

GMP *Journal*

Das Journal für GMP und Regulatory Affairs | Sonderausgabe | Juli 2018

Die neue Clinical Trials Regulation

Vorschläge zur künftigen Kennzeichnung klinischer Prüfpräparate



Editorial

Die neue Clinical Trials Regulation

In Folge der EU-GCP Verordnung 536/2014 (im folgenden CTR genannt) ist in Deutschland eine Anpassung der gesetzlichen Regelwerke zum Umgang mit Prüfpräparaten an die dortigen Vorgaben notwendig geworden.

Das „Vierte Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ ist am 25. Dezember 2016 in Kraft getreten und wird größtenteils mit dem Datum der Umsetzung der EU-GCP Verordnung angewendet.

Danach soll u.a. künftig die deutsche GCP-Verordnung mehrheitlich für die Herstellung von Prüfpräparaten keine Anwendung mehr finden. Außerdem wird mit Anwendung der CTR der bisherige EU-GMP Annex 13 aus dem EU-GMP Leitfadens entfernt und verliert damit seine Gültigkeit.

Damit entfallen sämtliche bisher anwendbaren Regelungen zur Kennzeichnung klinischer Prüfpräparate. Sie werden durch die dann EU-weit einheitlich geltenden Regelungen auf der Grundlage der EU-GCP Verordnung ersetzt.

Die **German QP Association (GQPA)** als Interessenvertretung der in Deutschland tätigen Sachkundigen Personen hat durch ihre Expertengruppe IMP (klinische Prüfpräparate) die neuen Regelungen zur Kennzeichnung der Prüfpräparate und der ebenfalls erfassten Hilfspräparate untersucht und berichtet in dieser Sonderausgabe des GMP Journals über ihre Ergebnisse. Diese Ergebnisse der Diskussionen werden als Handhabungshilfe für die Praxis der Prüf- und Hilfspräparate-Kennzeichnung präsentiert.

Ihr Oliver Schmidt
Concept Heidelberg



Sonderausgabe CTR

Impressum

Herausgeber:
CONCEPT HEIDELBERG GmbH
Rischerstraße 8
69123 Heidelberg
HRB Mannheim Nr. 705125

Geschäftsführer:
Oliver Schmidt

Redaktionsleitung:
Oliver Schmidt
Wolfgang Heimes

Redaktion:
Dr. Gerhard Becker
Dr. Günter Brendelberger
Dr. Robert Eicher
Dr. Andrea Kühn-Hebecker
Dr. Andreas Mangel
Sven Pommeranz
Oliver Schmidt
Wolfgang Schmitt
Axel H. Schroeder

Autoren dieser Ausgabe:
Dr. Gundula Born
Dr. Rango Dietrich
Ralph Heimke-Brinck
Dr. Tillmann Lindenblatt
Dr. Claudio Lorck
Dr. Gabriele Oleschko
Dr. Holger Roepken
Ursula Schick
Dr. Veit Sieberth

Grafikkonzept & Umsetzung:
Wolfgang Heimes

Druck:
abcdruck GmbH
Waldhofer Straße 19
69123 Heidelberg

Kontakt:
info@concept-heidelberg.de

Bildnachweise:
Titel/Rückseite: iStock ID: 178403415 (amenic181)

Nachdruck von Text- und Bildmaterial, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Redaktion.

Die neue Clinical Trials Regulation Vorschläge zur künftigen Kennzeichnung klinischer Prüfpräparate

Kritische Anmerkungen und Vorschläge zur praktischen Umsetzung der Kennzeichnungsanforderungen aus der EU-GCP Verordnung 536/2014 in Deutschland

1 Einleitung

Das „Vierte Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften“¹ sieht Änderungen zum sachlichen Geltungsbereich der deutschen Regelwerke vor.

Diese Änderungen deutscher Vorschriften wurden notwendig durch die im Mai 2014 gültig gewordene EU-GCP Verordnung² (künftig „CTR“ genannt), die u.a. Vorschriften zur Herstellung von klinischen Prüfpräparaten enthält und die als EU-Verordnung unmittelbar in allen Mitgliedsstaaten (also auch Deutschland) gilt. Diese EU-Verordnung kommt zur Anwendung, wenn bestimmte weitere Voraussetzungen erfüllt sind, derzeit wird mit einer Anwendung ab Herbst 2019 gerechnet.

Dabei ist u.a. vorgesehen, dass die bisherige deutsche GCP Verordnung auf Prüfpräparate (außer Gewebe- und Blutprodukten) nicht mehr anwendbar sein soll. Für Gewebe- und Blutprodukte bleibt sie anwendbar bis 23.12.2024⁴ (Art. 2, neuer §148(3) AMG)

Die GCP Verordnung stellte die Umsetzung der EU-Richtlinie 2001/20 in deutsches Recht dar. Auch diese EU-Richtlinie wird für die in der CTR beschriebenen Prüfpräparate mit Anwendung der CTR aufgehoben.

Da nach der Maßgabe der CTR auch der bisherige EU-GMP Annex 13 nicht mehr anwendbar sein soll, sondern durch eine sog. *Commission Guideline*³ ersetzt werden wird, ergeben sich weitreichende Konsequenzen für die Interpretation und Umsetzung von künftigen GMP Anforderungen für die Bereitstellung klinischer Prüfpräparate.

Besondere praktische Bedeutung haben dabei die Regelungen zur Kennzeichnung klinischer Prüfpräparate und der Hilfspräparate für klinische Prüfungen.

Die GQPA (German QP Association) hat es sich seit Jahren zur Aufgabe gemacht, inhaltliche Geltung und Umsetzung der deutschen Regelwerke in Verbindung mit den EU-Regelwerken zu untersuchen, die regulato-

rischen Novellierungen zu kommentieren und auf dieser Grundlage Zertifizierungs- und Freigabe-Entscheidungen der deutschen Sachkundigen Personen zu ermöglichen.

Die Expertengruppe IMP (Investigational Medicinal Products) innerhalb der GQPA hat sich für den Bereich der Arzneimittel für klinische Prüfungen dieser neuen Herausforderung gestellt und die künftigen allgemeinen GMP Randbedingungen zur Herstellung dieser Präparategruppe in einer dreiteiligen Publikation herausgearbeitet^{4,5,6}. Alle Mitglieder der Expertengruppe (und Autoren dieser Zusammenfassung) sind als Sachkundige Personen für klinische Prüfpräparate tätig.

In der vorliegenden Zusammenfassung werden die bisherigen Erkenntnisse zu den künftigen Anforderungen an die Kennzeichnung klinischer Prüfpräparate zusammengefasst und der Fachöffentlichkeit zur Diskussion zur Verfügung gestellt.

Die Zusammenfassung ist als praktische Handhabungshilfe gedacht. Eine Gewähr für die Akzeptanz der hier vorgeschlagenen Kennzeichnungstexte durch die Behörden kann jedoch selbstverständlich nicht gegeben werden.

Text-Zitate aus den Regelwerken werden hier nur in englischer Sprache (als der Sprache der regulatorischen „Master“-Dokumente) dargestellt. Es stellte sich bei der vertieften Auseinandersetzung mit der englischen Originalfassung im Vergleich zu der amtlichen deutschen Übersetzung der EU GCP Verordnung heraus, dass einerseits Passagen in der englischen Fassung, die dort bereits missverständlich formuliert sind, durch die deutsche Übersetzung nicht klarer werden, andererseits englische Texte in der deutschen Fassung sinntestellend wiedergegeben werden. Beispiele dazu finden sich am Ende dieses Textes.

Bisherige Grundlagen zur Kennzeichnung klinischer Prüfpräparate werden hier nicht im Einzelnen dargestellt, weil diese allesamt ab dem Anwendbarkeitszeitpunkt der CTR nicht mehr gültig sind. Übergangsfristen

Inhalt

Seite

- 3 1 Einleitung
- 4 2 Künftige EU-weit gültige Grundlagen zur Kennzeichnung klinischer Prüfpräparate
- 5 3 Kennzeichnungsvorschriften für die vier Produktkategorien mit Packungsvarianten
- 5 3.1 Unauthorized IMP
- 5 3.1.1 Immediate and outer packaging
- 6 3.1.2 Immediate and outer packaging provided together
- 7 3.1.3 Small Immediate Packaging
- 7 3.2 Unauthorised AMP
- 7 3.2.1 Immediate and outer packaging
- 8 3.3 Authorised AMP
- 8 3.4 Authorised IMP (additional labelling)
- 8 4 Mögliche regulatorische Kollisionen der Anforderungen
- 9 5 Besonderheiten in Deutschland
- 10 6 Diskussion
- 11 7 Schlussfolgerung
- 11 8 Danksagung
- 11 Literatur

Key Words

GMP
GCP
IMP
Prüfpräparate
AMP
Hilfspräparate
sachkundige Person
Qualified Person, QP
Verordnung (EU) Nr.
536/2014
Kennzeichnung



Seminar-empfehlungen

Schlanke Stabilitätsprogramme - Trends in der Stabilitätsprüfung (E 4)

29. November 2018
Mannheim

Weitere Seminare unter
gmp-navigator.com

gelten für Studien, die vor dem Anwendbarkeitsdatum der CTR beantragt wurden. Nach Auffassung der Autoren würde ein Vergleich hier in der Praxis nicht weiterhelfen und lediglich die Lesbarkeit erschweren. Eine „white list“, die einfach darstellt, mit welchen Texten die Kennzeichnung in den verschiedenen Fallkonstellationen zu erfolgen hat, wird hier als zielführender angesehen.

Diese Fallkonstellationen ergeben sich aus der künftigen Kategorisierung in vier Gruppen (authorised & unauthorised IMP and AMP)²⁸ die es in dieser Form bisher nicht gab. In der Vergangenheit wurde durch den Annex 13 lediglich festgelegt, welche Arzneimittel zu den non-IMPs zu rechnen seien und für diese festgestellt, dass die im Annex 13 aufgeführten Kennzeichnungsvorschriften für diese Produktgruppe nicht gelten.

2 Künftige EU-weit gültige Grundlagen zur Kennzeichnung klinischer Prüfpräparate

Die vorliegende Zusammenfassung gibt ausschließlich die Kennzeichnungsvorschriften aus der CTR einschl. des dortigen Annex VI wieder, nachdem sich herausgestellt hat, dass die assoziierten Regelwerke (*delegated acts* etc.) zu dem Thema keine konkreten oder relevanten Inhalte aufweisen.

Die Kennzeichnungsvorschriften für Prüfpräparate wurden neu geordnet:

Allgemeine Vorschriften finden sich in Chapter X Art. 66 der CTR für „Unauthorised investigational and unauthorised auxiliary medicinal products“ sowie im Art. 67 für „Authorised investigational and authorised auxiliary medicinal products“.

Im Art. 70 der CTR findet sich die Ermächtigung zum Erlass eines *delegated act* für weitere Einzelheiten im Zusammenhang mit der Kennzeichnung von Prüfpräparaten, soweit diese nicht bereits im Annex VI der CTR geregelt sind. Dieser *delegated act* ist bisher noch nicht bekannt und ist daher hier auch nicht Gegenstand der Betrachtung.

Der Annex VI (Labelling of investigational medicinal products and auxiliary medicinal products) der CTR hingegen richtet sich inhaltlich weitgehend nach den bisherigen Vorgaben aus §§26ff des EU-GMP Annex 13.

Die Einzelheiten zu den Kennzeichnungstexten im Annex VI der CTR werden ergänzt durch allgemeine Handhabungsvorschriften (z.B. re-labelling) in der *Detailed Commission Guideline on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use*³ im dortigen Abschnitt 6.6. *Labelling*, der wiederum Bezug nimmt auf CTR Annex VI.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass der

Annex VI der CTR das noch in Annex 13 erlaubte begründete Weglassen („... unless otherwise justified ...“) einiger Kennzeichnungsinformationen (u.a. das Verfalldatum) nunmehr neu regelt:

„D. REPLACING OF INFORMATION

8. *The particulars listed in sections A, B and C, other than those particulars listed in paragraph 9, may be omitted from the label of a product and made available by other means, for example by use of a centralised electronic randomisation system, use of a centralised information system, provided that the safety of the subject and the reliability and robustness of data are not compromised. This shall be justified in the protocol.*“

Danach folgt als „black list“ die Auflistung der Kennzeichnungsgegenstände, die keinesfalls weggelassen werden dürfen (hier nur beispielhaft wiedergegeben für *immediate* and *outer packaging*):

9. *The particulars referred to in the following points shall not be omitted from the label of a product:*
(a) *paragraph 1, points (b), (c), (d), (f), (j) and (k);*

das sind

- (b) *the name of the substance and its strength or potency, and in the case of blind clinical trials the name of the substance is to appear with the name of the comparator or placebo on the packaging of both the unauthorised investigational medicinal product and the comparator or placebo;*
- (c) *pharmaceutical form, route of administration, quantity of dosage units;*
- (d) *the batch or code number identifying the contents and packaging operation;*
- (f) *the subject identification number and/or the treatment number and, where relevant, the visit number;*
- (j) *the storage conditions;*
- (k) *period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity;*

Diejenigen Kennzeichnungsinhalte, die nach Annex VI Ziffer 8 und 9 nicht weggelassen werden dürfen, sind in diesem Aufsatz in den relevanten Auflistungen mit M („mandatory“) gekennzeichnet.

In der Praxis hängt die Umsetzung der Kennzeichnungsanforderungen außerdem ganz erheblich davon ab, wie *immediate* und *outer packaging* definiert sind. Diese Definitionen werden daher an den entsprechenden Stellen weiter unten nochmals in Erinnerung gebracht.

Außerdem spielt die Lesbarkeit der Kennzeichnungsinformationen eine wichtige Rolle für die Patienten-Compliance und wird daher im Artikel 66 der CTR gefordert: *The information which is to appear on the outer packaging and immediate packaging shall be clearly legible.*

Hier ist als „Stand von Wissenschaft und Technik“ die Readability Guideline⁹ heranzuziehen, die in diesem Zusammenhang fordert:

1. Type Size and Font

... *The type size should be as large as possible to aid readers. A type size of 9 points, as measured in font 'Times New Roman', not narrowed, with a space between lines of at least 3 mm, should be considered as a minimum.*

...*Do not use italics and underlining as they make it more difficult for the reader to recognize the word-shape. Italics, however, may be considered when using Latin terms.*

2. Design and Layout of the Information

The use of "justified" text (that is text aligned to both left hand and right hand margins) should in principle not be used.

Insbesondere die Forderung nach Font-Größe 9 wird auf kleinen Behältnissen angesichts des geforderten Textumfangs gewisse praktische (Platz-)Probleme mit sich bringen.

3 Kennzeichnungsvorschriften für die vier Produktkategorien mit Packungsvarianten

Im Annex 13 wurden lediglich zwei Produktkategorien unterschieden: *Investigational Medicinal Products* (IMPs) und *non-Investigational Medicinal Products* (nIMPs) wie folgt:

IMP

A pharmaceutical form of an active substance or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorisation when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorised form, or when used for an unauthorised indication, or when used to gain further information about the authorised form.

Non-IMP

Products other than the test product, placebo or comparator may be supplied to subjects participating in a trial. Such products may be used as support or escape medication for preventative, diagnostic or therapeutic reasons and/or needed to ensure that adequate medical care is provided for the subject. They may also be used in accordance with the protocol to induce a physiological response. These products do not fall within the definition of investigational medicinal products and may be supplied by the sponsor, or the investigator. The sponsor should ensure that they are in accordance with the notification/request for authorisation to conduct the trial and that they are of appropriate quality for the purposes of the trial taking into account the source of the materials, whether or not they are the subject of Further information can be found in the European Commission's Guidance on

Investigational Medicinal Products (IMPs) and other Medicinal Products used in Clinical Trials a marketing authorisation and whether they have been repackaged. The advice and involvement of a Qualified Person is recommended in this task.

In CTR werden die Kennzeichnungsvorschriften auf vier Produktkategorien (*authorised IMPs* hier „aIMP“ genannt, *authorised AMPs* hier „aAMP“ genannt, *unauthorised IMPs*, hier „uIMP“ genannt und *unauthorised AMPs* hier „uAMP“ genannt) heruntergebrochen, die wiederum jeweils bis zu vier Packungsvarianten enthalten (*immediate, outer* etc.) können. Dabei werden nicht in jeder Kategorie alle vier Packungsvarianten aufgeführt.

Außerdem sind die aus der EU-Richtlinie 2001/83¹⁰ Art. 2 referenzierten Definitionen der jeweiligen Verpackungsebenen genau zu beachten:

Immediate Packaging:

The container or other form of packaging immediately in contact with the medicinal product.

Beispiele: Blister, Ampullen, Vials, Tablettendosen, Salbentuben

Outer Packaging:

The packaging into which is placed the immediate packaging.

Beispiele: Faltschachtel, in der sich das Immediate Packaging befindet, z.B. Faltschachtel mit Vial, Faltschachtel mit Blister etc.

Nach Auffassung der Autoren beschreibt die Definition des Outer Packaging lediglich die erste Faltschachtel-„Ebene“ (s. Beispiele oben), d.h. für alle weiteren Ebenen der Faltschachteln (und das können bei Prüfpräparaten mehrere sein) sind keine bestimmten Kennzeichnungstexte vorgeschrieben, weil diese nicht unter die Definition „Outer Packaging“ fallen, da für sie nicht zutrifft „... into which is placed the immediate packaging.“

Im Folgenden werden die abgeleiteten Vorgaben im Einzelnen aufgeführt:

3.1 Unauthorized IMP

Investigational Medicinal Products (IMP) sind nach CTR Art. 2 wie folgt definiert:

(5) *'Investigational medicinal product' means a medicinal product which is being tested or used as a reference, including as a placebo, in a clinical trial;*

3.1.1 Immediate and outer packaging

Die Kennzeichnungsvorgaben in diesem Abschnitt gelten für *immediate* und *outer packaging* (Definitionen s.o.).

Unauthorised IMP (uIMP) ¹		
Information item	Mandatory	Comments
Name of the main contact		
address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding		not required if subjects have been given a leaflet or card which provides these details and have been instructed to keep this in their possession at all times.
name of the substance	M	
strength or potency	M	
pharmaceutical form,	M	
route of administration,	M	
quantity of dosage units	M	
batch or code number identifying the contents and packaging operation	M	
clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere		
subject identification number and/or the treatment number	M	
visit number	M	where relevant
name of the investigator		
directions for use		
'For clinical trial use only' or similar wording		
storage conditions	M	
period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity	M	
'Keep out of reach of children'		

Zur Angabe "name of the substance" gibt es eine besondere regulatorische Neuerung:

Der Annex VI der CTR schreibt im Abschnitt 1 vor:

(b) the name of the substance and its strength or potency, and in the case of blind clinical trials the name of the substance is to appear with the name of the comparator or placebo on the packaging of both the unauthorised investigational medicinal product and the comparator or placebo;

Eine solche Vorschrift hat es nach unserer Kenntnis bisher nicht gegeben. Faktisch läuft es darauf hinaus, dass auf der Packung stehen wird: Wirkstoff xy, Verum oder Placebo.

Nach Auffassung einiger Autoren ist das irreführend (wer entscheidet denn, ob es Verum oder Placebo sein soll) und überflüssig (weil die eindeutige Kennzeichnung über die *code number identifying the contents and packaging operation*) erfolgen könnte.

Für die Packungsvariante „immediate and outer packaging provided together“ (s.u.) ist diese Angabe sinnvollerweise lediglich für offene Studien vorgeschrieben.

Die praktischen Konsequenzen dieser Vorgabe bleiben abzuwarten.

3.1.2 Immediate and outer packaging provided together

Für diese Gruppe ist nur eine Teilmenge der Kennzeichnungsinhalte vorgeschrieben.

A.2.1. Immediate and outer packaging provided together
4. When the product is provided to the subject or the person administering the medicinal product in an immediate packaging and outer packaging intended to remain together, and the outer packaging carries the particulars listed in section A.1. (siehe oben), the following particulars shall appear on the immediate packaging (or any sealed dosing device that contains the immediate package):

Unauthorised IMP (uIMP) Immediate and outer packaging provided together		
Information item	Mandatory	Comments
Name of the main contact		
pharmaceutical form,	M	
route of administration,	M	
quantity of dosage units	M	
name/ identifier	M	Only with open studies
strength/potency;	M	Only with open studies
the batch or code number identifying the contents and packaging operation	M	
clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere		
subject identification number and/or the treatment number	M	
period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity	M	

3.1.3 Small Immediate Packaging

A.2.2. Small immediate packaging

5. If the immediate packaging takes the form of blister packs or small units such as ampoules on which the par-

ticulars required in section A.1. cannot be displayed, the outer packaging provided shall bear a label with those particulars. The immediate packaging shall contain the following:

Unauthorised IMP (uIMP) Small Immediate Packaging		
Information item	Mandatory	Comments
Name of the main contact		
route of administration,	M	
name/ identifier	M	Only with open studies
strength/potency;	M	Only with open studies
the batch or code number identifying the contents and packaging operation	M	
clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere		
subject identification number and/or the treatment number	M	
period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity	M	

3.2 Unauthorised AMP

Definition nach CTR (8) 'Auxiliary medicinal product' means a medicinal product used for the needs of a clinical trial as described in the protocol, but not as an investigational medicinal product;

3.2.1 Immediate and outer packaging

Die Kennzeichnungsvorgaben in diesem Abschnitt gelten für *immediate und outer packaging* des AMP.

Unauthorised AMP (uAMP)		
Information item	Mandatory	Comments
Name of the main contact		
name of the medicinal product	M	
strength	M	
pharmaceutical form,	M	
statements of the active substances expressed qualitatively and quantitatively per dosage unit,		
batch or code number identifying the contents and packaging operation	M	
clinical trial reference code allowing identification of the clinical trial site, investigator and subject	M	
directions for use		
'For clinical trial use only' or similar wording		
storage conditions; and	M	
period of use (expiry date or re-test date as applicable),	M	

¹ Quelle aller Tabellen: die Autoren

3.3 Authorised AMP

Die Definition nach CTR Art. 2 lautet:

(10) 'Authorised auxiliary medicinal product' means a medicinal product authorised in accordance with Regulation (EC) No 726/2004, or in any Member State concerned in accordance with Directive 2001/83/EC, irrespective of changes to the labelling of the medicinal product, which is used as an auxiliary medicinal product;

CTR Art 59 verlangt als erstrangigen Grundsatz: 1. Only authorised auxiliary medicinal products may be used in a clinical trial.

Die in der einleitenden Begründung zur CTR („whereas“-) angeführte Klausel in Absatz (53) erlaubt allerdings auch:

(53) Where there are problems with respect to the availa-

Authorised AMP (aAMP)	
Information item	Mandatory Comments
Name of the main contact	
clinical trial reference code allowing identification of the clinical trial site, investigator, sponsor and subject	
'For clinical trial use only' or similar wording	
period of use (expiry date or re-test date as applicable),	

In Annex 1 der *Expert Group Recommendation*⁸ werden die folgenden Beispiele (von den Autoren verkürzt) für AMPs aufgeführt:

Rescue Medication

Rescue medications are medicines identified in the protocol as those that may be administered to patients when the efficacy of the IMP is not satisfactory, the effect of the IMP is too great and is likely to cause a hazard to the patient, or to manage an emergency situation, for example when washing out pre-medication.

... Rescue medications are sometimes called "Escape medications" in protocols. Usually these AxMPs are authorised AxMPs and are used according to the authorised conditions.

Challenge Agents

Challenge agents are usually given to trial subjects to produce a physiological response that is necessary before the pharmacological action of the IMP can be assessed.

Medicinal Products used to assess end-points in the clinical trial

This type of AxMP is given to the subject as a tool to assess a relevant clinical trial end-point; it is not being tested or used as a reference in the clinical trial.

Background treatment

This type of medicinal product is administered to each of the clinical trial subjects, regardless of randomisation group,

a) to treat the indication which is the object of the stu-

bility of authorised auxiliary medicinal products, unauthorised auxiliary medicinal products may be used in a clinical trial in justified cases.

Zugelassene Arzneimittel sind bereits nach den Anforderungen der EU-Richtlinie 2001/83 Titel V gekennzeichnet.

Zusätzlich zu dieser Kennzeichnung nach der EU-Richtlinie 2001/83 sollen *authorised AMP* gem. CTR Art. 67 beim Einsatz in klinischen Prüfungen die folgenden Kennzeichnungen enthalten:

Die Kennzeichnung erfolgt entweder entsprechend Unauthorised IMP/AMP gemäß CTR Art. 66 (1) oder entsprechend den Vorgaben der Handelsware in der EU-Richtlinie 2001/83 Title V.

Im letzteren Fall sind nach CTR Annex VI Ziff 7 folgende zusätzliche Information nötig:

- dy or
b) required in the protocol as part of standard care for a condition which is not the indication under investigation, and is relevant for the clinical trial design.

3.4 Authorised IMP (additional labelling)

Die zugelassenen Prüfpräparate sind nach CTR Art. 2 wie folgt definiert:

(9) 'Authorised investigational medicinal product' means a medicinal product authorised in accordance with Regulation (EC) No 726/2004 or in any Member State concerned in accordance with Directive 2001/83/EC, irrespective of changes to the labelling of the medicinal product, which is used as an investigational medicinal product;

Sie sind zusätzlich zu dem Kennzeichnungstext aus der Zulassung mit den Kennzeichnungsinhalten gemäß Tabelle "Authorised IMP (aIMP)" (siehe folgende Seite) zu versehen.

4 Mögliche regulatorische Kollisionen der Anforderungen

Zwischen IMP und AMP können die Übergänge in der Praxis fließend werden:

Es sind Konstellationen in der Praxis denkbar, die eine umfangreiche Kennzeichnung bei AMPs auch bei nicht

Authorised IMP (aIMP)	
Information item	Mandatory Comments
Name of the main contact	
clinical trial reference code allowing identification of the clinical trial site, investigator, sponsor and subject	
'For clinical trial use only' or similar wording	

geblindeten Studien erfordern würden.

Nach der Definition der CTR bleiben zwar aAMPs weiterhin AMPs auch wenn sie für Zwecke der klinischen Prüfung mit weiterer Kennzeichnung versehen wurden. Das kann sinnvollerweise aber nur gelten, wenn die Originalsprache auf den aAMPs in den an der Studie beteiligten Ländern verständlich ist.

CTR Art 2 (10) 'Authorised auxiliary medicinal product' means a medicinal product authorised in accordance with Regulation (EC) No 726/2004, or in any Member State concerned in accordance with Directive 2001/83/EC, irrespective of changes to the labelling of the medicinal product, which is used as an auxiliary medicinal product;

Die „Member States Concerned“ sind diejenigen Länder, in denen die klinische Studie durchgeführt wird.

Beispiel:

Es möge um ein aAMP aus Ungarn gehen, das im Rahmen einer multinationalen Studie (Durchführung in Ungarn, Deutschland und Dänemark) in Deutschland verwendet werden soll (erfüllt also die Definition des aAMP aus Art. 2 CTR bzgl. der beteiligten Länder).

AMG §10a fordert Kennzeichnung mindestens in deutscher Sprache. Alle weiteren Sprachen müssen mit der deutschen Textfassung inhaltsgleich sein. Also würde man sämtliche Kennzeichnungstexte des ungarischen Produkts auf Deutsch (und dänisch) übersetzt („inhaltsgleich“) neu aufbringen bzw. neu verpacken, sowohl *immediate* als auch *outer packaging*.

Damit wird ein multilinguales Labelling regulatorisch erzwungen, das bisher eher aus praktischen Gründen angewandt wurde.

Alternativ müssten in Ungarn ein ungarisches, in Deutschland ein deutsches und in Dänemark ein dänisches Produkt eingesetzt werden. Dies würde nicht nur einen deutlich höheren logistischen Aufwand bedeuten, sondern könnte auch – wenn die Zulassungsinhalte der drei Länder nicht identisch sind – zu Diskussionen über Gleichwertigkeit und Bioäquivalenz der drei verschiedenen Produkte führen.

CTR Art. 67 fordert aber nur die allgemeine Information per Verweis auf Art. 66 (1), aber eben nicht auch auf Art. 66 (2). Das lässt wegen der oberflächlicheren Nennungen in Art. 66 (1) keine klaren Rückschlüsse auf einzelne Elemente der Kennzeichnung zu. Außerdem findet sich in Art. 67 (2) die Diskrepanz zwischen der deutschen

Übersetzung (aAMPs waren in Deutsch zusätzlich eingefügt; s.u.) und dem englischen Original.

In solchen Fällen wird im Genehmigungsverfahren eine „justification“ gem. CTR Art 59(2) zur Verwendung nationaler Produktversionen unumgänglich sein:

According Regulation 536/2014 Art. 59 (2): non authorized AMP's can only be used in a clinical trial when authorized AMP's are not available in the EU or where the sponsor cannot reasonably be expected to use an authorized AMP.

Justification to this effect shall be included in the protocol.

5 Besonderheiten in Deutschland

Die CTR ebenso wie ihre *delegated regulations* gelten künftig in Deutschland unmittelbar.

Der dadurch bedingte Wegfall der Anwendung der AM-WHV und der GCP-Verordnung hat zu einer Änderung des Anwendungsbereichs der Kennzeichnungsvorschriften in zweierlei Hinsicht geführt:

1. Provokationssubstanzen gelten nicht mehr als IMPs (wie schon immer im Annex 13) und unterliegen somit nicht mehr den einschlägigen Kennzeichnungsvorschriften für IMP, sondern für AMP
2. das *secondary packaging* ist nunmehr als *outer packaging* anders definiert (Definitionen im Abschnitt 3).

In die amtliche deutschsprachige Fassung der CTR hat sich in Annex VI, Nr. 1 ein Übersetzungsfehler eingeschlichen:

(e) a clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;

wurde übersetzt mit

„e) Kennnummer der klinischen Prüfung, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors erlaubt, sofern diese Angaben nicht an anderer Stelle aufgeführt sind;“

Außerdem finden sich im Annex VI des CTR in den Ziffern 1.(e), 4.(d), 5.(d) die Aufzählungen „a clinical reference code allowing identification of the trial, site (hier mit Komma zwischen trial und site), investigator and sponsor if not given elsewhere“ während in den Ziffern 6.c) „clinical trial reference code allowing identification of the clinical trial site (hier ohne Komma zwischen trial und site), investigator and subject“ bzw. in Ziffer 7.b) „...

clinical trial site, investigator, sponsor and subject“ verlangt werden.

Wie sich zufällig herausstellte, sind Missverständlichkeiten dieser Art auch in der französischen Übersetzung zu finden:

Bei der Vorgabe in Ziffer 1.k) *“period of use (expiry date retest-date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity“* hat der französische Übersetzer hier aus Mangel einer Definition des *retest-dates* im englischen Original eine eigene Interpretation des *retest-dates* (nämlich als Wiederholung der Qualitätskontrolle) eingebaut:

k) la durée d'utilisation (date de péremption ou date de péremption actualisée en fonction des contrôles, selon le cas) exprimée en mois et année, de manière à éviter toute ambiguïté

Während in Ziffer 4(b) im englischen Text die Rede ist von *clinical trials which do not involve the blinding of the label*, wird daraus im französischen Text *„... dans le cas d'un essai n'impliquant pas l'application de la procédure d'insu“*..., also eine Blindung der Studie (was auch tatsächlich gemeint sein dürfte, aber so nicht im Originaltext steht).

In Art. 67 (2) fügt die deutsche Fassung hinzu, dass die Anforderung an die Kennzeichnung auch für zugelassene Hilfspräparate gilt. Dies fehlt allerdings in der englischen Fassung.

Art. 67 (2) Engl.:
Notwithstanding point (b) of paragraph 1, where the specific circumstances, provided for in the protocol, of a clinical trial so require in order to ensure the safety of the subject or the reliability and robustness of data generated in a clinical trial, additional particulars relating to the identification of the clinical trial and of the contact person shall appear on the outer packaging and the immediate packaging of authorised investigational medicinal products. A list of these additional particulars appearing on the outer packaging and immediate packaging is set out in section C of Annex VI.

Art. 67 (2) deutsch:
Ungeachtet des Absatzes 1 Buchstabe b sind auf der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung **bereits zugelassener Prüf- und Hilfspräparate** zusätzliche Angaben zur Identifizierung der klinischen Prüfung und zum Ansprechpartner zu machen, falls die im Prüfplan festgehaltenen besonderen Umstände der klinischen Prüfung dies zur Gewährleistung der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten erforderlich machen. Anhang VI Abschnitt C enthält eine Liste der auf der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung in einem solchen Fall anzugebenden zusätzlichen Informationen.

Der Verweis auf Annex VI, Abschnitt C, enthält nur Vor-

gaben für zugelassene Prüfpräparate; entsprechend ergibt der Verweis für zugelassene Hilfspräparate in der deutschen Fassung keine weiteren, verbindlichen Anforderungen.

In der Gesamtbetrachtung für zugelassene Hilfspräparate kommen die Autoren allerdings zu dem Schluss, dass die für zugelassene Prüfpräparate (aIMP) geforderten drei Zusätze (main contact, clinical trial reference code, „for clinical trial use only“) eine sinnvolle **Zusatzkennzeichnung** auch für zugelassene Hilfspräparate (aAMP) darstellen. Damit würden zugelassene Hilfspräparate auch die Kennzeichnungsanforderung des §47 AMG (Vertriebsweg) erfüllen.

Die Autoren raten daher, bei diesen Feinheiten der Kennzeichnungsvorschriften jeweils die englische Originalfassung des Textes heranzuziehen.

Im Hinblick auf die zu verwendenden Sprachen hat der deutsche Gesetzgeber von der Ermächtigung in Art. 69 der CTR Gebrauch gemacht und entschieden, dass sowohl bei Prüfpräparaten als auch bei Hilfspräparaten die gleichen Regelungen für die Bestimmung der zu verwendenden Sprache gelten sollten, für andere Länder ist deren Entscheidung zu diesem Punkt noch nicht bekannt geworden.

Der neu eingefügte § 10a des AMG lautet

§ 10a
Kennzeichnung von Prüf- und Hilfspräparaten für klinische Prüfungen bei Menschen

(1) *Prüf- und Hilfspräparate für klinische Prüfungen bei Menschen müssen in deutscher Sprache gekennzeichnet sein.*

(2) *Angaben, die zusätzlich in einer anderen Sprache wiedergegeben werden, müssen in beiden Sprachversionen inhaltsgleich sein.*

6 Diskussion

Die hier beschriebenen Einzelheiten zur Kennzeichnung von Arzneimitteln, die in klinischen Prüfungen zum Einsatz kommen, beruhen alle auf den Vorgaben aus der CTR und dort insbesondere deren Annex VI.

Die Ermächtigungsgrundlage in der CTR lässt insgesamt zahlreiche *delegated acts* zu, von bisher in diesem Zusammenhang zwei finalisiert und veröffentlicht wurden:

- Die *Commission Directive 2017/1572* [11] wurde notwendig, da die bisherige Direktive 2003/94, die für Handelsware und Prüfpräparate gleichermaßen galt, nunmehr aufgeteilt werden musste. Die Direktive 2017/1572 gibt den Teil für die Handelsware wieder.
- Die *Commission Delegated Regulation 2017/1569*¹²

beschreibt entsprechend die Regelungen für Prüfpräparate und ist konsequenterweise als Regulation gefasst worden. Sie besitzt damit unmittelbare Gültigkeit auch in Deutschland (zum gegebenen Zeitpunkt).

Die Kommission kann auf der obigen Grundlage ebenfalls eine delegierte Rechtsakte zur Änderung des Anhangs VI (Kennzeichnung) der CTR mit Bezug auf Artikel 70 der CTR erlassen. Es besteht die Hoffnung, dass diese bisher noch nicht veröffentlichte Rechtsakte die noch bestehenden Unklarheiten aus Annex VI zur Kennzeichnung aufklärt. Für die Veröffentlichung hat die EU-Kommission allerdings 5 Jahre Zeit nach dem Anwendbarkeitsdatum der CTR, d.h. vermutlich bis zum Jahr 2024.

Es ist nicht immer leicht, zwischen den verschiedenen Kategorien sauber zu trennen und die besonderen Kennzeichnungsanforderungen herauszuarbeiten.

Die Autoren hoffen, dass die hier berichteten Untersuchungen zur erleichterten praktischen Anwendung der Kennzeichnungsvorgaben aus der CTR beitragen.

7 Schlussfolgerung

Auch künftig wird die regelkonforme Kennzeichnung klinischer Prüfpräparate eine besondere Herausforderung darstellen.

Die neue Einführung der Produkt-Kategorien mit Packungs-Varianten, die praktischen Konsequenzen aus der Anwendung der Definitionen zu *immediate* and *outer packaging*, die Lesbarkeitsanforderungen und die nicht ersetzbaren Texte der Kennzeichnungsinhalte werden dazu ihren Beitrag leisten.

8 Danksagung

Der German QP Association (GQPA) ist es zu verdanken, dass sich die genannten Autoren zu einer derartigen gemeinschaftlichen Leistung zusammenfinden konnten. Die hier veröffentlichte Diskussion hat gezeigt, dass in der heutigen Zeit Einzelpersonen kaum noch in der Lage sind, die komplexen regulatorischen Zusammenhänge vollständig zu durchdringen.

Anmerkung:
Die hier berichteten Erkenntnisse geben die unverbindliche und persönliche Meinung der Autoren auf der Grundlage des Standes der IMP-relevanten GMP-Regelwerke zum Stichtag 28.02.2018 wider. Spätere regulatorische Änderungen werden ggfs. Gegenstand einer Folge-Veröffentlichung.

Quellen

- ¹ Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ vom 20. Dezember 2016, BGBl 2016 Teil I Nr 63, 3048-3065, Bonn 23.12.2016, in Kraft getreten am 24.12.2016, sowie der sich daraus ergebende Volltext des AMG
- ² Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC
- ³ Detailed Commission Guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014, final Dec 8, 2017
- ⁴ Born G, Dietrich R, Heimke-Brinck R. et al., GMP für klinische Prüfpräparate neu erfunden ? (Teil 1), Pharm.Ind. 79, Nr 4, 482-491 (2017)
- ⁵ Born G, Dietrich R, Heimke-Brinck R. et al., GMP für klinische Prüfpräparate neu erfunden ? (Teil 2), Pharm.Ind. 79, Nr 5, 638-645 (2017)
- ⁶ Born G, Dietrich R, Heimke-Brinck R. et al., GMP für klinische Prüfpräparate neu erfunden ? (Teil 3), Pharm.Ind. 79, Nr 6, 792-797 (2017)
- ⁷ Consultation document Definition of Investigational Medicinal Products (IMPs) and use of Auxiliary Medicinal Products (AMPs), Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use
- ⁸ Auxiliary Medicinal Products in Clinical Trials, Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use, June 28, 2017
- ⁹ Guideline on the Readability of the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use, Revision 1, 12 January 2009
- ¹⁰ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use
- ¹¹ Commission Directive 2017/1572 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council as regards the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use, 15 September 2017
- ¹² Commission Delegated Regulation 2017/1569 supplementing Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council by specifying principles of and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections, 23 May 2017

GMP Handbücher • GMP Regelwerke



AMG

Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 2 des Gesetzes vom 20. Dezember 2016 (BGBl. I S. 3048) geändert worden ist.

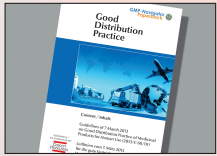
- Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm
- Umfang: 250 Seiten

Preis: € 28,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 25,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck € 20,-/Stck.

Anzahl



Good Distribution Practice

Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice (GDP) of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01).

Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (Text von Bedeutung für den EWR) (2013/C 343/01).

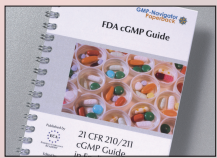
- Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm
- 95 Seiten Inhalt
- englische Originalfassung sowie die amtliche deutsche Übersetzung

Preis: € 25,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 22,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck € 18,-/Stck.

Anzahl



FDA cGMP Guide

21 CFR 210/211 cGMP Guide in Englisch. Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm, Umfang: 40 Seiten

Preis: € 18,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 15,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck. € 9,90/Stck.

Anzahl



EU-GMP Leitfaden inkl. Annexe 1-19

NEU: Annex 16

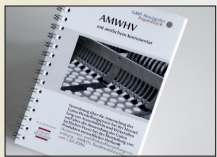
Paperback im praktischen Format 14 x 15 cm.

Preis: € 29,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 25,-/Stck.

Bei Abnahme von > 50 Stck. € 19,-/Stck.

Anzahl



AMWHV

Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV, zuletzt geändert durch Art. 1 der Verordnung vom 28. Oktober 2014. Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm.

Preis: € 18,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stück € 15,-/Stck.

Bei Abnahme von > 50 Stck. € 9,90/Stck.

Anzahl



FDA Aseptic Guide inkl. der deutschen Übersetzung

Vollständiger Text der FDA Guidance for Industry „Sterile Drugs produced by Aseptic Processing“. Deutsche Übersetzung, u.a. von Klaus Haberer, Mitglied der PDA Task Force zur Kommentierung der FDA Guidance.

Paperback im praktischen Format DIN A 5, Umfang: 62 Seiten

Preis: € 99,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 89,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck. € 79,-/Stck.

Anzahl



ICH Q7 GMP für Wirkstoffe

mit Side-by-Side Gegenüberstellung und APICs How-to-do Document. Vollständiger Text der ICH Q7 GMP for APIs und Gegenüberstellung der Interpretation des Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC). Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm. Version 9, August 2016.

Preis: € 49,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 44,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck. € 39,-/Stck.

Anzahl

Wir bestellen hiermit verbindlich obige Artikel:

Titel, Name, Vorname

Firma

Abteilung

Straße

PLZ/Ort

Telefon/Fax

E-Mail

Bitte senden Sie die Bestellung an: CONCEPT HEIDELBERG GmbH • Rischerstraße 8 • 69123 Heidelberg • Tel. (06221) 84 44-0 • Fax (06221) 84 44-34

Alle Preise zzgl. gesetzl. MwSt., Porto und Verpackung

ISSN 1863-6497