

Herstellung und Import von klinischen Prüfmustern/GMP bei der Herstellung klinischer Prüfmuster

Rudolf Völler

Alsbach-Hähnlein (Germany)

Wie in anderen Staaten der EU sind Herstellung und Import klinischer Prüfmuster in Deutschland in gleicher Weise geregelt wie bei zugelassenen Arzneimitteln – allerdings mit einigen Erleichterungen. Hinzu kommt, dass inzwischen klinische Prüfungen durch die Bundesoberbehörden genehmigt werden müssen. Damit ist das Herstellungsmodell für das klinische Prüfmuster definiert und in den Genehmigungsunterlagen festgelegt. Die Dossiers enthalten die Spezifikationen der Prüfmedikation, die wie die Spezifikationsunterlagen im Zulassungsbescheid zu beachten sind. Die Verfahren unterliegen dem Change-Control-System, GMP-Regeln sind im angemessenen Umfang anzuwenden und Annex 13 des EU-Leitfadens sowie die AMWHV (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung) schaffen einige Erleichterungen.

Bei der Überwachung von Herstellung und Prüfung von IMPs (Investigational medicinal products) gibt es eine klare Trennung zwischen GCP und GMP:

- Klinische Prüfmuster fallen unter die GMP-Bestimmungen, einschließlich Erstellung und Fixierung der Produkt-Spezifikations-Dokumentation in den Genehmigungsunterlagen. Die Herstellung endet mit der Kennzeichnung.

- GCP ist bei der Randomisierung anzuwenden.
- Das Verblinden der Medikation fällt anschließend wieder in den GMP-Bereich.
- Die Verantwortung für die Verteilung ist hingegen eine GCP-Angelegenheit.
- Die ordnungsgemäße Lagerung der Prüfmedikation bis zur Weitergabe an den Sponsor/Contract resarch organisation (CRO) ist

Angelegenheit des Leiters der Herstellung.

Die Herstellung von Arzneimitteln für die klinische Prüfung erfordert eine Herstellungserlaubnis nach § 14 Arzneimittelgesetz (AMG) – wie bei zugelassenen Arzneimitteln auch –, wobei es aber Ausnahmen gibt (Abb. 1).

Auch bei Auftragsvergabe sind der Leiter der Herstellung und der Leiter der Qualitätskontrolle verantwortlich für die Einhaltung von Regeln, die den Stand von Wissenschaft und Technik repräsentieren.

Verantwortung erfordert aktives Handeln und die Prozesse müssen zudem in adäquate Qualitätssicherungssysteme eingebunden sein. Besonders bei den klinischen Prüfpräparaten, deren Herstellung risikogemessen qualifiziert sein muss, ist ein QS-System extrem wichtig. Aufsicht und Kontrolle sind in angemessenem Umfang durchzuführen, und die Vorgänge sind zu dokumentieren. Die sachkundige Person hat bei der Freigabe die Compliance mit den Regeln zu bestätigen und das System muss vertraglich geregelt sein. Die Herstellungsstätte Apothe-

ke und auch die Prüfeinrichtung werden in der Regel in der Herstellungserlaubnis aufgeführt. Die AMWHV ist anzuwenden.

Interessant ist die Ausnahme des § 13 AMG für die Herstellung in Krankenhausapotheken (Abb. 2):

Hier ist der Leiter der Krankenhausapotheke verantwortlich.

§ 13 (2 a) macht diese „Befreiung“ von der Herstellungserlaubnispflicht allerdings von der Zulassung des Arzneimittels in einem EU-Land abhängig. Die AMWHV gilt in der Krankenhausapotheke nicht. Die Anforderungen an Herstellung und Prüfung unterliegen vielmehr den Bestimmungen der Apothekenbetriebsordnung.

Der 15. AMG-Novelle wird nochmals deutlich machen, dass das Rekonstituieren von klinischen Prüfmustern keiner Herstellungserlaubnis bedarf.

Die Einfuhr von klinischen Prüfpräparaten erfordert eine Einfuhrerlaubnis der für den Importeur zuständigen Behörde. Das Gesetz macht keine Ausnahme für klinische Prüfpräparate.

Anders ist dann aber die Situation bei den Bescheinigungen der GMP-Konformität nach § 72 a AMG durch diese Behörde. Hier sind die klinischen Prüfpräparate ausgenommen (Abb. 3).

Wichtig dabei: Diese Ausnahme gilt nicht für Wirkstoffe, auch wenn sie für die Herstellung klinischer Prüfpräparate bestimmt sind. Diese von der Expertenfachgruppe EFG02 festgestellte Auslegung des Gesetzes wurde kürzlich durch das BMG bestätigt.

Für MTGM-Wirkstoffe (Wirkstoffe, soweit sie menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind, oder Wirkstoffe, die auf gentechnischem Wege hergestellt werden) ist demnach eine Inspektion vor Ort in den Drittstaaten erforderlich. Bei den anderen (chemischen/pflanzlichen) Wirkstoffen muss durch die örtlich zuständige Behörde ein GMP-Zertifikat ausgestellt worden sein. Auf die Erleichterungen durch das MRA-Abkommen (Mutual Recognition Agreement) wird an dieser Stelle nicht eingegangen.

Unabhängig davon, ob die örtlich zuständige Behörde oder eine EU-Behörde den Herstellungsbetrieb inspiziert hat oder nicht, ist der Importeur – und insbesondere die sachkundige Person – verantwortlich, dass die GMP-Bestimmungen eingehalten werden, bzw. dass eine Vergleichbarkeit der Normen vorliegt. Hier ist der § 16 der AMWHV bemerkenswert, der fordert, dass der Betrieb im Drittstaat für die jeweilige Tätigkeit nach nationaler Regelung befugt ist. Bekannterweise gibt es in manchen Ländern, z. B. in den USA, keine Herstellungserlaubnispflicht für die Herstellung von klinischen Prüfmustern; hier ist es sinnvoll, einen entsprechenden Nachweis nationaler Besonderheiten zu besorgen bzw. ein nachprüfbares „Statement“ bei der Einfuhr vorzulegen. Es besteht Einigkeit darüber, dass bei Ländern ohne Erlaubnispflicht für Prüfpräparate kein amtlicher Nachweise gefordert werden kann. Generell hat natürlich die sachkundige Person

■ Abbildung 1

§ 14 (4) AMG

Abweichend von Absatz 1 Nr. 6 kann teilweise außerhalb der Betriebsstätte des Arzneimittelherstellers

1. die Herstellung von Prüfpräparaten in einer Apotheke,
2. die Änderung des Verfalldatums in der Prüfstelle
3. die Prüfung der Arzneimittel in beauftragten Betrieben durchgeführt werden, wenn bei diesen hierfür geeignete Räume und Einrichtungen vorhanden sind und gewährleistet ist, dass die Herstellung und Prüfung nach dem Stand von Wissenschaft und Technik erfolgt und der Leiter der Herstellung und der Leiter der Qualitätskontrolle ihre Verantwortung wahrnehmen können.

Herstellung und Prüfungen außerhalb der Betriebsstätte.

■ Abbildung 2

§ 13 (2 a) AMG

Einer Erlaubnis nach Absatz 1 bedarf ferner nicht der Inhaber einer Krankenhausapotheke oder einer Krankenhaus versorgenden Apotheke für die Herstellung von Arzneimitteln zur klinischen Prüfung bei Menschen, soweit es sich um das **Umfüllen, Umpacken oder Umkennzeichnen** von Arzneimitteln handelt, die in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union zugelassen sind, und die Arzneimittel zur Anwendung in den von diesen Apotheken versorgten Einrichtungen bestimmt sind.

Herstellung in Krankenhausapotheken.

■ Abbildung 3

§ 72 a (1) AMG

Der Einführer darf Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 und 2 Nr. 1, 1 a, 2 und 4 Buchstabe a, die nicht zur klinischen Prüfung beim Menschen bestimmt sind, oder Wirkstoffe aus Ländern, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften oder andere Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, in den Geltungsbereich dieses Gesetzes **nur verbringen**, wenn

... 2. die zuständige Behörde bescheinigt hat, dass die genannten Grundregeln bei der Herstellung der Arzneimittel sowie ... eingehalten werden oder ...

Einfuhr von klinischen Prüfmustern.

aus der EU Probleme die GMP-Compliance zu belegen, auch wenn die Herstellung der Prüfmuster im Drittstaat im unregulierten Bereich erfolgt; sie hat die vollständige Verantwortung.

Durch die Änderung des AMG ist es zu einer Festlegung von Spezifikationen für das Prüfpräparat gekommen, auch wird das Herstellungsverfahren und werden die Prüfmethoden festgelegt. Das genehmigte Dokument hat damit den gleichen Status wie ein Zulassungsbescheid. Die Übereinstimmung des Produktes mit diesen eigenen/amtlichen Vorgaben muss die sachkundige Person durch die Freigabe bestätigen. Definitionsgemäß muss das Qualitätsmanagementsystem (QM-System), die Qualitätssicherung, die Gute Herstellungspraxis oder die Gute Fachliche Praxis einschließlich der Qualitätskontrolle und der periodischen Produktqualitätsüberprüfungen beinhalten (Siehe auch AMWHV, Abs. 2 Nr. 4).

Ein Freigaberegister ist auch für klinische Prüfmuster zu führen (§ 17 Abs. 5 AMWHV).

Im Folgenden noch einige Bemerkungen zum Thema Spezifikationen der Prüfmedikation. Die Angaben unterliegen im Genehmigungsverfahren der Prüfpflicht durch die Zulassungsbehörden (Abb. 4).

Der Stand der Erkenntnisse muss dann auch dem Stand der Wissenschaft entsprechen. Die GCP-Verordnung sieht ausdrücklich vor, dass die Genehmigungsbehörde unterrichtet werden muss, wenn Änderungen vorgenommen werden. Nach § 10 müssen nachträgliche Änderungen, die geeignet sind, sich auf die Sicherheit der betroffenen Personen auszuwirken, genehmigt werden.

Wie bei den zugelassenen Arzneimitteln, spielen die Bundesoberbehörden eine bedeutende Rolle.

Informationen über die Vorgaben der Zulassungs-Behörden finden sich in den Abbildungen 5 und 6.

Generell wendet die Qualitätssicherung bei der Entwicklung, Herstellung und Prüfung sowie Freigabe

ein Risikobewertungssystem an, um angemessene Prozesse einzusetzen.

Dabei wird ein ganzheitliches System erwartet, das unterschiedliche Faktoren berücksichtigen muss. Bei der Risikobewertung sind z. B. die Indikationsgebiete wichtig. Kritische Indikationen sind etwa:

- Antiarrhythmica
- Antidiabetica
- Antiepileptica
- Antikoagulantien
- Arzneimittel zur antiinfektiösen Therapie
- Arzneimittel zur Hormonsubstitution
- Bronchodilatoren
- Immunsuppressiva

- Koronar-Therapeutika
- Zytostatika

Weitere Faktoren sind die Charakteristika von APIs; sie sollten bei der Entwicklung der Medikation und der Risikobewertung besonders beachtet werden (Abb. 7).

Es sind im Interesse der Arzneimittelsicherheit bei der Entwicklung und Weiterentwicklung von Prüfpräparaten Erkenntnisse zu sammeln und Entwicklungsstadien zu definieren. Jede Änderung der Spezifikationen und der Verfahren unterliegt dabei einer Change-Control-Bewertung. Nur die Auswertung aller aktuellen Erkenntnisse ermöglicht die Definition von Spezifikationen, die

■ Abbildung 4

§ 42 AMG

Die Genehmigung darf nur versagt werden, wenn

1. die vorgelegten Unterlagen auch nach Ablauf einer dem Sponsor gesetzten angemessenen Frist zur Ergänzung unvollständig sind,
2. die vorgelegten Unterlagen, insbesondere die Angaben zum Arzneimittel ... nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere ...

Abb. 4: Genehmigungsvorbehalt.

■ Abbildung 5

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 bei der zuständigen Bundesoberbehörde nach § 40 Abs. 1 Satz 2 Arzneimittelgesetz (AMG) sowie § 7 der Rechtsverordnung nach § 42 Abs. 3 AMG (GCP-V), zur Anzeige nachträglicher Änderungen während der Durchführung klinischer Prüfungen nach § 10 sowie zur Anzeige der Beendigung einer klinischen Prüfung nach § 13 Abs. 8 und 9 dieser Rechtsverordnung vom 10. August 2006

Bekanntmachung der deutschen Zulassungsbehörden.

■ Abbildung 6

EC-guidance: 2003) / CT 1 / Revision 2

Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial. October 2005

EC-guidance.

Für Ihre Anzeigenplanung
die nächsten Termine:

pharmind®

Anzeigenschluss:

August-Ausgabe

13.08.2009

Schwerpunkte

Pharmaproduktion

Pharmaverpackung

Wirk- und Hilfsstoffe

Outsourcing

September-Ausgabe

14.09.2009

Schwerpunkte

Outsourcing

Klinische Prüfung &

Regulatory Affairs

IT-Lösungen

Oktober-Ausgabe

14.10.2009

Schwerpunkte

Pharmawasser

Anlagenbau / Engineering

ecv

Editio Cantor Verlag GmbH

Anett Neumann

Tel. +49 (0)7525-940 111

Katrin Bennett

Tel. +49 (0)7525-940 115

Judith Scheller

Tel. +49 (0)7525-940 112

Fax +49 (0)7525-940 155

e-mail: anzeigen@ecv.de



AAIPharma

AAIPharma
Clinical Trial Supplies Services
Reliable Service – Client Dedication –
On-time Delivery – Fast Set-up / Turn-around Times



Over-encapsulation
Harro-Höfliger KFM IIIC with tool free tablet feed



Patient kit packaging



Multilingual Labeling



Blister Robot for Multi-product blisters

Our Services:

- Over-encapsulation
- Primary Packaging
- Randomization
- Label Printing
- Secondary Packaging
- Storage
- Distribution
- refrigerated shipments
- Return drug accountability
- Destruction

Contact us for more information:
AAIPharma Deutschland GmbH & Co. KG
Clinical Trial Supplies
Dr. Andreas Schwinn
Phone: +49 (0)731 9840-112
Fax: +49 (0)731 9840-260
Email: Andreas.Schwinn@aaiapharma.de
www.aaiapharma.com

Reihe – Der Pharmazeutische Betrieb

ecv

Das Arzneimittel



Eine Einführung in Entwicklung, Herstellung und Vertrieb

Gut verständlich, auf das Wesentliche konzentriert und mit zahlreichen Abbildungen veranschaulicht werden in diesem Buch z. B. behandelt:

- Wirkstoffsuche einst und jetzt
- Arzneimittelformen und deren Einsatzzwecke
- Notwendige und vorgeschriebene Prüfungen und Herstellungsschritte
- Möglicherweise auftretende Probleme
- Regelungen für die Zulassung
- Herstellung, Formgebung und Konfektionierung
- Marketing-Aktivitäten in Pharma-Unternehmen und Besonderheiten des Pharma-Marktes

Der Anhang bietet u.a. ein ausführliches Glossar arzneimittelbezogener Fachausdrücke und eine Zusammenstellung weiterführender Literatur.
Das Werk ist für diejenigen Personen konzipiert und geschrieben, die sich einen Überblick verschaffen wollen über alle Stationen, die ein Arzneimittel von seiner Entstehung bis zur Marktreife durchläuft.

ISBN 978-3-87193-223-6

- € 42,00
- 3., vollständig überarbeitete Auflage 2001
- 11,5 x 23,5 cm, 152 Seiten, 47 Abbildungen, gebunden

Zielgruppen

- Pharmazeutische Industrie
- Zulieferindustrie
- Mediziner in Praxis und Klinik
- Betriebliche Ausbildung

Bestellung:
Tel. +49 (0)7525-940 135, Fax: +49 (0)7525-940 147, eMail: vertrieb@ecv.de
OnlineShop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – www.ecv.de

ECV - Editio Cantor Verlag

■ **Abbildung 7**

<p>Physiko-chemische Eigenschaften</p> <ul style="list-style-type: none"> • Löslichkeit • Physikalische Eigenschaften • Polymorphie • pKa- und pH-Werte • Sonstige Eigenschaften • Strukturformel/Summenformel • relative Molekülmasse • Eignung für die Herstellung der Prüfmedikation 	<p>Chemie/Verfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lösungsmittel/Reagentien • Katalysatoren • Reaktionsbedingungen (wenn kritisch) • isolierte und gereinigte Zwischenprodukte • Endreinigung/Lösungsmittel • Herstellung <p>3.1. Syntheseverfahren 3.2. Beschreibung des Verfahrens jeder Synthesestufe</p>
<p>Spezifikation der wirksamen Bestandteile angewandte Prüfungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grenzwerte • phsikalische Eigenschaften • Identitätsprüfungen • Reinheitsanforderungen • Gehaltsanforderungen • Eingehende Beschreibung der Prüfverfahren 	<p>Nachweis der chemischen Struktur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diskussion der UV-Charakteristik • pH-abhängige Verschiebungen • Strukturnachweis der Hauptzwischenprodukte IR, NMR, ... • Charakteristik chemischer Reaktionen • optische Drehung • Isomere und deren Bedeutung für die Aktivität

Eigenschaften eines API/Herstellungsverfahrens, Analytik und Galenik.

dem Stand der Wissenschaft entsprechen.

Die Herstellung der jeweiligen Prüfmedikation muss die Vorgaben des Genehmigungsbescheides beachten, die wie bei der Zulassung einen Toleranzbereich definieren. Je weniger man allerdings eine Substanz und deren Verhalten in einem Verfahren kennt, desto eher sollte man Änderungen mit der Genehmigungsbehörde absprechen bzw. von dort genehmigen lassen.

Unerwartete Ereignisse sind auch zu bewerten. Bei Nebenwirkungsreaktionen ist zu evaluieren, ob es sich um ein Pharmakovigilanz-Problem oder um einen pharmazeutisch-technischen Mangel handelt.

Die Wirkstoffe spielen bei klinischen Prüfmustern eine Schlüsselposition. Von ihnen hängen in der Regel die Möglichkeiten ab, einen Prozess zu validieren. Die AMWHV hat dies berücksichtigt: *„Zur Herstellung von Arzneimitteln sind nur Wirkstoffe und bestimmte Hilfsstoffe im Sinne von § 1 Abs. 1 Nr. 5 als Ausgangsstoffe zu verwenden, die gemäß der Guten Herstellungspraxis hergestellt wurden. Satz 1 gilt für die Herstellung von Prüfpräparaten entsprechend, wobei die Anforderungen an den Wirkstoff dem*

jeweiligen Entwicklungsstadium des Prüfpräparates anzupassen sind“.

Das Besondere bei der Herstellung von Prüfpräparaten liegt also in dem kontinuierlichen Kenntnissgewinn. Die Bewertung des Präparates und der eingesetzten Wirkstoffe (z. B. Stabilität) ist Aufgabe der sachkundigen Person, die das Produkt schließlich freigibt.

Ihre Aufgabe ist es, die spezifikationsgerechte Herstellung und die GMP-gerechte Herstellung zu bestätigen. Dabei muss sie auch die Entscheidung vertreten, welche Prozesse sie validieren kann und welche nicht. Es ist klagestellt, dass sie nur die Prozesse aus den strengen Normen entlassen kann, bei dem sie nachweislich nicht genug Kenntnisse hat – oder besser, haben kann.

Der Stand der Erkenntnisse ist eine wichtige sich ständig verändernde Messlatte. Die Verordnung fordert, bei Prüfpräparaten den Herstellungsprozess als Ganzes zu validieren, soweit dies angezeigt ist, wobei der Produktentwicklungsphase Rechnung zu tragen ist; kritische Prozessschritte sind stets zu validieren. Die unbestimmten Rechtsbegriffe in der AMWHV werden dabei sehr stark relativiert, mit den Worten:

- soweit dies angezeigt ist, muss der Prozess als Ganzes validiert werden;
- dabei ist der Produktentwicklungsphase Rechnung zu tragen;
- kritische Prozessschritte sind stets zu validieren.

Eine sachkundige Person muss sich vergewissern, dass das System diese Unwägbarkeiten beurteilen kann. Und sie muss mit einem System arbeiten, das in der Lage ist, über In-Process-Kontrollen (IPC) weitere Prüfungen oder Endkontrollen bzw. andere Parameter (Process Analytical Technology; PAT) Erkenntnisse während der Herstellung und der Prüfung zu gewinnen. Um ein System in diese Lage zu versetzen, muss so viel wie möglich validiert sein, und die produktunabhängigen Bedingungen müssen durchqualifiziert sein. Belegte Design Qualifications (DQ), Installation Qualification (IQ), Operational Qualifications (OQ) und auch Performance Qualifications (PQ) sind Grundvoraussetzungen für die Herstellung von klinischen Prüfmustern. Nur so lässt sich ein Herstellungsprozess als Ganzes validieren, bei dem man die Aufmerksamkeit auf einzelne, noch nicht validierbare Teilbereich konzentrieren kann und den

Mangel an Verfahrenssicherheit durch intensivere Qualitätskontrolle auffängt. Bei den Analysenverfahren hat der Gesetzgeber übrigens keine erkenntnisabhängigen Erleichterungen vorgesehen; Analysenmethoden der Qualitätskontrolle müssen validiert sein.

Es sei noch mal betont: Natürlich ist das ganze System einer Risikobewertung zu unterziehen. Dies setzt wieder voraus, dass man alle Gefahren kennt oder während des Entwicklungsprozesses erkennt. Nur eine bewertete Gefahr ist ein Risiko, mit dem man umgehen kann. Dabei sollte man bei diesen Überlegungen nicht nur an die vertrauten Chemikalien, sondern auch an die neuen hochpotenten Biologica denken.

Die Prüfmedikation unterliegt grundsätzlich allen GMP-Regeln, allerdings mit substanzspezifischen Erleichterungen. Dazu kommen die bekannten Regeln aus dem Verordnungstext:

Die Herstellungsvorgänge

- sind nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen (Herstellungsanweisung) durchzuführen;
- müssen in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis sowie den anerkannten pharmazeutischen Regeln erfolgen;
- müssen bei Prüfpräparaten den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen, entsprechen;
- sind so zu gestalten, dass nur Wirkstoffe und bestimmte Hilfsstoffe im Sinne von § 1 Abs. 1 Nr. 5 als Ausgangsstoffe verwendet werden, die gemäß der Guten Herstellungspraxis hergestellt wurden;
- für Prüfpräparate sind so zu gestalten, dass die Anforderungen an den Wirkstoff dem jeweiligen Entwicklungsstadium des Prüfpräparates angepasst sind;
- sind so zu gestalten, dass die Verfahren nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft und Technik va-

lidiert sind – abweichend von Satz 1 ist bei Prüfpräparaten der Herstellungsprozess als Ganzes zu validieren, soweit dies angezeigt ist, wobei der Produktentwicklungsphase Rechnung zu tragen ist; kritische Prozessschritte sind stets zu validieren;

- sind so zu gestalten, dass alle Schritte für die Auslegung und die Entwicklung des Herstellungsprozesses für das Prüfpräparat vollständig dokumentiert sind.

Die Prüfung

- der Ausgangsstoffe und Endprodukte – sowie erforderlichenfalls auch der Zwischenprodukte – hat nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen (Prüfanweisung) zu erfolgen;
- muss in *Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis sowie weiteren anerkannten pharmazeutischen Regeln* erfolgen;
- bei Prüfpräparaten muss den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen, entsprechen;
- ist so zu gestalten, dass die zur Prüfung angewandten Verfahren nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik *validiert* sind; kritische Prüfverfahren müssen regelmäßig dahingehend bewertet werden, ob sie noch valide sind und müssen erforderlichenfalls revalidiert werden.

Bei der Freigabe ist die sachkundige Person für die Freigabe zum Inverkehrbringen der Charge insgesamt persönlich verantwortlich. Und es gelten dieselben Regeln wie bei den Handelsprodukten: Die sachkundige Person kann entweder

- die *von anderen sachkundigen Personen vorgenommenen Bestätigungen* über die Teilerstellungsstufen oder Prüfungen *innerhalb eines von ihr anerkannten Qualitätssystems* zur Entscheidung über die Freigabe der Fertigproduktcharge heranziehen, oder sich
- durch persönliche Kenntnisnahme oder durch Bestätigung anderer ausreichend sachkundiger und ge-

eigneter Personen davon überzeugen, dass der Hersteller in der Lage ist, in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis und entsprechend der Herstellungs- und Prüfanweisung herzustellen und zu prüfen

Die Herstellung muss in einem Land, das nicht Mitgliedstaat der Europäischen Union oder kein anderer Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum ist, *nachweislich nach Standards erfolgen*, die den von der *Europäischen Gemeinschaft festgelegten Standards der Guten Herstellungspraxis* zumindest gleichwertig sind. Diesen Nachweis muss die sachkundige Person führen.

Anmerkungen zum Inverkehrbringen und zur Einfuhr

- Bei Einfuhr von klinischen Prüfmustern aus einem Drittland ist eine Nachtestung nicht zwingend erforderlich.
- Auch für Komparatoren, die importiert werden, trägt die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes die Verantwortung dafür, dass jede Herstellungscharge allen erforderlichen Prüfungen unterzogen wurde, um die Qualität der Präparate gemäß den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen, zu bestätigen. *Satz 1 gilt auch dann, wenn der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes keine Unterlagen erhältlich sind*, die bestätigen, dass jede Produktionscharge nach Standards hergestellt wurde, die den von der Gemeinschaft festgelegten Standards der Guten Herstellungspraxis mindestens gleichwertig sind.
- Von Prüfpräparaten sind ausreichende Muster sowie das Kennzeichnungs- und das bedruckte Verpackungsmaterial jeder Herstellungscharge mindestens zwei Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende

Charge zur Anwendung kam, aufzubewahren. Soweit Angaben nach der GCP-Verordnung in Begleitdokumenten gemacht werden, sind auch die Muster dieser Begleitdokumente für jede Charge aufzubewahren.

- Der Sponsor muss sicherstellen, dass die Herstellung und Prüfung des Prüfpräparates den Angaben des bei der zuständigen Bundesoberbehörde nach § 7 Abs. 4 Nr. 1 eingereichten Dossiers zum Prüfpräparat entspricht und die Herstellungsbetriebe und Prüflaboratorien für diese Tätigkeiten geeignet sowie zu deren Ausübung berechtigt sind. Bei Verwendung zugelassener Arzneimittel im Sinne des § 5 Abs. 8 gelten die Anforderungen als erfüllt, soweit der Sponsor bis auf die Kennzeichnung keine weiteren Herstellungsvorgänge unternimmt.
- Die GCP-Verordnung regelt die *Kennzeichnung von Prüfpräparaten*.
- Bei Prüfpräparaten muss die Kennzeichnung den Schutz der betroffenen Personen und die Rückverfolgbarkeit sicherstellen, die Identifizierung des Arzneimittels und der Prüfung ermöglichen und eine ordnungsgemäße Verwendung des Arzneimittels gewährleisten.

Genehmigung und Inspektionen durch die zuständige Bundesoberbehörde

Zur Vorbereitung ihrer Entscheidung kann die zuständige Bundesoberbehörde die im Antrag nach § 42 Abs. 2 Satz 1 und 2 des Arzneimittelgesetzes enthaltenen oder nach § 10 Abs. 1 geänderten Angaben in der Prüfstelle, der Herstellungseinrichtung des Prüfpräparates, den an der Prüfung beteiligten Laboratorien, den Einrichtungen des Sponsors oder in sonstigen Einrichtungen überprüfen. Zu diesem Zweck können Beauftragte der zuständigen Bundesoberbehörde im Benehmen mit der zuständigen Behörde Betriebs- und Geschäftsräume zu den üblichen Geschäftszeiten betreten, Unterlagen einsehen und, soweit es sich nicht um personenbezogene Daten handelt, hieraus Abschriften oder Ablichtungen anfertigen sowie Auskünfte verlangen.

Auch im Rahmen der sog. Pre-Approval-Inspektionen können Dokumente der Entwicklung, Herstellung und Prüfung vor Ort eingesehen werden. Im Benehmen mit den zuständigen Landesbehörden werden diese Inspektionen oft gemeinsam durchgeführt. Diese Regelung in der GCP-Verordnung ermöglicht es auch der Zulassungsbehörde, Herstellung und Prüfung klinischer Prüfmuster im

Drittland durchzuführen. Dies gilt ungeachtet davon, dass eine Inspektion nach § 72 a AMG durch GMP-Inspektorate bei klinischen Prüfpräparaten nicht erforderlich ist.

Ein Hinweis zum Schluss

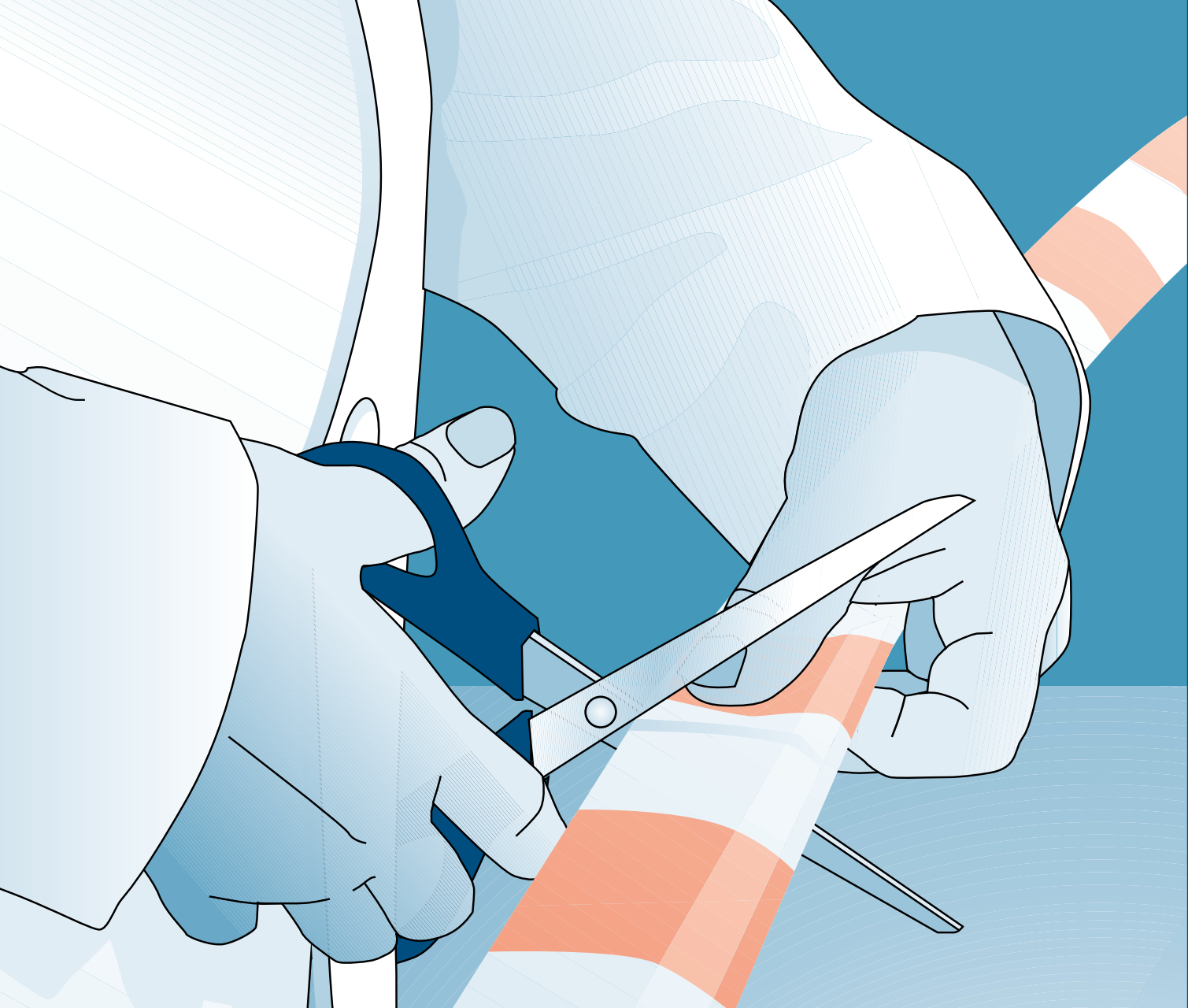
§ 9 AMG:

„(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. Dies gilt nicht für Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bei Menschen bestimmt sind.“

Jedes klinische Prüfmuster hat natürlich einen pharmazeutischen Unternehmer, der verantwortlich ist für das Inverkehrbringen. § 9 befreit lediglich von der Pflicht der Deklaration auf dem Behältnis. Die Verantwortlichkeitsabgrenzungen für Herstellung, Einfuhr, Freigabe und Bearbeitung der Beanstandungen von Prüfpräparaten ist oft in der Praxis nicht eindeutig geregelt. Von Anfang an sollte auf eine klare Vertragsgestaltung geachtet werden.

Korrespondenz:

Rudolf Völler,
Im Kirschensand 4,
64665 Alsbach-Hähnlein (Germany)
e-mail: d64665rhv@t-online.de



Wir geben den Weg frei.

Schneller Zugang zu allen Stufen der klinischen Prüfung

Diapharm bringt Pharma-Unternehmen und Start-Ups bei der klinischen Prüfung den entscheidenden Schritt nach vorn: Im Kundenauftrag überwachen wir die GMP/GCP und geben klinische Prüfmuster frei. Auch für den Import in die EU.

Auf Wunsch gehen wir noch weiter und koordinieren für Sie die gesamte Studie – vom Design bis zur Dokumentation. Sprechen Sie uns an!