



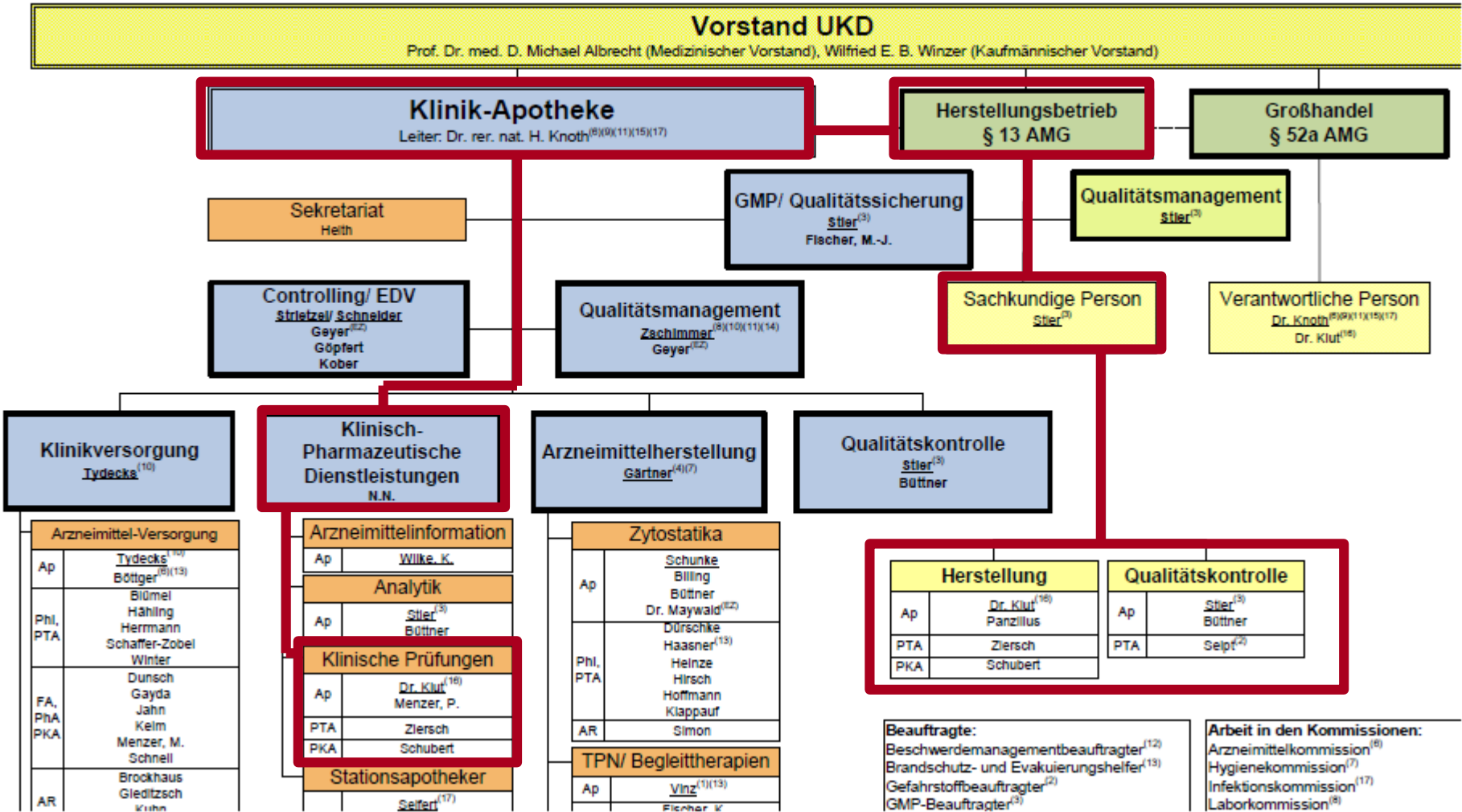
Prüfpräparate – was ist zu beachten?

Hämatologie im Wandel – Studienupdate und GCP-Training

**Nadja Panzilius, Klinik-Apotheke Universitätsklinikum (AÖR) der TU Dresden
Frankfurt/ Main, 28.02.2015**



Organigramm Klinik-Apotheke



Klinik-Apotheke: Mitarbeit an Klinischen Prüfungen

| Herstellungsbetrieb nach §13 AMG

- Dienstleistungen als Projektmanager bzgl. IMPs/ Lohnhersteller/ „Zentralapotheke“
- Rechtliche Grundlagen: u.a. **AMG, AMWHV, EU-GMP, EU-GDP, GCP-V**

| Klinisch-pharmazeutische Dienstleistung der Klinik-Apotheke

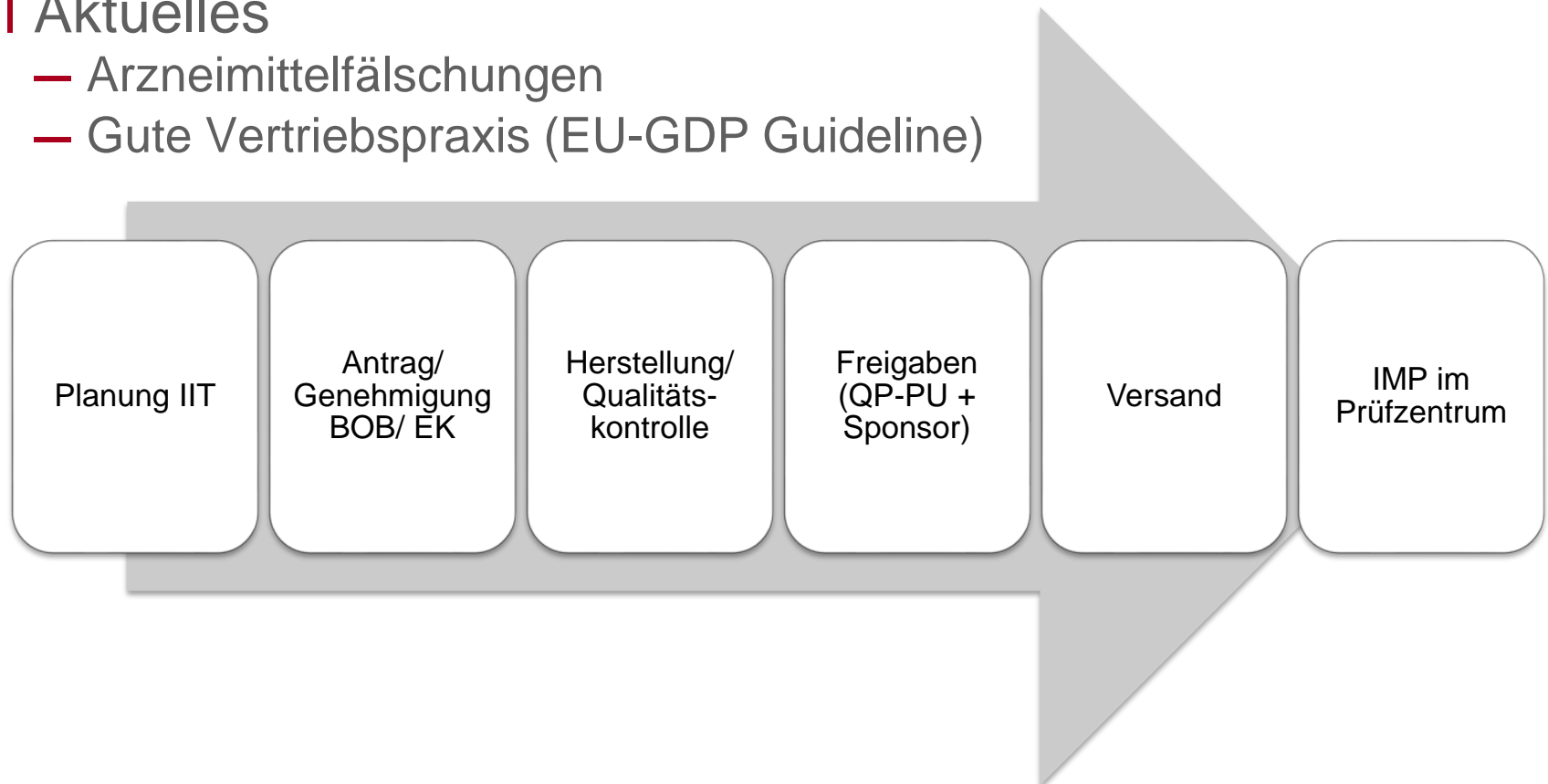
- Mitarbeit „vor Ort“ zur (Spezial-) Lagerung, Rekonstitution, Verblindung, Vernichtung etc.
- Rechtliche Grundlagen: u.a. **ApoG, ApBetrO, GCP-V**

Inhalt

| Allgemeine Grundlagen

| Aktuelles

- Arzneimittelfälschungen
- Gute Vertriebspraxis (EU-GDP Guideline)





Begriffsdefinition (I)

I Sponsor

*„... ist eine natürliche oder juristische Person, die die **Verantwortung** für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt.“ [AMG § 4 (24)]*

Begriffsdefinition (II) - Sponsor

I ...bedeutet auch Verantwortung für IMPs

- Prüfung der Eignung und Berechtigung zur Ausübung der Tätigkeiten beteiligter Einrichtungen [GCP-V § 4, (2)]
(z.B. **Hersteller**: Prüfung Herstellungs-, ggf. Importerlaubnis, QMS/ SMF (Personal, Räume, Ausrüstung), Referenzen)
- Delegation von Aufgaben an beteiligte Einrichtungen (Abschluss von Verträgen mit Verantwortungsabgrenzung)
- Qualitätssicherung in beteiligten Einrichtungen
(z.B. **Hersteller**: Personalschulungen, Audits!)

Planung Investigator Initiated Trial (IIT)

I Angaben zu IMPs in Prüfplan/ IB

- Prä-/ klinische Daten, Darreichungsform, Dosierung, Behandlungsdauer, Verpackung, Kennzeichnung, spezielle Handlungsanweisungen und Hilfsmittel für Herstellung und Applikation, Maßnahmen zur Verblindung/ Entblindung, Randomisierung, Versand, Vernichtung, Vorgehen bei unerwünschten Ereignissen etc.

I Frühzeitige Kontaktaufnahme mit geplanten Beteiligten (z. B. PU, Apotheke)

- **Mögliche „Hürden“:** Herstellungserlaubnis, Import, Stabilitätsprüfungen, GDP-konforme Transporte



Antrag/ Genehmigungsverfahren BOB/ EK

| Ethikkommission

- Bezeichnung und Charakterisierung der IMPs und APIs [§ 7 GCP-V]

| Bundesoberbehörde (BfArM/ PEI)

- u.a. Angaben zu Qualität und Herstellung der IMPs, HE/ EE des Herstellers, Kennzeichnung [§ 7 GCP-V]
- ggf. regulatorische Besonderheiten/ Erleichterungen je nach Zulassungsstatus

Herstellung und Qualitätskontrolle (QK)

Dokumentation!

I Gemäß AMWHV & EU-GMP-Leitfaden

- ggf. Beteiligung 2 PUs
- Herstellungs-, Prüf-, Verpackungsanweisung (**Sponsor**)
- Herstellung/ Verblindung (z.B. Verkapselung von Tabletten)
- Kennzeichnung [§ 5 GCP-V]
- Randomisierung IMPs
- Lagerung, Bestand
- Erstellung Notfallkuverts
- **Qualitätskontrolle** (Wareneingangs-, Inprozess-, Endproduktkontrolle), plus ggf. Stabilitätsprüfungen



Foto: Nadja Panzilius

Arzneimittelfälschungen (I)



Foto: CC Pharma, <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=54024>, Zugriff am 11.02.2015

Das Paul-Ehrlich-Institut warnt vor möglichen Manipulationen einer Charge des Arzneimittels MabThera rumänischen Ursprungs

<http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2014/ablage2014/2014-09-09-warnung-manipulationen-mabthera.html?nn=4655376>, Zugriff am 11.02.2015

EINBRUCH BEI LOGISTIKDIENSTLEISTER IN NEUSS

Weitere Arzneimitteldiebstähle werden bekannt

<http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/pharmazie/news/2014/06/10/weitere-arzneimitteldiebstaehle-werden-bekannt/13036.html>, Zugriff am 11.02.2015

plusminus¹
Startseite Sendungen Videos Moderation Kontakt Newsletter

Fälscher-Mafia

Neue Gefahren für die Medikamentensicherheit

OMEP[®] 20 mg
Omeprazol-ratiopharm
Omeprazol 20 mg Hartkapseln
OMEP[®] 20 mg

<http://www.daserste.de/information/wirtschaft-boerse/plusminus/sendung/br/2014/24092014-01-100.html>, Zugriff am 11.02.2015



Arzneimittelfälschungen (II)

I Einsatz von gefälschten AM in klinischen Prüfungen

- Risiko für Patienten
- Wissenschaftliche Erkenntnisse werden verfälscht!!

I Enge Zusammenarbeit aller Beteiligten notwendig!

- IMPs (und NIMPs) ausschließlich über PU/ Apotheke beziehen
- HE & Qualitätsdokumente des Herstellers anfordern
- Beauftragung qualifizierter Kuriere
- Empfangsbestätigung nach Wareneingang

Freigabe

I Freigabe der **Sachkundigen Person (QP)** des Herstellers [§ 19 AMG, § 16 AMWHV]

- Zertifizierung jeder Charge und Eintrag in Chargenregister
- Bei nicht zugelassenen IMPs: QP Batch Certificate als Nachweis der Qualität

I Freigabe des **Sponsors** zum Einsatz in der klinischen Prüfung [EU-GMP Annex 13, 43]

- Übereinstimmung der Genehmigungsunterlagen mit Angaben der QP überprüfen
- Ablage in TMF

Versand

- | Schriftlicher Versandauftrag (**Sponsor**) [EU-GMP Annex 13]
- | Versandspezifikation: schriftliche Festlegung zu Versandart/ -dauer nach risikobasierter Bewertung für jedes IMP (**Sponsor**)
- | Grundlage: neue **EU-GDP Guideline (in Kraft seit 9/13)**

MITTEILUNGEN DER ORGANE, EINRICHTUNGEN UND SONSTIGEN STELLEN
DER EUROPÄISCHEN UNION

EUROPÄISCHE KOMMISSION

Leitlinien

vom 5. November 2013

für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln

(Text von Bedeutung für den EWR)

(2013/C 343/01)

EINLEITUNG

Diese Leitlinien beruhen auf Artikel 84 und Artikel 85b Absatz
2 des Richtlinien 2001/83/EG (1)

Das Vertriebsnetz für Arzneimittel wird immer komplexer und umfasst viele Wirtschaftsakteure. Die Leitlinien enthalten geeignete Instrumente, die die Großhändler bei ihrer Tätigkeit unter-

Good Distribution Practice (GDP) (I)

- | „Enthält Instrumente, die verhindern sollen, dass gefälschte AM in die legale Lieferkette gelangen“
 - | Gültig für Hersteller, Großhändler, (Kuriere)
 - | **Kapitel 9 „Transport“**: AM müssen gem. Lagerbedingungen, wie auf äußerer Umhüllung oder durch Hersteller angegeben, transportiert werden
- „Kühl-AM“ müssen bei 2-8 °C, „RT-AM“ müssen bei 15-25 °C versendet werden



Good Distribution Practice (GDP) (II)

I Einfluss auf Projektplanung in IITs

- zusätzliche Daten zur Stabilität der IMPs außerhalb der Lagerbedingungen bei PU anfragen (z. B. „Temperature Excursion Statement“)
- risikobasierte Bewertung des Transportweges
- nicht-temperaturgeführt vs. aktiv oder passiv temperaturgeführt
- ggf. Einsatz von Temperaturloggern
- Maßnahmen bei Abweichungen vorab festlegen!
- ↑↑ Kosten!

IMP im Prüfzentrum

Dokumentation +
Schulung Personal

- | Wareneingang (Prüfung Lieferpapiere, Zustand IMPs etc.) und Empfangsbestätigung
- | bei IMPs ohne Zulassung: QP Batch Certificate anfordern!
- | separate Lagerung (RT, Kühl, Tiefkühl) plus Temperatur-Monitoring
- | Bestands- und Chargendokumentation zur lückenlosen Rückverfolgbarkeit (auch für Handelsware!)
- | aseptische Herstellung/ Rekonstitution inkl. GCP-konforme Kennzeichnung und Abgabe pat. Individ. Zubereitungen (**Apotheke**)
- | ggf. Verblindung nach Rekonstitution (**Apotheke**)
- | Änderung des Verfalldatums [AMG § 14 (4), GCP-V § 5 (7)]
- | Rückgabe nicht eingesetzter IMPs an Sponsor/ PU oder Vernichtung in Prüfzentrum/ Apotheke nach Vernichtungsgenehmigung (**Sponsor**)



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Adresse:

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der TU Dresden AöR
Klinik-Apotheke
Haus 60
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Kontakt:

Nadja Panzilius
Telefon: 0351 458-19331
Telefax: 0351 458-6385
E-Mail: Nadja.Panzilius@uniklinikum-dresden.de