

ANNEX 13

Ergänzende Leitlinie für die Herstellung klinischer Prüfpräparate

Einleitung

Klinische Prüfpräparate sind in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP) (The Rules Governing Medicinal Products in The European Community, Volume IV) herzustellen. Andere von der Europäischen Kommission veröffentlichte Leitfäden sind, sofern einschlägig und dem Entwicklungsstatus des Produktes angemessen, ebenfalls zu berücksichtigen. Verfahren müssen flexibel gestaltet werden, um bei zunehmendem Wissen über die Prozesse Änderungen zu ermöglichen, und dem Entwicklungsstatus des Produktes angemessen sein.

Die Teilnahme an klinischen Prüfungen kann für die Probanden im Vergleich zu Patienten, die mit einer Standardtherapie behandelt werden, mit zusätzlichen Risiken verbunden sein.

Mit der GMP-konformen Herstellung von klinischen Prüfpräparaten soll sichergestellt werden, dass Probanden keinen unnötigen Risiken ausgesetzt werden und dass die Ergebnisse der klinischen Prüfungen nicht beeinträchtigt werden durch unzureichende Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit aufgrund unsachgemäßer Herstellung. Gleichzeitig soll sichergestellt werden, dass verschiedene Chargen des gleichen klinischen Prüfpräparates, die in derselben oder verschiedenen klinischen Prüfungen eingesetzt werden, konsistent sind. Ferner ist sicherzustellen, dass Veränderungen während der Entwicklung eines klinischen Prüfpräparates angemessen dokumentiert und begründet werden.

Die Herstellung klinischer Prüfpräparate ist komplexer als die zugelassener Präparate bedingt durch fehlende Routine, Variabilität des Prüfdesigns und damit der Verpackungsvorgänge, die häufige Notwendigkeit zur Randomisierung und Verblindung und das daraus resultierende Risiko von Kreuzkontaminationen und Untermischungen.

Weiterhin bestehen unter Umständen unvollständiges Wissen über die Wirkstärke und Toxizität des Prüfpräparates sowie eine unvollständige Prozessvalidierung. Ferner können zugelassene Arzneimittel eingesetzt werden, die unverpackt oder in anderer Art und Weise verändert worden sind.

Aufgrund dieser Anforderungen wird geschultes Personal mit umfassendem Verständnis für die Anwendung der Guten Herstellungspraxis (GMP) auf klinische Prüfpräparate benötigt.

Eine Zusammenarbeit des Herstellers mit dem Sponsor ist erforderlich, da dieser die letztendliche Verantwortung für alle Aspekte der klinischen Prüfung einschließlich der Produktqualität übernimmt.

Die wachsende Komplexität der Herstellungsvorgänge macht ein hocheffektives Qualitätsmanagementsystem erforderlich.

Dieser Annex enthält außerdem Anleitungen, welche eine Ergänzung und Schnittstelle zu den Grundsätzen der GCP-Richtlinien darstellen hinsichtlich Bestellung, Versand und Rücknahme von Materialien für die klinische Prüfung.

Hinweis:

Außer Prüfpräparat, Placebo oder Vergleichsmedikation können die Teilnehmer an einer klinischen Prüfung zusätzliche Arzneimittel erhalten. Sie können als Zusatz- oder Ausweichmedikation aus präventiven, diagnostischen oder therapeutischen Gründen eingesetzt werden und/oder zur Sicherstellung einer adäquaten medizinischen Versorgung des Probanden dienen. Sie können gleichfalls in Übereinstimmung mit dem Prüfplan eingesetzt werden, um einen physiologischen Effekt herbeizuführen.

Diese Medikation fällt nicht unter den Begriff klinischer Prüfpräparate und darf durch den Sponsor oder Prüfarzt bereitgestellt werden. Der Sponsor hat sicherzustellen, dass diese in Übereinstimmung mit der Genehmigung zur Durchführung der klinischen Prüfung ist; ihre Qualität muss dem Ziel der klinischen Prüfung in Bezug auf die Herkunft, den Zulassungsstatus und eine mögliche Umkonfektionierung angemessen sein. Die Beteiligung einer und die Unterstützung durch eine Sachkundige Person wird empfohlen.

GLOSSAR

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 Einfach-Verblindung haben die Probanden, bei Doppelblindstudien auch die Prüfarzte, Monitore und manchmal zudem die Datenauswerter keine Kenntnis von der Behandlungszuordnung.

In Bezug auf ein klinisches Prüfpräparat bedeutet Verblindung das bewusste Vorenthalten der Identität des Prüfpräparates in Übereinstimmung mit den Vorgaben des Sponsors. Entblindung bedeutet die Offenlegung der Identität verblindeter Prüfpräparate.

Klinische Prüfung

Jede Anwendung am Menschen mit der Absicht, die klinischen, pharmakologischen und/oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Prüfpräparate zu ermitteln oder zu überprüfen und/oder eventuelle unerwünschte Wirkungen und/oder die Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination des/der Prüfpräparate(s) zu untersuchen mit dem Ziel, die Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit nachzuweisen.

Vergleichspräparat

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

Klinisches Prüfpräparat

Eine Darreichungsform eines Wirkstoffes oder ein Placebo, die/das im Rahmen einer klinischen Prüfung untersucht oder als Referenz verwendet wird. Dieses kann auch ein zugelassenes Arzneimittel sein, das abweichend von den Zulassungsanforderungen verwendet wird oder zusammengesetzt ist, um weitere Informationen über das zugelassene Arzneimittel zu erhalten oder bei einer bisher nicht zugelassenen Indikation eingesetzt zu werden.

Primärverpackung

Das Behältnis oder jede Form von Verpackung, die mit der Darreichungsform in direktem Kontakt ist.

Prüfer

Prüfer ist 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.¹

Hersteller/Importeur von klinischen Prüfpräparaten

Jeder Inhaber einer Herstellungserlaubnis oder Einfuhrerlaubnis gemäß Artikel 13.1 der Richtlinie 2001/20/EG.

Auftrag

Anweisung zur Herstellung, Verpackung/Kennzeichnung und/oder Versand einer definierten Anzahl von klinischen Prüfpräparaten.

Sekundärverpackung

Äußeres Behältnis, das die Primärverpackung enthält.

¹ vergleiche Definition AMG § 4, Absatz 25

Dossier des Prüfpräparates (IMPD = Investigational Medicinal Product Dossier)

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

Randomisierung

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

Randomisierungscode

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

Versand

Der gesamte Vorgang der (Transport-) Verpackung und Versendung freigegebener klinischer Prüfpräparate.

Sponsor

Sponsor ist jede natürliche oder juristische Person, die eine klinische Prüfung veranlasst und die Verantwortung für die Organisation und/oder Finanzierung trägt.²

Qualitätsmanagement

1. Der Hersteller oder Importeur hat ein Qualitätsmanagementsystem zu implementieren und weiterzuentwickeln. Dabei sind die GMP-Grundsätze sowie Leitlinien, die für klinische Prüfpräparate gelten, zu beachten. Das System ist in Verfahrensweisungen festzuschreiben, die dem Sponsor zur Verfügung zu stellen sind.
2. Die Spezifikationen und Herstellungsanweisungen für das klinische Prüfpräparat dürfen sich während der Entwicklung ändern. Eine vollständige Nachvollziehbarkeit und Rückverfolgbarkeit der Änderungen sind zu gewährleisten.

Personal

3. Alle Personen, die mit klinischen Prüfpräparaten zu tun haben, sind bezüglich der besonderen Anforderungen an diese Produkte entsprechend zu schulen.
4. Die Sachkundige Person hat insbesondere sicherzustellen, dass das vorhandene System die Forderungen dieses Annexes erfüllt. Sie benötigt daher umfassende Kenntnisse in der pharmazeutischen Entwicklung und über den Ablauf klinischer Prüfungen. Hinweise für die Sachkundige Person in Verbindung mit der Freigabe von klinischen Prüfpräparaten werden in den Abschnitten 38 bis 41 gegeben.

Räumlichkeiten und Ausrüstung

5. Die Toxizität, Wirkstärke und das allergisierende Potenzial von klinischen Prüfpräparaten sind unter Umständen nicht vollständig bekannt. Dies verstärkt die Notwendigkeit, alle Risiken von Kreuzkontaminationen zu minimieren.
Das Design von Ausrüstung und Räumlichkeiten, Prüfverfahren / Testmethoden und die Akzeptanzgrenzen nach Reinigung müssen die Art dieser Risiken widerspiegeln.
Kampagnenherstellung ist gegebenenfalls in Betracht zu ziehen.
Bei der Auswahl des Reinigungsmittels ist die Löslichkeit des Präparates zu berücksichtigen.

² Siehe § 4 Abs. 24 AMG

Vorgabe- und Nachweis-Dokumentation

Spezifikationen und Anweisungen

6. Spezifikationen (für Ausgangsstoffe, Primärverpackung, Zwischenprodukte, Bulkware und fertiges Prüfpräparat), Rezeptur und Herstellungsanweisung (inkl. Verpackung) haben dem gegenwärtigen Stand des Wissens so umfassend wie möglich zu entsprechen. Während der Entwicklung sind sie regelmäßig zu überprüfen und ggf. anzupassen. Jede neue Version hat den neuesten Wissensstand, die aktuell angewendete Technologie, die gesetzlichen Anforderungen und Forderungen des Arzneibuches einzubeziehen. Die Rückverfolgbarkeit zur jeweiligen Vorversion ist zu gewährleisten. Jede Änderung ist gemäß schriftlicher Anweisung auszuführen, dabei sind die Auswirkungen auf die Produktqualität wie z. B. Stabilität und Bioäquivalenz zu berücksichtigen.
7. Anlass und Zielsetzung von Änderungen sind schriftlich zu fixieren. Die Auswirkungen einer Änderung auf die Produktqualität und die laufenden klinischen Prüfungen sind zu untersuchen und aufzuzeichnen.

Auftrag

8. Der Sponsor oder ein von ihm Beauftragter hat dem Hersteller einen Auftrag über die Herstellung und/oder Verpackung einer bestimmten Anzahl von Einheiten und/oder deren Versand zu erteilen. Der Auftrag hat schriftlich zu erfolgen (er kann auch elektronisch übermittelt werden). Er ist so präzise zu formulieren, dass keine Unklarheiten auftreten können. Er ist von einer berechtigten Person zu unterzeichnen und hat sich auf das Dossier des Prüfpräparates (IMPD) und den geltenden Prüfplan, soweit zutreffend, zu beziehen.

Dossier des Prüfpräparates (IMPD = Investigational Medicinal Product Dossier)

9. Das Dossier des Prüfpräparates (siehe Glossar) ist entsprechend der Produktentwicklung laufend auf dem neuesten Stand zu halten. Soweit erforderlich, ist die Rückverfolgbarkeit zu Vorversionen sicherzustellen. Es hat folgendes zu enthalten oder darauf Bezug zu nehmen:
 - Spezifikationen und Prüfverfahren für Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterialien, Zwischenprodukte, Bulkware und fertiges Prüfpräparat
 - Anweisungen zur Herstellung
 - In-Prozess-Kontrollen und Prüfverfahren
 - Angabe der genehmigten Kennzeichnung
 - Relevante Prüfpläne und Randomisierungslisten, soweit zutreffend
 - Relevante Verträge mit Auftraggebern, soweit zutreffend
 - Stabilitätsdaten
 - Lagerungs- und Transportbedingungen.

Die oben genannte Zusammenstellung hat keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Inhalte können je nach Produkt und Entwicklungsstadium variieren. Diese Informationen bilden die Basis für die Bewertung der entsprechenden Charge hinsichtlich Zertifizierung durch die Sachkundige Person und Inverkehrbringen.

Sie müssen daher der Sachkundigen Person zur Verfügung stehen.

Sofern einzelne Herstellungsschritte in unterschiedlichen Betriebsstätten und unter der Verantwortung verschiedener Sachkundiger Personen ausgeführt werden, ist es zulässig, Teildossiers zu erstellen, welche die für die jeweilige Betriebsstätte relevanten Informationen enthalten.

Rezeptur und Herstellungsanweisung

10. Für jede Herstellung oder Bereitstellung klinischer Prüfpräparate bedarf es klarer und angemessener schriftlicher Anweisungen und schriftlicher Protokolle. Bei noch nicht routinemäßig durchgeführten Prozessschritten sind endgültige Herstellungsformel und die Herstellungsanweisung nicht zwingend zu erstellen. Aufzeichnungen sind besonders wichtig für die Ausarbeitung der Endfassungen der für die Routineherstellung (Serienfertigung) benötigten Dokumente nach Erteilung der Zulassung.
11. Die Angaben im IMPD sind die Grundlage zur Erstellung der detaillierten schriftlichen Anweisungen für Fertigung, Verpackung, Qualitätskontrollen, Lagerungsbedingungen und Versand.

Verpackungsanweisungen

12. Klinische Prüfpräparate werden üblicherweise für jeden in die klinische Prüfung eingeschlossenen Probanden individuell verpackt. Die Menge der zu verpackenden Einheiten ist bereits vor Beginn der Verpackung unter Berücksichtigung der für Qualitätskontrollen und Rückstellmuster erforderlichen Anzahl festzulegen. Durch eine ausreichende Planung ist zu gewährleisten, dass auf jeder Produktionsstufe die vorgesehene Menge erhalten wird.

Chargenspezifische Fertigungs-, Prüf- und Verpackungsprotokolle

13. Chargenprotokolle sind so detailliert zu gestalten, dass die Abfolge der Arbeitsschritte exakt nachzuvollziehen ist. Diese Protokolle sollen alle sachdienlichen Anmerkungen enthalten, die die Kenntnisse über das Prüfpräparat vertiefen und eine Weiterentwicklung des Herstellungsverfahrens ermöglichen. Sie sollen die angewandten Prozesse sowie alle vorgenommenen Änderungen rechtfertigen.
14. Die Chargendokumentation ist gemäß dem in der Richtlinie 2003/94/EG für klinische Prüfpräparate festgelegten Zeitraum aufzubewahren.³

Produktion

Verpackungsmaterialien

15. Spezifikationen und Qualitätskontrollen sollen Prüfungen beinhalten, die darauf abzielen, eine unbeabsichtigte Entblindung durch Unterschiede im Erscheinungsbild verschiedener Chargen zu vermeiden.

Herstellungsverfahren

16. In der Entwicklungsphase wird der Prozess in erster Linie durch In-Prozess-Kontrollen gesteuert. Kritische Parameter sind dabei zu identifizieren. Vorläufige Prozessparameter und In-Prozess-Kontrollen können aus früheren Erfahrungen, auch solchen aus früheren Entwicklungsarbeiten, abgeleitet werden. Sorgfältige Überlegungen des Personals in Schlüsselstellung sind erforderlich, um die notwendigen Anweisungen zu formulieren und laufend an die bei der Herstellung gewonnenen Erfahrungen anzupassen. Die zur Überwachung festgelegten und den Prozess steuernden Parameter müssen belegbar dem jeweiligen Stand des Wissens entsprechen.
17. Es wird nicht erwartet, dass Herstellungsverfahren für klinische Prüfpräparate in dem Maße validiert sind, wie es für die Serienproduktion erforderlich ist. Es wird aber erwartet, dass Räume und Einrichtung entsprechend qualifiziert sind.
Für sterile Prüfpräparate hat die Validierung des Sterilisationsprozesses dem gleichen Standard zu entsprechen, der für zugelassene Arzneimittel gefordert wird. Ebenso, falls zutreffend, ist eine Inaktivierung/Entfernung von Viren und anderen Verunreinigungen biologischen Ursprungs zu belegen, um die Sicherheit biotechnologisch hergestellter Prüfpräparate zu gewährleisten. Dies hat nach wissenschaftlichen Prinzipien und Techniken zu erfolgen, wie sie in den entsprechenden Leitlinien enthalten sind.
18. Die Validierung aseptischer Prozesse beinhaltet bei kleiner Chargengröße spezielle Probleme. Die Anzahl der abgefüllten Einheiten sollte der maximalen in der Produktion erreichbaren Anzahl entsprechen.
Sofern praktikabel und den eigentlichen Prozess nachvollziehend, sollte eine größere Anzahl von Einheiten mit Nährmedium abgefüllt werden, um das Vertrauen in die erhaltenen Ergebnisse zu stärken. Abfüllen und Verschließen ist oft ein manueller oder halbautomatischer Vorgang, der eine große Herausforderung bezüglich Sterilität darstellt, so dass der Schulung des Personals sowie der Validierung der aseptischen Arbeitsweise jedes einzelnen Mitarbeiters verstärkte Aufmerksamkeit zu widmen ist.

³ Anmerkung: Mindestens 1 Jahr nach Ablauf des Verfalldatums bzw. 5 Jahre nach der Freigabeentscheidung, es gilt der längere Zeitraum.

Auf das Vergleichspräparat anwendbare Prinzipien

19. Sofern ein Präparat verändert wird, sind Daten (z. B. hinsichtlich Stabilität, vergleichender Freisetzung, Bioverfügbarkeit) vorzuhalten, um zu belegen, dass die vorgenommenen Änderungen die Eigenschaften des Originalpräparates nicht signifikant verändern.
20. Das für das Vergleichspräparat angegebene Verfalldatum bezieht sich auf das Präparat in seiner Originalverpackung und könnte eventuell nicht mehr zutreffend sein, wenn das Präparat in ein anderes Behältnis, welches eventuell keinen vergleichbaren Schutz bietet oder mit dem Präparat nicht vergleichbar kompatibel ist, umgepackt wird. Unter Berücksichtigung der Eigenschaften des Präparates, des Behältnisses sowie der Lagerungsbedingungen, denen das Präparat ausgesetzt sein könnte, muss unter Verantwortung des Sponsors ein geeignetes Aufbrauchdatum festgelegt werden. Dieses Datum muss gerechtfertigt werden können und darf das Verfalldatum des Originalpräparates nicht überschreiten. Verfalldatum und Dauer der klinischen Prüfung sollten miteinander vereinbar sein.

Verblindung

21. Wenn Präparate verblindet werden, sind Systeme zur Sicherstellung und Aufrechterhaltung der Verblindung und zur Identifizierung verblindeter Prüfpräparate zu etablieren, die auch die Chargenbezeichnungen der Präparate vor der Verblindung erfassen. In Notfällen muss eine schnelle Präparatidentifizierung möglich sein.

Randomisierungscode

22. Verfahren für die Erstellung, Sicherheit, Verteilung, Handhabung und Aufbewahrung von Randomisierungslisten für die Verpackung von klinischen Prüfpräparaten sowie das Vorgehen bei der Entblindung sind zu beschreiben. Entsprechende Aufzeichnungen sind aufzubewahren.

Verpackung

23. Während der Verpackung klinischer Prüfpräparate kann es notwendig sein, verschiedene Präparate auf der gleichen Verpackungslinie zur gleichen Zeit zu handhaben. Das Risiko einer Untermischung muss durch den Einsatz geeigneter Verfahren und/oder spezieller Ausrüstung, sofern erforderlich, und durch spezielles Mitarbeitertraining minimiert werden.
24. Verpackung und Kennzeichnung klinischer Prüfpräparate sind häufig komplexer und anfälliger für Fehler (die zugleich schwerer zu entdecken sind) als dies bei zugelassenen Arzneimitteln der Fall ist, insbesondere bei gleichartig aussehenden, verblindeten Präparaten. Vorsichtsmaßnahmen gegen Fehletikettierung wie beispielsweise Etikettenbilanzierung, Line-Clearance und In-Prozess-Kontrollen, durchgeführt durch entsprechend geschulte Mitarbeiter, sind entsprechend zu intensivieren.
25. Die Verpackung muss sicherstellen, dass das klinische Prüfpräparat während des Transports und der Zwischenlagerung ausreichend geschützt wird. Jedes Öffnen oder jede Manipulation der Sekundärverpackung während des Transportes sollte leicht zu erkennen sein.

Kennzeichnung

26. Die nachfolgende Aufzählung fasst die Inhalte der Abschnitte 26 - 30 zusammen. Die Kennzeichnung muss mit den Anforderungen der Richtlinie 91/356/EWG für klinische Prüfpräparate übereinstimmen. Folgende Angaben sind auf den Etiketten aufzubringen; auf bestimmte Angaben kann verzichtet werden, wenn z. B. ein zentrales elektronisches Randomisierungssystem eingesetzt wird:
 - (a) Name, Adresse, und Telefonnummer des Sponsors, des Auftragsforschungsinstituts (CRO) oder des Prüfers (Ansprechpartner für Produktinformationen, klinische Prüfung und Entblindung im Notfall)⁴;
 - (b) Darreichungsform, Art der Anwendung, Anzahl der Dosierungseinheiten und im Falle unverblindeter Studien Name/Bezeichnung sowie Konzentration/Stärke;
 - (c) Chargenbezeichnung und/oder Codenummer zur Identifizierung von Inhalt und Verpackungsvorgang;

⁴ §5 GCP-Verordnung: "Name oder Firma des Sponsors und die seines Auftragnehmers (CRO), soweit er nicht selbst Sponsor ist."

- (d) Studiennummer zur eindeutigen Identifizierung der Studie, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors, falls nicht anderweitig angegeben;
 - (e) Probandennummer/Applikationsnummer und, sofern benötigt, die Besuchsnummer;
 - (f) Name des Prüfers (falls nicht unter (a) oder (d) angegeben);
 - (g) Hinweise zur Anwendung (eventuell mit Bezug auf eine Patienten- oder Prüferinformation);
 - (h) "Nur zur klinischen Prüfung bestimmt" oder vergleichbarer Hinweis;
 - (i) Lagerungsbedingungen;
 - (j) Verwendbarkeit (Aufbrauch-, Verfall- oder Nachprüfdatum) im Format Monat/Jahr in eindeutiger Art und Weise;
 - (k) "Für Kinder unzugänglich aufzubewahren", ausgenommen sind klinische Prüfpräparate, die nicht von den Probanden mit nach Hause genommen werden.
27. Die Anschrift und Telefonnummer des Verantwortlichen nach 26(a) muss nicht auf dem Etikett angegeben werden, wenn dem Probanden die Gebrauchsinformation oder eine Information mit diesen Angaben und der Anweisung, diese ständig bei sich zu tragen, überlassen wurde.
28. Die Angaben sind in der oder den offiziellen Sprachen des Landes zu machen, in dem das klinische Prüfpräparat eingesetzt werden soll. Die Angaben nach Nummer 26 sind auf dem Primärbehältnis und der äußeren Umhüllung (ausgenommen Primärbehältnisse im Sinne von Abschnitt 29 oder 30) anzubringen. Die Anforderungen bezüglich der Kennzeichnung des Primärbehältnisses und der äußeren Umhüllung sind Tabelle 1 zu entnehmen.
Die Verwendung weiterer Sprachen ist zulässig.
29. Sofern das Primärbehältnis und die äußere Umhüllung des klinischen Prüfpräparates⁵ bei der Anwendung durch den Probanden oder die verabreichende Person nicht getrennt werden sollen und die äußere Umhüllung die Angaben nach Nummer 26 enthält, hat das Etikett des Primärbehältnisses (oder jegliche Dosierhilfe, die das Primärbehältnis enthält) die folgenden Angaben zu enthalten:
- (a) Name des Sponsors, des Auftragsforschungsinstituts (CRO) oder des Prüfers
 - (b) Darreichungsform, Art der Anwendung (kann bei festen peroralen Arzneiformen entfallen), Anzahl der Dosierungseinheiten und im Falle unverblindeter Studien Name/Bezeichnung sowie Konzentration/Stärke;
 - (c) Chargenbezeichnung und/oder Codenumber zur Identifizierung von Inhalt und Verpackungsvorgang;
 - (d) Studiennummer zur eindeutigen Identifizierung der Studie, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors, falls nicht anderweitig angegeben;
 - (e) Probandennummer/Applikationsnummer und, sofern benötigt, die Besuchsnummer.
30. Im Falle von Durchdrückpackungen oder kleinen Behältnissen wie Ampullen, auf denen die Angaben nach Nummer 26 nicht aufgebracht werden können⁶, sind die Angaben auf der äußeren Umhüllung anzubringen.
Auf dem Primärbehältnis müssen folgende Mindestangaben enthalten sein:
- (a) Name des Sponsors, des Auftragsforschungsinstituts (CRO) oder des Prüfers
 - (b) Art der Anwendung (kann bei festen peroralen Arzneiformen entfallen) und im Falle unverblindeter Studien Name/Bezeichnung sowie Konzentration/Stärke;
 - (c) Chargenbezeichnung und/oder Codenumber zur Identifizierung von Inhalt und Verpackungsvorgang;
 - (d) Studiennummer zur eindeutigen Identifizierung der Studie, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors, falls nicht anderweitig angegeben;
 - (e) Probandennummer/Applikationsnummer und, sofern benötigt, die Besuchsnummer.
31. Symbole oder Piktogramme können zur Verdeutlichung bestimmter Informationen verwendet werden. Zusätzliche Angaben, Warnhinweise und/oder Hinweise zur Handhabung können aufgebracht werden.
32. Bei klinischen Prüfungen im Rahmen des Artikels 14 der Richtlinie 2001/20/EG sind folgende zusätzliche Angaben anzubringen, ohne die vorhandenen zu verdecken:
- (I) Name des Sponsors, des Auftragsforschungsinstituts (CRO) oder des Prüfers
 - (II) Studiennummer zur eindeutigen Identifizierung der Prüfstelle, des Prüfers und des Probanden.
33. Wenn die Dauer der Verwendbarkeit geändert werden soll, ist ein zusätzliches Etikett auf dem klinischen Prüfpräparat anzubringen. Auf diesem zusätzlichen Etikett ist das neue Verwendbarkeitsdatum anzugeben und die Chargenbezeichnung zu wiederholen. Mit dem Etikett darf das frühere Datum, nicht aber die bereits vorhandene Chargenbezeichnung überdeckt werden. Dieser Herstellungsschritt ist in

⁵ Sind Behältnis und äußere Umhüllung fest miteinander verbunden => siehe GCP-Verordnung § 5 Abs. 2.

⁶ siehe dazu GCP-Verordnung § 5 Abs. 8

einem Betrieb mit der entsprechenden Herstellungserlaubnis durchzuführen. (...) ⁷ Dieser Herstellungsschritt ist in Übereinstimmung mit GMP-Grundsätzen durchzuführen; ferner sind allgemeine Verfahrensweisungen und die Herstellungsanweisung einzuhalten. Gleiches gilt für Auftragsherstellung. (...) ⁷ Vorgabe- und Nachweisdokumente für die zusätzliche Etikettierung sind der Herstellungs- und Studiendokumentation beizufügen.

Qualitätskontrolle

34. Da die angewandten Herstellungsverfahren möglicherweise nicht standardisiert oder umfassend validiert sind, kommt der Kontrolle erhebliche Bedeutung zu, um zu gewährleisten, dass jede einzelne Charge den vorgegebenen Spezifikationen entspricht.
35. Alle Maßnahmen der Qualitätskontrolle sind unter Bezug auf die Forderung des Artikels 9 Nr. 2 der Richtlinie 2001/20/EG in Übereinstimmung mit dem Dossier des Prüfpräparates (IMPD) durchzuführen. Die Effektivität der Verblindung ist zu überprüfen und diese Überprüfung zu dokumentieren.
36. Muster jeder Charge eines klinischen Prüfpräparates, einschließlich des verblindeten Prüfpräparates, sind für den Zeitraum aufzubewahren, der in Artikel 9 der Richtlinie 2003/94/EG (vormals Direktive 91/356/EWG) festgesetzt ist. ⁸
37. Es ist darauf zu achten, dass Rückstellmuster jedes einzelnen Verpackungsvorgangs im Verlauf einer klinischen Prüfung aufbewahrt werden, bis der Studienabschlussbericht vorliegt. Liefert die klinische Prüfung widersprüchliche Ergebnisse, können die Rückstellmuster im Rahmen einer Untersuchung zur Überprüfung der Identität dienen.

Chargenfreigabe

38. Die Auslieferung klinischer Prüfpräparate (siehe dazu auch Abschnitt 43) darf erst erfolgen, wenn eine Sachkundige Person bestätigt hat, dass die Forderungen des Artikels 13 Nr. 3 der Richtlinie 2001/20/EG erfüllt sind (siehe dazu auch Abschnitt 39). Die Sachkundige Person hat bei der Zertifizierung die in Abschnitt 40 aufgeführten Punkte, soweit zutreffend, zu berücksichtigen.
39. Die Pflichten einer Sachkundigen Person im Rahmen der Zertifizierung von klinischen Prüfpräparaten ergeben sich aus den nachfolgenden Fallbeispielen.
Für die am häufigsten vorkommenden Fälle fasst Tabelle 2 die zu berücksichtigenden Fakten zusammen:
 - a) I) Das Prüfpräparat wurde in der EG hergestellt, ist aber in der EG nicht zugelassen: Siehe dazu Artikel 13 Nr. 3 (a) der Richtlinie 2001/20/EG.
 - a) II) Das Prüfpräparat ist in der EG zugelassen und in Übereinstimmung mit Artikel 80 (b) der Richtlinie 2001/83/EG im Handel, unabhängig davon, wo es hergestellt wurde: Die Pflichten der Sachkundigen Person entsprechen dem oben Gesagten, jedoch mit der Einschränkung, dass bei der Zertifizierung bestätigt wird, dass die zur Prüfung bestimmten Präparate den Anforderungen der Genehmigung zur klinischen Prüfung entsprechen und die erforderlichen Herstellungsschritte wie Verblindung, prüfplanspezifische Verpackung und Kennzeichnung korrekt erfolgten. Das Dossier des betreffenden Prüfpräparates (IMPD), siehe dazu Abschnitt 9, kann entsprechend im Umfang reduziert werden.
 - b) Das Prüfpräparat wird direkt aus einem Drittland importiert. Die Pflichten der Sachkundigen Person ergeben sich aus Artikel 13 Nr. 3 (b) der Richtlinie 2001/20/EG. Werden klinische Prüfpräparate aus einem Drittland importiert, mit dem die EG ein Abkommen getroffen hat wie das über die Gegenseitige Anerkennung von Inspektionen (MRA), sind die Forderungen einer Guten Herstellungspraxis einzuhalten, wenn sie für diese Art Arzneimittel gelten. Gibt es kein Abkommen, hat die Sachkundige Person, basierend auf ihren eigenen Erkenntnissen über das vom Hersteller betriebene Qualitätsmanagementsystem, zu bestätigen, dass die Herstellung GMP-konform erfolgte. Ein solches Wissen wird üblicherweise durch Teilnahme an einer Inspektion gewonnen, die sich mit dem Qualitätsmanagementsystem des Herstellers befasst. In einem solchen Fall kann die Sachkundige Person die Zertifizierung auf der Basis von Unterlagen vornehmen, die der Hersteller mit Sitz in einem Drittland zur Verfügung gestellt hat (siehe dazu auch Abschnitt 40).
 - c) Werden Vergleichspräparate importiert, für die nicht mit ausreichender Sicherheit bescheinigt werden kann, dass deren Herstellung unter Bedingungen erfolgte, die den Leitlinien einer Guten

⁷ (...) Auslassung, da national abweichend geregelt; siehe § 14 Abs. 4 AMG

⁸ mindestens 5 Jahre nach Abschluss oder Abbruch der klinischen Prüfung

Herstellungspraxis äquivalent sind, ergeben sich die Verpflichtungen der Sachkundigen Person aus Artikel 13 Nr. 3 (c) der Richtlinie 2001/20/EG.

40. Bei der Bewertung einer Charge, die zum Zweck der Freigabe zertifiziert wird, sind die folgenden Punkte, soweit zutreffend, zu berücksichtigen:

- Chargendokumente, einschließlich der Prüfprotokolle, In-Prozess-Kontrolldaten und Zertifizierungsdokumente, die die Übereinstimmung mit dem IMPD bestätigen, Herstellungsauftrag, Anweisung zur Randomisierung und Randomisierungscode. Diese Dokumente müssen alle Abweichungen und geplant durchgeführte Änderungen und alle daraus resultierenden Überprüfungen und Untersuchungen enthalten. Die Dokumentation ist durch das im Qualitätsmanagementsystem definierte Schlüsselpersonal zu vervollständigen und zu genehmigen;
- die Produktionsbedingungen,
- der Qualifizierungsstatus von Räumen und Ausrüstung, der Validierungsstatus von Verfahren und Methoden,
- die Kontrollen der fertig verpackten Prüfpräparate,
- soweit zutreffend: Ergebnisse von Untersuchungen, die nach dem Import vorgenommen wurden,
- Stabilitätsberichte,
- Vorgaben für die Lager- und Transportbedingungen sowie deren Erfüllung,
- Auditberichte, die das Qualitätsmanagementsystem des Herstellerbetriebes betreffen,
- Unterlagen, die bescheinigen, dass der Hersteller eine Erlaubnis der zuständigen Behörde besitzt, klinische Prüfpräparate bzw. Vergleichspräparate herstellen und exportieren zu dürfen,
- soweit zutreffend: Behördliche Auflagen im Rahmen der Zulassung, anzuwendende GMP-Leitlinien, alle amtlichen Bestätigungen über die GMP-Konformität der Betriebsstätte,
- alle weiteren der Sachkundigen Person bekannten Fakten, die für die Qualität einer Charge relevant sind.

Die Gewichtung der oben genannten Punkte ist abhängig davon, aus welchem Land das Prüfpräparat stammt, dem Herstellungsbetrieb und dem Zulassungsstatus (in der EG oder einem Drittland zugelassen oder nicht zugelassen) und der Entwicklungsphase des Produktes.

Der Sponsor hat dafür zu sorgen, dass alles, was von der Sachkundigen Person im Rahmen der Zertifizierung einer Charge berücksichtigt wird, sich im Einklang findet mit Artikel 9 Nr. 2 der Richtlinie 2001/20/EG. Siehe dazu auch Abschnitt 44.

41. Falls klinische Prüfpräparate in unterschiedlichen Betrieben hergestellt und verpackt werden und verschiedene Sachkundige Personen verantwortlich sind, ist, soweit zutreffend, den Empfehlungen des Annex 16 des Leitfadens einer Guten Herstellungspraxis zu folgen.
42. Falls nationale Bestimmungen das Abpacken oder Kennzeichnen in einer Prüfstelle erlauben⁹, (...) muss die Sachkundige Person diese Tätigkeiten nicht zertifizieren. Der Sponsor ist trotzdem 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.

Versand

43. Der Versand von klinischen Prüfpräparaten muss gemäß den Anweisungen des Sponsors oder im Namen des Sponsors im Versandauftrag erfolgen.
44. Klinische Prüfpräparate müssen solange unter der Kontrolle des Sponsors verbleiben, bis ein zweistufiges Freigabeverfahren abgeschlossen ist: Zertifizierung durch die Sachkundige Person und Bestätigung der Erfüllung der Anforderungen des Artikels 9 (Beginn einer klinischen Prüfung) der Richtlinie 2001/20/EG.¹⁰ Der Sponsor muss sicherstellen, dass die von der Sachkundigen Person

⁹ Siehe dazu § 14 Abs. 4 AMG

¹⁰ siehe § 42 AMG

berücksichtigten Daten mit denen des Genehmigungsverfahrens übereinstimmen. Beide oben genannte Schritte müssen dokumentiert und in der entsprechenden Studienakte des Sponsors oder im Auftrag des Sponsors aufbewahrt werden.

45. Vorkehrungen zur Entschlüsselung müssen für die entsprechend verantwortlichen Personen verfügbar sein, bevor klinische Prüfpräparate zur Prüfstelle versandt werden.
46. Über die Lieferungen des Herstellers oder des Importeurs muss detailliert Bestand geführt werden. Insbesondere müssen die Empfänger genannt werden.
47. Die Weitergabe von klinischen Prüfpräparaten von einer Prüfstelle zu einer anderen muss die Ausnahme bleiben. Derartige Weitergaben müssen in einer Standardverfahrensanweisung beschrieben sein. Die Historie des Präparates für die Zeit außerhalb der Kontrolle des Herstellers muss z.B. anhand der Kontrollberichte (trial monitoring reports) und Aufzeichnungen über die Lagerungsbedingungen bei der ursprünglichen Prüfstelle als Teil der Beurteilung der Eignung des Präparates für eine Weitergabe überprüft werden. Dabei ist der Rat der Sachkundigen Person einzuholen. Falls eine Umetikettierung erforderlich ist, ist das Präparat an den Hersteller oder einen anderen autorisierten Hersteller zur Neukennzeichnung und zur Zertifizierung durch die Sachkundige Person zurückzugeben. Protokolle müssen aufbewahrt werden, und eine vollständige Rückführbarkeit muss sichergestellt sein.

Beanstandungen

48. Liegt eine Beanstandung vor, die in der Produktqualität begründet sein könnte, sind die Schlussfolgerungen aus den Untersuchungen zwischen dem Hersteller oder Importeur und dem Sponsor (falls verschieden) zu erörtern. Die Sachkundige Person und die für die betroffene klinische Prüfung Verantwortlichen sind einzubeziehen, um mögliche Auswirkungen auf die klinische Prüfung, auf die Produktentwicklung und die Probanden abzuschätzen.

Rückrufe und Rücknahmen

Rückrufe

49. Verfahren für Rückrufe klinischer Prüfpräparate und die Dokumentation der Rücknahme sind zwischen dem Sponsor in Zusammenarbeit mit dem Hersteller oder Importeur (falls nicht identisch) abzustimmen. Dem Prüfer und dem Monitor müssen ihre Pflichten innerhalb des Rückrufverfahrens bekannt sein.
50. Der Sponsor hat sicherzustellen, dass der Verantwortliche für das Inverkehrbringen jeglicher Vergleichs- oder anderer Prüfpräparate, die in einer klinischen Prüfung eingesetzt werden, ein den Sponsor einbeziehendes Informationssystem besitzt, das ggf. den Rückruf der ausgelieferten Prüfpräparate gewährleistet.

Rücknahmen

51. Klinische Prüfpräparate sind gemäß vereinbarter, vom Sponsor schriftlich festgelegter und genehmigter Verfahren zurückzugeben.
52. Zurückgegebene klinische Prüfpräparate müssen eindeutig als solche identifizierbar sein und sind abzusondern. Über die zurückgegebenen Prüfpräparate muss detailliert Bestand geführt werden.

Vernichtung

53. Der Sponsor ist für die Vernichtung von nicht verwendeten und/oder zurückgenommenen klinischen Prüfpräparaten verantwortlich. Daher sind klinische Prüfpräparate nicht ohne vorherige schriftliche Genehmigung des Sponsors zu vernichten.
54. Die ausgelieferten, verwendeten und zurückgegebenen Mengen an Prüfpräparaten sind durch den Sponsor oder in dessen Namen für jede Prüfstelle und jeden Prüfungszeitraum zu bilanzieren. Die Vernichtung nicht verwendeter klinischer Prüfpräparate je Prüfstelle oder Prüfungszeitraum ist nur nach Untersuchung eventueller Unstimmigkeiten und deren zufrieden stellender Erklärung sowie Akzeptanz des Abgleichs zulässig. Die Vernichtung ist so zu protokollieren, dass alle Vorgänge verifiziert werden können. Die Protokolle sind durch den Sponsor aufzubewahren.
55. Jede Vernichtung klinischer Prüfpräparate ist dem Sponsor mittels datiertem

Beleg nachzuweisen. Diese Belege haben die Chargenbezeichnung und/oder die betroffenen Probandennummern sowie die tatsächlich vernichteten Mengen eindeutig auszuweisen oder müssen die entsprechende Rückverfolgbarkeit erlauben.

Tabelle 1, Summary of Labelling Details der englischsprachigen Originalfassung wurde nicht übersetzt, da detaillierte nationale Vorschriften im § 5 GCP-Verordnung vorgegeben sind.

Tabelle 2: Chargenfreigabe klinischer Prüfpräparate

Zu berücksichtigende Punkte	Klinisches Prüfpräparat in der EG verfügbar		Klinisches Prüfpräparat aus Drittländern		
	Herstellung in der EG, ohne Zulassung	Zugelassenes Arzneimittel und in der EG im Verkehr	Präparat ohne jegliche Zulassung in der EG	Präparat mit eigener Zulassung in der EG	Vergleichspräparat ohne Verfügbarkeit des Nachweises einer gemäß Direktive 91/356/EWG erfolgten Herstellung
Vor Beginn der Durchführung der klinischen Prüfung					
a) Transport- und Lagerungsbedingungen	Ja				
b) Alle relevanten Faktoren (siehe Abschnitt 40) die belegen, dass jede Charge hergestellt und zertifiziert worden ist in Übereinstimmung mit: Direktive 91/356/EWG oder Äquivalentem GMP-Standard	Ja —		(1) Ja		
c) Nachweisdokumente für die EG-GMP konforme Zertifizierung (siehe Direktive 2001/83/EG, Artikel 51) oder Nachweise darüber, dass das klinische Prüfpräparat in der EG verfügbar ist und gemäß Artikel 80(b), Direktive 2001/83/EG beschafft wurde		Ja			
d) Nachweise über die Verfügbarkeit des Produktes im Drittland (Inverkehrbringen) und vertrauenswürdige Informationen über die örtlichen arzneimittelrechtlichen Anforderungen an das Zulassungsverfahren und die Freigabe					Ja
e) Die Ergebnisse aller Analysen, Tests und Kontrollen zur Bewertung der Qualität der importierten Charge haben zu entsprechen: - den Anforderungen der Zulassung (siehe Direktive 2001/83/EG, Artikel 51b) oder - dem Dossier des Prüfpräparates, dem Auftrag sowie dem Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung. ¹¹ Sofern die o.g. Analysen und Tests nicht in der EG durchgeführt werden, ist dies zu begründen; die Sachkundige Person (QP) hat zu bestätigen, dass die Untersuchungen nach GMP-Standards durchgeführt wurden, die mindestens den Forderungen der Direktive 91/356/EWG entsprechen.			— Ja Ja	Ja — Ja	— Ja Ja

¹¹ siehe § 7 Absatz 1, Satz 1 der GCP-Verordnung

Während der Durchführung der klinischen Prüfung

f) Zusätzlich zu der Bewertung vor Beginn der klinischen Prüfung sind alle weiteren relevanten Faktoren (siehe Abschnitt 40) zu berücksichtigen die zeigen, dass jede Charge bei Verblindung, Prüfplan-spezifischer Verpackung, Kennzeichnung und Prüfung folgenden Vorgaben entspricht:

- der Direktive 91/356/EWG oder
- GMP-Standards, die mindestens denen der Direktive 91/356/EWG äquivalent sind.

Ja
—

(1)
Ja

- (1) Sofern die Herstellung der fraglichen Prüfpräparate durch MRA- oder ähnliche Abkommen abgedeckt ist, finden äquivalente GMP-Standards Anwendung.
- (2) Die durch die Sachkundige Person (QP), die die Charge vor dem Inverkehrbringen zertifiziert, zu berücksichtigenden Elemente müssen in allen Fällen dem Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung¹¹ entsprechen.