



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner
medizinisch wissenschaftlicher Service

Inspektionen während der klinischen Prüfung und nach der Zulassung

49. DGPharMed-Arbeitskreissitzung in Bayern, 5. Juni 2008, München

Bericht: Dr. med. C. Kori-Lindner, München

Einen strukturierten Überblick zu den Tätigkeiten einer Länderüberwachungsbehörde im Rahmen einer Inspektion zur Good Clinical Practice (GCP) und Good Manufacturing Practice (GMP) und viele praktische Hilfen für die Inspizierten bot Pharmazieoberrat Michael Rappl von der Zentralen Arzneimittelüberwachung Bayern.

Inspektionsverfahren

Die Länderbehörden führen als zuständige Überwachungsbehörde die Inspektionen gemäß §15 Abs. 1 GCP-Verordnung (GCP-V) system- oder studienbezogen während und nach Abschluss der klinischen Prüfung durch. Die zuständigen Bundesbehörden führen Inspektionen im nationalen Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen gemäß § 9 Abs. 5 GCP-V und im Rahmen von nationalen Zulassungsverfahren sowie durch die European Medicines Agency (EMA) koordiniert im Rahmen von zentralen Zulassungsverfahren als pre-approval, post-approval und anlassbezogen (§ 25 Abs. 5 Arzneimittelgesetz – AMG) durch.

Ziel der GCP-Inspektion ist es nach § 3 Abs. 5 GCP-V, «... die Einhaltung der Regeln der Guten Klinischen Praxis (GCP), der Guten Herstellungspraxis (GMP) oder die Übereinstimmung mit den Angaben der Antragsunterlagen zu überprüfen» mit den Schwerpunkten Probanden- und Patientenschutz, Arzneimittelsicherheit und Datenvalidität.

Inspektionsarten

Routineinspektionen sind regelmäßige Inspektionen von Sponsoren, Auftragsforschungsinstituten und Prüfzentren. Hingegen erfolgen anlassbezogene Inspektionen aufgrund von Verdachtsfällen oder zur verdachtsbezogenen Überwachung zur Feststellung bzw. Beseitigung bzw. Verhinderung von Verstößen. Die länderübergreifende koordinierte GCP-Überwachung umfasst die Inspektion von Sponsor, Contract Research Organization (CRO), Laboratorien und Prüfzentren zu einer Studie. Die Koordinierung erfolgt durch die für den Sponsor bzw. den Vertreter des Sponsors oder des Leiters der klinischen Prüfung (LKP) zuständige Behörde.

Befugnisse der Inspektoren

Nach § 64 Abs. 4 AMG darf der GCP-Inspektor Grundstücke, Geschäftsräume, Betriebsräume und Beförderungsmittel (ggf. sogar Wohnräume) betreten, Unterlagen über die klinische Prüfung einsehen, Abschriften, Ablichtungen von Unterlagen, Ausdrucke oder Kopien von Datenträgern anfertigen oder verlangen – ausgeschlossen sind personenbezogene Patientendaten –, erforderliche Auskünfte über Betriebsvorgänge verlangen und vorläufige Anordnungen treffen. Der überwachte Betrieb bzw. die überwachte Einrichtung ist nach § 66 AMG verpflichtet, die Überwachungsmaßnahmen zu dulden, die Überwachungsbeamten zu unterstützen, insbesondere Räu-

Dr. med. Claus Kori-Lindner

KoLi – Med.-Wiss.-Service; Metten Str. 11; D-80638 München

Tel.: +49(0)89-53 80 194; E-Mail: kori-lindner@t-online.de; Homepage: www.kori-lindner.de



me und Beförderungsmittel zu bezeichnen, Räume, Behälter und Behältnisse zu öffnen und Auskünfte zu erteilen. Die inspizierten Bereiche sind Räume und Einrichtungen, Dokumentationen (Papier/EDV), das Qualitätssicherungssystem (QS), Prüfpräparate (Eingangskontrolle, Kennzeichnung, Lagerung, Verteilung, Vernichtung, Rückgabe) sowie Prüflabor (Prüfung, Lagerung, Versand von biologischen Proben). Ausführlich schilderte Rappl den zeitlichen Ablauf einer GCP-Inspektion beim Sponsor mit den Inspektionsinhalten und Hinweisen, was wie vorbereitet werden kann:

Findings

Die Findings der Behörden geben die besten Hinweise, worauf man bei Selbstinspektionen im Vorfeld von Inspektionen besonders achten sollte. Mängel bei Prüfern • Die Drug Accountability war nicht nachvollziehbar und enthält oft widersprüchliche Angaben. Die Temperaturdokumentation fehlte oder war lückenhaft. In manchen Fällen erfolgte die Dateninterpretation (Einschluss- / Ausschlusskriterien) durch die Study Nurse. Nicht selten gab es „rückwirkende“ Einwilligungen (Einwilligung während oder nach dem Screening). Bei Formblättern wurden – möglicherweise aufgrund von nachfolgenden Amendments – falsche Versionen verwendet, und Aufklärungsunterlagen wurden nicht ausgehändigt.

Mängel bei Sponsoren

Die Funktion des EDV-Systems war mangelhaft, die Aufgabendelegierung unzureichend, das Standard Operating Procedure (SOP) System nicht umfassend, Schulungsunterlagen fehlten, Monitorberichte waren mangelhaft oder fehlten, das Krisenmanagement bei Studienabbruch, Studienunterbrechung oder dem Rückruf der Prüfmuster war mangelhaft oder fehlte. Konsequenzen der Behörde • Mit dem Inspektionsbericht werden Mängelschreiben versendet mit der Einräumung von Fristen zur Mängelbehebung und der Anforderung einer schriftlichen Stellungnahme des Prüfers. Außerdem werden weitere Behörden informiert; der Inspektionsbericht wird auch den Ethikkommission(en) zugeleitet. Im Einzelfall können Anordnungen nach § 69 AMG erfolgen. Ordnungswidrigkeiten werden verfolgt, und bei begründetem Verdacht auf Betrug wird die Strafverfolgungsbehörde eingeschaltet.

GCP-Inspektionen aus Sicht des Unternehmers

Eine Übersicht zu den Regularien für die Inspektion bot Professor Dr. med. Helmut Brasch, Drug Safety Department, Commissioner of Graduated Plan der AstraZeneca, Wedel. Eine Inspektion ist die offiziell von einer zuständigen Behörde durchgeführte Überprüfung von Einrichtungen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen und sonstigen Einzelheiten in einer Einrichtung des Sponsors, einer Prüfstation, einer beteiligten CRO oder bei einem beteiligten Labor. Die rechtlichen Grundlagen von Inspektionen in der EU sind:

- Die Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel unter ‚Titel XI‘ Art. 111-118 ‚Überwachung und Sanktionen‘ (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_83/dir_2001_83_de.pdf)



- Die Richtlinie 2005/28/EG zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der Guten Klinischen Praxis (GCP) in Kapitel 5 und 6 ‚Inspektoren‘ und ‚Inspektionsverfahren‘ (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2005_28/dir_2005_28_de.pdf)
- Die Richtlinie 2003/94/EG zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) in Art. 3 ‚Inspektoren‘ (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_de.pdf).

Die rechtlichen Grundlagen in Deutschland sind:

- Das Arzneimittelgesetz (AMG), 11. Abschnitt ‚Überwachung‘
- Die Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des AMG (AMG VwV) unter §§ 4 und 8 ‚Inspektionen‘ und ‚Inspektoren‘
- Die GCP-Verordnung in §§ 12-15 ‚Dokumentations- und Mitteilungspflichten‘, ‚Inspektionen‘ usw.
- Die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) unter ‚Herstellung von Prüfpräparaten‘.

Die zuständigen Behörden für Inspektionen sind die Bundesoberbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte –BfArM, Paul-Ehrlich-Institut – PEI) bei den Entscheidungen über die Zulassung (§§ 21 ff AMG) und die Genehmigung einer klinischen Prüfung (§ 40-42a AMG). Die EMEA ist bei zentralen Zulassungsverfahren zuständig (EU-Verordnung 762/2004). Die Landesbehörden sind zuständig für die Überwachung der klinischen Prüfung (§§ 64 und 40 ff AMG).

Mögliche Auslöser einer Inspektion

Die möglichen Auslöser einer Inspektion (‚Trigger‘) sind von besonderem Interesse, da sie im Allgemeinen vermeidbar sind. Brasch nannte u.a.: Kein GCP Compliance Statement im Studienbericht, widersprüchliche Ergebnisse verschiedener Studien im Zulassungsdossier, nicht robuste Studienergebnisse (Zentrumseffekte!), mögliche unterschiedliche Patientenpopulationen, nicht sicher eingehaltene Ein- und Ausschlusskriterien oder eine nicht korrekte Randomisierung und Verblindung. Es werden u.a. geprüft: Einhaltung des Studienprotokolls und Einhaltung rechtlicher Rahmenbedingungen. ‚Vielprüfer‘ und früher bereits auffällig gewordene Zentren werden ebenso überwacht wie Studien an besonders schützenswerten Personen.

Inspektionsvorbereitung

Hierzu empfahl Brasch dringend die Zusammenstellung eines Inspektionsteams, einen Arbeits- und Zeitplan, eine klare Festlegung von Zuständigkeiten mit der Nominierung der Gesprächspartner für die Behörde und einer Liste weiterer Kontaktpersonen.



sonen. Zur Vorbereitung gehören nach Brasch die Einrichtung eines Raums zur Inspektion, die Planung zur möglichen Begehung von Einrichtungen und die Planung von Demonstrationen (z.B. elektronische Datenerfassung).

Der Inspektionsraum sollte für das Wohlbefinden der Inspektoren geeignet sein. Er muss zusätzlich Arbeitsplätze für den Koordinator des Sponsors, einen Protokollführer, die Interviewpartner und Ablagen für die angeforderten Dokumente enthalten. Wichtig ist auch ein Vorbereitungsraum, in dem sich das Unterstützungsteam aufhält und die Studiendokumente gelagert sind. Er soll mit der notwendigen Technik ausgestattet sein, um zusätzlich angeforderte Unterlagen beiholen zu können (Telefon, Fax, Kopierer, Computer etc.). Hier sollen Anforderungen aller Art sorgfältig protokolliert werden; dies erscheint hilfreich zum Abgleich mit dem später vorgelegten Abschlussbericht. Hilfreich sind inspektionsbezogene Audits, die sich auf ein Training der Abläufe während der Inspektion, ein Verhaltenstraining gegenüber den Inspektoren und das Erkennen und Abstellen von Schwachpunkten beziehen sollten. Das Verhalten beim Interview ist ein weiterer wichtiger Aspekt der Vorbereitung. Der Interviewte soll sich offen und kooperativ, freundlich und mit Selbstvertrauen darstellen. Die Antworten sollen sich präzise auf die gestellten Fragen beziehen. Wichtig ist, bei Unklarheiten vor der Antwort nachzufragen. Schlecht sind weitschweifige Kommentare mit unkontrollierter Information und spekulativer Antwort oder unsicheren Behauptungen. Sinnvoll und ausreichend sind direkte Verweise auf SOPs, Arbeitsabläufe, Organigramme, Statistiken etc.; stets sollen fehlende Informationen unverzüglich beschafft werden.

Bereiche mit häufigen Beanstandungen

Die im Folgenden aufgeführten Findings entstammen einer Sammlung aus vielen verschiedenen Unternehmen.

Aufklärung und Einverständniserklärung

Zu den häufigen Findings zählen, dass keine Einverständniserklärung vorlag, eine veraltete oder sogar eine englische Version (nur mündlich übersetzt) verwendet wurde. Die Unterschrift war nicht vom Patienten selbst datiert, der mit unterschreibende Zeuge war beim Aufklärungsgespräch nicht anwesend. Eine Kopie der Einverständniserklärung wurde nicht an den Patienten ausgehändigt. Eine erste studienbezogene Maßnahme erfolgte vor der Unterschrift des Patienten.

Studiendurchführung

Der Prüfarzt war mit dem Protokoll nicht ausreichend vertraut und seine Kenntnisse der GCP-Regeln waren unzureichend. Es wurden Ein- oder Ausschlusskriterien verletzt, Abbruchkriterien nicht berücksichtigt, verbotene Begleitmedikationen verordnet, Visiten- oder Untersuchungsschemata nicht eingehalten, und die Dokumentation in der Patientenakte bzw. der Case Report Form (CRF) war ungenügend.

Erfassung und Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Der Prüfarzt meldete Serious Adverse Events (SAEs) nicht oder nicht rechtzeitig, die entsprechende Dokumentation war unzureichend (Anamnese, Begleitmedikation, Verlauf, etc.), und die Kausalitätsbewertung wurde nicht vom Prüfarzt vorgenommen. Auch wurden SUSARs nicht an die Bundesoberbehörde bzw. Ethikkommission ge-



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner
medizinisch wissenschaftlicher Service

meldet, und Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) Meldungen fehlten in der Prüfstelle (Krankenhaus)

Führung der Krankenakten

Zwischen der Krankenakte und dem CRF traten Diskrepanzen auf, d.h. nicht alle relevanten Daten waren in der Krankenakte auffindbar. Die Dokumentation – insbesondere von AEs – war ungenügend. Die Studienteilnahme war in der Krankenakte nicht vermerkt, die Dokumentation von Informationsgesprächen während der Studie war ungenügend, und Unterlagen waren während der Inspektion nicht verfügbar. Dem Inspektor wurde die Einsicht in die Krankenakte sogar einmal verweigert.

Monitoring •

Auffällig war, dass kein Initiierungsbesuch stattfand und die Information des Prüfarztes ungenügend war. Die Monitoringfrequenzen und die Ressourcen wurden bemängelt. Es bestand ein Rückstand bei der Source Data Verification, wesentliche Fehler des Prüfarztes wurden übersehen (Verletzung von Ein- oder Ausschlusskriterien, SAEs nicht gemeldet etc.), die Kontrolle der Mängelbeseitigung war ungenügend und die Monitoringberichte waren verspätet und ungenügend.

Prüfmedikation

Versand und Auslieferung waren nicht ausreichend dokumentiert. Die Bevorratung des Prüfzentrums nicht ausreichend und die Kennzeichnung unvollständig, die Lagerungsbedingungen waren nicht kontrolliert (Temperaturvorgaben), und es erfolgte auch eine Verwendung beschädigter Ware. Eine Umverteilung von Medikationen zwischen den Prüfstellen war ungeplant.

Archivierung

Mängel traten auf bei der Vollständigkeit der Dokumente, dem Aufbau des Study Master File und Investigator Study File auf. Archivräume waren nicht angemessen (Feuer- und Wasserschutz), und es gab keine Zugangsbeschränkung, Entnahme- und Rückgabekontrolle.

Das ‚Handbuch zur Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis für Inspektorinnen und Inspektoren – GLP und andere Qualitätssicherungssysteme‘ liegt in der 10. Auflage vom Juni 2007 vor und ist im Internet unter http://www.bfr.bund.de/cm/252/handbuch_zur_ueberwachung_der_einhaltung_der_grundsätze_der_guten_laborpraxis.pdf

Hinweis:

EU-Kommission Neue Leitlinien für GCP Inspektionen (2008)

Die Leitlinien zur Planung und zum Ablauf von Good Clinical Practice (GCP) Inspektionen gemäß EG Richtlinie 2005/28 Art. 15.2 wurden am 03.06.2008 von der EU-Kommission veröffentlicht. In der EG Richtlinie Art. 29 war festgelegt worden, dass derartige Leitlinien erstellt werden und sichergestellt werden soll, dass in der Europäischen Union harmonisierte Rahmenbedingungen für GCP-Inspektionen existieren. Die Leitlinien sind Bestandteil des Volume 10 der Notice to Applicants ‚Clinical trials‘ und sind darin nun in Kapitel IV enthalten.

Dr. med. Claus Kori-Lindner

KoLi – Med.-Wiss.-Service; Metten Str. 11; D-80638 München

Tel.: +49(0)89-53 80 194; E-Mail: kori-lindner@t-online.de; Homepage: www.kori-lindner.de



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner
medizinisch wissenschaftlicher Service

Wichtig sind die dazugehörigen zusätzlichen vier Annexe, die sich speziell mit Inspektionen im Prüfzentrum, in klinischen Laboren, bei Sponsor bzw. Contract Research Organization (CRO) und Inspektionen von Computersystemen befassen.

Weitere Guidelines beschreiben die Kommunikation sowie die Ergebnisse („Findings“), die Vorbereitung von Inspektionen sowie die Erstellung von Abschlussberichten.

Das neue Rahmenwerk für Inspektionen umfasst:

- Guidance for exchange of GCP Inspection Reports according to Directive 200120EC art 15.2
- Guidance for the communication on GCP inspections and findings
- Guidance for the conduct of GCP inspections
 - Annex I to Guidance for the conduct of GCP inspections –investigator site
 - Annex II to Guidance for the conduct of GCP inspection –clinical laboratories
 - Annex III to Guidance for the conduct of GCP inspections – computer systems
 - Annex IV to Guidance for the conduct of GCP inspections – Sponsor and CRO
- Guidance for the preparation of GCP inspections
- Guidance for the preparation of Good Clinical Practice inspection reports.

Diese Guidelines und Annexe sind auf der Homepage der EUKommission im Internet unter http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm#chap_iv verfügbar.