

# Klinische Prüfpräparate: Neue Regelungen in Europa und in Deutschland

Übersicht und kritische Anmerkungen zur Umsetzung der EU-Regelwerke  
in deutsches Recht

**Dr. Rango Dietrich<sup>a</sup> und Dr. Klaus Kehne<sup>b</sup>**

Altana Pharma AG, Pharmaceutical Sciences RCD/PS, Konstanz<sup>a</sup>,  
und PharmLink Consultants, Mannheim<sup>b</sup>

Die Umsetzung der Vorgaben aus der EU-GCP-Richtlinie 2001/20 in nationales Recht hätte per Mai 2004 erfolgen sollen, wurde aber in den meisten Mitgliedstaaten tatsächlich später vollzogen, so auch in Deutschland über die 12. AMG-Novelle per August 2004.

Die bisherige (noch kurze) Erfahrung hat gezeigt, daß zahlreiche Details der EU-Regelwerke sich in den nationalen Regelwerken der Mitgliedstaaten in der Praxis anders darstellen, als es im Sinne der Autoren und der Industrie gewesen sein mag.

Am Beispiel der Bereitstellung klinischer Prüfpräparate auf der Grundlage aktueller deutscher Regelwerke werden in dem folgenden Beitrag einige Auswirkungen diskutiert.

## Inhaltsübersicht

### 1. Einleitung

### 2. Regulatorische Rahmenbedingungen

- 2.1. EU-Regularien
- 2.2. Harmonisierungshemmnisse durch nationale Besonderheiten in einigen Mitgliedstaaten
- 2.3. Deutsche Regularien
- 2.4. Wechselwirkungen zwischen EU-Regelwerken und deutschen Regularien

### 3. Beispiele für Auswirkungen

- 3.1. Sachkundige Person
  - 3.1.1. Qualifikation der „Sachkundigen Person“

- 3.1.2. Grundlagen für die Freigabeentscheidung der „Sachkundigen Person“
- 3.1.3. Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)
- 3.2. Kennzeichnung
  - 3.2.1. Verfalldatum und Verwendbarkeitsfristen
  - 3.2.2. Kennzeichnung von Handelsware in klinischen Prüfungen
  - 3.2.3. Deutsche Besonderheiten bei der Kennzeichnung
- 3.3. Behandlung von Komparatoren
- 3.4. Import
- 3.5. Arzneimittelsicherheit und Beanstandungen
4. Fazit
5. Literatur

## 1. Einleitung

Die europäischen Pharmaverbände waren in 2002 aufgerufen, den Entwurf der zweiten Fassung des An-

nex 13 [1] zum EU-GMP-Guide **Manufacture of Investigational Medicinal Products** zu kommentieren. Es hatten sich zahlreiche Änderungen zu den Inhalten des Annex 13

als notwendig erwiesen. Außerdem war die neue Fassung in Einklang mit der GCP-Richtlinie 2001/20 [2] und der Revision der GMP-Richtlinie 91/356 zu bringen, die schließlich als „Richtlinie 2003/94/EG [3] vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate“ vollständig neu gefaßt wurde.

Sowohl nationale Verbände und Organisationen als auch die EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) erarbeiteten zahlreiche Stellungnahmen und konstruktive Verbesserungsvorschläge, um die Inhalte des Annex 13 so praxisnah wie möglich zu gestalten. Die Autoren dieses Beitrages waren Mitglieder in der zu diesem Zweck von der EFPIA gegründeten Task Force zur Revision des Annex 13 und haben an allen jeweils ganztägigen Sitzungen mit den insgesamt 16 Mitgliedern der Task Force aus fast allen damaligen Mitgliedstaaten der EU in London teilgenommen.

Da die EFPIA grundsätzlich nur einstimmig verabschiedete Kommentare abgibt, waren entsprechend tiefgehende Diskussionen nötig. Um so größer war die Enttäu-

schung, als man nach Verabschiedung der finalen Fassung des Annex 13 feststellen mußte, daß zahlreiche konstruktive Vorschläge der Industrieverbände nicht berücksichtigt wurden.

An dieser Stelle soll an einigen Beispielen dargestellt werden, wo sich die im Zusammenhang mit der 12. AMG-Novelle im August 2004 verabschiedeten deutschen Rechtsvorschriften nach Umsetzung der EU-Regelwerke von diesen unterscheiden und mit welchen Konsequenzen im Bereich der klinischen Prüfpräparate demzufolge zu rechnen ist.

Dabei besteht die Herausforderung in der fallweisen Zusammenführung aller Anforderungen der EU-Regelwerke, der Ergebnisse der nationalen Umsetzung in den einzelnen EU Mitgliedstaaten und der sich aus den Notwendigkeiten bei der Durchführung klinischer Prüfungen ergebenden praktischen Anforderungen an klinische Prüfpräparate. Leider sind alle diese Regelwerke im Zusammenhang gesehen nicht ganz widerspruchsfrei, weil sie weitgehend unabhängig von unterschiedlichen Interessengruppen und Fachdisziplinen verfaßt wurden.

## 2. Regulatorische Rahmenbedingungen

Der Bereich der Bereitstellung klinischer Prüfpräparate (Investigational Medicinal Products) stellt die Schnittstelle zwischen Anforderungen aus dem GMP- und dem GCP-Bereich dar. Aufgrund dieser Besonderheiten ergibt sich ein besonderer Regelungsbedarf, der in Annex 13 berücksichtigt wurde.

Der Annex 13 ist somit eingebettet in die Regelwerke zu GMP und diejenigen zu GCP.

### 2.1. EU-Regularien

Mit der GCP-Richtlinie 2001/20 sollten die ICH-Anforderungen an die Durchführung klinischer Prüfungen EU-weit verbindlich gemacht werden. Zeitlich fiel dieser Vorgang etwa mit der Ablösung der früheren GMP-relevanten Richtlinien 65/65 und 75/319 durch die Richtlinie 2001/83 [4] vom 6. November 2001 „zur Schaffung eines Gemein-

schaftskodexes für Humanarzneimittel“ und später dem Ersatz der Richtlinie 91/356 durch die Richtlinie 2003/94 zusammen.

Eine erstmalige Besonderheit besteht darin, daß der Annex 13 als Anhang zu einer Ausführungsempfehlung (nämlich der GMP-Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis) integraler referenzierter Bestandteil der GCP-Richtlinie wurde und damit ebenfalls in nationales Recht umzusetzen war.

Alle diese Richtlinien mußten also auch in Deutschland in die entsprechenden Regelwerke rechtsverbindlich eingepaßt werden.

### 2.2. Harmonisierungshemmnisse durch nationale Besonderheiten in einigen Mitgliedstaaten

Leider ist es nicht gelungen, die europäische visionäre Idee der Harmonisierung der Vorschriften im Bereich von GCP und GMP bei der Bereitstellung klinischer Prüfpräparate durchzusetzen. Da die oben zitierten Regelwerke von den meisten EU-Mitgliedstaaten nicht als Maximal- sondern als Minimalstandard aufgefaßt wurden, gehen viele nationale Regelungen über die Anforderungen der EU-Regelwerke hinaus. Da zudem für einige der neuen EU-Mitgliedstaaten im Osten Europas noch teilweise Übergangsfristen (Transition Periods) für die Umsetzung der EU-Regelwerke gelten, ist es derzeit schwer zu durchschauen, wie die zahlreichen verschiedenen nationalen Anforderungen mit den praktischen Aspekten der Bereitstellung klinischer Prüfpräparate in Einklang zu bringen sind.

Die Freizügigkeit des Warenverkehrs wird in in diesem Bereich beispielsweise in Frankreich durch die Erfordernis einer Importgenehmigung (soll angeblich in 2005 aufgehoben werden) erschwert. Die regulatorischen Verantwortlichkeiten des dortigen „Pharmacies responsable“ sind anders organisiert als in Deutschland, wo es die geteilten Verantwortlichkeiten nach Herstellungs- und Kontroll-Leiter gem. AMG gibt. Dennoch sind diese nationalen verschiedenen Rechtsfiguren den Rechten, Pflichten und der Verantwortung einer europäischen „Qualified Person“ unterworfen.

Holland erwartet angeblich ebenfalls eine Importgenehmigung, die allerdings zügig zu erhalten sein soll. Spanien hat die Angabe des „Technical Directors“ auf der Kennzeichnung. Deutschland geht über die im Annex 13 gemachten Anforderungen zur Kennzeichnung hinaus (z. B. Forderung nach EudraCT Nr = auf Begleitdokument möglich – und jeweils Telefonnummern und Adressen des Sponsors und seines Auftragnehmers (CRO)).

### 2.3. Deutsche Regularien

Die 12. AMG-Novelle [5] war wesentlich geprägt von der Umsetzung der europäischen GCP-Vorschriften aus der Richtlinie 2001/20 in deutsches Recht. In bezug auf die Prüfpräparate hatte dies Auswirkungen an mehreren Stellen. Zunächst wurde der bisher schwer verständliche (wegen zahlreicher Vorwärts- und Rückwärtsreferenzierungen) §10 zur Kennzeichnung für klinischer Prüfpräparate ungültig. Die Angaben zur Kennzeichnung klinischer Prüfpräparate fanden sich zunächst in der im Rahmen der 12. AMG-Novelle ebenfalls vorgenommenen Revision der Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) im dortigen § 11 wieder. Zehn Tage nach Erscheinen wurde jedoch die PharmBetrV auf der Grundlage der 3. Änderungsverordnung zur PharmBetrV [6] nochmals geändert und der Kennzeichnungsparagraph verschwand wieder, um nunmehr als § 5 in der komplett neu verfaßten GCP-Verordnung [7] zu erscheinen.

Während früher die Überwachung der Einhaltung der PharmBetrV Ländersache war, ist nun die Überwachung der Kennzeichnung der Prüfpräparate in die Zuständigkeit der Bundesoberbehörde (BOB) – nämlich des BfArM – übergegangen, während die Überwachung der Einhaltung von GMP bei der Herstellung klinischer Prüfpräparate nach wie vor Ländersache ist.

Aus dieser Perspektive hat die neue GCP-Verordnung einen „Zwitzer“- Charakter durch gleichzeitige Abdeckung früherer GMP-Anforderungen und jetziger GCP-Anforderungen erhalten.

Die neu gefaßte GCP-Verordnung befaßt sich in §§ 4 und 5 mit den Prüfpräparaten. Dabei sind im § 5 teilweise die Forderungen des Annex 13 zur Kennzeichnung umgesetzt, teilweise wird darüber hinausgegangen. Zahlreiche regulierungsbedürftige Aspekte, die im Annex 13 berücksichtigt sind, wurden weder in der PharmBetrV noch in der GCP-V übernommen, so daß dem rechtsunterworfenen Anwender in diesem Bereich nunmehr die Entscheidung über die regulatorische Hierarchie und Priorität der sich gegenseitig widersprechenden Regelwerke abverlangt wird.

Dies stellt sowohl die Anwender in der Industrie als auch diejenigen der Bundesoberbehörde vor besondere Herausforderungen. Da das BfArM nicht wie häufig irrtümlich vermutet wird, für die Inhalte der Gesetze und Verordnungen verantwortlich ist, sondern als Exekutive deren Einhaltung sicherzustellen hat, steht man dort vor ähnlichen Herausforderungen in der Überwachung der neuen Gesetze und Verordnungen wie der Anwender in der Industrie.

## 2.4. Wechselwirkungen zwischen EU-Regelwerken und deutschen Regularien

§ 1a (Qualitätssicherungssystem) der neu gefaßten PharmBetrV verlangt u. a.:

*„Betriebe und Einrichtungen müssen die EU-Leitlinien guter Herstellungspraxis für Arzneimittel einhalten ...“*

Es ist also in jedem Einzelfall zu entscheiden, ob eine Fragestellung in den deutschen Verordnungen oder im AMG abgebildet ist, in welchem der EU-Regelwerke sich entsprechende Vorschriften finden und welche jeweils anzuwenden sind.

Somit sind innerhalb der EU (wenn außereuropäische Länder hinzukommen, wird es noch komplexer) mindestens folgende deutsche und EU-Regelwerke bei der Bereitstellung klinischer Prüfpräparate zu beachten:

1. GCP-Richtlinie 2001/20 [2]
2. GMP-Richtlinie 2003/94 [3]

3. EU-GMP-Leitfaden [8] mit
  - a) Annex 13 [1]
  - b) Annex 16 [9]
  - c) Annex 18 [10]
  - d) Annex 19 [11]
4. Draft EMEA/CHMP-Richtlinie zu IMPD vom 16. 12. 2004 [12]
5. 12. AMG-Novelle (Deutschland) [5]
6. GCP-Verordnung (Deutschland) [7]
7. PharmBetrV (Deutschland) [6]

Die nationalen Besonderheiten (s. o.) bei internationalen multizentrischen klinischen Prüfungen sind zusätzlich zu berücksichtigen. Außerdem muß der jeweils nächstliegende „Stand von Wissenschaft und Technik“ herangezogen werden.

Dabei erschließt sich dem Anwender nicht, warum bestimmte Inhalte des Annex 13 in deutsches Recht übernommen wurden, andere hingegen nicht.

## 3. Beispiele für Auswirkungen

### 3.1. Sachkundige Person

In Umsetzung der EU-Regelwerke wurde die „Qualified Person“ (QP) als die dortige einzige „Rechtsfigur“ in das deutsche Gesetzeswerk übernommen. Allerdings wird die „sachkundige Person“ nur beiläufig im § 7 (1) der PharmBetrV erwähnt: „Arzneimittel dürfen nur freigegeben werden, wenn das Herstellungs- und das Prüfprotokoll ordnungsgemäß unterzeichnet sind und der **Kontroll-Leiter oder eine gleichqualifizierte Person (sachkundige Person)** schriftlich bestätigt ...“.

Die Verantwortlichkeit und Kompetenz zur Freigabe zum Inverkehrbringen wird damit zwar auch der „Sachkundigen Person“ zugestanden. Es wäre aber zu erwarten gewesen, daß diese wie die anderen „Rechtsfiguren“ im § 14 oder 15 des AMG definiert worden wäre. Dies ist offensichtlich erst in Umsetzung der Richtlinie 2001/83 im Rahmen der 14. AMG-Novelle geplant, für die der Referentenentwurf seit 8. Februar 2005 vorliegt. In diesem Zusammenhang wird es auch den Herstellungsleiter und den Kontroll-Leiter nach deutschem Recht als bisherige persönlich verantwortliche Garantenträger nicht mehr

geben. Sie heißen dann „Leiter der Herstellung“ und „Leiter der Qualitätskontrolle“ und es sind für sie keine besonderen Sachkenntnisnachweise mehr vorgeschrieben. Diese gelten dann nur noch für die „Sachkundige Person“. Infolge dieser Änderungen ist auch eine neuerliche Änderung der PharmBetrV zu erwarten.

Die Herstellungserlaubnis ist derzeit nicht an die Existenz einer „Sachkundigen Person“ gebunden (die im gesamten AMG nicht erwähnt wird), und diese muß im Gegensatz zu den anderen „Rechtsfiguren“ auch nicht der Aufsichtsbehörde gemeldet werden. Dies ändert sich erst nach Inkrafttreten der 14. AMG-Novelle (s. o.).

### 3.1.1. Qualifikation der „Sachkundigen Person“

Die Anforderungen an die Sachkenntnis der „Sachkundige Person“ ergeben sich aus der Richtlinie 2001/83 und nach Umsetzung in nationales Recht aus der 14. AMG-Novelle. Die Anforderungen sind identisch mit denjenigen des bisherigen Kontroll-Leiters.

In Annex 13 sind darüber hinausgehende Präzisierungen zu den Grundlagen der Freigabeentscheidungen der Sachkundigen Person ebenso enthalten wie zu deren Qualifikation:

*„4. The Qualified Person should ... have a broad knowledge of pharmaceutical development and clinical trial processes“.*

Sachkundige Personen mit diesem Erfahrungs- und Kenntnisspektrum dürften bis auf weiteres nicht nur in Deutschland eher die Ausnahme darstellen.

In anderen Ländern (z. B. England) existieren detaillierte Curricula für die Ausbildung zur QP, während in Deutschland die Qualifikation derzeit über den Besitzstand erfolgt. Daraus wird die Diskussion zur Einhaltung einheitlicher Qualitätsstandards innerhalb der EU bei Anwendung des Annex 16 [9] verständlich, der die Anerkennung von Freigaben unterschiedlicher QPs in der Prozedur regelt und der explizit auch die Prüfpräparate einschließt.

### 3.1.2. Grundlagen für die Freigabeentscheidung der „Sachkundigen Person“

Ein Beispiel für die oben erwähnte inhaltliche Diskrepanz bei der Übernahme europäischer Regelungen in die deutschen Regelwerke ist § 40<sup>1)</sup> des Annex 13, in dem sehr ausführlich und dennoch nur beispielhaft die Grundlagen für die Freigabeentscheidungen durch die Sachkundige Person dargestellt werden. Dennoch ist dieser Passus in keines der relevanten deutschen Regelwerke (AMG, GCP-V, Pharm-BetrV) übernommen worden.

Die Grundlagen unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht von denjenigen, die für die Freigabe von Handelsware in Betracht zu ziehen sind. Die Sachkundige Person wird also auch hier auf die eigene Interpretation der Relevanz deutscher Regelwerke in der Wechselwirkung mit Angaben der EU-Regelwerke angewiesen sein.

### 3.1.3. Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)

Die Durchführung einer klinischen Prüfung bedarf in Umsetzung der Regelungen aus der EU-GCP-Richtlinie auf der Grundlage des § 9 der GCP-Verordnung einer Genehmigung (CTA = Clinical Trial Authorisation) durch die Bundesoberbehörde, die somit zu beantragen ist. In diesem Antrag sind in Form des IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) auch detaillierte Angaben zu den verwendeten Prüfpräparaten zu machen.

Die Struktur des IMPD ist derjenigen des CTD (Common Technical Document) sehr ähnlich, was die weitere Verwendung der im IMPD zu den CMC (Chemistry, Manufacturing, Control) Inhalten gemachten Angaben zum späteren Zeitpunkt der Einreichung der Zulassungsunterlagen erleichtert.

Detailangaben zu den erwarteten Inhalten des IMPD finden sich in einer kürzlich als Entwurf veröffentlichten CHMP-Richtlinie [12], die noch bis Juni 2005 kommentiert werden kann.

Auch diese Richtlinie ist inhaltlich in die übrigen Regelwerke eingebettet und mit diesen im Zusammenhang zu sehen. So haben bei-

spielsweise die Ausführungen zu den geforderten Daten zur Stabilität und die daraus abgeleiteten Aussagen zur Verwendbarkeitsfrist der Prüfpräparate unmittelbare Auswirkung auf die weiter unten dargestellte komplexe Thematik der Kennzeichnung (in diesem Falle mit dem Verfalldatum).

Hier wird nochmals deutlich, welche Anforderungen an die Kompetenz der Sachkundigen Person gestellt werden, da Annex 13 in § 40 im Einklang mit der GCP-Richtlinie verlangt:

*„The sponsor should ensure that the elements taken into account by the qualified person when certifying the batch are consistent with the information notified pursuant to Article 9(2) of Directive 2001/20/EC“.*

Die Sachkundige Person hat also auch die Inhalte des (von der Behörde genehmigten) IMPD zur Grundlage der Freigabeentscheidung zu machen. Dies setzt voraus, daß die Sachkundige Person nicht nur den Zugriff auf die eingereichten Antragsunterlagen hat, sondern insbesondere auf die Fassung, die von der Behörde genehmigt wurde.

Sollten sich Unterschiede ergeben (z. B. in der Kennzeichnung), kann dies dazu führen, daß ein Teil der Vorbereitungsarbeiten zur klinischen Prüfung (z. B. Konfektionierung und Kennzeichnung der Prüfpräparate) wiederholt oder nachgearbeitet werden muß, was auf den Beginn der klinischen Prüfung in

terminlicher Hinsicht nicht ohne Auswirkung bleiben kann.

Zudem sind möglicherweise einige Angaben, die zur Kennzeichnung im IMPD (in Deutschland einzureichen auf der Grundlage des § 5 der GCP-V) verlangt werden, zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht bekannt (z. B. valide Telefonnummer zur Kontaktaufnahme mit Sponsor oder CRO).

### 3.2. Kennzeichnung

Die Kennzeichnung klinischer Prüfpräparate stellt heute eine der größten regulatorischen und logistischen Herausforderungen bei internationalen klinischen Prüfungen dar. Da die meisten der EU-Mitgliedstaaten (ebenso wie Deutschland) in ihren Detailanforderungen zu den Kennzeichnungsinhalten über die Forderungen der EU-Regelwerke hinausgegangen sind, ist es mittlerweile ein Balanceakt besonderer Art geworden, einheitliche Kennzeichnungstexte für Prüfpräparate in internationalen klinischen Prüfungen zu fixieren. Das hat dazu geführt, daß der Prozeß des „international label approval“ einer der zeitaufwendigsten Schritte in der Logistik geworden ist, weil sich die nationalen Anforderungen fast aller EU Mitgliedstaaten in dem einen oder anderen Detail unterscheiden. Wenn dann in internationalen multizentrischen Studien noch Länder außerhalb der EU hinzukommen, wird es extrem komplex, dabei sauber auseinanderzuhalten, welche „Anfor-

<sup>1)</sup> **40. Assessment of each batch for certification prior to release may include as appropriate:**

Batch records, including control reports, in-process test reports and release reports demonstrating compliance with the product specification file, the order, protocol and randomisation code. These records should include all deviations or planned changes, and any consequent additional checks or tests, and should be completed and endorsed by the staff authorised to do so according to the quality system; production conditions; the validation status of facilities, processes and methods; examination of finished packs; where relevant, the results of any analyses or tests performed after importation; stability reports; the source and verification of conditions of storage and shipment; audit reports concerning the quality system of the manufacturer; Documents certifying that the manufacturer is authorised to manufacture investigational medicinal products or comparators for export by the appropriate authorities in the country of export; where relevant, regulatory requirements for marketing authorisation, GMP standards applicable and any official verification of GMP compliance; all other factors of which the QP is aware that are relevant to the quality of the batch.

The relevance of the above elements is affected by the country of origin of the product, the manufacturer, and the marketed status of the product (with or without a marketing authorisation, in the EU or in a third country) and its phase of development.

derungen“ auf subjektiven Interpretationen von mehr oder weniger erfahren Einzelpersonen beruhen und welche auf tatsächlich verbindliche nationale Regelwerke zurückzuführen sind, zumal diese sich in Umsetzung der EU-Regelwerke derzeit noch ständig ändern.

Während im Annex 13 zwischen der Kennzeichnung des „immediate package“ (also dem Primärpackmittel) und dem „outer package“ unterschieden wird, ist in der GCP-Verordnung im § 5 die Rede von „äußeren Umhüllungen“ (Plural). „Outer package“ ist im Annex 13 definiert als „The packaging into which the immediate container is placed“. Da Prüfpräparate häufig nach dem „Schachtel-in-Schachtel-in-Schachtel“-Prinzip verpackt sind, würde sich der Annex 13 nur auf die unterste Ebene der „Umhüllungen“ (= erste äußere Umhüllung) beziehen, während die GCP-Verordnung alle umfaßt.

### 3.2.1. Verfalldatum und Verwendbarkeitsfristen

Auf Anregung der oben erwähnten Kommentare der EFPIA-Task Force wurde im Annex 13 unter Bezug auf die Aufbringung der Verwendbarkeitsfrist die Klausel „unless otherwise justified“ aufgenommen, um die Möglichkeit zu eröffnen, in Fällen, bei denen der Aufdruck des Verfalldatums wegen potentieller Verlängerung der Verwendbarkeitsfrist Probleme bei der klinischen Logistik und der Patienten-Compliance erwarten ließe, darauf verzichten zu können. Dabei würde die Arzneimittelsicherheit zu keinem Zeitpunkt in Frage gestellt.

Weder die europäischen Autoren des Annex 13 noch die deutschen Gesetzgeber als Autoren der GCP-Verordnung waren offensichtlich davon zu überzeugen, die Forderung nach dem Aufdruck des Verfalldatums bei Prüfpräparaten wegzulassen, obwohl es jahrelang im alten § 10 des AMG für Prüfpräparate explizit nicht gefordert wurde.

Es ist den Autoren dieses Beitrages kein einziger Fall bekannt, der zu Problemen der Arzneimittelsicherheit in klinischen Prüfungen aufgrund eines nicht aufgedruckten Verfalldatums geführt hätte, da im Gegensatz zur Handelsware bei den

Prüfpräparaten jeder einzelne Patient namentlich bekannt ist und nach GCP einer besonderen Überwachung durch den Prüfarzt und den Sponsor unterliegt.

Die amerikanische FDA hat sogar in Anerkennung dieser Zusammenhänge den Code of Federal Regulations, der dort Verordnungscharakter hat (vergleichbar der deutschen PharmBetrV) im Abschnitt 21CFR211.137 („Expiration Dating“) Absatz (g) im Jahr 1995 bewußt geändert:

*„(g) New drug products for investigational use are exempt from the requirements of this section, provided that they meet appropriate standards or specifications as demonstrated by stability studies during their use in clinical investigations“.*

Die EFPIA-Task Force hatte seinerzeit angeregt, die begriffliche Vielfalt aus „Use-by-date“, „expiry date“ und „retest date“ durch Einigung auf das „Use-by-Date“ zu vereinheitlichen. Hintergrund ist die Auffassung des „expiry date“ als irreversible Information, während das „retest date“ in berichteten Einzelfällen dazu geführt haben soll, daß Patienten sich wieder beim Prüfarzt einfanden, um sich „re-testen“ zu lassen. Das use-by-date ist jedem Verbraucher aus dem Supermarkt bekannt. Auch hier konnte sich die EFPIA aus unbekanntem Gründen nicht durchsetzen.

Die Autoren des Annex 13 haben zwar die Notwendigkeit anerkannt, daß die Verwendbarkeitsfrist möglicherweise verlängert wird und dies zu einer Änderung der Kennzeichnung führen muß, konnten sich aber zum Weglassen des Verfalldatums nicht durchringen und schreiben stattdessen vor, die Prüfpräparate zu dem entsprechenden Zeitpunkt ggfs. sogar am Ort der Prüfstelle mit einem zusätzlichen Etikett zu versehen. So unpraktikabel dieser Passus ist (man stelle sich eine multinationale multizentrische Studie in zehn Ländern mit je 15 Prüfzentren bei unterschiedlichem Rekrutierungsstand der Patienten vor!), wurde er dennoch in § 5 der GCP-Verordnung aufgenommen.

Nach § 4 (14) AMG ist „Herstellen ... das Gewinnen, das Anfertigen,

das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken und das **Kennzeichnen**“. In der 14. AMG-Novelle gehört zu „Herstellen“ auch die „Freigabe“, für die dann gesamthaft die Sachkundige Person verantwortlich ist.

Somit schreibt die GCP-Verordnung einen Verstoß gegen das AMG vor, denn zum Herstellen bedarf es bekanntlich einer Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG, die regelmäßig an den Prüfstellen nicht vorhanden sein dürfte. Die nachzuetikettierenden Muster müßten somit zum pharmazeutischen Unternehmer zurücktransportiert werden, dort einer Wareneingangsprüfung unterzogen, geöffnet (am geblinden Kollektiv!), umetikettiert, wieder verschlossen und wieder freigegeben werden. Für diesen Herstellungsvorgang sind Rückstellmuster aufzubewahren, was die wieder verfügbare Menge an Prüfmustern weiter reduziert.

Der Hinweis, daß AMG § 14 (4) 1 nunmehr die Herstellung von Prüfpräparaten in Apotheken zuläßt (und man daher die Umetikettierung auch dort vornehmen lassen könnte), kann nicht greifen, weil dennoch Herstellungs- und Kontroll-Leiter (die des Sponsors?) ihre Verantwortung wahrnehmen müssen, was die üblichen Konsequenzen (wie Verantwortungsabgrenzungsvertrag, Audit usw.) nach sich zieht.

Darüber hinaus wird ein überetikettiertes Verfalldatum beim Patienten die Wahrnehmung eines Kunden im Supermarkt auslösen, der beim Einkauf eines Joghurts die Wahl zwischen einem Becher mit einem originalen und einem überklebten Verfalldatum hat. In beiden Fällen entsteht der Eindruck, die Ware sei in Wirklichkeit verdorben, und in beiden Fällen wird die Ware nicht mehr verzehrt, was in der klinischen Prüfung zu „drop-outs“ und „protocol violators“ mit den bekannten Folgen führt.

### 3.2.2. Kennzeichnung von Handelsware in klinischen Prüfungen

Während der frühere § 10 des AMG im Absatz 10 noch eine besondere Kennzeichnung von Handelsware beim Einsatz in klinischen Prüfungen

gen zur Vermeidung eines verschleierten Wettbewerbes vorsah, ist in der 12. AMG-Novelle diese Forderung in Anlehnung an die Forderungen nach „simplified provisions“ aus der Richtlinie 2003/94 entfallen.

Leider gibt es noch eine Passage im § 47<sup>2)</sup> AMG, die eine Kennzeichnung erforderlich macht, wodurch auch Handelsware für Zwecke der Begleit- oder Notfallmedikation in klinischen Prüfungen doch wieder in einen Herstellungsprozeß mit allen Konsequenzen eingebunden werden muß.

### 3.2.3. Deutsche Besonderheiten bei der Kennzeichnung

Obleich der frühere § 10 des AMG für Prüfpräparate heute keine Relevanz mehr besitzt, gibt es noch eine weitere Passage, die Einfluß auf die Kennzeichnung nimmt: in § 9<sup>3)</sup> wird verlangt, daß der pharmazeutische Unternehmer auf dem Arzneimittel gekennzeichnet ist.

Diese Forderung in Verbindung mit einer über die Anforderungen des Annex 13 zur Kennzeichnung hinausgehenden Anforderung in den Kennzeichnungsvorschriften des § 5 GCP-V führt zu einer deutlich von den EU-Regularien abweichende Forderung in Deutschland.

Während nach Annex 13 § 26 (a) gefordert ist: „*name, address and telephone number of the sponsor, contract research organisation or investigator (the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding)*“; hätten auf dem Etikett zu stehen, muß in Deutschland nach der GCP-V § 5 (1)

„1. Name oder Firma und Anschrift des Sponsors und die seines Auftragnehmers (CRO), soweit er nicht selbst Sponsor ist“, auf dem Etikett stehen.

Das Komma nach „Sponsor“ im Annex 13 (s. o.) wurde in der deutschen Fassung mit „und“ übersetzt. Somit sind nach § 9 AMG i. V. m. § 5 GCP-V der pharmazeutische Unternehmer, der Sponsor und der CRO auf dem Etikett aufzudrucken, während der Annex 13 nur den Sponsor oder den CRO verlangt (also nur eine Angabe statt drei).

Provokationssubstanzen (z. B. zur Lungenprovokation in klinischen

Prüfungen für Atemwegs-Therapeutika) werden nach der Definition der GCP-V als Prüfpräparate angesehen, während Annex 13 diese Substanzen ausdrücklich ausnimmt. Daraus ergeben sich in Deutschland alle Konsequenzen zur Behandlung dieser Substanzen als Prüfpräparate (Verantwortlichkeit der Sachkundigen Person, Herstellungserlaubnis etc.).

Über die Forderungen aus Annex 13 hinausgehend wird in der GCP-V der Aufdruck der EudraCT-Nummer verlangt (kann auch im Begleitdokument enthalten sein). Da diese Nummer die Rückverfolgung der Studieninhalte und des Antrages nur für die Behörde erlaubt, während üblicherweise die Kennzeichnungstexte dem Patienten oder der Arzneimittelsicherheit (z. B. Kontaktpersonen) dienen sollen, ist hier der Sinn nicht klar, während jeder weitere Textbestandteil den ohnehin meist knappen Platz auf dem Etikett weiter einschränkt.

### 3.3. Behandlung von Komparatoren

Auf die komplexen Fragestellungen aus der Haftung für Komparatoren soll hier nicht näher eingegangen werden. Aus Sicht der Autoren ist aber bemerkenswert, daß der Annex 13 sich in § 50 der Thematik des Recalls von Komparatoren annimmt<sup>4)</sup>, während sich dazu in den deutschen Regelwerken keine An-

forderung findet. Auch hier stellt sich die Frage, warum bei der Abbildung der EU-Regelwerke nicht einfach auf den kompletten Annex 13 referenziert wurde, statt einzelne Passagen mal im AMG, mal in der PharmBV, mal in der GCP-V abzubilden.

### 3.4. Import

Ein durchaus positiver Aspekt ergibt sich aus der Änderung des § 72a AMG, der nunmehr keine Importzertifikate für jeden Einzelfall des Importes von Prüfpräparaten aus Drittländern mehr fordert.

Dieser Vorgang hatte in der Vergangenheit häufig mehrere Wochen wertvoller Zeit gekostet. Die Verantwortlichkeit für die Qualität der importierten Prüfpräparate wird im Einklang mit den Forderungen aus der GCP-Richtlinie nunmehr auf die Sachkundige Person verlagert.

### 3.5. Arzneimittelsicherheit und Beanstandungen

Anforderungen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz) finden sich sowohl in den §§ 11 bis 13 der GCP-V als auch im neuen § 14 (1a)<sup>5)</sup> der PharmBetV.

Das dort in der textlichen Formulierung enthaltene „möglichlicherweise“ läßt jedoch dem Stufenplanbeauftragten im Hinblick auf die Entscheidung, ob ein Qualitätsman-

<sup>2)</sup> § 47 Vertriebsweg

(1) Pharmazeutische Unternehmer und Großhändler dürfen Arzneimittel, deren Abgabe den Apotheken vorbehalten ist, außer an Apotheken nur abgeben an

...

2. Krankenhäuser und Ärzte, soweit es sich handelt um

...

g) Arzneimittel, die mit dem Hinweis „Zur klinischen Prüfung bestimmt“ versehen sind, sofern sie kostenlos zur Verfügung gestellt werden.

<sup>3)</sup> § 9 Der Verantwortliche für das Inverkehrbringen

(1) Arzneimittel, die im Geltungsbereich dieses Gesetzes in den Verkehr gebracht werden, müssen den Namen oder die Firma und die Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers tragen.

<sup>4)</sup> 50. The Sponsor should ensure that the supplier of any comparator or other medication to be used in a clinical trial has a system for communicating to the Sponsor the need to recall any product supplied.

<sup>5)</sup> (1a) Bei Prüfpräparaten muß der Stufenplanbeauftragte in Zusammenarbeit mit dem Sponsor Beanstandungen systematisch aufzeichnen und überprüfen und wirkungsvolle systematische Vorkehrungen treffen, damit eine weitere Anwendung der Prüfpräparate verhindert werden kann, sofern dies notwendig ist. Der Stufenplanbeauftragte hat jeden Mangel, der **möglicherweise** zu einem Rückruf oder zu einer ungewöhnlichen Einschränkung des Vertriebs führt, zu dokumentieren und zu untersuchen und die zuständige Behörde unverzüglich davon zu unterrichten und dabei auch mitzuteilen, an welche Prüfstellen innerhalb oder außerhalb des Geltungsbereiches des Arzneimittelgesetzes das Prüfpräparat ausgeliefert wurde ...

gel meldepflichtig ist oder nicht, nur einen sehr engen Spielraum.

Im übrigen wird implizit aus den dortigen Anforderungen deutlich, daß ein System etabliert sein muß, das die Rückverfolgbarkeit der Versorgungskette der Prüfpräparate bis zur Prüfstelle (möglicherweise sogar bis zum Patienten) ermöglicht – eine Anforderung, die ohne IT-Unterstützung kaum zu bewältigen sein dürfte.

#### 4. Fazit

Aus Sicht der Autoren hätte eine generische Referenz auf die einschlägigen EU-Regelwerke genügt (die ohnehin in § 1a der PharmBetrV aufgenommen wurde), und es hätte auf die nur teilweise Umsetzung einiger Passagen in deutsche Regelwerke verzichtet werden können, die der Arzneimittelqualität und damit der Patientensicherheit keinen zusätzlichen Wert verschaffen.

Damit wäre dem Harmonisierungsgedanken ein größerer Dienst erwiesen worden, als durch die singuläre Übernahme vermeintlich besonders relevanter Passagen zeitraubende Diskussionen zur Auslegung der nationale Eigeninterpretationen zu provozieren.

Alternativ hätte ein fachkundiges Lektorat (zu dem in der Industrie die Bereitschaft vorhanden ist) der Kennzeichnungsvorschriften in § 5 GCP-V im Vergleich zu den Regelungen des Annex 13 zu weniger praktischen Problemen, einer deutlich besseren Akzeptanz bei denjenigen, die die Regelwerke umsetzen müssen („Rechtsunterworfenen“) und höherer Patientensicherheit geführt.

Leider ist nicht absehbar, daß in den beiden nächsten Revisionen der deutschen Regelwerke (13. AMG-Novelle: im wesentlichen veterinärpharmazeutische Fragestellungen [13]; 14. AMG-Novelle: Umsetzung der EU-Richtlinie 2001/83 und 2004/27 primär mit Wirkung auf die „Sachkundige Person“ [14]) die hier dargestellten Aspekte Berücksichtigung finden, so daß die Fachwelt nunmehr aufgerufen ist, nach Lösungsmöglichkeiten für die tägliche Praxis zu suchen. Die Navigation durch den Dschungel der nationalen und internationalen Regelwerke

stellt dabei Anforderungen an die verantwortlichen Rechtsfiguren, die das bisher gewohnte Maß deutlich übersteigen.

Es empfiehlt sich künftig ein deutlich intensiverer Dialog zwischen den Autoren der finalen Regelwerke und betroffenen Experten aus Industrie und Behörden mit entsprechendem Feedback.

#### 5. Literatur

[1] European Commission, Enterprise Directorate-General, Vol. 4, Good manufacturing practices, Annex 13, Manufacture of investigational medicinal products, July 2003

[2] Richtlinie 2001/20 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln vom 4. April 2001, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, L 121/34 vom 1. 5. 2001

[3] Richtlinie 2003/94 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate vom 8. Oktober 2003, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, L 262/22 vom 14. 10. 2003

[4] Richtlinie 2001/83 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel vom 6. November 2001, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, L 311/67 vom 28. 11. 2001

[5] 12. Änderungsgesetz zum Arzneimittelgesetz vom 30. 7. 2004, Bundesgesetzblatt 2004/I 41, S. 2050 vom 5. 8. 2004

[6] 3. Verordnung zur Änderung der Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer vom 10. 8. 2004, Bundesgesetzblatt 2004/I 43, S. 2155 vom 17. 8. 2004

[7] Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V)), Bundesgesetzblatt 2004/I 42, S. 2081, vom 12. 8. 2004

[8] Europäische Kommission, Generaldirektion III – Industrie, Arzneimittel und Kosmetika, Die Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union, Band 4, Leitfaden für die gute Herstellungspraxis – Humanarzneimittel und Tierarzneimittel, Ausgabe 1999

[9] Europäische Kommission, Generaldirektion III – Industrie, Arzneimittel und Kosmetika, Endfassung von Anhang 16 zum EU-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis, Titel: Zertifizierung durch eine sachkundige Person und Chargenfreigabe, Januar 2002

[10] Europäische Kommission, Generaldirektion III – Industrie, Arzneimittel und Kosmetika, Final version of Annex 18 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice, Title: Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients, March 2001

[11] European Commission, Enterprise Directorate-General, Vol. 4, Good manufacturing practices, Proposed Addition (Annex 19) to the EU-GMP-Guide, Title: Reference Samples and Retention Samples, Deadline for Comments: Jan 15 (2005)

[12] EMEA, Guideline on the Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials, CHMP/QWP/185401/2004 IMPD, 16. 12. 2004

[13] Entwurf eines 13. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes, Bundesratsdrucksache 780/04 (Beschluß) vom 17. 12. 2004

[14] (Referenten-)Entwurf für ein Vierzehntes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes, vom 8. 2. 2005

Teile dieses Artikels waren bzw. sind Gegenstand von Veranstaltungen von PTS – Pharma Training Service, R. Schnettler, Arnsberg, zu den Themen „Aktuelles regulatorisches Umfeld für klinische Prüfpräparate mit dem Schwerpunkt Deutschland“ und „Studienintegrierte Planung, Bereitstellung und Logistik von klinischen Prüfpräparaten im Spannungsfeld von GCP und GMP“.

#### Korrespondenz:

Dr. Rango Dietrich,  
Pharmaceutical Sciences RCD/PS  
ALTANA Pharma AG,  
Byk-Gulden-Str. 2,  
78467 Konstanz (Germany),  
e-mail: rango.dietrich@  
altanapharma.com