennzeichnungen werden durchgeführt / welche Arten von Etiketten werden verwendet?

⁴¹ Betrifft insbesondere verblindete Prüfpräparate!

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 34 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Welche Kennzeichnungen werden nicht auf den Prüfpräparaten vorgenommen, sondern z. B. in einem zentralen elektronischen Randomisierungssystem vorgehalten [vgl. Annex 13 Nr. 26]?
- Werden für alle relevanten Verpackungsstufen (z. B. Primärbehältnis, sekundär verpacktes Prüfpräparat) Kennzeichnungsvorlagen (Master Labels) erzeugt bzw. von der/dem Auftraggebenden zur Verfügung gestellt und auf ihre Übereinstimmung mit dem IMPD / PSF und den Vorgaben von § 5 GCP-V bzw.⁴² EU GMP-Leitfaden Annex 13 (Nr. 26-31) geprüft und genehmigt?
- Ist definiert, wer die Kennzeichnungsvorlagen erstellt, prüft und zur Verwendung freigibt?
- Werden genehmigte Kennzeichnungsvorlagen vor nachträglicher Veränderung geschützt vorgehalten?
- Wird vor Durchführung des Etikettendrucks geprüft, ob der Drucker frei von vorhergehendem Material ist?
- Erfolgt der Etikettendruck entsprechend der genehmigten Kennzeichnungsvorlage?
- Werden die variablen Daten (Ch.-Bez., Retestdatum, Patienten-Nr., Zeitangabe der Einnahmeperiode, u. a.) wie in der Protokollvorlage angegeben gedruckt?
- Werden Testetiketten und nicht akzeptable Etiketten entfernt, entwertet und nach Feststellung und Dokumentation der Menge vernichtet?
- Werden von jeder verwendeten Sorte Etiketten ausreichend⁴³ repräsentative Musteretiketten gedruckt?
- Wird ein Musteretikett in das Druckprotokoll eingeklebt bzw. dem Protokoll beigefügt?
- Wird nur die in der Protokollvorlage vorgegebene Anzahl Etiketten gedruckt bzw. werden Abweichungen zeitnah und genau dokumentiert?
- Werden für jeden Druckvorgang getrennt alle Etiketten zeitnah einer unabhängigen Kontrolle (Übereinstimmung mit Kennzeichnungsvorlage, Korrektheit der variablen Daten, Druckqualität⁴⁴, Etikettenqualität⁴⁵) unterzogen und dokumentiert, wie viele Etiketten akzeptiert und wie viele vernichtet wurden?
- Falls wegen verworfener Etiketten ein Nachdruck erforderlich ist: erfolgt dieser in einem getrennten Durchgang in der gleichen Weise wie beim ersten Durchgang (inkl. neues Musteretikett, Kontrollen, Dokumentation)?
- Erfolgt die Nachbearbeitung von Etiketten (z. B. Perforieren, Zuschneiden) in qualitätsgesicherter Weise und wird die korrekte Bearbeitung, Unversehrtheit und Vollständigkeit der Etiketten geprüft?

⁴² Die Vorgaben in § 5 GCP-V und Annex 13 des GMP-Leitfadens bezüglich Kennzeichnung sind praktisch identisch. Liegt vertragsgemäß die Verantwortung für die Genehmigung der Kennzeichnungsvorlagen beim Hersteller, ist für ihn der Annex 13 die verbindliche Rechtsgrundlage. Bei der Inspektion dieser Tätigkeit sollte beachtet werden, dass GCP-V und Annex 13 eine Reihe von Erleichterungen bezüglich der Kennzeichnung z. B. von Durchdrückpackungen, Behältnissen mit einem Volumen ≤ 10 ml und von Ampullen vorsehen.

⁴³ Musteretiketten werden nicht nur für das Druckprotokoll, sondern auch zur Dokumentation der nachfolgenden Prozesse, in denen die Etiketten verwendet werden, sowie als Rückstellmuster benötigt.

⁴⁴ z. B. Vollständigkeit, Positionierung und Lesbarkeit des Textes, Gleichheit des Druckbildes, Repräsentativität der Musteretiketten

⁴⁵ z. B. Unversehrtheit, Farbe (bei Abrissetiketten auch Folienrückseite), Perforation

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 35 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Wird am Ende jeden Bearbeitungsschrittes eine Mengenbilanz der gedruckten und verwendeten bzw. vernichteten Etiketten aufgestellt? Werden festgestellte Abweichungen in geeigneter Weise nachverfolgt?
- Im Falle von nachträglichen Änderungen des Verwendbarkeitsdatums⁴⁶ [GMP-Leitfaden Annex 13 Nr. 33]:
 - Wird ein zusätzliches Etikett angebracht, in dem das neue Verwendbarkeitsdatum angegeben und die Chargenbezeichnung wiederholt ist?
 - Verdeckt dieses Etikett zwar das frühere Verwendbarkeitsdatum, nicht aber die bereits vorhandene Chargenbezeichnung?
 - Sofern Änderungen des Verwendbarkeitsdatums in einer → Prüfstelle durchgeführt werden: Erfolgt die Änderung nur dann dort, wenn das Prüfpräparat zur Anwendung in dieser Prüfstelle vorgesehen ist? Erfolgt die Änderung durch eine vom Hersteller beauftragte (= namentlich definierte) und geschulte Person in Übereinstimmung mit den GMP-Grundsätzen, wird die Änderung durch eine zweite Person überprüft (Vier-Augen-Prinzip) und wird sie entsprechend dokumentiert [§ 14 Abs. 4 Nr. 2 AMG; Annex 13 Nr. 33]?
- Sonstige Umkennzeichnungen: Ist gewährleistet, dass bei Umkennzeichnungen, die nicht die Verwendbarkeitsfrist betreffen, die Medikation an den Hersteller zur Neukennzeichnung und erneuten Freigabe durch die Sachkundige Person zurückgesandt wird [Annex 13 Nr. 47]?

4.5.8.3 spezielle Aspekte Verpackung

- Bei gleichzeitiger Verpackung verschiedener Bulkprodukte (z. B. Test- und Vergleichsprodukt, verschiedene Dosierungen des Testproduktes): Werden geeignete Maßnahmen getroffen, die eine Verwechslung und Untermischung von Bulkprodukten während der Verpackung verhindern?
- Ist sichergestellt, dass die Bulkprodukte während der Verpackung geeigneten Umgebungsbedingungen (Temperatur, Luftfeuchte, Lichtschutz, Dauer der Exposition, max. Anzahl der Auftau- / Einfrierzyklen etc.) ausgesetzt sind?

4.6 Qualitätskontrolle

4.6.1 Ausgangsmaterialien

- Werden auch Parameter geprüft, die Auslöser für unbeabsichtigte Entblindungen sein können (z. B. Farbe von Etiketten)? Wird auch auf diesbezügliche Unterschiede zwischen verschiedenen Chargen geprüft?

4.6.2 Bulkware Testprodukt

- Werden für Bulkprodukte Verwendbarkeitsfristen festgelegt? Erfolgt die Festlegung in wissenschaftlich geeigneter Weise?
- Gibt es ein geeignetes System, mit dem die Einhaltung der Verwendbarkeitsfristen überwacht bzw. rechtzeitige Nachuntersuchungen veranlasst werden?

⁴⁶ Häufig wird kein Verfall- sondern ein sog. Retestdatum angegeben.

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 36 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

4.6.3 Komparatoren

- Werden aus Nicht-EU / EWR-Staaten beschaffte Handelspräparate, die als Komparatoren eingesetzt werden sollen, allen erforderlichen Prüfungen unterzogen, die die Qualität gemäß IMPD / PSF bestätigen? Wenn nicht, liegen alternativ die Prüfergebnisse anderweitig vor und ist nach Möglichkeit nachgewiesen, dass die Prüfungen mindestens entsprechend EU GMP-Standards durchgeführt worden sind [§ 17 Abs. 4 AMWHV; Annex 13 Nr. 39 (c) nebst Tabelle 2]?
- Wird bei unmodifizierten Komparatoren die Verwendbarkeitsfrist in geeigneter Weise festgelegt (u. a. so, dass das vom Hersteller angegebene Verfalldatum nicht überschritten wird)?
- modifizierte Komparatoren:
 - Werden Produkteigenschaften, die durch die Modifikation verändert werden könnten, überprüft (z. B. Wirkstofffreisetzung und Wassergehalt bei zur Verblindung in Kapseln abgefüllten Tabletten)?
 - Wird der Einfluss der Modifikation auf die Produktstabilität geprüft und die Verwendbarkeitsfrist entsprechend angepasst⁴⁷?
 - Stehen geeignete Referenzsubstanzen⁴⁸ für die Prüfung der Komparatoren zur Verfügung?

4.6.4 verpackte Ware und Kits

- Wird die Übereinstimmung von Patienten-Nr. (falls vorhanden) auf Primärbehältnis, Faltschachtel und Patientenpackung geprüft?
- Dto. die Übereinstimmung der Patienten-Nr. mit der Randomliste?
- Ist die Sekundärverpackung so beschaffen, dass jedes Öffnen oder jede Manipulation während des Transportes leicht zu erkennen ist [Annex 13 Nr. 25]?

4.6.5 Überprüfung der Effektivität der Verblindung

- Wird bei verblindeter Medikation die Effektivität der Verblindung geprüft?
- Wird die Prüfung auf allen relevanten Herstellungsstufen (Ausgangsmaterialien, Bulkware usw.) vorgenommen?
- Werden alle erforderlichen Parameter geprüft z.B. auch:
 - auditive, taktile und sensorische Eigenschaften?
 - gleiche Positionierung von Etiketten?
 - Zusammenstellung des Inhalts einer Patientenpackung in gleicher Weise?

⁴⁷ Bei klinischen Studien, die beim BfArM und beim PEI beantragt werden, ist die Produktstabilität von modifizierten, zugelassenen Arzneimittel bereits Gegenstand der Bewertung des Antrages auf Genehmigung der klinischen Studie.

⁴⁸ Häufig wird als Referenz das unmodifizierte Vergleichsprodukt herangezogen.

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 37 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

4.6.6 Umgang mit Out Of Specification-Ergebnissen

Vorbemerkung:

Die Leistungsfähigkeit der auf Prüfpräparate angewandten Analysenverfahren ist vergleichsweise weniger bekannt (geringeres Datenvolumen, oft Bioassays). Vielfach sind die Methoden auch eher qualitativer Natur (z. B. Peak- oder Banden-Profile). Die Bewertung von OOS-Ergebnissen ist deshalb mit größeren Unsicherheiten verbunden.

Für die Inspektionspraxis bedeutet dies, dass der Fokus mehr auf den wissenschaftlich als auf den formal korrekten Umgang mit OOS-Ergebnissen gelegt werden sollte. Folgende allgemeine Fragen bieten sich an:

- Ist sichergestellt, dass alle anfallenden OOS-Ergebnisse unverzüglich als solche erkannt und die betroffenen Chargen zumindest vorläufig nicht zur Anwendung am Probanden freigegeben werden?
- Wird unverzüglich eine Untersuchung eingeleitet, die auch zum Gegenstand hat, ob möglicherweise weitere Chargen betroffen sind?
- Werden auch sog. „Out Of Expectation“ (OOE)-Ergebnisse nachgegangen?
- Werden bei der Untersuchung und Bewertung von OOS-Ergebnissen die Prinzipien der „Good Scientific Practice“⁴⁹ angewandt?
- Wird im Rahmen der Untersuchung angemessen berücksichtigt, dass
 - die Prüfmethode je nach Phase der klinischen Entwicklung möglicherweise eine beschränkte Leistungsfähigkeit (Präzision, Linearität etc.) hat?
 - bei der zur Genehmigung der klinischen Prüfung eingereichte Methodenvalidierung⁵⁰ möglicherweise nicht alle Aspekte bzw. einzelne Aspekte nur in beschränkter Tiefe adressiert worden sind, so dass nur begrenzte Schlussfolgerungen gezogen werden können?
- Ist gewährleistet, dass ggf. Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Probandensicherheit und der Validität der klinischen Prüfung getroffen werden?

4.6.7 Freigabeverfahren

- Erfolgen für alle isolierten Herstellungsstufen getrennte Freigaben zur Weiterverarbeitung bzw. zur Auslieferung?
- Wird für versandfertige Studienmedikation das zweistufige Freigabeverfahren (1. Herstellerfreigabe durch die Sachkundige Person, 2. Sponsorenfreigabe) wie vertraglich mit dem Sponsor vereinbart (vgl. Abschnitt 4.7.1) praktiziert [Annex 13 Nr. 43]?
- Soweit für Freigaben von Folgeprodukten Daten herangezogen werden, die an Vorphprodukten ermittelt wurden⁵¹:

⁴⁹ u. a. methodisch korrektes und ergebnisoffenes Vorgehen, Sicherung der Rohdaten, nachvollziehbare Dokumentation aller relevanten Ergebnisse, datenbasierte Schlussfolgerungen

⁵⁰ bzgl. Anforderungen an die Validierung analytischer Verfahren siehe Bekanntmachung BfArM / PEI 2006 (Abschnitt „Literatur“)

⁵¹ z. B. Verwendung von Untersuchungsergebnissen am Bulkprodukt für die Freigabe von fertig verpackter Ware, die selbst nicht mehr beprobzt und damit nicht mehr labortechnisch untersucht werden kann

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 38 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Ist der Verzicht auf Datenerhebung am Folgeprodukt sachlich gerechtfertigt?
- Sind die verwendeten Vorproduktdata repräsentativ für das freizugebende Folgeprodukt (z. B. ausreichend aktuell, so dass zwischenzeitige Veränderungen während der Lagerung ausgeschlossen sind)?
- Werden auch alle extern beschafften Zwischen- und Fertigprodukte dem Freigabeverfahren unterzogen?
- Werden im Rahmen der Freigabe folgende Aspekte geprüft [Annex 13 Nr. 40]:
 - Korrekte Identität des Präparates / der Herstellungsstufe?
 - GMP-Konformität der Herstellung und der Prüfung, inkl. Validität der angewandten Prozesse und Verfahren (auch bei von Dritten gelieferten Präparaten)⁵²?
 - (Ggf.) Vorliegen aktueller Qualitätsvereinbarungen / Verantwortungsabgrenzungsverträge mit Dritten; Vorliegen akzeptabler Auditberichte?
 - (Bei interner Herstellung:) ordnungsgemäße Unterzeichnung von Herstellungs- und Prüfprotokoll?
 - Bewertungen von die Charge betreffenden Änderungen, Abweichungen und OOS-Ergebnissen abgeschlossen?
 - Sind alle unter Quarantäne eingesetzten Ausgangsmaterialien zwischenzeitig freigegeben?
 - Vorliegen aller Bestätigungen anderer Sachkundiger Personen über Teilherstellungsstufen oder Prüfungen, die an anderen Orten ausgeführt wurden?
 - Gekennzeichnete Verwendungsfrist in Übereinstimmung mit vorliegenden Stabilitätsdaten?
 - Korrekte Angabe von Lager- und Transportbedingungen?
 - Sonstige Übereinstimmung mit der Spezifikation?
 - Übereinstimmung mit der Kennzeichnungsvorlage?
 - (Ggf.) Übereinstimmung mit der Randomisierungsliste?
 - (Ggf.) Übereinstimmung mit dem Prüfplan (relevant z. B. bei Dosistitrationstudien)?
 - Sonstige Übereinstimmung mit dem IMPD / PSF und zwischenzeitigen Änderungen dieser Dokumente?
 - Körperliche Überprüfung der Fertigpackung?
- Werden Freigaben in einem fortlaufenden Register oder einem vergleichbaren Dokument bescheinigt [§ 17 Abs. 5 AMW HV]?
- Wird ein von der Sachkundigen Person unterschriebenes alle erforderlichen Angaben enthaltendes Chargenzertifikat ausgestellt [Annex 13 Attachment 3]?
- Wenn die Sachkundige Person auch für die Sponsorenfreigabe verantwortlich ist: Ist aus der Bestätigung die Art der Freigabe (Hersteller- oder Sponsorenfreigabe) erkennbar und ist das zweistufige Verfahren im QS-System in geeigneter Weise abgebildet?

⁵² Ausnahme: Bei Präparaten mit einer europäischen Zulassung, die in der EU von einem autorisierten Großhändler bezogen wurden, kann die Prüfung der GMP-Konformität entfallen [vgl. Annex 13, Nr. 39 a)ii)].

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 39 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Wenn der Versand ohne Freigabe unter Quarantäne erfolgt: Sind geeignete Verfahren etabliert, die gewährleisten, dass es zu keiner Anwendung an Probandinnen und Probanden kommt, bevor die Charge freigegeben wurde?
- Ist sichergestellt, dass nachträgliche Änderungen der Genehmigung der klinischen Prüfung, die dem Hersteller nach der Freigabe mitgeteilt werden, der Sachkundigen Person zur Kenntnis gebracht werden und diese eine Überprüfung ihrer Freigabeentscheidung vornimmt⁵³?

4.6.8 Verlängerungen der Verwendungsfrist

- Werden Verlängerungen der Verwendungsfrist nur in Übereinstimmung mit dem IMPD vorgenommen bzw. ist sichergestellt, dass entsprechende Änderungsanzeigen bei der für die Genehmigung der klinischen Prüfung zuständigen Behörde gestellt werden [EMA Fragen & Antworten zu Annex 13; siehe Abschnitt „Literatur“]?
- Wenn die Umkennzeichnung der Verwendungsfrist betriebsintern durchgeführt wird: Wird das umgekennzeichnete Präparat einem formellen Freigabeverfahren unterzogen, bevor es (wieder) ausgeliefert wird?
- Wenn die Umkennzeichnung der Verwendungsfrist in Übereinstimmung mit § 14 Abs. 4 Nr. 2 AMG in der Prüfstelle durchgeführt wird:

Ist (z. B. per Verantwortungsabgrenzungsvertrag mit der Sponsorin bzw. dem Sponsor) sichergestellt, dass die Tätigkeit angemessen dokumentiert und GMP-konform ausgeführt wird⁵⁴?

4.6.9 Rückstellmuster

- Werden Rückstellmuster jeder Charge eines Prüfpräparates - auch des verblindeten Prüfpräparates - gezogen? [§ 18 Abs. 3 AMW HV]
- Werden Rückstellmuster jedes einzelnen Verpackungsvorganges im Verlauf einer klinischen Prüfung aufbewahrt [Annex 13 Nr. 36]?
- Werden von den verwendeten Kennzeichnungs- und Verpackungsmaterialien jeder Herstellungscharge ausreichend Muster aufbewahrt⁵⁵?
- Soweit Angaben in Begleitdokumenten gemacht werden: Werden auch Muster dieser Begleitdokumente für jede Charge aufbewahrt [§ 18 Abs. 3 AMW HV]?
- Ist die Zusammenstellung und die Menge der insgesamt zu einer Charge aufbewahrten Rückstellmuster von Präparaten, Packmitteln etc. geeignet, den Zweck der Muster (z. B. nachträgliche Überprüfung der Identität, Kennzeichnung oder Qualität der in der klinischen Prüfung verwendeten Medikation) zu erfüllen [Annex 13 Nr. 36]?

⁵³ In der Praxis werden zwecks Zeitersparnis klinische Prüfpräparate häufig im Voraus produziert, so dass es passieren kann, dass die Freigabe durch die SP bereits zu einem Zeitpunkt vorgenommen wird, zu dem der finale Inhalt der Studiengenehmigung einschließlich aller Änderungen noch nicht endgültig feststeht.

⁵⁴ In diesem Fall ist keine Freigabe durch die Sachkundige Person erforderlich; die Sachkundige Person sollte jedoch beratend zur Verfügung stehen [Annex 13 Nr. 42].

⁵⁵ Rückstellmuster, die der nachträglichen Identifizierung dienen, können gemäß Annex 13 auch als schriftliche oder elektronische Aufzeichnung gehalten werden, sofern die Angaben vollständig sind. Bei elektronischer Aufzeichnung sind die Anforderungen des Annex 11 zu beachten.

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 40 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Werden die Rückstellmuster mindestens zwei Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, aufbewahrt [§ 18 Abs. 3 AMW HV]?
- Erfolgt die Aufbewahrung der Rückstellmuster im Geltungsbereich des AMG oder in einem EU / EWR-Mitgliedsstaat [§ 18 Abs. 4 AMW HV]⁵⁶?

4.6.10 Stabilitätsprüfung

- Sind die für die Stabilitätsprüfung und zur Festlegung der Verwendbarkeitsfrist verwendeten Chargen repräsentativ⁵⁷ für die in der klinischen Prüfung eingesetzte Medikation?
- Dto. für Anbruchstabilitäten an Prüfpräparaten, die zur Rekonstitution, Verdünnung, Zumischung oder Mehrfachapplikation vorgesehen sind?
- Wenn die im IMPD angegebene Verwendbarkeitsfrist auf einer Extrapolation beruht: Werden prüfungsbegleitende Stabilitätsstudien über die gesamte Dauer der klinischen Studie durchgeführt [Bekanntmachung BfArM / PEI 2006, Abschnitt 2.1.P.8; siehe Abschnitt „Literatur“]?
- Ist gewährleistet, dass in einer prüfungsbegleitenden Stabilitätsstudie auftretende nicht spezifikationskonforme Ergebnisse oder auffällige Trends zeitnah als solche erkannt und unverzüglich eine Untersuchung / Bewertung sowie ggf. Maßnahmen zur Risikoabwehr eingeleitet werden?

4.7 Herstellung, Import und Prüfung im Lohnauftrag

4.7.1 Als Auftragnehmer/in des Sponsors / der CRO

- Sind in dem Qualitäts- und Verantwortungsabgrenzungsvertrag mit der/dem Auftraggebenden neben den allgemeinen Regelungen⁵⁸ auch folgende prüfpräparatspezifischen Aspekte eindeutig geregelt?
 - Definition, für **welche Prüfpräparate** der Vertrag gilt / anzuwenden ist?
 - Information des Herstellers / Importeurs über die für ihn bzw. seine Sachkundige Person relevanten **Inhalte der Genehmigung der klinischen Prüfung** (Basisdaten wie Titel und EudraCT-Nr. der Studie, Prüfplan, ggf. Plan zur Weiterbehandlung, Namen und Anschriften der Prüfstellen, IMPD, weitere herstellungsrelevante Informationen, die nicht im IMPD enthalten sind)?
 - Rechtzeitige Information der bzw. des Herstellers / Importeurs über nachträgliche für ihn relevante **Änderungen des Inhalts der Genehmigung** der klinischen Prüfung?

⁵⁶ Abweichend von der AMW HV gestattet der Annex 13 ausnahmsweise auch die Lagerung in einem Drittstaat [vgl. Annex 13 Nr. 37]. Diese Vorschrift ist eng auszulegen, um jederzeitigen Zugriff auf das Arzneimittel in der Form, wie es in Deutschland konkret in den Verkehr gebracht wird, zu gewährleisten [vgl. Schr. BMG vom 20.1.2009]

⁵⁷ z. B. Produktspezifikation, Herstellungsverfahren von Wirkstoff und Bulkprodukt, verwendete Behältnisse und Verschlussysteme, Istwerte von stabilitätskritischen Parametern bei Einlagerung (z. B. Wassergehalt bei hydrolyseempfindlichen Wirkstoffen)

⁵⁸ siehe Aide Memoire 071201 „Überwachung von Arzneimittelherstellern“

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 41 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Rechtzeitige Information des Herstellers / Importeurs über für ihn relevante **nicht genehmigungspflichtige⁵⁹ Änderungen?**
- Genehmigungsverfahren für Änderungswünsche des Herstellers / Importeurs?
- Information / Beteiligung des Sponsors / der CRO bei aufgetretenen **ungeplanten Abweichungen / OOS-Ergebnissen / auffälligen Trends** im Rahmen von Herstellung, Import, Qualitätskontrolle und / oder Distribution von Prüfmedikation?
- Erteilung und Mindestinhalt von **Aufträgen zur Herstellung** / Import von Prüfpräparaten?
- Verfahren und Verantwortlichkeitsabgrenzung bezüglich der Beschaffung, Qualitätskontrolle und Freigabe von **Ausgangs- und Zwischenprodukten** sowie der Qualifizierung der Liefernden bzw. Auftragnehmenden (inkl. Druckereien, Herstellung von Packmitteln / Applikationshilfen / Versandmaterialien, Prüflaboren, etc.)?
- Verfahren und Verantwortlichkeitsabgrenzung bezüglich der Beschaffung, Qualitätskontrolle, Stabilitätsprüfung und Freigabe von **Vergleichspräparaten** sowie der Überwachung, ob vom Zulassungsinhaber oder Hersteller der beschafften Komparatorchargen ein Rückruf eingeleitet wurde⁶⁰. Insbesondere für Vergleichspräparate, die aus einem Nicht-EU/EWR-Staat eingeführt werden sollen, ist eine Regelung zu treffen, die sicherstellt, dass jede Herstellungscharge allen erforderlichen Prüfungen unterzogen wird, um die Qualität entsprechend dem → IMPD zu bestätigen. Die Regelung muss dergestalt sein, dass die Sachkundige Person ihrer Verantwortung hierfür nachkommen kann, insbesondere auch dann, wenn keine Unterlagen erhältlich sind, die bestätigen, dass die Herstellung der Charge nach GMP-Standards erfolgte, die denen der EU vergleichbar sind [vgl. § 17 Abs. 4 AMWHV].
- Verantwortlichkeitsabgrenzung bezüglich der **Validierung von Herstell- und Prüfverfahren⁶¹**?
- Verfahren und Verantwortlichkeitsabgrenzung bezüglich der **Randomisierung**?
- Verfahren und Verantwortlichkeitsabgrenzung bezüglich der **Kennzeichnungsvorlagen** (einschließlich Übersetzung in die nationale Sprache)?
- Verfahren und Verantwortlichkeitsabgrenzung bezüglich der Festlegung von **Verwendbarkeitsdaten** und die Durchführung von **Stabilitätsprüfungen**?
- Zweistufiges **Freigabeverfahren**, inkl. Verfahren bei Versendung von Prüfmedikation unter **Quarantäne**?
- Erteilung und Mindestinhalt von **Aufträgen zur Versendung** von Prüfpräparaten; Verfahren und Verantwortlichkeitsabgrenzung bezüglich der **Distribution** von Prüfpräparaten
(inkl. Zusage der bzw. des Auftraggebenden, die ausgelieferte Medikation nur für die klinische Prüfung zu verwenden, für die sie bestimmt ist)?

⁵⁹ eine Übersicht, welche Änderungen genehmigungspflichtig sind und welche nicht, findet sich in Abschnitt VII der Bekanntmachung von BfArM / PEI 2006; siehe Abschnitt „Literatur“

⁶⁰ Wird hierzu keine vertragliche Regelung getroffen, liegt die Verantwortung bei dem Sponsor [vgl. Annex 13 Nr. 50].

⁶¹ Sofern keine vertragliche Regelung getroffen wird, liegt die Verantwortung für die Validierung von Herstell- und Prüfverfahren grundsätzlich beim Hersteller. Stammen die mit dem IMPD zur Genehmigung der klinischen Studie eingereichten Entwicklungs- und Validierungsdaten nicht vom gleichen Hersteller, sollte vertraglich geregelt werden, inwieweit Technologietransfers bzw. Revalidierungen durchzuführen sind.

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 42 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Verantwortlichkeiten für **GMP-relevante Tätigkeiten⁶²** in den Depots / Prüfstellen / Apotheken?
- Verfahren und Verantwortlichkeitsabgrenzung bezüglich des Umgangs mit **Reklamationen** (inkl. Information der/des Auftraggebenden über beim Hersteller eingehende Beanstandungen; inkl. Einbeziehung der Sachkundigen Person der Herstellung bei Beanstandungen, die in der Produktqualität begründet sein könnten)?
- Verfahren und Verantwortlichkeitsabgrenzung bezüglich der unverzüglichen **Entblindung in Notfallsituationen⁶³**?
- Verfahren und Verantwortlichkeitsabgrenzung bezüglich der Organisation und Durchführung von **Rückrufen**?
- Verfahren und Verantwortlichkeitsabgrenzung bezüglich der **Rücknahme** und der **Vernichtung von Prüfmedikation**?
- Definition der **Ansprechpartner/innen** und **Kommunikationswege**; Sicherstellung der jederzeitigen Erreichbarkeit; bei gemeinsamer Nutzung von **Computersystemen** Festlegung der Verantwortlichkeiten für den Betrieb und die Sicherstellung der Funktionalität / Validität der Systeme?

4.7.2 Als Auftraggeber/in

- Liegen für alle Auftragnehmer/innen⁶⁴ aktuelle und geeignete Qualitäts- und Verantwortungsabgrenzungsvereinbarungen vor? Sind - je nach Erfordernis - neben allgemeinen Regelungen⁶⁵ auch prüfpräparatspezifische Aspekte eindeutig geregelt?
 - Definition, für **welche Prüfpräparate** der Vertrag gilt / anzuwenden ist?
 - Information der Auftragnehmerin bzw. des Auftragnehmers über die für sie bzw. ihn relevanten **Inhalte der Genehmigung der klinischen Prüfung** (so dass ggf. der Verpflichtung zur Führung eines Product Specification Files nachgekommen werden kann)?
 - Besonderheiten z. B. bezüglich **Vergleichspräparate, Randomisierung, Verblindung, Kennzeichnung, Verpackung** und / oder **Qualitätskontrolle**?
- Liegen für alle Auftragnehmenden, die einer behördlichen Erlaubnis für ihre Tätigkeit bedürfen, entsprechende Nachweise und aktuelle GMP-Zertifikate vor (werden Prüfpräparate oder Zwischenprodukte von Herstellenden aus Nicht-EU / EWR-Staaten bezogen, sind Bestätigungen der für die Herstellerin bzw. den Hersteller zuständigen Behörde im Drittstaat ausreichend (vgl. § 72a Abs. 1a Nr. 1 AMG)?

⁶² z. B. Umkennzeichnungen und Weiterversendungen

⁶³ Die finale Verantwortlichkeit für Entblindungen in Notfallsituationen liegt bei der Sponsorin bzw. beim Sponsor [vgl. § 6 GCP-V]. Diese/r ist dabei jedoch in der Regel auf die Unterstützung der Herstellerin bzw. des Herstellers angewiesen; die bzw. der seinerseits verpflichtet ist, Maßnahmen zu treffen, die im Notfall eine schnelle Präparatidentifizierung erlauben [vgl. Annex 13 Nr. 21].

⁶⁴ z. B. Druckereien, Lohnherstellung (inkl. mit Abpackungen oder Umkennzeichnungen beauftragte Apotheken / Krankenhausapotheke), Prüflabore, Speditionen, Depots, Umkennzeichnungen und Weiterversendungen vornehmende Prüfstellen

⁶⁵ siehe Aide mémoire 071201 „Überwachung von Arzneimittelherstellern“

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 43 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Liegen für alle Auftragnehmenden aktuelle und geeignete Nachweise vor, dass sie für die beauftragte Tätigkeit qualifiziert sind?
 - Wird der Nachweis insbesondere bei in Nicht-EU / EWR-Staaten ansässigen Herstellern und Prüflaboratorien durch Überprüfungen vor Ort (Audits) erbracht?

4.8 Beanstandungen und Produktrückruf

- Ist gewährleistet, dass beim Hersteller eingehende Beanstandungen unverzüglich an den Sponsor bzw. dessen Vertretung weitergeleitet werden?
- Ist gewährleistet, dass die Sachkundige Person unverzüglich Kenntnis von Beanstandungen erhält, die in der Qualität der Prüfpräparate begründet sein könnten?
- Ist gewährleistet, dass Qualitätsmängel, die zu einem Rückruf führen könnten, dokumentiert und unverzüglich untersucht werden?
- Ist gewährleistet, dass die Sachkundige Person mit dem Sponsor bzw. dessen Vertretung unverzüglich klärt, ob ein Rückruf aufgrund eines Qualitätsmangels erforderlich ist?
- Ist gewährleistet, dass der Hersteller die für ihn zuständige Überwachungsbehörde informiert, wenn aufgrund eines Qualitätsmangels⁶⁶ein Rückruf oder eine ungewöhnliche Einschränkung des Vertriebs in Betracht gezogen wird [EU GMP-Leitfaden Teil I Kap. 8.7, § 19 Abs. 4 AMW HV]?
- Ist ein mit der/dem Auftraggebenden abgestimmtes Rückrufverfahren etabliert, in dem auch die Pflichten der Prüfer und Monitore der klinischen Prüfung definiert und bekannt sind [Annex 13 Nr. 49]?
- Wird die Wirksamkeit des Verfahrens regelmäßig geprüft [§ 19 Abs. 1 AMW HV]?
- Wurden Rückrufe bereits durchgeführt? Wenn ja, waren Abwicklung und Dokumentation einwandfrei?

4.9 Selbstinspektion

- Werden (auch) klinische Prüfpräparate und die damit im Zusammenhang stehenden spezifischen Verfahren, Systeme und Personen vom Selbstinspektionswesen erfasst und regelmäßig überprüft? [§ 11 Abs. 1 AMW HV]

4.10 Vertrieb und Versand

4.10.1 Versand

- Wird der Versand von Studienmedikation durch einen Versandauftrag ausgelöst, in dem alle notwendigen Details - ggf. unter Bezugnahme auf die Versandspezifikation, vgl. Abschnitt 4.4.8 - eindeutig festgelegt ist [Annex 13 Nr. 43]?
- Ist sichergestellt, dass Studienmedikation erst dann zum Versand vorgesehen wird, wenn das zweistufige Freigabeverfahren (vgl. Abschnitt 4.6.7) abgeschlossen ist [Annex 13 Nr. 44]?

⁶⁶ Hinweis: Es besteht derzeit keine rechtliche Verpflichtung des Herstellers, seine zuständige Überwachungsbehörde über Rückrufe zu informieren, die aus anderen als Qualitätsgründen in Betracht gezogen werden [vgl. § 63b Abs. 9 AMG, § 18 Abs. 2 und 3 AMW HV, EU GMP-Leitfaden Teil I Kap. 8.7].

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 44 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Sofern auch Versendungen unter Quarantäne erfolgen: Ist das Verfahren definiert und geeignet zu verhindern, dass die betreffende Medikation zur Anwendung an Probandinnen und Probanden kommt, bevor sowohl die Hersteller- als auch die Sponsorenfreigabe vorliegen⁶⁷?
- Wenn alternativ zu einem schriftlichen Versandauftrag die Anforderung von Studienmedikation durch ein → IVRS oder → IWRS ausgelöst wird:
 - Ist die individuelle Programmierung für die zu beliefernde klinische Prüfung validiert?
 - Ist sichergestellt, dass nur freigegebene Patientenpackungen dem System zur Verfügung stehen?
- Wird die Studienmedikation erst an Prüfstellen versendet, wenn sichergestellt ist, dass die Information, die im Notfall eine Entblindung erlaubt, dem verantwortlichen Personal zur Verfügung steht [Annex 13 Nr. 45]?
- Ist die Eignung der Versandkonfiguration für den Transport und ggf. die Zwischenlagerung nachgewiesen [§ 7 Abs. 5 AMW HV]?
- Werden kritische Transportparameter (z. B. Temperatur, Dauer des Transportes) aufgezeichnet und die Einhaltung der vorgegebenen Transportbedingungen kontrolliert [§ 7 Abs. 1 AMW HV]?
 - Werden für das Monitoring geeignete (kalibrierte, mechanisch ausreichend beständige etc.) Messinstrumente verwendet?
 - Ist sichergestellt, dass bei Abweichungen von den Sollbedingungen unverzüglich ein formelles Verfahren zum Umgang mit der Abweichung eingeleitet und Maßnahmen zur Risikoabwehr getroffen werden?
- Werden bei randomisierter Studienmedikation die Patientenpackungen in numerischer Reihenfolge geordnet in den Versandkartons zusammengestellt (damit aus der Anordnung keine Rückschlüsse auf die Verblindung möglich sind)?
- Werden sämtliche im Zusammenhang mit dem Versand stehenden Tätigkeiten in einem Versandprotokoll dokumentiert?
- Werden während der Kommissionierung für kritische Tätigkeiten⁶⁸ in geeigneter Weise Kontrollen durchgeführt?
- Werden die Versandboxen so verschlossen, dass ein zwischenzeitiges Öffnen festgestellt werden kann [§ 7 Abs. 3 AMW HV]?
- Erfolgt vor dem Versand eine Prüfung der Versanddokumentation und eine Freigabe?
- Erfolgt über den Versand von Studienmedikation eine detaillierte Bestandsführung mit Dokumentation der Empfänger, so dass im Bedarfsfall ein kurzfristiger und vollständiger Rückruf einer bestimmten Medikation durchgeführt werden kann [Annex 13 Nr. 46]?
- Erfolgt die Auslieferung durch ein qualifiziertes Transportunternehmen?

⁶⁷ Unter Quarantäne stehende Medikation sollte normalerweise nur an zur Zwischenlagerung vorgesehene Depots gesandt werden und nur dann, wenn dort Kontrollmechanismen etabliert sind, die die Weitergabe an die Prüfstelle ohne Freigabe wirksam verhindern.

⁶⁸ z. B. Prüfung der Identität und der Verwendungsfrist der Medikation, Kennzeichnung der Packungen mit den Prüferdetails, Vorbereitung von Temperaturloggern usw.

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 45 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Ist bei Medikation, die nicht einfrieren darf, gesichert, dass sie während des Transports nicht zu *niedrigen* Temperaturen ausgesetzt wird?
- Bei Medikation, die in Drittländer versandt wird: Sind in geeigneter Weise die Dauer und die Umgebungsbedingungen der Lagerung der Medikation bei der Zollabfertigung berücksichtigt? Werden Erkenntnisse über die Dauer der Zollabfertigung soweit möglich gesammelt und für zukünftige Versendungen verwertet?
- Wird verfolgt / sich vergewissert⁶⁹, dass die Medikation die Empfängerin bzw. den Empfänger innerhalb der erwarteten Zeit erreicht?
- Sofern der Hersteller gemäß Vertrag mit dem Sponsor die Organisation der Weitergabe von Studienmedikation von Depots an Prüfstellen übertragen bekommen hat [Annex 13 Nr. 47]:
 - Sind die Weitergaben in Standardarbeitsanweisungen der Depots bzw. Prüfstellen geregelt?
 - Wird die Historie der Lagerung und der Transporte in der Zeit außerhalb der Kontrolle der Herstellerin bzw. des Herstellers aufgezeichnet und bei der Entscheidung über die Eignung des Präparates für die Weitergabe berücksichtigt?
 - Finden Weitergaben zwischen Prüfstellen nur ausnahmsweise statt⁷⁰?

4.10.2 Rücknahmen und Vernichtung

- Erfolgt die Rückgabe von nicht verwendeter Studienmedikation nach den vom Sponsor bzw. von der/dem Auftraggebenden festgelegten schriftlichen Verfahren [Annex 13 Nr. 51]?
- Wird zurückgegebene Medikation unmittelbar nach Eingang als solche gekennzeichnet und separat gelagert?
- Wird über zurückgegebene Prüfpräparate detailliert Bestand geführt [Annex 13 Nr. 52]?
- Wird nicht verwendete und zurückgegebene Medikation nur nach schriftlicher Genehmigung des Sponsors vernichtet [Annex 13 Nr. 53]?
- Erfolgt⁷¹ eine Bilanzierung der ausgelieferten, verwendeten und zurückgegebenen Prüfmedikation, getrennt für jede Prüfstelle und für jeden Prüfungszeitraum?
- Erfolgt die Vernichtung nicht verwendeter Prüfpräparate je Prüfstelle oder Prüfungszeitraum erst dann, wenn die Bilanzierung keine Unstimmigkeiten ergeben hat oder eine zufriedenstellende Erklärung für aufgetretene Unstimmigkeiten gefunden wurde und der Abgleich genehmigt worden ist [Annex 13 Nr. 54]?
- Wird über jede Vernichtung dem Sponsor ein Nachweis⁷² zur Verfügung gestellt, der eine entsprechende Rückverfolgbarkeit des Verbleibs erlaubt [Annex 13 Nr. 55]?

⁶⁹ z. B. per RFID-Tags, Empfangsbestätigung per Fax oder IVRS / IWRS

⁷⁰ vgl. Protokoll der 25. Sitzung der EFG 05 vom 29.-30.6.2009, TOP B 13

⁷¹ Sofern der Hersteller gemäß Vertrag mit dem Sponsor / dem/der Auftraggebenden hierfür verantwortlich ist.

⁷² inkl. Angabe von Ch.-Bez. und / oder betroffene Probanden-Nr., tatsächlich vernichtete Mengen, Datum der Vernichtung

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 46 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

5 Literaturverzeichnis

- **Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln**
(Arzneimittelgesetz - AMG)
In der geltenden Fassung
- **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 (BGBI. I S. 2523), zuletzt geändert 26. März 2008 (BGBI. I S. 521)
- **Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen**
(GCP-Verordnung - GCP-V)
vom 9. August 2004 (BGBI. I S. 2081), zuletzt geändert 3. November 2006
- **ICH "Guideline for Good Clinical Practice / E6(R1)",**
10 June 1996
[in diesem Aide mémoire abgekürzt mit "ICH-GCP-Guideline"]
- **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", L 262/22
- **European Commission / Pharmaceuticals Eudralex 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"**, doc. ENTR/F/2/AM/an D(2010) 3374, 03 Febr 2010
['Annex 13']
- **European Commission / Pharmaceuticals / Eudralex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union / Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use / Part II "Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials"**
["EU GMP-Leitfaden Teil II"]
- **WHO Technical Report Series**, No. 863, 1996'Annex 7 - Good Manufacturing Practices: supplementary guidelines for the manufacture of investigational pharmaceutical products for clinical trials in humans'
- **PIC/S Aide-mémoire "GMP particularities in the manufacture of medicinal products to be used in clinical trials on human subjects"**, doc. PI 021-2, 25 September 2007⁷³
- **3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen.** Gemeinsame Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zum Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung [...], zur Anzeige nachträglicher Änderungen [...] sowie zur Anzeige der Beendigung einer klinischen Prüfung [...] [„Bekanntmachung BfArM/PEI 2006“]
- Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, des Paul-Ehrlich-Instituts und des Bundesministeriums für Gesundheit vom 16.10.2009 „Nicht-

⁷³ Basiert auf PIC/S Annex 13 / PE-009-9, der praktisch identisch ist mit EU Annex 13

| | | |
|---|--|---|
| Aide mémoire 07120901 | Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten | Seite 47 von 47 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

kommerzielle klinische Prüfungen / Zusammenfassung der regulatorischen Voraussetzungen“

[„Bekanntmachung BfArM/PEI 2009“]

- **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 [“*Clinical Trials Directive*”]
- **Commission Directive 2005/28/EC** of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products
- **Mitteilung der Kommission „Ausführliche Anleitung zum Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung eines Humanarzneimittels bei den zuständigen Behörden, zur Unterrichtung über signifikante Änderungen und zur Mitteilung über den Abschluss der klinischen Prüfung“, doc. 2010/ C82/01[„CT1 Guideline“]**
- **EMA “Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials”,** doc. CHMP/QWP/158401/2004.final, 31 March 2006
- **EMA “Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials”** draft doc. EMA/CHMP/BWP/534898/2008, 18 Feb. 2010
- **EMA “Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products”** doc. EMEA/CHPM/BWP/398498/2005, 24 July 2008
- **EMA “Inspections - Good Manufacturing Practice - Questions & Answers - EU GMP Guide Annexes - Supplementary Requirements - Annex 13”**
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.jsp&mid=WC0b01ac05800296ca&murl=menus/regulations/regulations.jsp&jseenabled=true#section9) [“EMA Fragen und Antworten zu Annex 13”]
- J. Schriever et al., „**Das Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen von Arzneimitteln bei den Bundesoberbehörden**“, Bundesgesundheitsblatt 2009 -52:377-386
- „**Vergleich der Anforderungen zur Kennzeichnung von Prüfpräparaten aus Annex 13 und GCP Verordnung v. 9.8.2004**“
(http://www.pharmdev.info/fileadmin/user_upload/Download_Bereich/Regelwerke)
[„Pharmlink-Vergleich Kennzeichnung Annex 13 vs. GCP-V“]

6 Anlagen und Formulare

Keine

7 Änderungsgrund

Entfällt - Ersterstellung