

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 1 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	Klinische Prüfpräparate	
Querverweise	VAW 071108, AiM 071201, AiM 071202, AiM 071207	
erstellt	EFG 02	
fachlich geprüft	Dr. Rainer Kahlich (EFG 02)	22.08.2022
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	30.08.2022
Beschlussfassung durch:	<input type="checkbox"/> erstellende EFG <input checked="" type="checkbox"/> Länderreferentengremien	
beschlossen	EFG 02	- entfällt -
	Humanarzneimittelbereich Carolyn Hoops, Vorsitzende AG AATB	25.09.2022
	Tierarzneimittelbereich Dr. Dagmar Duda-Spiegel, Vorsitzende AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich Dr. Barbara Stetter, Vorsitzende AG TT	- entfällt -
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 2 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

1 Vorwort

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

Die Herstellung (und/oder Einfuhr), die Prüfung, die Freigabe und die Distribution von klinischen Prüfpräparaten weisen im Vergleich zu Arzneimitteln, die zum kommerziellen Vertrieb bestimmt sind, einige erhebliche Unterschiede auf (→ Kap. 4). Eine grundlegende Überarbeitung erfolgte durch die EFG 02 und EFG 05 im Zuge der Einführung der „Clinical Trial Regulation“ (Regulation (EU) 536/2014) und der damit zusammenhängenden Dokumente, die zu einer Abspaltung der GMP-Vorgaben für Prüfpräparate vom bis dato geltenden EU-GMP-Leitfaden für Arzneimittel führte.

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

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

Dieses AiM gilt nicht für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs), Gewebeprodukte und Blutprodukte (sofern sie nicht unter die Richtlinie EU/2001/83 fallen).

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

Auf spezielle AiMs zu diesen Arzneimitteln wird verwiesen, soweit solche vorhanden sind (siehe Querverweise Deckblatt).

Ebenfalls nicht Gegenstand dieses AiMs ist der Umgang mit klinischen Prüfpräparaten im Rahmen der klinischen Prüfung selbst und die dabei zu beachtenden Vorschriften der Clinical Trial Regulation.

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

- Es werden ausschließlich die GMP-Anforderungen zugrunde gelegt.
- Es wird davon ausgegangen, dass die Verantwortung des Herstellers (und damit die GMP-Überwachung) normalerweise mit der Auslieferung der Prüfpräparate an die Depots bzw. Prüfzentren endet.

Nachträgliche Umkennzeichnungen (z. B. Verlängerung des Verwendbarkeitsdatums) sowie der Umgang mit Rückrufen, Rückgaben und der Vernichtung von Prüfpräparaten fallen normalerweise ebenfalls in die Verantwortung eines Herstellers und unterliegen den GMP-Regularien.

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

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

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 3 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

2 Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	2
2	Inhaltsverzeichnis	3
3	Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente	5
3.1	Grundlegende Dokumente	5
3.2	Abkürzungen und Definitionen	5
4	Verfahren	9
4.1	Qualitätssicherung	15
4.1.1	Umfang des QS-Systems	15
4.1.2	Qualitätssicherungsorganisation	16
4.1.3	Änderungskontrollsystem	17
4.1.4	Umgang mit Abweichungen	17
4.1.5	Product Quality Review	17
4.1.6	Qualitätsrisikomanagement	18
4.2	Personal	18
4.2.1	Zahl und Qualifikation	18
4.2.2	Schulungen	19
4.2.3	Personalhygiene	19
4.3	Räume und Ausrüstungen	19
4.3.1	Lager	19
4.3.2	Material- und Personalfluss	20
4.3.3	Reinheitszonen und Lüftungstechnik	21
4.3.4	Vermeidung von Kreuzkontamination (siehe auch → Kap. 4.5)	21
4.3.5	Herstellungsausrüstung	21
4.3.6	Computersysteme (elektronische Dokumentation s. 4.4)	21
4.4	Dokumentation	21
4.4.1	Herstellungsauftrag	21
4.4.2	Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)	22
4.4.3	Product Specification File (PSF)	22
4.4.4	Spezifikationen	22
4.4.5	Herstellanweisungen für Bulkware	23
4.4.6	Verpackungsanweisungen/Vorlagen für Verpackungsprotokolle	23
4.4.7	Versandaufträge	23
4.4.8	Versandanweisungen	23
4.4.9	Ausgefüllte Herstellungs-, Verpackungs- und Versandprotokolle	24
4.4.10	Chargendokumentation	24
4.4.11	Elektronische Dokumentation	24
4.4.12	Archivierung	24
4.5	Produktion	25
4.5.1	Allgemeine Anforderungen	25

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 4 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

4.5.2	Beschaffung von Ausgangsmaterialien (inkl. Import aus Nicht-EU/EWR-Staaten)	26
4.5.3	Wirkstoffherstellung für Prüfpräparate	27
4.5.4	(Bulk-)herstellung für Prüfpräparate	27
4.5.4.1	Prozessvalidierung	28
4.5.4.2	Reinigungsvalidierung	29
4.5.5	Verblindung	30
4.5.6	Randomisierung und Herstellung Notfallbriefumschläge	31
4.5.7	Kennzeichnung und Verpackung	31
4.5.7.1	Allgemeine Prinzipien	32
4.5.7.2	Spezielle Aspekte Kennzeichnung	33
4.5.7.3	Spezielle Aspekte Verpackung	35
4.6	Qualitätskontrolle	35
4.6.1	Ausgangsmaterialien	35
4.6.2	Bulkware Prüfpräparat	35
4.6.3	Komparatoren/Vergleichspräparate	35
4.6.4	Verpackte Ware und Kits	36
4.6.5	Überprüfung der Effektivität der Verblindung	36
4.6.6	Umgang mit Out Of Specification-Ergebnissen	36
4.6.7	Freigabeverfahren	37
4.6.8	Freigabe von Hilfspräparaten (auxiliary medicinal products)	40
4.6.9	Verlängerungen der Verwendungsfrist	40
4.6.10	Rückstellmuster	41
4.6.11	Stabilitätsprüfung	41
4.7	Herstellung, Import und Prüfung im Lohnauftrag	42
4.8	Beanstandungen, Produktrückruf und Entblindungen im Notfall	45
4.9	Selbstinspektionen	46
4.10	Auslieferung, Rücknahmen und Vernichtung	46
4.10.1	Auslieferung	46
4.10.2	Rücknahmen und Vernichtung	48
5	Literaturverzeichnis	49
6	Anlagen und Formulare	49
7	Änderungsgrund	49

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 5 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

3 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

3.1 Grundlegende Dokumente

- **CTR:** Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG
- **Delegated Regulation:** Delegierte Verordnung (EU) 2017/1569 der Kommission vom 23. Mai 2017 zur Ergänzung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 durch die Festlegung von Grundsätzen und Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, und der Einzelheiten von Inspektionen
- **Detailed Guidelines:** Detailed Commission guidelines on GMP for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 (vom 8.12.2017 - C(2017) 8179)
- **ICH E6R2:** ICH "Guideline for Good Clinical Practice/E6(R2)" vom 1. Dezember 2016
- **Guideline on the responsibilities of the sponsor:** Guideline on the responsibilities of the sponsor with regard to handling and shipping of investigational medicinal products for human use in accordance with Good Clinical Practice and Good Manufacturing Practice (Entwurf vom 26. April 2018)

Die fett gedruckten und unterstrichenen Bezeichnungen werden im vorliegenden AiM verwendet.

3.2 Abkürzungen und Definitionen

- **Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organisation – CRO):**
eine Beauftragte/ein Beauftragter des → Sponsors, die/der deren/dessen Aufgaben in Bezug auf die klinische Studie ganz oder teilweise wahrnimmt; Die finale Verantwortlichkeit für die Qualität und Integrität der Studienergebnisse verbleibt dabei beim Sponsor.
[in Anlehnung an Abschnitt 5.2.1 der ICH E6R2]
- **Depot:**
ein im Auftrag des Sponsors (oder seiner → **CRO**) unterhaltener Ort zur kontrollierten Zwischenlagerung von klinischen Prüfpräparaten; meist eingerichtet zur Erleichterung der termingerechten Weitergabe der Prüfpräparate an die → **Prüfstelle**
[Eigendefinition]
- **Double Dummy:**
eine besondere Form der → **Verblindung**, die insbesondere dann angewandt wird, wenn aufgrund der unterschiedlichen Gestalt von Prüf- und Vergleichsmedikation eine einfachere Form der Verblindung technisch nicht möglich ist
Sowohl von den Prüf- als auch von den Vergleichspräparaten werden Placebos gefertigt und mit in die Studie aufgenommen. Die Patientin/der Patient bekommt bei jeder Medikation ein Verum und ein Placebo.
[Eigendefinition]

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 6 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- **Entblindung:**

die Offenlegung der Identität eines → **verblindeten** Prüfpräparates

- **IMP (Investigational Medicinal Product Dossier/Prüfpräparate-Dossier):**

Das Prüfpräparate-Dossier muss Angaben zur Qualität, Herstellung und Kontrolle aller Prüfpräparate sowie Daten aus nichtklinischen Studien und aus der klinischen Anwendung enthalten.

[Anhang 1, Nr. 36 CTR]

- **IRT (Interactive Response Technology):**

umfasst sowohl → **IV[RS] (Interactive Voice [Response] System)** als auch → **IW[RS] (Interactive Web [Response] System)**

- **IV[RS] (Interactive Voice [Response] System):**

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

- **IW[RS] (Interactive Web [Response] System):**

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

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

ein Arzneimittel, das in einer klinischen Prüfung getestet oder als Vergleichspräparat, auch als Placebo, verwendet wird

[Artikel 2 (2) Nr. 5 CTR]

- **Hilfspräparat (Auxiliary medicinal product):**

ein für die Bedürfnisse einer klinischen Prüfung entsprechend der Beschreibung im Prüfplan eingesetztes Arzneimittel, das jedoch nicht als Prüfpräparat verwendet wird, beispielsweise Arzneimittel, die als Hintergrundtherapie, Provokationssubstanz oder Bedarfsmedikation eingesetzt oder zur Bewertung der Endpunkte in der klinischen Prüfung verwendet werden; Nicht zu den Hilfspräparaten zählen sollten Komedikationen, also Arzneimittel ohne Bezug zur klinischen Prüfung und ohne Relevanz für den Aufbau der klinischen Prüfung.

[Artikel 2 (2) Nr. 8 CTR, Erwägungsgrund 54]

- **klinische Studie:**

jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,

a) die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel zu erforschen oder zu bestätigen,

b) jegliche Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 7 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

c) die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen,

mit dem Ziel, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit dieser Arzneimittel festzustellen.

[Artikel 2 (2) Nr. 1 CTR]

- **klinische Prüfung:**

eine klinische Studie, die mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt:

a) der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht,

b) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen oder

c) an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen.

[Artikel 2 (2) Nr. 2 CTR]

- **multizentrische klinische Prüfung:**

eine nach einem einzigen → **Prüfplan (Protocol)** durchgeführte klinische Prüfung, die in mehr als einer Prüfstelle erfolgt und daher von mehr als einem Prüfer vorgenommen wird, wobei sich die weiteren Prüfstellen auch in anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder in Ländern befinden können, die nicht Mitgliedstaaten der EU sind

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

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

[In Anlehnung Erwägungsgrund 81 CTR]

- **Notfallbriefumschläge (code-break envelopes):**

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

Notfallbriefumschläge werden der Prüfstelle zur Verfügung gestellt und dürfen nur im Notfall von der/dem zuständigen Prüferin/Prüfer kontrolliert geöffnet werden.

[Eigendefinition]

- **Patientenpackung:**

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

[Eigendefinition]

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 8 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- **Prüfungsteilnehmer:**

eine Person, die entweder als Empfänger des Prüfpräparats oder als Mitglied einer Kontrollgruppe an einer klinischen Prüfung teilnimmt

[Artikel 2 (2) Nr. 17 CTR]

- **Product Specification File (PSF):**

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

[Abschnitt 2.1 Detailed Guideline]

- **Prüfer (Investigator):**

eine für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einer Prüfstelle verantwortliche Person

[Artikel 2 (2) Nr. 15 CTR]

- **Hauptprüfer (Principal investigator):**

ein Prüfer, bei dem es sich um den verantwortlichen Leiter eines Prüferteams handelt, das die klinische Prüfung an einer Prüfstelle durchführt

[Artikel 2 (2) Nr. 16 CTR]

- **Prüfplan (Protocol):**

ein Dokument, in dem Zielsetzung, Aufbau, Methodik, statistische Überlegungen und Organisation einer klinischen Prüfung beschrieben sind; Der Begriff „Prüfplan“ umfasst auch nachfolgende Änderungen des Prüfplans und Prüfplanänderungen.

[Artikel 2 (2) Nr.22 CTR]

- **Prüfstelle (trial site):**

eine Einrichtung, in der die klinische Prüfung durchgeführt wird

[Artikel 50 CTR]

- **Randomisierung:**

Verfahren, um Probandinnen/Probanden nach dem Zufallsprinzip der Behandlungs- oder Kontrollgruppe zuzuordnen

[In Anlehnung an Glossar der Detailed Guideline]

- **Rekonstitution (eines Fertigarzneimittels zur Anwendung am Menschen):**

The reconstitution is understood as the simple process of dissolving or dispersing the investigational medicinal product for administration of the product to a trial subject, or diluting or mixing the investigation medicinal product with some other substance(s) used as a vehicle for the purpose of administering it to a trial subject.

[Abschnitt 1 Scope, Detailed Guideline]

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 9 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- **Sponsor:**

eine Person, ein Unternehmen, eine Einrichtung oder eine Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung, das Management und die Aufstellung der Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt

Dies schließt die letztendliche Verantwortung auch für die Qualität der Prüfpräparate mit ein.

[Artikel 2 (2) Nr. 14, Artikel 71 CTR]

- **Verblindung:**

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

Bei Einfachverblindungen haben die Probandinnen/Probanden, bei Doppelblindstudien auch die Prüfärztinnen/Prüfärzte, keine Kenntnis von der Behandlungszuordnung.

[Abschnitt 1.10 ICH E6R2]

- **Vergleichspräparat/Komparator (Comparator/reference product):**

ein Prüfpräparat, das als Referenz in einer klinischen Prüfung eingesetzt wird; Das Vergleichspräparat kann auch ein Placebo sein.

[Glossar der Detailed Guideline]

4 Verfahren

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

Rechtliche Besonderheiten

- Die Anforderungen an Herstellung, Einfuhr und Etikettierung basieren auf Kapitel IX und X der CTR. Diese enthält Ermächtigungen für die folgenden beiden GMP-Dokumente:
 - Delegated Regulation (ersetzt die GMP-Richtlinie 2003/94/EC für Prüfpräparate)
 - Detailed Commission Guidelines (ersetzt rechtssystematisch den EU-GMP-Leitfaden inklusive den Annex 13 für Prüfpräparate)

Der EU-GMP-Leitfaden gilt weiter, soweit die Detailed Guidelines darauf verweisen oder die GMP-Themen nicht von den Detailed Guidelines abgedeckt werden (siehe Introduction der Detailed Guidelines).
- Ferner ist die "Guideline on the responsibilities of the sponsor with regard to handling and shipping of investigational medicinal products for human use in accordance with Good Clinical Practice and Good Manufacturing Practice" (Guideline on the responsibilities of the sponsor) zu berücksichtigen.

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 10 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Klinische Prüfpräparate unterliegen nicht der Zulassungspflicht¹. Stattdessen hat der Hersteller gemäß Art. 4 der Delegated Regulation sicherzustellen, dass Herstellung (einschließlich Kennzeichnung) und Prüfung der Prüfpräparate den Angaben des Sponsors sowie der Genehmigung der klinischen Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen entsprechen.
- Der Hersteller ist gemäß Art. 4 Nr. 2 der Delegated Regulation dafür verantwortlich, dass das Herstellungsverfahren regelmäßig überprüft wird, um wissenschaftliche und technische Fortschritte und die Erfahrungen des Sponsors während der Entwicklung des Prüfpräparates umzusetzen. Der Hersteller informiert den Sponsor über die Überprüfung des Herstellungsverfahrens.

Wenn aufgrund der Überprüfung des Herstellungsverfahrens eine (wesentliche) Änderung der klinischen Prüfung notwendig ist, ist der Sponsor für die Einreichung bei den zuständigen Behörden und die evtl. Eingabe in das EU-Portal zuständig².

- Zur Herstellung von klinischen Prüfpräparaten bedarf es grundsätzlich einer Erlaubnis nach Artikel 61(1) CTR bzw. § 13 Abs. 1 AMG.
- Ausnahmen von der Erlaubnispflicht für die Herstellung von innerhalb des Anwendungsbereiches der CTR liegenden Präparaten sind in Art. 61 Abs. 5 der CTR definiert. Die Pflicht zur Durchführung von Inspektionen bleibt unberührt.
- Prinzipiell bedarf es für Prüf- oder Hilfspräparate aus nicht EU/EWR-Staaten einer Einfuhrerlaubnis nach Art. 61 Abs. 1-3 der CTR. Für Prüfpräparate, die nicht unter den Anwendungsbereich der CTR fallen (z. B. Blutprodukte) bedarf es einer Einfuhrerlaubnis nach §72 Abs. 1 AMG.
- Änderungen des Verfalldatums dürfen auch in einer → **Prüfstelle** (z. B. Klinik, Arztpraxis) durch eine von dem Prüfpräparatehersteller beauftragte Person durchgeführt werden, wenn:
 - das Arzneimittel zur Anwendung in dieser Prüfstelle bestimmt ist.
 - hierfür geeignete Räume und Einrichtungen vorhanden sind.
 - gewährleistet ist, dass die Tätigkeit nach dem Stand von Wissenschaft und Technik erfolgt.
 - die sachkundige Person ihre Verantwortung wahrnehmen kann.
- Die Prüfstelle bedarf keiner eigenen Herstellerlaubnis.^{3, 4}
- Die Verantwortung der sachkundigen Person besteht darin, sicherzustellen, dass Änderungen des Verfalldatums in der Prüfstelle entsprechend den arzneimittelrechtlichen

¹ § 21 Abs. 2 Nr. 2 AMG

² Delegated Regulation, Artikel 4 Nr. 2 i. V. m. CTR Artikel 16 bzw. 81(9)

³ Gemäß CoUP kann die Anlage 3 der Herstellererlaubnis optional gepflegt werden. Hierzu kann eine namentliche Auflistung der Prüfstellen in der Herstellungs- und Einfuhrerlaubnis im Bedarfsfall (große Anzahl an Prüfstellen, häufige Änderungen) z. B. durch folgende Maßnahme ersetzt werden: Pauschale Aufnahme in die Erlaubnis, dass Prüfstellen als externe Betriebsstätte genutzt werden können, verbunden mit der Auflage, jeweils studienbezogen eine aktuelle Liste der konkret genutzten Prüfstellen zu führen. Die Aktualität und Verfügbarkeit der Liste zur Einsichtnahme durch die zuständige Überwachungsbehörde muss der/die Erlaubnisinhaber/in durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen gewährleisten.

⁴ § 14 Abs. 4 Nr. 2 AMG

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 11 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Vorschriften – insbesondere in Übereinstimmung mit dem IMPD und in GMP-konformer Weise – erfolgt.⁵

- Eine erneute Freigabe nach Änderung des Verfalldatums von Prüfpräparaten in Prüfzentren ist gemäß Detailed Guideline Nr. 8 nicht erforderlich.
- Andere Umetikettierungen dürfen in der Prüfstelle nicht durchgeführt werden. Sind Umetikettierungen erforderlich, ist das Präparat an einen autorisierten Hersteller zur Neukennzeichnung zurückzugeben und durch eine sachkundige Person wieder freizugeben.⁶
- Alternativ darf das Umetikettieren oder Umpacken auch durch Krankenhausapotheken oder öffentliche Apotheken mit einem Versorgungsvertrag (siehe Drucksache 18/8034 – Deutscher Bundestag, Seite 42 vom 6.4.2016) nach § 14 Abs. 4 ApoG erlaubnisfrei^{7, 8} bzw. im Auftrag eines Herstellers mit Erlaubnis⁹ durchgeführt werden.
- Rekonstitutionen von Prüfpräparaten dürfen auch von Ärztinnen bzw. Ärzten und sonstigen zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugten Personen ohne Herstellerlaubnis nach § 13 AMG vorgenommen werden, wenn die Prüfpräparate zum Zwecke der persönlichen Anwendung rekonstituiert werden. Diese Tätigkeit ist der zuständigen Behörde vor Aufnahme anzuzeigen.¹⁰
- Die Einfuhr von klinischen Prüfpräparaten ist gemäß § 72 Abs. 1 AMG ebenfalls erlaubnispflichtig. Prüfpräparate, die in die Union eingeführt werden, müssen, gemäß Art. 63 Abs. 3 CTR, unter Verwendung von Qualitätsstandards hergestellt worden sein, die den EU-GMP-Leitlinien mindestens gleichwertig sind. Der Einführer muss dies und dass der Hersteller im Drittland zur Herstellung der Prüfpräparate autorisiert ist, gemäß Art. 3 Nr. 2 der Delegated Regulation sicherstellen.

Behördliche Bescheinigungen werden für die Einfuhr von zur klinischen Prüfung bestimmten Arzneimitteln nicht benötigt.^{11, 12}

Die Mitgliedstaaten gewährleisten die Einhaltung der Vorschriften durch Inspektionen, sind aber nicht verpflichtet, alle Hersteller von Prüfpräparaten in Drittländern zu inspizieren, sondern wählen einen risikobasierten Ansatz. Inspektionen sind mindestens notwendig, wenn der begründete Verdacht besteht, dass die Herstellungsbedingungen im Drittland den in der EU geforderten nicht entsprechen.¹³

Eine Nachtestung der importierten Prüfpräparate im EU/EWR-Raum ist – anders als bei sonstigen Arzneimitteln – nicht vorgeschrieben.¹⁴

⁵ § 19 AMG

⁶ CTR, Artikel 61 Abs. 1

⁷ Gem. §14 Apothekengesetz i. V. m. § 26 Abs. 1 Apothekenbetriebsordnung darf die Krankenhausapotheke nur Patienten des eigenen Krankenhauses und der von ihnen durch Versorgungsvertrag belieferten Krankenhäuser beliefern.

⁸ § 13 Abs. 2 Nr. 2a AMG

⁹ § 14 Abs. 4 Nr. 1 AMG

¹⁰ § 13 Abs. 2b Nr. 2 und § 67 Abs. 1 Satz 7 AMG

¹¹ Für die Einfuhr von Wirkstoffen, die zur Herstellung von klinischen Prüfpräparaten vorgesehen sind, gilt die Befreiung von der Zertifikatspflicht nach §72a Abs. 1 AMG nicht.

¹² § 72a Abs. 1a Nr. 1 AMG

¹³ Delegated Regulation, Artikel 17 (3)

¹⁴ Delegated Regulation, Artikel 10 Abs. 3

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 12 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Die Bedingungen, unter denen importierte Prüfpräparate zur Verwendung in der klinischen Prüfung freigegeben werden, sind je nach Art des Produktes (mit oder ohne Zulassung in der EU, Produkt aus einem Drittland) unterschiedlich (Details siehe Detailed Guidelines Nr. 8.).

- Der Versand von klinischen Prüfpräparaten muss gemäß den Anweisungen des Sponsors oder im Namen des Sponsors im Versandauftrag ausgeführt werden.¹⁵
- Zu beachten ist das zweistufige Freigabeverfahren für klinische Prüfpräparate:
 - 1. Zertifizierung durch die sachkundige Person des Herstellers^{56, 74}
 - 2. Regulatorische Freigabe durch den Sponsor (Guideline on the responsibilities of the sponsor). Der Hersteller kann gemäß Detailed Guideline Nr. 8 vom Sponsor beauftragt werden, auch die regulatorische Freigabe durchzuführen. In diesem Fall ist ein Vertrag zwischen Sponsor und Hersteller notwendig; die Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung müssen sich im PSF befinden und der Hersteller muss vor Versand an die Prüfstelle sicherstellen, dass die notwendigen Genehmigungen (für die spezielle Prüfstelle) vorliegen.

Der Inhalt des von der sachkundigen Person zu unterschreibenden Chargenzertifikates ist festgelegt.¹⁶

- Bezüglich der Aufbewahrung von Referenz- und Rückstellmustern von klinischen Prüfpräparaten sind die Besonderheiten in Artikel 11 der Delegated Regulation und Nr. 7 der Detailed Guideline zu beachten.
- Die Etikettierung der Prüf- und Hilfspräparate ist nach Art. 66-68 und Anhang VI der CTR und nach § 10a AMG vorzunehmen. In der CTR wird unterschieden zwischen zugelassenen und nichtzugelassenen Prüf- und Hilfspräparaten und als Prüf- oder Hilfspräparate für die medizinische Diagnose verwendeten radioaktiven Arzneimitteln. Laut § 10a AMG müssen Prüf- und Hilfspräparate für klinische Prüfungen bei Menschen in deutscher Sprache gekennzeichnet sein; Angaben, die zusätzlich in einer anderen Sprache wiedergegeben werden, müssen in beiden Sprachversionen inhaltsgleich sein.
- Für zugelassene Prüf- und Hilfspräparate gilt nach Art. 67 CTR eine reduzierte Kennzeichnungspflicht. Alternativ kann die Kennzeichnung auch gemäß Titel V der Richtlinie 2001/83/EC erfolgen.

Praktische Besonderheiten

- Die Herstellung klinischer Prüfpräparate – insbesondere die Verpackung - ist in der Regel komplexer als die Herstellung von Marktprodukten.
- Die Herstellung ist keine Routineherstellung, u. a. dadurch bedingt, dass das Prüfdesign einer klinischen Prüfung und damit die Verpackungsvorgänge in der Regel individuell für jede Prüfung festgelegt werden.
- In der Folge und wegen der vergleichsweise geringen Mengen ist die Herstellung von klinischen Prüfpräparaten nur wenig automatisiert, beinhaltet typischerweise also einen höheren Anteil manueller Tätigkeiten als in der kommerziellen Herstellung.

¹⁵ Guideline on the responsibilities of the sponsor

¹⁶ Content of the Batch Certificate for investigational medicinal products referred to in article 62(1) of CTR and Article 4 of Delegated Regulation

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 13 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Aus verschiedenen Gründen ist es je nach Art des Präparates und Phase der klinischen Entwicklung nur begrenzt möglich, Prozesse zu validieren. Fehlende oder nicht in vollem Umfang durchgeführte Validierungen müssen durch vermehrte Kontrollen kompensiert werden.

- Häufig werden Wirkstoffe verarbeitet, deren pharmakologische, toxikologische, immunologische und/oder sensibilisierenden Eigenschaften noch unvollständig untersucht sind, so dass das von ihnen ausgehende Kreuzkontaminationsrisiko nur unzureichend bestimmt werden kann. Produktgewidmete Ausrüstung steht oft nicht zur Verfügung (und kann auch von der Inspektorin/dem Inspektor nur in Einzelfällen gefordert werden).

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

Unter diesen Umständen sind ggf. besondere Schutzvorkehrungen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen erforderlich (z. B. Verwendung von ‚dedicated equipment‘).

- Die häufige Notwendigkeit zur Randomisierung und Verblindung der Prüfmedikation verursacht ein erhöhtes Risiko von Untermischungen/Verwechslungen. Die gleichzeitige Anwesenheit von Verum und Placebo im selben Raum sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Sofern dies begründbar nicht möglich ist, muss mindestens jedoch eine strikte organisatorische und räumliche Trennung (innerhalb des gleichen Herstellungsraums) der Placebo- und Verum-Bearbeitungslinien gegeben sein. Hierfür muss es klare schriftliche Regelungen geben, damit die Trennung nicht von den durchführenden Personen abhängt.
- Randomisierung und Verblindung sind Tätigkeiten, die nur im Rahmen der Herstellung von klinischen Prüfpräparaten vorkommen. Sie erfordern seitens des Herstellers spezielle Qualitätssicherungsmaßnahmen, die die Behandlungszuordnung der Probandinnen/Probanden entsprechend den Vorgaben des → Prüfplans, die Effektivität der Verblindung und eine schnelle Identifizierung eines Präparates im Notfall gewährleisten.
- Das Ziel aller Qualitätssicherungs- und Dokumentationsmaßnahmen bei der Herstellung und Distribution von klinischen Prüfpräparaten ist neben der Sicherheit der Patientinnen und Patienten auch die Sicherstellung der ordnungsgemäßen Durchführung und der wissenschaftlichen Aussagekraft der Ergebnisse der klinischen Prüfung, soweit diese durch Identität, Kennzeichnung, pharmazeutische Qualität und Stabilität der Prüfmedikation mitbestimmt wird.

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

Umgekehrt müssen Probandinnen und Probanden unmittelbar identifiziert werden können, die ein bestimmtes Prüfpräparat verabreicht bekommen haben bzw. dafür vorgesehen sind, damit bei Verdacht auf ein Arzneimittelrisiko schnelle und wirksame Maßnahmen zum Schutz der Probandinnen und Probanden getroffen werden können.

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

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 14 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Die Anforderungen an Prüfpräparate für Produkte, die sich noch in der Entwicklung befinden, unterliegen naturgemäß häufigen Änderungen¹⁷. An die Leistungsfähigkeit des Änderungskontrollsystems sind – auch angesichts der zuvor ausgeführten speziellen Erwartungen an die detaillierte Rückverfolgbarkeit – besonders hohe Anforderungen zu stellen.
- Bei der Inspektion von Änderungskontrollsystemen sollte auch berücksichtigt werden, dass die im IMPD zu machenden Angaben zur Qualität von klinischen Prüfpräparaten je nach Phase der klinischen Prüfung nicht so ausführlich sind wie in Zulassungsdossiers für Marktprodukte. Entsprechend sind bei klinischen Prüfpräparaten eher Änderungen möglich, die der Bundesoberbehörde weder angezeigt noch von ihr genehmigt werden müssen. Auch aus diesem Grund sind an die internen Änderungskontrollverfahren des Herstellers besonders hohe Anforderungen zu stellen.
- Die Versorgungskette für klinische Prüfpräparate ist – insbesondere für internationale multizentrische Studien – sehr komplex und daher anfällig für unvorhergesehene Störungen, mit denen adäquat umgegangen werden muss. (z. B. Probleme bei der – sich noch in der Entwicklungsphase befindlichen – Wirkstoffsynthese oder Bulkherstellung, chargenreine Beschaffung des Vergleichspräparates, unerwartete Ergebnisse von parallelen Stabilitäts-, Toxizitäts- oder anderen Studien, kurzfristige Änderungen des Prüf- und damit des Verpackungsdesigns, begrenzte zeitliche Planbarkeit der Probandenrekrutierung, Verzögerungen beim Versand von Prüfmedikation insbesondere in Drittländer, Therapieabbrüche von Probandinnen/Probanden, u. a.)
- Die Geschwindigkeit, mit der klinische Prüfungen mit Medikation beliefert werden, hat in der Regel erhebliche wirtschaftliche Bedeutung für den Sponsor. Das mit der Herstellung, Verpackung, Distribution und Qualitätskontrolle/Qualitätssicherung beauftragte Personal steht deswegen häufig unter erheblicher mentaler Belastung, zeitliche Vorgaben und korrekte Ausführung von komplexen Arbeitsprozessen miteinander zu vereinbaren. Dies ist bei der Bewertung der Sicherheit von Abläufen und der Schulung des Personals ausreichend zu berücksichtigen.
- Sponsor einer klinischen Prüfung und Hersteller der Prüfpräparate sind häufig nicht identische Firmen. In der Praxis beauftragen Sponsoren zudem häufig → **CROs** mit der Organisation der klinischen Prüfung. Diese fungieren wiederum häufig als die unmittelbaren Auftraggeber für den Hersteller. Oft wird der Hersteller (vom Sponsor direkt oder der CRO) auch mit der Distribution der hergestellten Prüfmedikation beauftragt.

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

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

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

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

¹⁷ z. B. Wirkstoff- u. Bulkproduktspezifikationen, Packmittel, Verwendbarkeitsfristen, Lagerbedingungen

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 15 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

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

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

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

Vorbemerkung

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

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

Die Chronologie der Fragen orientiert sich am Format des Inspektionsberichtes (siehe 071108_F01).

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

4.1 Qualitätssicherung

4.1.1 Umfang des QS-Systems

Mit den folgenden Fragen soll zunächst nur erfasst werden, ob das Qualitätsmanagementsystem im Hinblick auf den spezifischen Umgang mit klinischen Prüfpräparaten vollständig ist.

- Wurde durch den Hersteller, unter Beteiligung der Geschäftsführung und relevanter Abteilungen, ein wirksames pharmazeutisches Qualitätssystem etabliert, um sicherzustellen, dass die Prüfpräparate die für die vorgesehene Verwendung erforderliche Qualität aufweisen?
- Sind die nachfolgenden Aspekte durch das QS-System erfasst?
 - Führung von → **Product Specification File (PSF)** und Herstellenweisungen

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

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 16 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- adäquate Qualifizierung der Lieferanten für Startmaterialien unter Berücksichtigung möglicher Risiken für die Qualität des Produktes sowie Maßnahmen zur Sicherstellung der Integrität der Lieferkette
- Besonderheiten des Change Controls bei klinischen Prüfpräparaten
- Abweichungsmanagement inkl. CAPA
- Abgrenzung von Tätigkeiten, die nicht im Zusammenhang mit der Herstellung von klinischen Prüfpräparaten stehen (z. B. pharmazeutische Entwicklung, Herstellung von Marktware)
- Besonderheiten bei der Beschaffung von Wirkstoffen für klinische Prüfpräparate¹⁹
- Vermeidung von Kreuzkontaminationen durch Wirkstoffe mit unzureichendem Gefährdungspotenzial
- Umgang mit Prozessvalidierungen und Inprozesskontrollen
- Umgang mit Reinigungsvalidierungen
- Beschaffung und Prüfung von → **Vergleichspräparat/Komparator**
- Besonderheiten der Kennzeichnung von Prüfpräparaten
- Randomisierung
- Sicherstellung und Prüfung der Effektivität der Verblindung
- Notfallentblindung
- Vermeidung von Verwechslungs-/Untermischungsrisiken in der Verpackung
- Validierung und Transfer analytischer Methoden für Prüfpräparate
- Umgang mit Out Of Specification-Ergebnissen bei Prüfpräparaten
- Besonderheiten betreffend die Freigabe von Prüfpräparaten zum Versand
- Überwachung der Verfall-/Retest-Daten von Prüfpräparaten
- Besonderheiten der Distribution von Prüfpräparaten
- Besonderheiten der Rückverfolgbarkeit und Rückruforganisation für Prüfpräparate
- spezifischer Umgang mit Rücklieferungen von Prüfpräparaten
- Mindestanforderungen an Verträge mit Sponsoren/CROs

4.1.2 Qualitätssicherungsorganisation

- Gibt es ein geeignetes internes Projektmanagement? Wie ist sichergestellt, dass für jede klinische Prüfung der oft komplexe Vorgang der Versorgung mit Prüfmedikation in jeder Hinsicht GMP-konform erfolgt?
- Ist sichergestellt, dass die für eine GMP-konforme Durchführung der Prüfpräparateversorgung notwendige Kommunikation mit Partnern außerhalb der Firma (Auftraggeber,

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

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 17 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Lieferanten von Wirkstoffen, andere involvierte Hersteller/Importeure, Druckerei, externe Prüflabore, Speditionen, Depots, u. a.) in geeigneter Weise erfolgt?

4.1.3 Änderungskontrollsystem

- Sind ausreichend personelle Ressourcen vorhanden, um mit dem Umfang an Änderungen betreffend klinische Prüfpräparate angemessen umgehen zu können?
- Werden potenziell wesentliche²⁰ Änderungen nur nach Genehmigung durch den Sponsor vorgenommen?
- Werden (auch vom Auftraggeber veranlasste) Änderungen, die Inhalte eines Product Specification Files berühren, erst vorgenommen, wenn das betreffende PSF entsprechend geändert wurde?
- Wird bei der Risikobewertung einer geplanten Änderung auch deren möglicher Einfluss auf die Validität des Studienergebnisses (z. B. Aufrechterhaltung der Verblindung) beurteilt?
- Kann eindeutig zugeordnet werden, welche (Teil-)Chargen klinischer Prüfpräparate von einer durchgeführten Änderung betroffen sind?

4.1.4 Umgang mit Abweichungen

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

4.1.5 Product Quality Review

In der Prüfpräparateherstellung wird von einem bestimmten²¹ Präparat teilweise nur eine Charge hergestellt. Soweit mehrere Chargen hergestellt werden, geschieht dies wiederum häufig nur für einen begrenzten Zeitraum (nämlich zur Versorgung einer bestimmten klinischen Prüfung).

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

PQRs sollten deshalb von der Inspektorin/vom Inspektor normalerweise nicht verlangt werden. Die kritischen Prozessparameter und Materialattribute je nach Phase der Entwicklung in unterschiedlichem Bekanntheitsgrad sollten jedoch dokumentiert sein.

²⁰ Wesentlich sind unter anderem Änderungen, a) die der Sponsor (und damit der Hersteller) erst vornehmen darf, wenn sie von der zuständigen Behörde genehmigt worden sind; b) die Abweichungen vom Vertrag mit der Auftraggeberin bzw. dem Auftraggeber oder dem Auftrag selbst darstellen; c) für die anderweitig ein Risiko für die Probandensicherheit oder die Validität der Studie nicht ausgeschlossen werden kann.

²¹ „Bestimmt“ ist ein Präparat durch seine Zusammensetzung und seine Spezifikation, ggf. (insbesondere bei biologischen Präparaten) auch durch sein Herstellverfahren. In PQRs sollten nur in diesem Sinne identische Präparatechargen zusammengefasst werden.

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 18 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Für die sehr wenigen Fälle, in denen ein PQR grundsätzlich Sinn macht²², kann die Inspektorin/der Inspektor diesen fordern.

4.1.6 Qualitätsrisikomanagement

- Werden (auch) die Herstellung, Prüfung und Distribution klinischer Prüfpräparate vom Qualitätsrisikomanagementsystem der Firma erfasst?
- Werden bei Risikoentscheidungen neben der Sicherheit der Patientinnen und Patienten auch die Validität der betreffenden klinischen Prüfung und die Sicherstellung der Qualität des zu erarbeitenden Zulassungsdossiers angemessen berücksichtigt?
- Sind Risikomanagementprozesse implementiert, die folgenden Aspekten Rechnung tragen:
 - Phase der klinischen Prüfung (beispielsweise in frühen Phasen eine höhere Anforderung an Risikokommunikation)?
 - Dosierungsschema, Umfang und Dauer der klinischen Prüfung?
 - Risikopotenzial (pharmakologische/toxikologische/pharmakokinetische Eigenschaften) der eingesetzten Wirkstoffe und Darreichungsformen?
- Wird bei der Risikobewertung die Güte und Vollständigkeit der zugrunde gelegten Daten angemessen berücksichtigt?

4.2 Personal

4.2.1 Zahl und Qualifikation

- Verfügt der Hersteller/Importeur in jedem Betrieb über sachkundiges und angemessen qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl, um sicherzustellen, dass die Prüfpräparate die für die vorgesehene Verwendung erforderliche Qualität aufweisen?
 - Wird auch in Betrieben, die nur eine geringe Anzahl von Mitarbeitenden in Herstellung/Import von Prüfpräparaten beschäftigen, für jede Charge sichergestellt, dass für die Herstellung und die Qualitätskontrolle unterschiedliche Mitarbeitende verantwortlich sind?
 - Ist auch bei Belastungsspitzen (große Studien, mehrere Studien gleichzeitig, kurzfristige Auslieferung) die Zahl ausreichend, um eine GMP-konforme Abwicklung zu gewährleisten?
 - Sind insbesondere bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Konzentration erfordern (z. B. zur Vermeidung von Verwechslungen), ausreichend Pausen vorgesehen?
- Sind die Aufgaben der Mitarbeitenden mit Leitungs- und Aufsichtsfunktion, einschließlich der sachkundigen Person, die für die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis zuständig sind, in Arbeitsplatzbeschreibungen festgelegt?
 - Sind den genannten Mitarbeitenden ausreichende Befugnisse eingeräumt, damit sie ihrer Verantwortung nachkommen können?

²² Denkbar ist z. B. der Fall, dass eine klinische Studie über mehrere Jahre (z. B. eine Mortalitätsstudie) mit Medikation versorgt werden muss, die nur über eine kurze Haltbarkeit verfügt und deshalb in Abständen nachproduziert werden muss.

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 19 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Besitzt die sachkundige Person, welche ein Prüfpräparat zum Einsatz in einer klinischen Prüfung freigibt, über ausreichende Kenntnisse der pharmazeutischen Entwicklung, der Prozesse/Verfahren der klinischen Prüfung und der Lieferkette des betroffenen Prüfpräparates, und hat sie dafür Sorge getragen, dass Systeme etabliert sind, um die Gute Herstellungspraxis sicherzustellen?
- Sind die hierarchischen Beziehungen in einem Organisationsschema beschrieben und werden sowohl die Arbeitsplatzbeschreibungen, als auch das Organisationsschema gemäß betriebsinterner Verfahren genehmigt?

4.2.2 Schulungen

- Wird das Personal zu Anfang und danach fortlaufend über Theorie und Anwendung des Konzepts der pharmazeutischen Qualität und über die Gute Herstellungspraxis geschult,
 - inklusive der besonderen Hygienemaßnahmen, die bei manuellen (auch aseptischen) Arbeitsschritten mit offenem Produkt zu beachten sind?
 - inklusive Bedienung und (oft manueller) Reinigung der speziellen in der Bulkherstellung eingesetzten Geräte?
 - auch das Personal, das die Tätigkeiten nur zeitweise ausübt, z. B. Mitarbeitende von Pharmazeutischen/Galenischen Entwicklungsabteilungen oder der (Routine-)Produktion?
- Ist das Personal, das Randomisierung, Kennzeichnung und Verpackung von klinischen Prüfpräparaten vornimmt, spezifisch für diese Tätigkeit geschult? Je nach Komplexität des Prozesses muss eine spezifische Schulung ggf. vor jeder Herstellung erfolgen.
- Ist das Personal, das die Kommissionierung und den Versand der Prüfpräparate durchführt, für diese Tätigkeit geschult?
- Ist das leitende Personal im Hinblick auf die spezifischen Verantwortlichkeiten im Zusammenhang mit der Bereitstellung von Medikation für klinische Prüfungen, geschult?
- Überzeugt sich der Hersteller/Importeur von der Wirksamkeit der Schulungsmaßnahmen?

4.2.3 Personalhygiene

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

4.3 Räume und Ausrüstungen

4.3.1 Lager

- Ist ausreichend Lagerplatz vorhanden für:
 - Ausgangs-, Verpackungs- und Versandmaterialien?

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 20 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

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

Erläuterung:

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

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

4.3.2 Material- und Personalfluss

- Sind Materialflüsse so gestaltet, dass die (in der Prüfpräparateherstellung tendenziell vielfältigeren) Verwechslungs- und Untermischungsrisiken vermieden werden?
 - Sind z. B. die Räume, in denen Etikettendrucke und Verpackungen durchgeführt werden, ausreichend groß und geeignet konzipiert, so dass Herstellvorgänge und Inprozesskontrollen logisch aufeinander folgend und voneinander getrennt vorgenommen werden können?
 - Ist die Anzahl der Verpackungsräume ausreichend bzw. sind flexible Raumtrennungen geeignet, eine wirksame Trennung zeitgleich vorgenommener Verpackungsvorgänge zu gewährleisten?
- Sind Material- und Personalflüsse von denen anderer Bereiche (z. B. Pharmazeutische Entwicklung, kommerzielle Produktion) in ausreichender Weise getrennt bzw. so gestaltet, dass aus einer gemeinsamen Nutzung keine Kontaminations- oder Verwechslungsrisiken resultieren?

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 21 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

4.3.3 Reinheitszonen und Lüftungstechnik

- Sind bei der Definition der Hygienezonen und der Gestaltung der Lüftung der Produktionsbereiche (Luftführung, Luftreinheit, Luftwechselraten, Druckgefälle zwischen benachbarten Bereichen) die allgemeinen Anforderungen des EU-GMP-Leitfadens und – im Falle von sterilen Arzneimitteln – auch die des Annex 1 berücksichtigt?
- Sind auch für die Primärverpackung von klinischen Prüfpräparaten geeignete räumliche Anordnungen und Luftversorgung gesichert?

4.3.4 Vermeidung von Kreuzkontamination (siehe auch → Kap. 4.5)

- Steht für die Verarbeitung von Hochrisikostoffen oder hinsichtlich ihrer toxikologischen Eigenschaften unvollständig untersuchten Wirkstoffen bezüglich Geschlossenheit und Reinigbarkeit geeignetes Gerät zur Verfügung?
- Sind die speziellen Kontaminationsrisiken der Prüfpräparateherstellung angemessen berücksichtigt, die sich z. B. aus der Verwendung von unvollständig toxikologisch geprüften Wirkstoffen, dem Einsatz von mobilem/nicht hermetisch geschlossenem Gerät oder bei manuellen Verpackungsvorgängen ergeben?
- Ist ein Risikomanagementprozess etabliert, der die toxikologischen Risiken berücksichtigt?
- Sind Anlagen und Materialflüsse so konzipiert, dass sie gem. Kap. 3 und 5 EU GMP Leitfaden Teil I Kreuzkontaminationsrisiken minimieren?

4.3.5 Herstellungsausrüstung

- Sind die für die Prüfpräparateherstellung verwendeten Anlagen, Geräte und Zubehör GMP-konform ausgeführt und für ihren Verwendungszweck gem. Annex 15 qualifiziert (auch z. B. spezielle Formateile für Tablettierung, Verkapselung oder Verblisterung)?

4.3.6 Computersysteme (elektronische Dokumentation s. 4.4)

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

4.4 Dokumentation

Hinweis: Es gelten grundsätzlich die Anforderungen von Eudralex, Volume 4, Kapitel 4.

4.4.1 Herstellungsauftrag

- Werden Herstellungen von klinischen Prüfpräparaten nur auf der Grundlage von Herstellungsaufträgen des Sponsors bzw. dessen Beauftragtem vorgenommen?

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 22 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Sind die Herstellungsaufträge eindeutig (Angabe von Referenzdokumenten wie Prüfplan oder PSF) und ausreichend detailliert (vor allem in Bezug auf konkrete Stückzahlen)?
- Sind Herstellungsaufträge in Übereinstimmung mit einem Verantwortungsabgrenzungsvertrag sowie mit den Vorgaben des IMPD/PSF?

4.4.2 Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)

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

4.4.3 Product Specification File (PSF)

- Führt der Hersteller/Importeur für jedes klinische Prüfpräparat, das er herstellt, importiert und/oder freigibt, ein PSF?
- Ist die Aufbewahrungsfrist aller Dokumente des PSF von mindestens fünf Jahren über das Ende/den Abbruch der jeweiligen Studie hinaus sichergestellt?
- Sind für alle Tätigkeiten, für die der Hersteller/Importeur verantwortlich ist, die benötigten Dokumente/Referenzangaben im PSF enthalten?
- Ist die Aktualität sämtlicher Dokumente/Referenzen im PSF und deren Übereinstimmung mit dem IMPD und dem Prüfplan gesichert?
- Unterliegen PSFs dem Dokumentenmanagement der Qualitätssicherung?

4.4.4 Spezifikationen

- Sind für alle Arten von Materialien – z. B. auch für Kit-Komponenten (Spritzen, Lösungsmittel, Applikationshilfen etc.) – Spezifikationen vorhanden?
- Werden Spezifikationen regelmäßig überprüft und entsprechen sie dem Stand der jeweiligen Kenntnis?
- Stimmen die Angaben in den Spezifikationen mit den Anforderungen im PSF/IMPD überein?
 - auch z. B. bezüglich der Haltbarkeits-/Retestdaten der Prüfpräparate?
- Enthalten Spezifikationen für Packmittel, Etiketten usw. Prüfpunkte, um eine unbeabsichtigte Entblindung wegen Unterschieden in der Erscheinung (z. B. Farben, Maße, Druckpositionen, Druckqualität) zu verhindern?

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 23 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

4.4.5 Herstellenweisungen für Bulkware

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

4.4.6 Verpackungsanweisungen/Vorlagen für Verpackungsprotokolle

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

4.4.7 Versandaufträge

- Sind genehmigte Versandaufträge die Grundlage für Auslieferungen von fertig verpackten klinischen Prüfpräparaten?
- Enthalten Versandaufträge eindeutige Referenzangaben, z. B. EU-Prüfungs-Nr. (Nachfolge der EudraCT-Nr.), Bestellnummer, Kit-Nummern, Prüfzentrum und Hauptprüfer?
- Sind die Versandaufträge, auch hinsichtlich der Transportvorgaben, ausreichend detailliert?
- Ist sichergestellt, dass Abweichungen von vorgegebenen Transportbedingungen hinreichend untersucht und bewertet werden?

4.4.8 Versandanweisungen

- Sind Versandanweisungen ausreichend detailliert z. B. hinsichtlich
 - Art und Größe der zu verwendenden Versandmaterialien?
 - Art und Stärke der Isolationsmaterialien?
 - Menge Prüfpräparate pro Versandeinheit?

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 24 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Anzahl, Vorbehandlung²³ und Anordnung von Kühlaggregaten?
- Art, Vorbehandlung²⁴ und Position von Temperaturlaufzeichnungseinheiten?
- Kennzeichnung der Versandeinheiten?
- während der Kommissionierung durchzuführende Kontrollen etc.?
- Wird in den Versandanweisungen in geeigneter Weise Bezug auf die zugrundeliegenden Versandaufträge genommen?

4.4.9 Ausgefüllte Herstellungs-, Verpackungs- und Versandprotokolle

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

4.4.10 Chargendokumentation

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

4.4.11 Elektronische Dokumentation

- Werden bei elektronischer Dokumentation die Anforderungen des Annex 11 eingehalten? (Anmerkung: Die Anforderungen des Annex 11 für Applikationen computergestützter Systeme gelten explizit für die elektronische Dokumentation im Rahmen der Herstellung und Prüfung von klinischen Prüfpräparaten.)

4.4.12 Archivierung

- Werden die Aufzeichnungen über Erwerb, Einfuhr, Herstellung, Prüfung, Lagerung und Auslieferung von klinischen Prüfpräparaten mindestens 5 Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, aufbewahrt (Artikel 8 Delegated Regulation)?

²³ z. B. Temperatur und Mindestdauer der Vorkühlung von Gelpackungen; max. Lagerdauer von Trockeneis

²⁴ je nach Art z. B. Papier auffüllen, neue Batterie einsetzen, Funktionsprüfung

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 25 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Ist sichergestellt, dass folgende für den Trial Master File erforderliche Dokumentation dem Sponsor auch nach Ablauf der in Artikel 8 der Delegated Regulation vorgegebenen Aufbewahrungsfrist gem. Artikel 58 CTR für 25 Jahre zur Verfügung steht?
 - Dokumentation zur Festlegung der zulässigen Lagertemperatur, Lagerbedingungen (z. B. Schutz vor Lichteinwirkung) und Lagerzeiten²⁵
 - Verfahren zur Rekonstitution (einschließlich geeigneter Flüssigkeiten)²⁵
 - Etikettenmuster für die Kennzeichnung der Behältnisse der Prüfpräparate²⁶
 - Anweisung zur Handhabung der Prüfpräparate²⁷
 - Versandunterlagen für Prüfpräparate²⁸
 - Analysenzertifikate für alle Chargen der versandten Prüfpräparate²⁹
 - Original der Randomisierungsliste³⁰
 - Dokumentation zur Entsorgung von Prüfpräparaten³¹
 - Dokumentation zur Behandlungszuordnung und Dekodierung³²

4.5 Produktion

Vorbemerkung:

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

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

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

4.5.1 Allgemeine Anforderungen

- Stellt der Hersteller sicher, dass alle Vorgänge zur Herstellung von Prüfpräparaten in Übereinstimmung mit den vom Sponsor vorgelegten Dokumenten und Informationen durchgeführt werden und der gemäß CTR erteilten Genehmigung entsprechen?
- Hat der Hersteller ein Verfahren zur regelmäßigen Überprüfung der Herstellungsverfahren etabliert, welches sowohl den wissenschaftlich, technischen Fortschritt, als auch die Erfahrungen des Sponsors während der Entwicklung des Prüfpräparates berücksichtigt? Über die Überprüfung ist der Sponsor zu unterrichten.

²⁵ ICH E6R2, Punkt 5.13.2

²⁶ ICH E6R2, Punkt 8.2.13

²⁷ ICH E6R2, Punkt 8.2.14

²⁸ ICH E6R2, Punkte 8.2.15 und 8.3.8

²⁹ ICH E6R2, Punkte 8.2.16 und 8.3.9

³⁰ ICH E6R2, Punkt 8.2.18

³¹ ICH E6R2, Punkt 8.4.2

³² ICH E6R2, Punkt 8.4.6

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 26 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Werden für die Herstellungen Ablauf- und Zeitpläne erstellt und nachverfolgt³³?
- Liegen für alle Herstellungsaufträge genehmigte Stücklisten und Protokollvorlagen vor?
- Werden für alle Herstellungen ausschließlich geprüfte und zur Verwendung freigegebene Ausgangsmaterialien eingesetzt?
 - Ist für den Fall, dass in Quarantäne befindliche Materialien eingesetzt werden, sichergestellt, dass dieser Sachverhalt im Herstellungsprotokoll dokumentiert und bei der Überprüfung des Protokolls bewertet wird?
 - Existieren wirksame Mechanismen, die die Freigabe des daraus hergestellten Produktes verhindern, bevor das betroffene Ausgangsmaterial frei gegeben wurde?
- Sind für den Fall, dass die Prozessvalidierung nicht abgeschlossen ist, engmaschige Inprozesskontrollen für die als kritisch identifizierten Prozess-/Produktparameter etabliert?

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

- Wirkstoffe
 - Werden für die Beschaffung von Wirkstoffen Spezifikationen zugrunde gelegt, die dem IMPD/PSF entsprechen (ggf. auch hinsichtlich Sterilität/mikrobiologischer Reinheit, Pyrogengehalt, TSE-Sicherheit, viraler Sicherheit, biologischer Reinheit)?
 - Werden für die Herstellung von klinischen Prüfpräparaten nur Wirkstoffe beschafft, die unter GMP-Bedingungen entsprechend Teil II des EU GMP-Leitfadens/Abchnitt 19 (Wirkstoffe zur Verwendung in klinischen Prüfungen) hergestellt und geprüft wurden? Sind die Lieferanten qualifiziert?³⁴
 - Ist gesichert, dass bestellte Wirkstoffe in geeigneter Verpackung und unter geeigneten Transportbedingungen geliefert werden?
 - Sofern Wirkstoffe menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder auf gentechnischem Wege hergestellt werden und aus Nicht-EU/EWR-Staaten bezogen werden: Liegt für die Einfuhr eine Erlaubnis nach § 72 (1) AMG vor?
 - Werden die zur Einfuhr aus Nicht-EU/EWR-Staaten relevanten Bestimmungen des §72a AMG eingehalten?³⁵
- Zwischenprodukte, Bulkware, (teil-)verpackte Prüfpräparate und Hilfspräparate:

³³ Die Nutzung von Ablauf- und Zeitplänen ist keine GMP-Forderung im engeren Sinne. Ablaufpläne helfen, die oft recht komplexe Herstellung zu strukturieren und organisatorische Fehler zu vermeiden, die selbst wiederum Anlass zu weiteren Fehlern sein können.

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

³⁴ Detailed Guidelines, Punkt 2

³⁵ Anders als für die Einfuhr von Arzneimitteln zur klinischen Prüfung (vgl. § 72a Abs. 1a AMG) ist für die Einfuhr von Wirkstoffen auch dann ein GMP-Zertifikat oder eine Written Confirmation nach § 72a AMG erforderlich, wenn diese für klinische Prüfungen verwendet werden sollen! Im Falle von erlaubnispflichtigen Wirkstoffen ist ggf. eine Vorortbesichtigung durch die zuständige Behörde erforderlich (Details siehe § 72a Abs. 1 AMG).

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 27 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Werden Prüfpräparate (soweit sie keine Handelsprodukte sind, s. u.) und zur Weiterverarbeitung vorgesehene Zwischenprodukte nur dann bezogen, wenn eine Qualitäts- und Verantwortungsabgrenzungsvereinbarung mit dem betreffenden Hersteller vorliegt und der Hersteller für die beauftragte Tätigkeit qualifiziert und freigegeben worden ist?³⁶
- Werden Produkte entsprechend den Vorgaben des PSF/IMPD in Auftrag gegeben?
- Wenn Prüfpräparate, Hilfspräparate oder Zwischenprodukte aus Nicht-EU/EWR-Staaten bezogen werden: Liegt für die Einfuhr eine Erlaubnis nach § 72 Abs. 2a AMG vor?
- Werden als Vergleichsprodukt eingesetzte Handelspräparate aus seriösen Quellen³⁷ bezogen, die eine Belieferung mit qualitativ ordnungsgemäßer und nicht gefälschter Ware erwarten lassen? Wird bevorzugt Ware bezogen, für die auch ein Prüfzertifikat erhältlich ist?
- Ist sichergestellt, dass Handelsware mit ausreichender Haltbarkeit bezogen wird?
- Wird – soweit für den Zweck der klinischen Prüfung erforderlich – dafür Sorge getragen, dass Prüfpräparate möglichst aus einer Charge stammen (insbesondere relevant, wenn Chargenvariabilitäten bezüglich der Bioverfügbarkeit Einfluss auf das Studienergebnis nehmen können)?
- Sind/Werden von extern beschaffte Zwischen-, Bulk- und Fertigprodukte in geeigneter Weise gekennzeichnet und gelagert, so dass Verwechslungen und Untermischungen weitgehend ausgeschlossen sind?
- Packmittel
 - Ist bei der Beschaffung von bedruckten Materialien (z. B. Etiketten, mehrsprachigen Booklets, Deckfolien für Blister) gewährleistet, dass die Kennzeichnung den Vorgaben des PSF/IMPD entspricht?
- Sonstige Materialien
 - Werden auch kritische Hilfsartikel (z. B. Applikationshilfen, Lösungsmittel zur Rekonstitution) und Versandmaterialien von qualifizierten Lieferanten und auf der Basis geeigneter Spezifikationen beschafft?

4.5.3 Wirkstoffherstellung für Prüfpräparate

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

4.5.4 (Bulk-)herstellung für Prüfpräparate

- Werden für die Verarbeitung von Hochrisikostoffen und toxikologisch noch nicht vollständig untersuchten Wirkstoffen geeignete Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkonta-

³⁶ Anforderungen an den Vertrag und die Qualifizierung → siehe Abschnitt 4.7

³⁷ Beschaffung direkt vom Hersteller ist häufig nicht möglich.

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 28 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

minationen getroffen (z. B. Verwendung von produktgewidmeter Ausrüstung, Kampagnenfertigung, Schutzvorkehrungen bei Verwendung von nicht hermetisch geschlossenen Geräten, spezielle Reinigung von Räumen und Geräten)?³⁸

- Ist eine geeignete Lagerung (Behältnis, Umgebungsbedingungen³⁹) des hergestellten Prüfpräparates gewährleistet? Werden die Behältnisse mit einem Verfall- oder Retestdatum gekennzeichnet?⁴⁰
- Stehen zur Vermeidung von Kreuzkontamination schriftliche Verfahrensanweisungen zur Reinigung zur Verfügung und sind analytische Methoden etabliert, mit denen der Reinigungsprozess verifiziert werden kann?
- Wurden die Produktionsparameter und In-Prozess-Kontrollen nachvollziehbar aus den Entwicklungsdaten abgeleitet und ist das im Änderungsmanagement dokumentiert?
- Werden die Vorgaben des IMPD/PSF und die GMP-Anforderungen in gleicher Weise wie für das Prüfpräparat eingehalten?
- Werden bei der Bulkherstellung ausreichend Vorkehrungen getroffen, die das Risiko einer versehentlichen Entblindung aufgrund unterschiedlicher Erscheinung oder anderer Eigenschaften von Test- und Vergleichsprodukt minimieren (z. B. Einstellung von Tabletten/Kapseln auf das gleiche Einzelgewicht, bei gefärbten Produkten möglichst Verwendung von Farbstoffen der gleichen Charge, bei Trinkflüssigkeiten geeignete Mengen Hilfsstoffe zur Einstellung von Geschmack und Viskosität etc.)?
- Erfolgt bei extern beschafften Prüfpräparaten, die als Vergleichspräparate eingesetzt werden sollen, die Entfernung der Originalverpackung (z. B. Ausblistierung, Überkapselung) in qualitätsgesicherter Weise? Ist gewährleistet, dass keine signifikanten Beeinträchtigungen von Qualität und Stabilität durch Umgebungsbedingungen, mechanische Beanspruchungen usw. auftreten⁴¹ und ist dies durch Daten (Stabilität, Bioverfügbarkeit etc.) belegbar? Gegebenenfalls muss das Haltbarkeitsdatum entsprechend der Modifikation angepasst, bzw. ein Nachtestdatum angegeben werden. Entsprechende Rückstellmuster des modifizierten Vergleichspräparates sind aufzubewahren.

4.5.4.1 Prozessvalidierung

Vorbemerkung:

Herstellungsprozesse für klinische Prüfpräparate müssen nicht im gleichen Umfang validiert sein wie dies für die Routineproduktion vorgesehen ist [Pkt. 6.2 Detailed Guidelines]. Es wird jedoch erwartet, dass in dem Maße, wie im Laufe der Arzneimittelentwicklung Erfahrungen mit den Herstellprozessen zunehmen, diese Erfahrungen Eingang in die Herstellenanweisungen finden. Für bestimmte Validierungsaspekte sind die gleichen Anforderungen wie für die Routineproduktion zu erfüllen⁴².

Vor diesem Hintergrund können folgende Fragen gestellt werden (→ Detailed Guideline):

³⁸ Detailed Guideline, Kapitel 4 sowie Teil 1 der EU GMP Guideline, Kapitel 3 und 5

³⁹ Häufig Kühl- oder Gefrierlagerung erforderlich!

⁴⁰ Prüfpräparate-Bulkware wird häufig länger als in der Routineproduktion bis zur Weiterverarbeitung gelagert.

⁴¹ Details zur Entblistierung siehe auch AiM 071202 „Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln“, Kap. 5.1 Entblistern

⁴² Artikel 9 (3) Delegierte Verordnung

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 29 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Sind die Auslegung und Entwicklung des Herstellprozesses vollständig dokumentiert und liegt diese Dokumentation (z. B. Entwicklungsbericht) beim Hersteller vor?
- Sind kritische Parameter der Herstellung identifiziert und die Parametergrenzen gerechtfertigt auf Basis des vorhandenen Wissens?
 - Sind die im Rahmen der Entwicklung gewonnenen Erkenntnisse übertragbar auf den Herstellprozess⁴³, der für die Prüfpräparateherstellung vorgesehen ist (bzw. ist die Übertragbarkeit im Rahmen eines Technologietransfers überprüft worden)?
- Sind Sterilisationsprozesse nach den gleichen Standards wie für zugelassene Präparate validiert?
- Sind Prozesse, die der Entfernung oder Inaktivierung von Viren oder anderen biologischen Verunreinigungen dienen, entsprechend den einschlägigen Leitlinien validiert?
- Werden Media Fills mit einer ausreichend großen Anzahl befüllter Einheiten durchgeführt, so dass die Bewertung der Validität des aseptischen Prozesses als aussagekräftig angesehen werden kann?

Erfolgt die Durchführung von Media Fills ansonsten entsprechend den Anforderungen des Annex 1 des GMP-Leitfadens, so dass die Ergebnisse Rückschlüsse auf die Eignung der aseptischen Arbeitstechnik des eingesetzten Personals und auf die Validität des aseptischen Herstellungsverfahrens einschließlich Worst-Case-Situationen erlauben?

- Wurde der Schulung und Standardisierung der aseptischen Arbeitsweise des beteiligten Personals genügend Aufmerksamkeit geschenkt?

4.5.4.2 Reinigungsvalidierung

Vorbemerkung:

Grundsätzlich sind an die Reinigungsvalidierung in der Prüfpräparateherstellung die gleichen Anforderungen zu stellen wie für die Routineproduktion, mindestens müssen jedoch Reinigungsverfahren und zugehörige analytische Methoden zur Verifizierung der Reinigungsmethoden vorhanden sein⁴⁴.

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

Im Vergleich zur Routineproduktion können dabei folgende Schwierigkeiten auftreten:

- Wissenschaftlich begründete Akzeptanzlimits für die maximal zulässige Verschleppung der im Prüfpräparat eingesetzten Wirkstoffe können je nach Phase der Entwicklung nur begrenzt angegeben werden, weil die Kenntnis der toxikologischen und sensibilisierenden Eigenschaften noch unvollständig vorhanden ist.
- Es stehen je nach Phase der Entwicklung für die Rückstandsprüfung nur beschränkt geeignete Prüfmethode zur Verfügung.

⁴³ inkl. verwendeter Geräte, Chargengrößen, Umgebungsbedingungen etc.

⁴⁴ Detailed Guideline, Punkt 6.2.

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 30 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Gerätereinigungen können u. U. nicht automatisch nach einem definierten Verfahren, sondern nur manuell in mehr oder weniger reproduzierbarer Weise ausgeführt werden.

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

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

4.5.5 Verblindung

Vorbemerkung

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

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

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

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 31 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Ist sichergestellt, dass im Notfall die Identität und Chargenbezeichnung der unverblindeten Chargen unverzüglich festgestellt werden kann?
- Sind die Personenkreise beim Hersteller definiert, die Zugang zu den/Kennntnis über die Entblindungsinformationen haben?

4.5.6 Randomisierung und Herstellung Notfallbriefumschläge

Vorbemerkung:

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

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

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

4.5.7 Kennzeichnung und Verpackung

Alle Anforderungen an die Kennzeichnung finden sich in CTR, Kapitel X sowie Anhang VI und in der Detailed Guideline, Punkt 6.6.

Kennzeichnungen und Verpackungen für klinische Prüfungen werden in vielgestaltiger Form durchgeführt und es sind teilweise je nach Einzelfall spezifische GMP-Anforderungen

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 32 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

zu erfüllen – die im Folgenden vorgeschlagenen Inspektionsfragen haben daher eher exemplarischen Charakter und sollten an die konkret in der Inspektion vorgefundenen Sachverhalte angepasst werden.

Unter anderem folgende Aspekte tragen zu der Vielfalt bei:

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

4.5.7.1 Allgemeine Prinzipien

- Liegen vor Durchführung jedes Teilprozesses die benötigten Basisdokumente (Produktionsauftrag, Kennzeichnungsvorlage, Kopie der Randomisierungsliste, Stückliste, Vorlage Herstellungsprotokoll) genehmigt vor?
- Wird zeitnah vor Durchführung jedes Teilprozesses der Raum zur Verwendung freigegeben und die Raumfreigabe in rückverfolgbarer Weise dokumentiert?
- Sind vor Durchführung jedes Teilprozesses alle gemäß Stückliste benötigten Materialien (z. B. auch Blankoetiketten, Notfallbriefumschläge) zur Verwendung frei?
- Wird die korrekte Identität der Materialien vor der Verwendung überprüft?
- Werden ausreichend Maßnahmen getroffen die bei verblindeten/randomisierten Studien das Risiko einer falschen Zuordnung von Inhalt und Kennzeichnung minimieren (z. B. Vorsortierung von Packungen und Etiketten)?
- Sind Art und Häufigkeit der Inprozesskontrollen der Komplexität und der Fehlerträchtigkeit der Verpackungs- und Kennzeichnungsprozesse sowie dem Schwierigkeitsgrad, nachträglich Fehler zu entdecken⁴⁵, angemessen?
- Werden herstellungsnah (Inprozess-)Kontrollen durch ausreichend geschultes Personal nach von der Qualitätskontrolle genehmigten Vorschriften durchgeführt?
- Werden Umkennzeichnungsvorgänge ausschließlich durch angemessen in den spezifischen SOPs geschultes Personal vorgenommen?

⁴⁵ Betrifft insbesondere verblindete Prüfpräparate!

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 33 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Werden fertig gestellte Etiketten, Zwischenprodukte, fertige Packungen etc. entsprechend ihrer Herstellungsstufe und ihrem Prüfstatus (Quarantäne, frei zur Weiterverarbeitung o. ä.) gekennzeichnet und getrennt gelagert, so dass Untermischungen und Verwechslungen praktisch ausgeschlossen sind?
- Erfolgt auch die Bestückung von Patienten-Kits (ggf. inkl. Applikationshilfen, Zusatz- oder Ausweichmedikation, u. a.) in qualitätsgesicherter Weise?
- Erfolgt auf allen Herstellungsstufen ein Mengenabgleich zwischen eingesetzten und verbrauchten/vernichteten/zurückgegebenen Ausgangsmaterialien?
- Wird die Herstdokumentation aller Teilschritte auf Vollständigkeit und Richtigkeit geprüft? Werden festgestellte Abweichungen bewertet?

4.5.7.2 Spezielle Aspekte Kennzeichnung

- Bei Verwendung von zugelassenen Arzneimitteln als Prüfpräparate: Sind die Voraussetzungen zum Verzicht auf besondere Kennzeichnungen gegeben?
 - Es müssen lediglich zusätzlich Namen des Hauptansprechpartners, Kennnummer der klinischen Prüfung, die eine Identifikation der Prüfstelle, des Prüfers des Sponsors und des Prüfungsteilnehmers erlaubt und der Hinweis „Nur zur Verwendung in klinischen Prüfungen“ angebracht werden. Alternativ kann die Kennzeichnung von zugelassenen Prüf- und Hilfspräparaten auch gemäß Titel V der Richtlinie 2001/83/EC erfolgen.
 - Erfolgt der Einsatz des Arzneimittels unverändert (d. h. ohne weitere Herstellungsmaßnahmen)?
 - Ist die Identifizierung und Rückverfolgung des Arzneimittels, der klinischen Prüfung und ihres Initiators zumindest durch ein Begleitdokument sichergestellt (Bezeichnung, Ch.-Bez., Stärke, Darreichungsform, Eudra-CT-Nr., Name des Sponsors, der CRO oder der Prüferin bzw. des Prüfers)?
- Welche Arten von Kennzeichnungen werden durchgeführt/welche Arten von Etiketten werden verwendet?
- Welche Kennzeichnungen werden nicht auf den Prüfpräparaten vorgenommen, sondern z. B. in einem zentralen elektronischen Randomisierungssystem vorgehalten (vgl. CTR Anhang VI, Abschnitt D. 8)? Liegt eine entsprechende Begründung vor? Übereinstimmung mit dem Prüfplan?
- Werden für alle relevanten Verpackungsstufen (z. B. Primärbehältnis, sekundär verpacktes Prüfpräparat) Kennzeichnungsvorlagen (Master Labels) erzeugt bzw. von der/dem Auftraggebenden zur Verfügung gestellt und auf ihre Übereinstimmung mit dem PSF und den Vorgaben von Verordnung und Guideline geprüft und genehmigt?
- Ist definiert, wer die Kennzeichnungsvorlagen erstellt, prüft und zur Verwendung freigibt?
- Werden genehmigte Kennzeichnungsvorlagen vor nachträglicher Veränderung geschützt vorgehalten?
- Wird vor Durchführung des Etikettendrucks geprüft, ob der Drucker frei von vorhergehendem Material ist?
- Erfolgt der Etikettendruck entsprechend der genehmigten Kennzeichnungsvorlage?

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 34 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Werden die variablen Daten (Ch.-Bez., Retestdatum, Patienten-Nr., Zeitangabe der Einnahmeperiode, u. a.) gedruckt wie in der Protokollvorlage angegeben?
- Werden Testetiketten und nicht akzeptable Etiketten entfernt, entwertet und nach Feststellung und Dokumentation der Menge vernichtet?
- Werden von jeder verwendeten Sorte Etiketten ausreichend⁴⁶ repräsentative Musteretiketten gedruckt?
- Wird ein Musteretikett in das Druckprotokoll eingeklebt bzw. dem Protokoll beigelegt?
- Wird nur die in der Protokollvorlage vorgegebene Anzahl Etiketten gedruckt bzw. werden Abweichungen zeitnah und genau dokumentiert?
- Werden für jeden Druckvorgang getrennt alle Etiketten zeitnah einer unabhängigen Kontrolle (Übereinstimmung mit Kennzeichnungsvorlage, Korrektheit der variablen Daten, Druckqualität⁴⁷, Etikettenqualität⁴⁸) unterzogen und dokumentiert, wie viele Etiketten akzeptiert und wie viele vernichtet wurden?
- Falls wegen verworfener Etiketten ein Nachdruck erforderlich ist: Erfolgt dieser in einem getrennten Durchgang in der gleichen Weise wie beim ersten Durchgang (inkl. neues Musteretikett, Kontrollen, Dokumentation)?
- Erfolgt die Nachbearbeitung von Etiketten (z. B. Perforieren, Zuschneiden) in qualitätsgesicherter Weise und wird die korrekte Bearbeitung, Unversehrtheit und Vollständigkeit der Etiketten geprüft?
- Wird am Ende jeden Bearbeitungsschrittes eine Mengenbilanz der gedruckten und verwendeten bzw. vernichteten Etiketten aufgestellt? Werden festgestellte Abweichungen in geeigneter Weise nachverfolgt?
- Im Falle von nachträglichen Änderungen des Verwendbarkeitsdatums⁴⁹:
 - Wird ein zusätzliches Etikett angebracht, in dem das neue Verwendbarkeitsdatum angegeben und die Chargenbezeichnung wiederholt ist?
 - Verdeckt dieses Etikett zwar das frühere Verwendbarkeitsdatum, nicht aber die bereits vorhandene Chargenbezeichnung?
 - Sofern Änderungen des Verwendbarkeitsdatums in einer → **Prüfstelle** durchgeführt werden: Erfolgt die Änderung nur dann dort, wenn das Prüfpräparat zur Anwendung in dieser Prüfstelle vorgesehen ist? Erfolgt die Änderung durch eine vom Hersteller beauftragte (= namentlich definierte) und geschulte Person in Übereinstimmung mit den GMP-Grundsätzen, wird die Änderung durch eine zweite Person überprüft (Vier-Augen-Prinzip) und wird sie entsprechend dokumentiert?
- Sonstige Umkennzeichnungen: Ist gewährleistet, dass bei Umkennzeichnungen, die nicht die Verwendbarkeitsfrist betreffen, die Medikation an den Hersteller zur Neukennzeichnung und erneuten Freigabe durch die sachkundige Person⁵⁰ und des Sponsors

⁴⁶ Musteretiketten werden nicht nur für das Druckprotokoll, sondern auch zur Dokumentation der nachfolgenden Prozesse, in denen die Etiketten verwendet werden, sowie als Rückstellmuster benötigt.

⁴⁷ z. B. Vollständigkeit, Positionierung und Lesbarkeit des Textes, Gleichheit des Druckbildes, Repräsentativität der Musteretiketten

⁴⁸ z. B. Unversehrtheit, Farbe (bei Abrissetiketten auch Folienrückseite), Perforation

⁴⁹ Häufig wird kein Verfall- sondern ein sog. Retestdatum angegeben.

⁵⁰ Delegated Regulation, Artikel 12

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 35 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

(regulatorische Freigabe gem. Guideline on the responsibilities of the sponsor) zurück-gesandt wird?

4.5.7.3 Spezielle Aspekte Verpackung

- Bei gleichzeitiger Verpackung verschiedener Bulkprodukte (z. B. Test- und Vergleichsprodukt, verschiedene Dosierungen des Prüfpräparates): Werden geeignete Maßnahmen getroffen, die eine Verwechslung und Untermischung von Bulkprodukten während der Verpackung verhindern?
- Ist sichergestellt, dass die Bulkprodukte während der Verpackung geeigneten Umgebungsbedingungen (Temperatur, Luftfeuchte, Lichtschutz, Dauer der Exposition, max. Anzahl der Auftau-/Einfrierzyklen etc.) ausgesetzt sind?
- Die Verpackung muss sicherstellen, dass das Prüfpräparat während Transport und (Zwischen)Lagerung die erforderliche Qualität nicht verliert und ein Versuch des Öffnens bzw. die Öffnung der äußeren Verpackung während des Transports jederzeit erkennbar ist.
- Wurde das operative Personal in den erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen in geeigneter Weise geschult?

4.6 Qualitätskontrolle

4.6.1 Ausgangsmaterialien

- Werden auch Parameter geprüft, die Auslöser für unbeabsichtigte Entblindungen sein können (z. B. Farbe von Etiketten)? Wird auch auf diesbezügliche Unterschiede zwischen verschiedenen Chargen geprüft?
- Wie wird sichergestellt, dass Wirkstoffe gemäß Eudralex, Volume 4, Part II (bzw. nach gleichwertigen Standards im Fall von nicht-EU-Herkunftsändern) hergestellt werden?

4.6.2 Bulkware Prüfpräparat

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

4.6.3 Komparatoren/Vergleichspräparate

- wichtiger Hinweis: Gemäß CTR, Delegated Regulation und Detailed Guidelines werden Komparatoren den „eigentlichen“ Prüfpräparaten gleichgestellt (z. B. Glossary der Detailed Guidelines: „Comparator Product: An investigational medicinal product used as a reference, including as a placebo, in a clinical trial.“).
- zu den Anforderungen an die Freigabe von Komparatoren, auch im Rahmen der Einfuhr → Kap. 4.6.7

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 36 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Wird bei unmodifizierten Komparatoren die Verwendbarkeitsfrist in geeigneter Weise festgelegt (u. a. so, dass das vom Hersteller angegebene Verfalldatum nicht überschritten wird)?
- modifizierte Komparatoren:
 - Werden Produkteigenschaften, die durch die Modifikation verändert werden könnten, überprüft (z. B. Wirkstofffreisetzung und Wassergehalt bei zur Verblindung in Kapseln abgefüllten Tabletten)?
 - Wird der Einfluss der Modifikation auf die Produktstabilität geprüft und die Verwendbarkeitsfrist entsprechend angepasst?⁵¹

4.6.4 Verpackte Ware und Kits

- Wird Folgendes geprüft?
 - Übereinstimmung der Patienten-Nr. (falls vorhanden) auf Primärbehältnis, Faltschachtel und Patientenpackung
 - Übereinstimmung der Patienten-Nr. mit der Randomisierungsliste
- Ist die Sekundärverpackung so beschaffen, dass jedes Öffnen oder jede Manipulation während des Transportes leicht zu erkennen ist?⁵²

4.6.5 Überprüfung der Effektivität der Verblindung

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

4.6.6 Umgang mit Out Of Specification-Ergebnissen

Vorbemerkung:

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

⁵¹ Bei klinischen Studien, die beim BfArM und beim PEI beantragt werden, ist die Produktstabilität von modifizierten, zugelassenen Arzneimitteln bereits Gegenstand der Bewertung des Antrages auf Genehmigung der klinischen Studie.

⁵² Detailed Guidelines, Punkt 6.5

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 37 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

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

- Wie wird sichergestellt, dass alle anfallenden OOS-Ergebnisse unverzüglich als solche erkannt und die betroffenen Chargen zumindest vorläufig nicht zur Anwendung an der Probandin/am Probanden freigegeben werden?
- Wird unverzüglich eine Untersuchung eingeleitet, die auch zum Gegenstand hat, ob möglicherweise weitere Chargen betroffen sind?
- Wird auch sogenannten „Out Of Expectation“ (OOE)-Ergebnissen nachgegangen?
- Werden bei der Untersuchung und Bewertung von OOS-Ergebnissen die Prinzipien der „Good Scientific Practice“⁵³ angewandt?
- Wird im Rahmen der Untersuchung angemessen berücksichtigt, dass
 - die Prüfmethode je nach Phase der klinischen Entwicklung möglicherweise eine beschränkte Leistungsfähigkeit (Präzision, Linearität etc.) hat?
Hinweis: Die Leistungsfähigkeit der Methode entwickelt sich in der Regel entsprechend dem Fortschritt der klinischen Prüfung weiter.
 - bei der zur Genehmigung der klinischen Prüfung eingereichte Methodvalidierung möglicherweise nicht alle Aspekte bzw. einzelne Aspekte nur in beschränkter Tiefe angesprochen worden sind, so dass nur begrenzte Schlussfolgerungen gezogen werden können?
- Ist gewährleistet, dass ggf. Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Sicherheit von Probandinnen und Probanden und der Validität der klinischen Prüfung getroffen werden?

4.6.7 Freigabeverfahren

- Erfolgen für alle isolierten Herstellungsstufen getrennte Freigaben zur Weiterverarbeitung bzw. zur Auslieferung?
- Anforderungen an die QP-Zertifizierung je nach Herkunft des Prüfpräparats (einschließlich Komparatoren):
 - Herstellung in der EU, Produkt verfügt über keine EU-Zulassung:
Die QP muss sicherstellen,
 - dass jede Charge gemäß IMPD und EU-GMP produziert und geprüft wurde.
Dies schließt das Vorhandensein und die Prüfung chargenspezifischer Dokumentation ein. (Die Verpflichtungen im Zusammenhang mit ausgelagerten Tätigkeiten gem. Abschnitt 9 der Detailed Guidelines und Kapitel 7 GMP-Leitfaden bleiben davon unberührt.)
 - Produkt stammt aus dem Handel (innerhalb der EU) und verfügt demzufolge auch über eine EU-Zulassung:

⁵³ u. a. methodisch korrektes und ergebnisoffenes Vorgehen, Sicherung der Rohdaten, nachvollziehbare Dokumentation aller relevanten Ergebnisse, datenbasierte Schlussfolgerungen

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 38 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Zertifizierung ist beschränkt auf die Sicherstellung, dass das Produkt den Angaben im IMPD entspricht und ggf. nachfolgende Bearbeitung (z. B. Verblindung) in Übereinstimmung mit dem IMPD und EU-GMP erfolgte.
- Zusätzlich sollte belegt werden, dass das Produkt aus einer autorisierten Quelle bezogen wurde.
- Import aus Drittstaaten (egal ob mit oder ohne EU-Zulassung):
 - Der Hersteller muss über eine Erlaubnis zur Herstellung von Prüfpräparaten nach nationalem Recht verfügen.⁵⁴
 - Die Kenntnis über das QM-System des Herstellers an sich ist erforderlich. Im Falle von non-MRA-Staaten ist die Auditierung durch den Importeur explizit in Kapitel 8 der Detailed Guidelines (Release of batches) gefordert.
 - Auch im Fall von Lohnherstellern in MRA-Staaten besteht die Pflicht zur Lieferantenqualifizierung durch Auditierung, hier basierend auf Kapitel 9 der Detailed Guidelines (mit Bezug auf Kapitel 7 des EU-GMP-Leitfadens).
 - Chargenspezifische (!) Dokumentation ist als Grundlage der Zertifizierung in jedem Fall erforderlich. (Der Import von Komparatoren aus Drittstaaten wird damit deutlich schwieriger, wenn nicht gar unmöglich.)
- weitere Details zum Thema Einfuhr siehe:
 - Detailed Guidelines: Kapitel 8
 - Delegated Regulation: Artikel 12
 - CTR: Artikel 62, 63
- Die Notwendigkeit eventueller Inspektionen durch EU-Behörden bleibt davon unberührt.⁵⁵
- Gibt es eine vertragliche Regelung für den „regulatory release“ (Prüfung auf Vorliegen der behördlichen Genehmigung für die Durchführung der Studie) im Anschluss an die QP-Chargenzertifizierung? („zweistufiges“ Freigabeverfahren entsprechend der Guideline on the responsibilities of the sponsor)⁵⁶
 - Im Fall des direkten Versands von Prüfpräparaten vom Hersteller an die Studienzentren: Wenn die Durchführung des „regulatory release“ durch den Hersteller erfolgt, müssen entsprechende Genehmigungsunterlagen Teil des Product Specification File sein. Ansonsten muss der Hersteller vom Sponsor schriftlich über den regulatory release informiert werden.
 - Bei Versand vom Hersteller an den Sponsor und von dort aus zu den Studienzentren: Die Durchführung des regulatory release kann durch den Sponsor erfolgen.
 - Ist die regulatorische Freigabe vor Versand der Prüfpräparate an die Prüfzentren dokumentiert und genehmigt?⁵⁷

⁵⁴ Art. 3 Delegated Regulation

⁵⁵ Delegated Regulation, Artikel 17

⁵⁶ Detailed Guideline, Punkt 8

⁵⁷ Guideline on the responsibilities of the sponsor, Punkt 1

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 39 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Soweit für Freigaben von Folgeprodukten Daten herangezogen werden, die an Vorprodukten ermittelt wurden:⁵⁸
 - Ist der Verzicht auf Datenerhebung am Folgeprodukt sachlich gerechtfertigt?
 - Sind die verwendeten Vorprodukt Daten repräsentativ für das freizugebende Folgeprodukt (z. B. ausreichend aktuell, so dass zwischenzeitliche Veränderungen während der Lagerung ausgeschlossen sind)?
- Werden auch alle extern beschafften Zwischen- und Fertigprodukte dem Freigabeverfahren unterzogen?
- Werden im Rahmen der Freigabe folgende Aspekte geprüft⁵⁶?:
 - korrekte Identität des Präparates/der Herstellungsstufe
 - GMP-Konformität der Herstellung und der Prüfung, inkl. Validität der angewandten Prozesse und Verfahren (auch bei von Dritten gelieferten Präparaten)⁵⁹
 - Vorliegen aktueller Qualitätsvereinbarungen/Verantwortungsabgrenzungsverträge mit Dritten (sofern zutreffend); Vorliegen akzeptabler Auditberichte
 - ordnungsgemäße Unterzeichnung von Herstellungs- und Prüfprotokoll
 - abgeschlossene Bewertungen von die Charge betreffenden Änderungen, Abweichungen und OOS-Ergebnissen
 - zwischenzeitliche Freigabe alle unter Quarantäne eingesetzten Ausgangsmaterialien
 - Vorliegen aller Bestätigungen anderer sachkundiger Personen über Teilerstellungsstufen oder Prüfungen, die an anderen Orten ausgeführt wurden
 - gekennzeichnete Verwendungsfrist in Übereinstimmung mit vorliegenden Stabilitätsdaten
 - korrekte Angabe von Lager- und Transportbedingungen
 - sonstige Übereinstimmung mit der Spezifikation
 - Übereinstimmung mit der Kennzeichnungsvorlage
 - (ggf.) Übereinstimmung mit der Randomisierungsliste
 - (ggf.) Übereinstimmung mit dem Prüfplan (relevant z. B. bei Dosistitrationstudien)
 - sonstige Übereinstimmung mit dem IMPD/PSF und zwischenzeitigen Änderungen dieser Dokumente
 - körperliche Überprüfung der Fertigpackung
- Werden Freigaben in einem fortlaufenden Register oder einem vergleichbaren Dokument bescheinigt?⁵⁰
- Wird ein von der sachkundigen Person unterschriebenes, alle erforderlichen Angaben enthaltendes Chargenzertifikat ausgestellt (Template: „Content of the Batch Certificate“)

⁵⁸ z. B. Verwendung von Untersuchungsergebnissen am Bulkprodukt für die Freigabe von fertig verpackter Ware, die selbst nicht mehr beprobt und damit nicht mehr labortechnisch untersucht werden kann

⁵⁹ Ausnahme: Bei Präparaten mit einer europäischen Zulassung, die in der EU von einem autorisierten Großhändler bezogen wurden, kann die Prüfung der GMP-Konformität entfallen [vgl. Detailed Guidelines Abschnitt 8 (ii)].

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 40 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

for Investigational Medicinal Products Referred to in Article 62(1) of Regulation (EU) No 536/2014 and Article 4 of Delegated Regulation 1569/2017")?

- Ist sichergestellt, dass nachträgliche Änderungen der Genehmigung der klinischen Prüfung, die dem Hersteller nach der Freigabe mitgeteilt werden, der sachkundigen Person zur Kenntnis gebracht werden und diese eine Überprüfung ihrer Freigabeentscheidung vornimmt?⁶⁰

4.6.8 Freigabe von Hilfspräparaten (auxiliary medicinal products)

- Grundsätzlich sollten gem. Artikel 59 CTR nur in der EU zugelassene Arzneimittel als Hilfspräparate zum Einsatz kommen.
- Für den Ausnahmefall, dass kein zugelassenes Produkt verfügbar ist (dies ist durch den Sponsor im Rahmen der Einreichung der Studienunterlagen zu begründen): Keine besonderen Anforderungen für den Import von Hilfspräparaten durch den Importeur (über das Vorhandensein einer Einfuhrerlaubnis hinaus); Es muss jedoch nachgewiesen werden, dass das Hilfspräparat unter EU-GMP oder äquivalenten Standards hergestellt wird.
- Auch das AMG nimmt die Hilfspräparate in § 72a Abs. 1a Nr. 1 und § 73 Abs. 2 Nr. 2 von den Einfuhr-Vorgaben/vom Verbringungsverbot aus.
- Für die Fragestellung, wie der Importeur die Konformität mit EU-GMP bzw. äquivalenten Standards sicherstellen/nachweisen soll, gibt es keine Vorgaben.

4.6.9 Verlängerungen der Verwendungsfrist

- Werden Verlängerungen der Verwendungsfrist nur in Übereinstimmung mit dem IMPD vorgenommen bzw. ist sichergestellt, dass entsprechende Änderungsanzeigen bei der für die Genehmigung der klinischen Prüfung zuständigen Behörde gestellt werden?⁶¹
- Wenn die Umkennzeichnung der Verwendungsfrist betriebsintern durchgeführt wird: Wird das umgekennzeichnete Präparat einem formellen Freigabeverfahren unterzogen, bevor es (wieder) ausgeliefert wird?
- Wenn die Umkennzeichnung der Verwendungsfrist in Übereinstimmung mit § 14 Abs. 4 Nr. 2 AMG in der Prüfstelle durchgeführt wird:

Ist (z. B. per Verantwortungsabgrenzungsvertrag mit dem Sponsor) sichergestellt, dass die Tätigkeit angemessen dokumentiert und GMP-konform ausgeführt wird?⁶²

⁶⁰ In der Praxis werden zwecks Zeitersparnis klinische Prüfpräparate häufig im Voraus produziert, so dass es passieren kann, dass die Freigabe durch die SP bereits zu einem Zeitpunkt vorgenommen wird, zu dem der finale Inhalt der Studiengenehmigung einschließlich aller Änderungen noch nicht endgültig feststeht.

⁶¹ Gemäß Annex 6 CTR ist die Umkennzeichnung der Verwendungsdauer auch auf der Primärverpackung vorzunehmen. Diese Vorgabe ist Gegenstand von Diskussionen zwischen Industrieverbänden und Europäischer Kommission (Stand 11/2020).

⁶² In diesem Fall ist keine Freigabe durch die sachkundige Person erforderlich; die Tätigkeit ist jedoch durch angemessen geschultes Personal durchzuführen und durch eine zweite Person zu prüfen (Detailed Guidelines, Punkt 6.6).

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 41 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

4.6.10 Rückstellmuster

- Werden Rückstellmuster jeder Charge eines Prüfpräparates – auch des verblindeten Prüfpräparates – gezogen?
- Werden Rückstellmuster jedes einzelnen Verpackungsvorgangs (= jeder Charge) im Verlauf einer klinischen Prüfung aufbewahrt?⁶³
- Werden von den verwendeten Kennzeichnungs- und Verpackungsmaterialien jeder Herstellungscharge ausreichend Muster aufbewahrt?⁶⁴
- Soweit Angaben in Begleitdokumenten gemacht werden: Werden auch Muster dieser Begleitdokumente für jede Charge aufbewahrt?
- Ist die Zusammenstellung und die Menge der insgesamt zu einer Charge aufbewahrten Rückstellmuster von Präparaten, Packmitteln etc. geeignet, den Zweck der Muster (z. B. nachträgliche Überprüfung der Identität, Kennzeichnung oder Qualität der in der klinischen Prüfung verwendeten Medikation) zu erfüllen?⁶⁵
- Werden die Rückstellmuster mindestens zwei Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, aufbewahrt?
- Erfolgt die Aufbewahrung der Rückstellmuster im Geltungsbereich des AMG oder in einem EU/EWR-Mitgliedsstaat?⁶⁶

4.6.11 Stabilitätsprüfung

- Sind die für die Stabilitätsprüfung und zur Festlegung der Verwendbarkeitsfrist verwendeten Chargen repräsentativ⁶⁷ für die in der klinischen Prüfung eingesetzte Medikation?
- Dto. für Anbruchstabilitäten an Prüfpräparaten, die zur Rekonstitution, Verdünnung, Zumischung oder Mehrfachapplikation vorgesehen sind?
- Wenn die im IMPD angegebene Verwendbarkeitsfrist auf einer Extrapolation beruht: Werden prüfungsbegleitende Stabilitätsstudien über die gesamte Dauer der klinischen Studie durchgeführt?⁶⁸

⁶³ Delegated Regulation, Artikel 11

⁶⁴ Rückstellmuster, die der nachträglichen Identifizierung dienen, können gemäß der Detailed Guidelines auch als schriftliche oder elektronische Aufzeichnung gehalten werden, sofern die Angaben vollständig sind. Bei elektronischer Aufzeichnung sind die Anforderungen des Annex 11 zu beachten.

⁶⁵ Detailed Guidelines, Punkt 7

⁶⁶ Die Detailed Guidelines gestatten ausnahmsweise die Lagerung in einem Drittstaat [vgl. dort Abschnitt 7]. Diese Vorschrift ist eng auszulegen, um jederzeitigen Zugriff auf das Arzneimittel in der Form, wie es in Deutschland konkret in den Verkehr gebracht wird, zu gewährleisten.

⁶⁷ z. B. Produktspezifikation, Herstellungsverfahren von Wirkstoff und Bulkprodukt, verwendete Behältnisse und Verschlusssysteme, Istwerte von stabilitätskritischen Parametern bei Einlagerung (z. B. Wassergehalt bei hydrolyseempfindlichen Wirkstoffen)

⁶⁸ Guideline on the requirements for the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials EMA/CHMP/QWP/545525/2017 und Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials EMA/CHMP/BWP/534898/2008 Rev. 1

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 42 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Wie ist gewährleistet, dass in einer prüfungsbegleitenden Stabilitätsstudie auftretende nicht spezifikationskonforme Ergebnisse oder auffällige Trends zeitnah als solche erkannt und unverzüglich eine Untersuchung/Bewertung sowie ggf. Maßnahmen zur Risikoabwehr eingeleitet werden?

4.7 Herstellung, Import und Prüfung im Lohnauftrag

Die Herstellung von Prüfpräparaten kann sowohl als Auftragnehmer des Sponsors/der CRO oder als Auftraggeber (in den Fällen, in denen noch eine Unterauftragsvergabe stattfindet) erfolgen.

- Gemäß der Guideline on the responsibilities of the sponsor müssen die Verantwortlichkeiten von Hersteller und Sponsor in einem schriftlichen Vertrag vereinbart werden, in dem die Verpflichtungen jeder Partei klar zu definieren sind.

Hinweis: Es besteht für die Hersteller keine explizite Verpflichtung, Mindestanforderungen an Verantwortungsabgrenzungsverträge mit Auftraggebern in einer Standardverfahrensanweisung festzulegen. Insbesondere Hersteller von Prüfpräparaten, die für viele und häufig wechselnde Auftraggeber tätig sind und entsprechend vielgestaltige Verträge abschließen, sollten jedoch einen Mechanismus etablieren, der sicherstellt, dass die Verträge alle relevanten Qualitätsaspekte und Verantwortlichkeiten ansprechen.

- Sind in dem schriftlichen Qualitäts- und Verantwortungsabgrenzungsvertrag mit dem Sponsor folgende Vorgaben der Delegated Regulation eindeutig geregelt?
 - klare Zuweisung der Verantwortlichkeiten
 - Verpflichtung des Auftragnehmers, die Regeln der Guten Herstellungspraxis zu befolgen
 - Festlegung, wie die sachkundige Person, die für die Chargenfreigabe verantwortlich ist, ihrer Verantwortung nachzukommen hat
 - Verbot der Weitervergabe von vertraglich zugewiesenen Aufgaben an Dritte ohne vorherige Bewertung und schriftliche Zustimmung des (Haupt-)Auftraggebers
 - Verpflichtung des Auftragnehmers, die auf die betreffenden Vorgänge anwendbaren Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis einzuhalten
 - Verpflichtung des Auftragnehmers, sich den gemäß Artikel 63 Abs. 4 CTR vorgesehenen Inspektionen durch die zuständige Behörde zu unterwerfen
 - Regelung zur Weitergabe von Inspektionsberichten
 - Regelung zum Austausch von Informationen über Qualitätsfragen⁶⁹
- Sind je nach Erfordernis neben den allgemeinen Regelungen⁷⁰ auch folgende prüfpräparatespezifischen Aspekte eindeutig geregelt?
 - Definition, für welche Prüfpräparate der Vertrag gilt/anzuwenden ist
 - Information des Herstellers/Importeurs über die für ihn bzw. seine sachkundige Person relevanten Inhalte der Genehmigung der klinischen Prüfung, so dass der Verpflichtung zur Führung eines Product Specification Files nachgekommen werden

⁶⁹ Delegated Regulation, Artikel 13 und Erwägungsgrund (4) sowie Detailed Guideline, Punkt 9

⁷⁰ siehe AiM 071201 „Überwachung von Arzneimittelherstellern“ und Kapitel 7 EG-GMP-Leitfaden Teil I

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 43 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

kann (Basisdaten wie Titel der Studie, EU-Prüfungsnummer, Prüfplan-Codenummer, ggf. Plan zur Weiterbehandlung, Namen und Anschriften der Prüfstellen, IMPD, weitere herstellungsrelevante Informationen, die nicht im IMPD enthalten sind)

- Sicherstellung, dass die für die Chargenfreigabe zuständige sachkundige Person stets über die aktuellsten Informationen verfügt, um die Übereinstimmung mit den Genehmigungsunterlagen überprüfen zu können
- rechtzeitige Information der bzw. des Herstellers/Importeurs über nachträgliche für ihn relevante Änderungen des Inhalts der Genehmigung der klinischen Prüfung
- rechtzeitige Information des Herstellers/Importeurs über für ihn relevante nicht genehmigungspflichtige Änderungen
- Genehmigungsverfahren für Änderungswünsche des Herstellers/Importeurs; Ist die Kommunikation zwischen Hersteller und Sponsor geregelt hinsichtlich beabsichtigter Änderungen von Herstellungs- und Prüfverfahren im erforderlichen Umfang, um prüfen zu können, ob es sich um wesentliche Änderungen handelt, die bei der Genehmigungsbehörde einzureichen sind?
- Information/Beteiligung des Sponsors/der CRO bei aufgetretenen ungeplanten Abweichungen/OOS-Ergebnissen/auffälligen Trends im Rahmen von Herstellung, Import, Qualitätskontrolle und/oder Distribution von Prüfmedikation
- Erteilung und Mindestinhalt von Aufträgen zur Herstellung/Import von Prüfpräparaten
- Sind Verfahren und Verantwortlichkeitsabgrenzungen zu den folgenden Themen etabliert?
 - Beschaffung, Qualitätskontrolle und Freigabe von Ausgangs- und Zwischenprodukten
 - Qualifizierung von Lieferanten bzw. Auftragnehmern (inkl. Druckereien, Herstellung von Packmitteln/Applikationshilfen/Versandmaterialien, Prüflaboren, etc.)
 - Beschaffung, Qualitätskontrolle, Stabilitätsprüfung und Freigabe von Vergleichspräparaten
 - Überwachung, ob vom Zulassungsinhaber oder Hersteller der beschafften Komparatorchargen ein Rückruf eingeleitet wurde
 - Vergleichspräparate: Bezug nur von autorisierten Händlern
 - Validierung von Herstell- und Prüfverfahren⁷¹; Ermittelt der Hersteller Prozessphasen, die für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer wesentlich sind und auch für die Belastbarkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten sorgen und werden diese validiert und regelmäßig revalidiert (Artikel 9, Abs. 3, Delegierte Verordnung)?
 - Verblindung
 - Randomisierung

⁷¹ Sofern keine vertragliche Regelung getroffen wird, liegt die Verantwortung für die Validierung von Herstell- und Prüfverfahren grundsätzlich beim Hersteller. Stammen die mit dem IMPD zur Genehmigung der klinischen Studie eingereichten Entwicklungs- und Validierungsdaten nicht vom gleichen Hersteller, sollte vertraglich geregelt werden, inwieweit Technologietransfers bzw. Revalidierungen durchzuführen sind.

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 44 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Kennzeichnungsvorlagen (einschließlich Übersetzung in die nationale Sprache), einschließlich Umkennzeichnungen
- Festlegung von Verwendbarkeitsdaten und die Durchführung von Stabilitätsprüfungen
- Verpackung
- Qualitätskontrolle
- Regelungen zu Lagerung/Aufbewahrung von Rückstellmustern⁷²
- regulatorische Freigabe, falls der Hersteller vom Sponsor dazu beauftragt wurde⁷³
- zweistufiges Freigabeverfahren, inkl. Verfahren bei Versendung von Prüfmedikation)⁷⁴
- Erteilung und Mindestangaben von Aufträgen zur Versendung von Prüfpräparaten; Verfahren und Verantwortlichkeitsabgrenzung bezüglich der Distribution von Prüfpräparaten
- GMP-relevante Tätigkeiten⁷⁵ in den Depots/Prüfstellen/Apotheken
- Aufgaben und Verantwortlichkeiten eines jeden an der Prüfpräparate-Herstellung beteiligten Herstellers (Unterauftragnehmers), sofern für den inspizierten Hersteller relevant
- Aufbewahrung ausgewählter Unterlagen, die die Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis belegen⁷⁶
- Aufbewahrung ausgewählter Unterlagen, die der Sponsor für die Erfüllung seiner Verpflichtung gemäß Artikel 58 CTR benötigt (clinical trial master file)⁷⁷
Ist sichergestellt, dass die für den Trial Master File erforderliche Dokumentation (z. B. Chargendokumentation, Dokumentation zum Zusammenfügen und Verpacken von Prüfpräparaten) dem Sponsor auch nach Ablauf der in Artikel 8 der Delegated Regulation vorgegebenen Aufbewahrungsfrist zur Verfügung steht?
- Umgang mit Reklamationen (inkl. Information des Auftraggebers über beim Hersteller eingehende Beanstandungen; inkl. Einbeziehung der sachkundigen Person der Herstellung bei Beanstandungen, die in der Produktqualität begründet sein könnten)⁷⁸
- unverzügliche Entblindung in Notfallsituationen mit definierten Vorgaben für die Beteiligten⁷⁸
- Organisation und Durchführung von Rückrufen und die ordnungsgemäße Dokumentation des Prozesses^{78, 79}

⁷² Detailed Guideline, Punkt 7

⁷³ Detailed Guideline, Punkt 8

⁷⁴ Guideline on the responsibilities of the sponsor, Punkt 1

⁷⁵ z. B. Umkennzeichnungen und Weiterversendungen

⁷⁶ Detailed Guideline, Punkt 5 Abs. 1

⁷⁷ Detailed Guideline, Punkt 5 Abs. 1

⁷⁸ Delegated Regulation, Artikel 14

⁷⁹ Detailed Guideline, Punkt 11.1

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 45 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Rücknahme und Vernichtung von Prüfmedikation und die ordnungsgemäße Dokumentation des Prozesses; Wird die Vernichtung nur nach schriftlicher Autorisierung durch den Sponsor durchgeführt?⁸⁰
- Definition der Ansprechpartner und Kommunikationswege; Sicherstellung der jederzeitigen Erreichbarkeit; bei gemeinsamer Nutzung von Computersystemen Festlegung der Verantwortlichkeiten für den Betrieb und die Sicherstellung der Funktionalität/Validität der Systeme
- Liegen für alle Auftragnehmer (mit Relevanz für die inspizierte Einrichtung), die einer behördlichen Erlaubnis für ihre Tätigkeit bedürfen, entsprechende Nachweise und ggf. aktuelle GMP-Zertifikate vor?
- Liegen für alle Auftragnehmer aktuelle und geeignete Nachweise vor, dass sie für die beauftragte Tätigkeit qualifiziert sind?
- Wird der Nachweis der GMP-Konformität von Herstellern und Prüflaboratorien durch Überprüfungen vor Ort (Audits) erbracht inklusive der Bestätigung der sachkundigen Person über die Gleichwertigkeit der Standards?

4.8 Beanstandungen, Produktrückruf und Entblindungen im Notfall

- Hat der Hersteller in Zusammenarbeit mit dem Sponsor ein System zur Aufzeichnung und Überprüfung von Beanstandungen implementiert?⁷⁸
- Hat der Hersteller in Zusammenarbeit mit dem Sponsor ein wirkungsvolles Rückrufsystem etabliert?^{78, 79}
- Ist sichergestellt, dass Hersteller, Prüfer und der Sponsor/Sponsorvertreter ihre jeweiligen Verpflichtungen im Rückholverfahren kennen?⁷⁹
- Erfolgt die Rückholung der Prüfpräparate in Übereinstimmung mit Kapitel 8 des EU-GMP-Leitfadens?⁷⁹
- Erfolgt eine detaillierte Dokumentation der Auslieferungen durch den Hersteller, die eine ordnungsgemäße Bilanzierung bei einem Rückruf ermöglicht?⁷⁹
- Wie wird sichergestellt, dass der Hersteller den Sponsor und die zuständige Behörde des betroffenen Mitgliedsstaates über jeden Mangel unterrichtet, der möglicherweise zu einem Rückruf oder einer ungewöhnlichen Einschränkung der Versorgung führt?⁷⁸
- Wie wird sichergestellt, dass sämtliche Prüfstellen (bei multinationalen klinischen Prüfungen (KLPs) auch die Empfängerländer) identifiziert werden?⁷⁸
- Wie wird sichergestellt, dass bei zugelassenen Prüfpräparaten der Hersteller in Zusammenarbeit mit dem Sponsor den Zulassungsinhaber über jegliche Mängel informiert, die mit dem Produkt in Zusammenhang stehen könnten?⁷⁸
- Kommt bei KLPs mit verblindeten Prüfpräparaten ein vom Hersteller gemeinsam mit dem Sponsor erarbeitetes Verfahren zur raschen Entblindung zur Anwendung?⁷⁸
- Gewährleistet der Hersteller, dass die Identität des Produktes bei einer Entblindung nur soweit offengelegt wird, wie dies im konkreten Fall erforderlich ist?⁷⁸

⁸⁰ Detailed Guideline, Punkte 11.2 und 11.3

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 46 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Wie wird sichergestellt, dass der Sponsor in die Lage versetzt wird, Beanstandungen dahingehend zu bewerten, ob ein meldepflichtiger Verstoß im Sinne des Artikels 52 der CTR („serious breach“) vorliegt?^{81, 82}
- Wie wird sichergestellt, dass die Untersuchung einer Beanstandung in Übereinstimmung mit dem EG-GMP-Leitfaden Teil I Kapitel 8 durchgeführt wird?⁸²
- Wie wird sichergestellt, dass die Ergebnisse der Untersuchung zeitnah zwischen Hersteller und Sponsor diskutiert werden und sowohl die sachkundige Person als auch die für die KLP verantwortlichen Personen involviert sind, um potentielle Auswirkungen auf die KLP, die Produktentwicklung und die Prüfungsteilnehmer zu bewerten?⁸²
- Sind alle im Zusammenhang mit der Bearbeitung von Beanstandungen und Rückrufen erforderlichen Aktivitäten in mit dem Sponsor abgestimmten Verfahrensanweisungen geregelt?^{82, 83}
- Wird die Wirksamkeit des Rückrufverfahrens regelmäßig geprüft?
- Wurden Rückrufe bereits durchgeführt? Wenn ja, waren Abwicklung und Dokumentation einwandfrei?

4.9 Selbstinspektionen

- Sind regelmäßige Selbstinspektionen als Teil des pharmazeutischen Qualitätssystems etabliert, um die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis zu überwachen?⁸⁴
- Wie werden durchgeführte Selbstinspektionen dokumentiert und die erforderlichen Korrektur- und/oder Vorbeugemaßnahmen getroffen?⁸⁴

4.10 Auslieferung, Rücknahmen und Vernichtung

4.10.1 Auslieferung

- Wird der Versand von Studienmedikation durch einen Versandauftrag ausgelöst, in dem alle notwendigen Details – ggf. unter Bezugnahme auf die Versandspezifikation, vgl. Abschnitt 4.4.8 – eindeutig festgelegt sind?⁸⁵
- Ist sichergestellt, dass Studienmedikation erst dann zum Versand vorgesehen wird, wenn das zweistufige Freigabeverfahren (→ Kap. 4.6.7) abgeschlossen ist?⁸⁵
 - Sofern Versendungen an zur Zwischenlagerung vorgesehene Depots erfolgen: Ist das Verfahren definiert und geeignet zu verhindern, dass die betreffende Medikation von dort zur Auslieferung an Prüfstellen kommt, bevor sowohl die Hersteller- als auch die Sponsorenfreigabe vorliegen?⁸⁶

⁸¹ Ein meldepflichtiger schwerwiegender Verstoß im Sinne des Artikels 52 CTR ist ein Verstoß, durch den die Sicherheit und die Rechte eines Prüfungsteilnehmers oder die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten wahrscheinlich erheblich beeinträchtigt werden.

⁸² Detailed Guideline, Punkt 10

⁸³ Detailed Guideline, Punkt 11

⁸⁴ Detailed Regulation, Artikel 15

⁸⁵ Guideline on the responsibilities of the sponsor, Punkt 2

⁸⁶ Im Depot müssen Kontrollmechanismen etabliert sein, die die Weitergabe an die Prüfstelle ohne die zweistufige Freigabe wirksam verhindern.

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 47 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Ist sichergestellt, dass auch in diesen Fällen die Prüfpräparate bis zur zweistufigen Freigabe unter der Kontrolle des Sponsors bleiben?
- Wenn alternativ zu einem schriftlichen Versandauftrag die Anforderung von Studienmedikation durch ein → **IRT (Interactive Response Technology)** (IVRS oder IWRS) ausgelöst wird:
 - Ist die individuelle Programmierung für die zu beliefernde klinische Prüfung validiert?
 - Ist sichergestellt, dass nur freigegebene Patientenpackungen dem System zur Verfügung stehen?
- Wird die Studienmedikation erst an Prüfstellen versendet, wenn sichergestellt ist, dass die Information, die im Notfall eine Entblindung erlaubt, dem verantwortlichen Personal zur Verfügung steht?⁷⁴
- Ist die Eignung der Bedingungen für den Transport und ggf. die Zwischenlagerung nachgewiesen?⁸⁷
- Werden kritische Transportparameter (z. B. Temperatur, Dauer des Transportes) aufgezeichnet und die Einhaltung der vorgegebenen Transportbedingungen kontrolliert?⁸⁵
 - Werden für das Monitoring geeignete (kalibrierte, mechanisch ausreichend beständige etc.) Messinstrumente verwendet?
 - Ist sichergestellt, dass bei Abweichungen von den Sollbedingungen unverzüglich ein formelles Verfahren zum Umgang mit der Abweichung eingeleitet und Maßnahmen zur Risikoabwehr getroffen werden?
- Wie ist die Verantwortlichkeit für Bearbeitung von Abweichungen während des Versands zum Prüfer (soweit zutreffend) geregelt?
- Wie ist die Verantwortlichkeit und Verfahrensweise für den Transfer von Prüfpräparaten von einer Prüfstelle zu einer anderen geregelt?⁸⁸
- Werden bei randomisierter Studienmedikation die Patientenpackungen in numerischer Reihenfolge geordnet in den Versandkartons zusammengestellt (damit aus der Anordnung keine Rückschlüsse auf die Verblindung möglich sind)?
- Werden sämtliche im Zusammenhang mit dem Versand stehenden Tätigkeiten in einem Versandprotokoll dokumentiert?⁸⁵
- Werden während der Kommissionierung für kritische Tätigkeiten⁸⁹ in geeigneter Weise Kontrollen durchgeführt?
- Werden die Versandboxen so verschlossen, dass ein zwischenzeitliches Öffnen festgestellt werden kann?⁵²
- Erfolgen vor dem Versand eine Prüfung der Versanddokumentation und eine Freigabe?

⁸⁷ ICH E6R2, Punkt 5.14.3

⁸⁸ Ein Transfer ist unter Einhaltung der unter Pkt. 2 der Guideline on the responsibilities of the sponsor definierten Voraussetzungen ausnahmsweise (!) möglich

⁸⁹ z. B. Prüfung der Identität und der Verwendungsfrist der Medikation, Kennzeichnung der Packungen mit den Prüferdetails, Vorbereitung von Temperaturloggern usw.

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 48 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Erfolgt über den Versand von Studienmedikation eine detaillierte Bestandsführung mit Dokumentation der Empfänger, so dass im Bedarfsfall ein kurzfristiger und vollständiger Rückruf einer bestimmten Medikation durchgeführt werden kann?⁸⁵
- Erfolgt die Auslieferung durch ein qualifiziertes Transportunternehmen?
- Ist bei Medikation, die nicht einfrieren darf, gesichert, dass sie während des Transportes nicht zu *niedrigen* Temperaturen ausgesetzt wird?
- Bei Medikation, die in Drittländer versandt wird: Sind in geeigneter Weise die Dauer und die Umgebungsbedingungen der Lagerung der Medikation bei der Zollabfertigung sowie die klimatischen Bedingungen im Zielland berücksichtigt? Werden Erkenntnisse über die Dauer der Zollabfertigung soweit möglich gesammelt und für zukünftige Versendungen verwertet?
- Wird verfolgt/sich vergewissert⁹⁰, dass die Medikation den Empfänger innerhalb der erwarteten Zeit erreicht?⁸⁵
- Sofern der Hersteller/Importeure gemäß Vertrag mit dem Sponsor die Organisation der Auslieferung von Prüfmedikation von Depots an Prüfstellen übertragen bekommen hat:
 - Ist die Auslieferung der Prüfmedikation an die Prüfzentren in Standardarbeitsanweisungen der Depots geregelt?
 - Werden die Lagerungs- und Transportbedingungen in der Zeit außerhalb der Kontrolle des Herstellers aufgezeichnet und bei der Entscheidung über die Eignung des Präparates für die Weitergabe berücksichtigt?

4.10.2 Rücknahmen und Vernichtung

- Erfolgt die Rücknahme von nicht verwendeter Studienmedikation nach den vom Sponsor bzw. vom Auftraggeber festgelegten schriftlichen Verfahren?⁹¹
- Wird zurückgegebene Medikation unmittelbar nach Eingang als solche gekennzeichnet und separat gelagert?⁹¹
- Wird über zurückgegebene Prüfpräparate detailliert Bestand geführt?⁹¹
- Wird nicht verwendete und zurückgegebene Medikation nur nach schriftlicher Genehmigung des Sponsors vernichtet?⁹²
- Erfolgt⁹³ eine Bilanzierung der ausgelieferten, verwendeten und zurückgegebenen Prüfmedikation, getrennt für jede klinische Prüfung und jede Prüfstelle?
- Erfolgt die Vernichtung nicht verwendeter Prüfpräparate erst dann, wenn die Bilanzierung keine Unstimmigkeiten ergeben hat oder eine zufriedenstellende Erklärung für aufgetretene Unstimmigkeiten gefunden wurde und der Abgleich genehmigt worden ist?⁹²

⁹⁰ z. B. per RFID-Tags, Empfangsbestätigung per Fax oder IVRS/IWRS

⁹¹ Detailed Guideline, Punkt 11.2

⁹² Detailed Guideline, Punkt 11.3

⁹³ Sofern der Hersteller gemäß Vertrag mit dem Sponsor/dem Auftraggeber hierfür verantwortlich ist.

Aide-Mémoire 07120902	Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten	Seite 49 von 49
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Wird dem Sponsor über jede Vernichtung ein Nachweis (inkl. ggf. Angabe von Chargen- oder Codenummer und Identifikationsnummer des Prüfungsteilnehmers, tatsächlich vernichtete Mengen, Datum der Vernichtung) zur Verfügung gestellt, der eine entsprechende Rückverfolgbarkeit des Verbleibs erlaubt?⁹²

5 Literaturverzeichnis

Nachfolgend sind die über die Kap. 3.1 hinaus verwendeten Dokumente aufgelistet.

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG)⁹⁴
- Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information (CoUP, EMA/224865/2022 Rev 18 Corr.)
 - Conduct of inspections of pharmaceutical manufacturers or importers, hier Annex 2 (Conduct of inspections for investigational medicinal products for human use)
- Content of the Batch Certificate for Investigational Medicinal Products Referred to in Article 62(1) of Regulation (EU) No 536/2014 and Article 4 of Delegated Regulation 1569/2017
- European Commission/Pharmaceuticals/Eudralex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union/Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use/Part II “Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials” (EU GMP-Leitfaden Teil II)
- Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials – Revision 1 (EMA/CHMP/QWP/545525/2017, September 2017)
- Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/BWP/ 534898/2008 Rev. 1, September 2018)
- Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products (EMA/CHMP/BWP/398498/2005, 24 July 2008)
- Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file (paper and/or electronic) (EMA/INS/GCP/856758/2018, 06 December 2018)

6 Anlagen und Formulare

keine

7 Änderungsgrund

neue/geänderte Anforderungen, die sich aus der der Umsetzung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. April 2014 ergeben

⁹⁴ in der bei Publikation des AiM geltenden Fassung