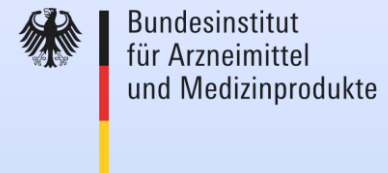


Sitzung: Update klinische Studien und GCP

Erfahrungen mit Inspektionen durch Überwachungsbehörden

Ralph Naumann

Medizinische Klinik III



Offenlegung potenzieller Interessenskonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

Chefarzt der Medizinischen Klinik III, St. Marienkrankenhaus Siegen

2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit

Keine

3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds

Keine

4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz

Keine

5. Honorare

Keine

6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

Keine.

7. Andere finanzielle Beziehungen

Keine

8. Immaterielle Interessenkonflikte

Keine



Definition Audit

- ▶ Eine systematische und unabhängige Überprüfung der mit der klinischen Studie im Zusammenhang stehenden Aktivitäten und Dokumente

zur Feststellung,
ob die überprüften studienbedingten Aktivitäten gemäß

- ◇ Prüfplan,
- ◇ den Standardanweisungen (**SOPs**) des Sponsors,
- ◇ der guten klinischen Praxis (**GCP**) sowie
- ◇ den geltenden **gesetzlichen Bestimmungen** durchgeführt und

ob die Daten gemäß diesen Anforderungen
dokumentiert, ausgewertet und korrekt berichtet werden.

Quelle: ICH-GCP – Leitlinie

- ▶ **Audits sind Bausteine der kontinuierlichen Qualitätsverbesserung**
- ▶ Durchführung von Personen, die nicht für die Einrichtung bzw. Studie verantwortlich sind

Begriffsbestimmung

- ▶ **Interne Audits:** Überprüfung der eigenen Einrichtung
- ▶ **Externe Audits:** Überprüfung durch externe Auditoren
 - z.B. ◇ Zertifizierung (Onkologische Zentren, Studienzentren)
 - ◇ Audit durch den Sponsor
 - ◇ durch Behörden = Inspektionen
- ▶ **Inspektionen:** durch Behörden (meist 2Tage)
Ermächtigungsgrundlage: § 64 AMG, § 15 GCP-V
 - z.B. ◇ Bundesoberbehörden (BfArM, PEI)
 - ◇ z.B. Bezirksregierungen, Regierungspräsidien
 - ◇ ausländische Behörden, z.B. FDA

- ▶ **Systemaudit:**
Auditierung der Gesamteinrichtung
z.B. Prüfzentrum, Sponsor, CRO

- ▶ **Studienspezifisches Audit:**
Ausgewählte Studie ist Bestandteil des Audits an (einer) Prüfstelle(n)

- ▶ **Routine – Audit /**
 - ▶ **Regelinspektion:**
Routinemäßige Überwachung der Einrichtung
in der Regel mit Vorankündigung

- ▶ **Anlassbezogenes Audit /**
 - ▶ **Anlassbezogene Inspektion:**
Durchführung aufgrund von Verdachtsfällen
kurzfristig, unangekündigt

Kriterien (Punktwerte) zur Beurteilung des Risikos einer klinischen Prüfung

- Art des Sponsor
 - nicht kommerzielle Studie, Start-up Unternehmen 2 Punkte
 - mittelständiger Sponsor 1 Punkt
- Phase I, First-in-Human, pivotale Phase III je 1 Punkt
- BtMG, StrISchV, RöV, GenTG je 1 Punkt
- ATIMP, Minderjährige oder geschäftsunfähige Probanden, schlechte Inspektionserfahrungen mit dem Sponsor je 2 Punkte
- innovatives IMP, lebensbedrohliche Erkrankungen, Krankheiten mit hohem Leidensdruck je 1 Punkt

Weiterer Trigger für Regelinspektionen: Anzahl Studien

GCP – Inspektionen: Länderbehörden

Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz
bei Arzneimitteln und Medizinprodukten



ZLG

Arzneimittel

Medizinprodukte

Sie sind nicht angemeldet.

Anmelden



ZLG

Beirat

Staatsvertrag

Dokumente

Arzneimittel

Deutschland

Europa

International

Service

Medizinprodukte

Laboratorien

Benannte Stellen

Koordinierung

Konformitätsbewertungsstellen für Drittstaaten

Begutachter/Fachexperten

Gremien

Dokumente

Startseite



AKTUELLES

- > 01.09.2017 | Stellenausschreibung der ZLG - mehrere Stellen für wissenschaftliche Mitarbeiter/innen
- > 01.09.2017 | Stellenausschreibung der ZLG - Volljuristin/Volljuristen
- > 25.07.2017 | Neuer Beschluss des Horizontalen Arbeitskomitees Reinigung, Desinfektion und Sterilisation „Vom Hersteller bereitzustellende Informationen für die Aufbereitung von Medizinprodukten – Auswahl und Dokumentation der Nachweiserbringung“
- > 03.05.2017 | Geändertes Regelwerk für die Anerkennung und Benennung
- > 28.07.2016 | ATMP-Workshop am 8. November 2016 in Berlin
- > weitere Meldungen

STELLEN/LABORATORIEN

- > Laboratorien
- > Benannte Stellen

Anlage I: Checkliste "Routineinspektion beim Prüfer"

Inspektion beim Prüfer

- I. Datum der Inspektion:
- II. Anschrift der Prüfstelle:
- III. Name des Prüfers / Hauptprüfers / Leiter der klinischen Prüfung:
- IV. Name und Funktion weiterer während der Inspektion angetroffener Personen:
- V. Sponsor / Vertreter des Sponsors / CRO:

VI. Art und Umfang der Klinischen Prüfung

| | |
|------------------------------|--|
| EudraCT-Nr. des Prüfplanes : | |
| Prüfpräparat/Studiennummer: | |
| Indikation/Zielsetzung: | |

GCP – Inspektionen: weitere Hilfe – VA Inspektionsbericht GCP

| | | |
|--|-------------------------------|---|
| Verfahrensanweisung 07111601 | Inspektionsbericht GCP | Seite 1 von 13 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

| | | |
|-------------------------|---|--|
| Geltungsbereich | Inspektorat | |
| Schlüsselwörter | GCP-Inspektion; Inspektionsbericht | |
| Querverweise | 071146 | |
| erstellt | EFG 05 | Januar 2007 |
| | | Datum / Unterschrift |
| fachlich geprüft | Guido Scharf | 26.01.2007 |
| formell geprüft | Dr. Oliver Onusseit | 26.02.2007 |
| | Humanarzneimittelbereich Christiane Dörner, Vorsitzende AG AATB | <i>Ch. Dörner</i> <i>29.10.2007</i> |

▶ Kritische Fehler und Mängel (F1)

..., die die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlergehen des Probanden / Patienten und / oder die Qualität und Integrität der Daten negativ beeinflussen. Kritische Mängel werden als nicht akzeptabel angesehen.

Mögliche Konsequenzen:

Ablehnung der Daten und / oder rechtliche Schritte.

Bemerkung: Betrug gehört ebenfalls zu den kritischen Fehlern.

▶ Schwerwiegende Fehler und Mängel (F2)

..., die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlergehen des Probanden / Patienten und / oder die Qualität und Integrität der Daten negativ beeinflussen könnten.

Schwerwiegende Mängel sind erhebliche Verstöße gegen GCP-Prinzipien.

Mögliche Konsequenzen:

Mögliche Ablehnung der Daten und / oder Einleitung rechtlicher Schritte.

► Sonstige Fehler und Mängel (F3)

..., von denen nicht erwartet wird, dass sie einen negativen Einfluss auf die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlergehen des Probanden / Patienten und / oder die Qualität und Integrität der Daten haben.

Mögliche Konsequenzen:

Sonstige Mängel sind Hinweise für die Notwendigkeit, die Gegebenheiten, Methoden oder Prozesse zu verbessern.

Bemerkung:

Viele sonstige Mängel können ein Indiz für eine insgesamt schlechte Qualität sein und zusammengefasst mit einem schwerwiegenden Mangel und dessen Konsequenzen gleichgestellt werden.



GCP-Inspektionen in NRW-Prüfstellen seit 2009 Mangelhäufigkeit



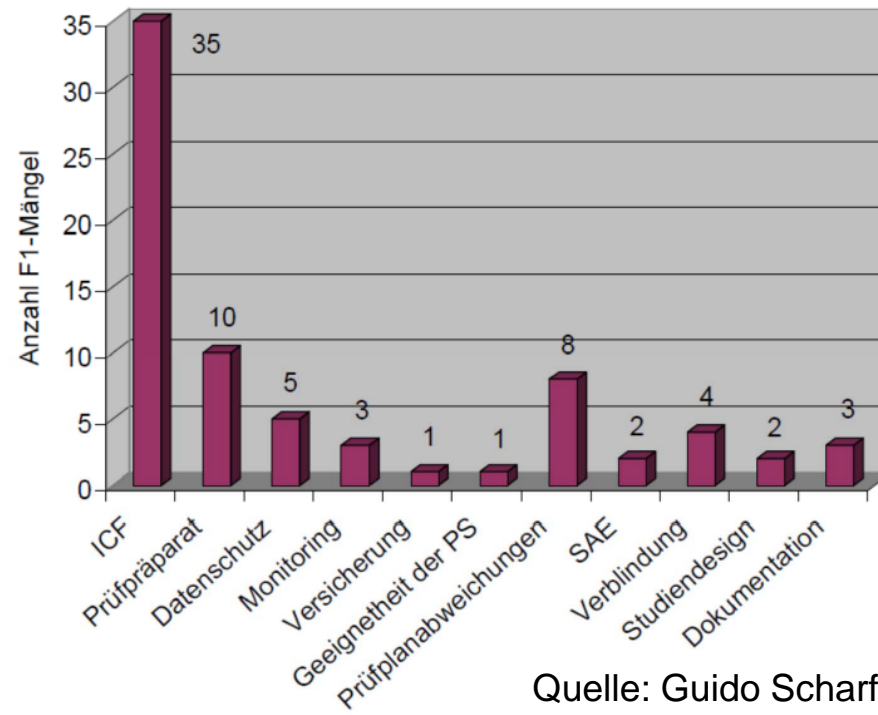
© G. Scharf, 2012

- Zahl der Inspektionen (04/2009-12/2011): 183
- Zahl der fertiggestellten Berichte: 171
- absolute Häufigkeit der Mängel:
 - kritische Mängel (F1): 74
 - schwerwiegende Mängel (F2): 343
 - sonstige Mängel (F3): 1570
- relative Häufigkeit der Mängel:
 - kritische Mängel (F1): 0,4
 - schwerwiegende Mängel (F2): 2,0
 - sonstige Mängel (F3): 9,2

Quelle: Guido Scharf 31.10.2012



GCP-Inspektionen in NRW-Prüfstellen seit 2009 Kritische Mängel



Quelle: Guido Scharf 31.10.2012

ICF = Informed Consent Form



© G. Scharf, 2012

▶ Kritische Fehler und Mängel (F1)

◇ „Einschluss vor ICF-Unterzeichnung“

Einwilligungserklärung wurde erst 2 Wochen nach der ersten Einnahme des Prüfpräparates vom Patienten unterschrieben. In einer Note to File erklärt der Patient, dass er zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bereits einverstanden gewesen sei.

Folgen: Schriftliche Einwilligung ist Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie ⇒ Strafanzeige.

Verantwortung: Prüfer.

▶ Kritische Fehler und Mängel (F1)

◇ „ICF rückdatiert“

Bei der Prüfung der Einwilligungserklärungen wurden vom Inspektor zunächst keine Auffälligkeiten festgestellt. Im ISF fand sich später eine Notiz des Monitors, dass ein Patient die Einwilligungserklärung nicht unterschrieben habe. Der PI wurde aufgefordert, den Patienten nachträglich mit dem Datum des Einschlusses unterschreiben zu lassen.

Folgen: Schriftliche Einwilligung ist Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie \Rightarrow Strafanzeige.

Verantwortung: Prüfer, Monitor (Aufforderung zum Betrug).

▶ Kritische Fehler und Mängel (F1)

◇ „Nicht-Meldung von mehreren SAEs“

Studienphase: 2-jährige Erhaltung mit MAB versus Watch & Wait

Folgen: Während der Inspektion Bußgeldandrohung gegenüber dem Prüfarzt (Maximalforderung per AMG: 25.000 €/SAE).

Verantwortung: Prüfer.

ABER: Alle „Ereignisse“ fanden während der Induktionsphase statt, wo Chemotherapie + MOB regulär rezeptiert wurden.
Ein SAE ist per definitionem die Folge von Prüfmedikation, nicht von Handelsware !

► Kritische Fehler und Mängel (F1)

◇ „Verstoß gegen den Datenschutz“

Die Identität betroffener Personen wurde dem Sponsor bekannt.

- Originale der Einwilligungserklärungen wurden an den Sponsor geschickt.*)
- Auf dem SAE-Meldeformular und in Follow-Up-Berichten waren die vollständigen Namen der Patientenangaben angegeben.
- In einer von der Prüfstelle beauftragten Apotheke wurde die Verpackung des Prüfpräparates mit dem Namen der Patienten gekennzeichnet. Die Verpackungen wurden später an den Sponsor retourniert.

ABER: *) Erklärung zum Datenschutz anschauen !

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern bei Herrn [REDACTED] (Leiter der klinischen Prüfung) oder bei von Ihm beauftragten Ärzten, Study Nurses in der Studienzentrale aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) laut Gesetz weitergegeben werden:

► Kritische Fehler und Mängel (F1)

◇ „GCP-Mängel z. Prüfpräparat: Verletzung d. Lagerungsbedingungen“

Klinische Prüfung mit X

- Lagerungstemperatur: 2 - 8 °C
- Kurzzeitige Abweichungen (< 60 Minuten) erlaubt:
von -0,4 bis 1,4 °C und 8,5 bis 25,4 °C
Temperaturen < -0,4 und > 25,4 °C verboten
- Kühlschranktemperatur wurde mit einem kalibrierten Temperaturlogger kontinuierlich aufgezeichnet:

< 0,4 °C : 3,5 h

| Alarm Zones | Allowed Time | Total Time |
|-------------------|--------------|------------|
| Z2: over 25.4 °C | 1 m (cum) | 0 s |
| Z3: over 8.4 °C | 60 m (sin) | 30 m |
| Z4: 1.5 to 8.4 °C | unlimited | 113.5 d |
| Z5: below 1.5 °C | 60 m (sin) | 64.0 h |
| Z6: below -0.4 °C | 1 m (cum) | 3.5 h |

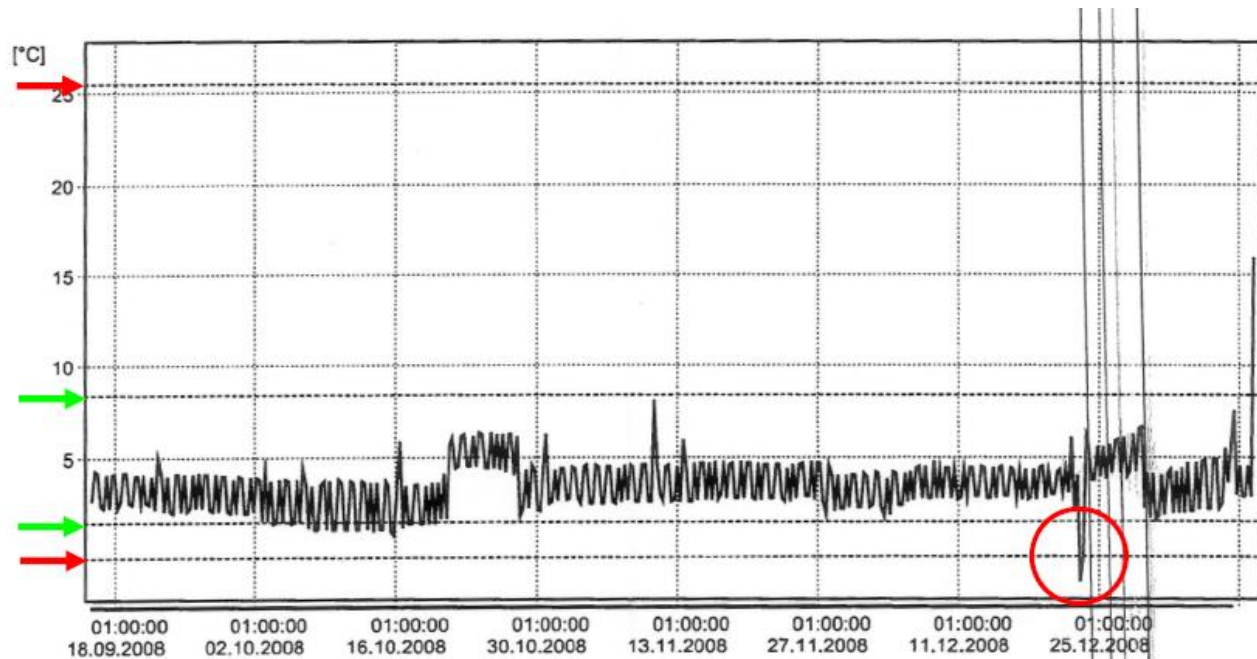
Logging Results

| | |
|----------------------|---------|
| Highest Temperature: | 16.0 °C |
| Lowest Temperature: | -1.7 °C |
| Average Temperature: | 3.3 °C |

► Kritische Fehler und Mängel (F1)

◇ „GCP-Mängel z. Prüfpräparat: Verletzung d. Lagerungsbedingungen“

Monitor wurde vom Prüfer telefonisch über den Alarm des Temperatur-Loggers informiert. Die Prüfmedikation wurde ohne Information des Sponsors weiter verwendet.



► Kritische Fehler und Mängel (F1)

◇ „Mangelhafte Temperaturüberwachung“

Klinische Prüfung mit X

- Lagerungstemperatur: **2-8 °C**
- statt der werktäglichen Dokumentation der Minimal- und Maximal-Temperaturen mit anschließendem Reset des Thermometers wurde **nur die jeweils aktuelle Temperatur dokumentiert**
- die dokumentierten Werte lagen zum großen Teil (knapp) außerhalb der Spezifikation.

| Mai 2010 | | | | |
|-----------------------|---------|---------|---------|-----|
| Kühlschranktemperatur | | | | |
| | minimum | maximum | aktuell | Hz. |
| 1 | | | 1 | |
| 2 | | | 1 | |
| 3 | | | 9,5 | |
| 4 | | | 2,0 | |
| 5 | | | 2,0 | |
| 6 | | | 2,0 | |
| 7 | | | 1,9 | |
| 8 | | | 1,9 | |
| 9 | | | 1,9 | |
| 10 | | | 1,0 | |
| 11 | | | 1,0 | |
| 12 | | | 1,0 | |
| 13 | | | 1,0 | |
| 14 | | | 1,2 | |
| 15 | | | 1,1 | |
| 16 | | | 1,1 | |
| 17 | | | 1,5 | |
| 18 | | | 1,5 | |
| 19 | | | 1,5 | |
| 20 | | | 1,5 | |
| 21 | | | 1,0 | |
| 22 | | | 1,1 | |
| 23 | | | 1,1 | |
| 24 | | | 1,1 | |
| 25 | | | 1,2 | |
| 26 | | | 1,2 | |
| 27 | | | 1,2 | |
| 28 | | | 1,2 | |
| 29 | | | 1,1 | |
| 30 | | | 1,1 | |
| 31 | | | 1,1 | |

| Juni 2010 | | | | |
|-----------------------|---------|---------|---------|-----|
| Kühlschranktemperatur | | | | |
| | minimum | maximum | aktuell | Hz. |
| 1 | | | 9,0 | |
| 2 | | | 9,2 | |
| 3 | | | 1,1 | |
| 4 | | | 9,5 | |
| 5 | | | 1,1 | |
| 6 | | | 1,1 | |
| 7 | | | 1,1 | |
| 8 | | | 2,2 | |
| 9 | | | 2,2 | |
| 10 | | | 2,5 | |
| 11 | | | 2,5 | |
| 12 | | | 2,8 | |
| 13 | | | 1,1 | |
| 14 | | | 1,7 | |
| 15 | | | 1,5 | |
| 16 | | | 1,7 | |
| 17 | | | 1,5 | |
| 18 | | | 1,8 | |
| 19 | | | 1,1 | |
| 20 | | | 1,1 | |
| 21 | | | 1,5 | |
| 22 | | | 1,0 | |
| 23 | | | 1,8 | |
| 24 | | | 1,5 | |
| 25 | | | 1,8 | |
| 26 | | | 1,8 | |
| 27 | | | 1,1 | |
| 28 | | | 8,5 | |
| 29 | | | 9,2 | |
| 30 | | | 9,7 | |

▶ Schwerwiegende Fehler und Mängel (F2)

- ◇ „**Verantwortlichkeiten zwischen CRO und Sponsor im Vertrag nicht genau genug festgelegt.**“
- ◇ „**Qualitätsmanagement-System nicht ausreichend.**“
 - Organigramm nicht datiert
 - SOPs aus dem Jahre 2005 und 2008
 - keine SOP zum Umgang mit Betrugsfällen
 - keine SOP zu externen und internen Audits
 - keine SOP zur Auswahl von Prüfern
- ◇ Protokollverstoß: **Nicht-Einhalten der Ein- und Ausschlusskriterien**
 - geringe Abweichungen der Laborwerte
 - Kriterien sind nicht vollständig über Rohdaten einsehbar
- ◇ Einzelne „**Labordaten fehlen**“ bei einigen Visiten
- ◇ keine regelhafte „**Datierung der Unterschriften**“ in der Patientenakte

► Sonstige Fehler und Mängel (F3)

- ◇ **Delegation Log:** “nicht ausreichend geführt.“
- ◇ **Audits:** · keine Auditierung der Laboratorien der Studie
· keine ausreichende Auditierung externer Kooperationspartner und Prüfstellen
- ◇ **Qualifikationen:** · keine Überprüfung der Q. externer Auditoren
· genauere Unterlagen im TMF zur Q. aller externen Beteiligten (CRO, Statistiker, etc.)
- ◇ **SOPs:** „Fehlende Funktionsbeschreibung der Unterzeichner sowie fehlende Unterschrift der Erstellenden.“
- ◇ **„Fehlende Übersicht aller abgebrochener Studien mit Gründen“**
- ◇ **„Archiv nicht nachweislich gegen Schädlinge geschützt.“**
- ◇ im **Evakuierungsplan der Klinik** fehlte die Vorgabe zur Evakuierung von Dokumenten klinischer Studien

- ▶ **Vorbereitung:** ausreichend Zeit einplanen (auch für Nachbereitung !)
 - ◇ Sofortige Information an Klinikleitung, Sponsor, alle Beteiligten
 - ◇ Selbstinspektion nach der Checkliste (www.zlg.de)
ggf. Beauftragung eines externen Auditors
 - ◇ Räumlichkeit: eigener Raum mit Kopierer, Einsicht in Unterlagen
nur bei Anwesenheit eines Mitarbeiters
 - ◇ TIPP: eigenes Protokoll erstellen

- ▶ **QM-System:** ohne geht es nicht !
 - ◇ Organigramm mit datierter Unterschrift
 - ◇ QMB mit Ernennung und Schulung
 - ◇ Stellenbeschreibungen / Personalordner
 - ◇ gelenkte SOPs
 - ◇ Audits: am besten internes Audit im Rahmen der Vorbereitung

- ▶ **Vertragswesen prüfen:**
 - ◇ genaue Prüfung der Verträge mit CRO / industriellen Sponsoren
 - ◇ möglichst Verträge mit allen Beteiligten der klinischen Studie

▶ **Kommunikation während der Inspektion:**

- ◇ **Verhalten gegenüber Inspektor:** keine Vermutungen äußern, nicht lügen, unkonstruktive Diskussionen vermeiden, keine Fragen außerhalb des Inspektionsumfanges beantworten, keine Verzögerung bzgl. Herausgabe von verlangten Dokumenten oder Kopien
kein Angebot nicht ersuchter Informationen !

▶ **Häufige Schwerpunkte der Inspektion:**

- ◇ Einverständniserklärung (ICF = Informed Consent Form)
- ◇ Prüfpräparat(e): z.B. Freigabe, Lagerung, Temperaturüberwachung
- ◇ Datenschutz (TIPP: ggf. Datenschutzerklärung einbeziehen)
- ◇ Abgleich von (e)CRF-Dokumentation und Patientenakte (SAEs !)
- ◇ Archiv / Archivierung (Feuer, Wasser, Schädlinge)

▶ **Kosten:** nicht unerheblich (Inspektion, Zusatz-Monitoring, ggf. Auditor)

Eine Inspektion ist zu schaffen !!!

Danke für die Unterstützung mit Erfahrungsberichten
an die Mitglieder des AK AMG der DGHO:

PD Dr. med. Christoph Röllig
Bereichsleitung Klinische Studien
Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Dresden

Dr. rer. medic. Christian Fabisch
Leiter Studienzentrale KIM II
Klinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum Jena