

Behördeninspektionen nach GCP, GMP und Pharmakovigilanz-Regularien bei pharmazeutischen Unternehmen und sonstigen Einrichtungen

Teil 2: Die Durchführung von Inspektionen*)

**Dr. med. Claus Kori-Lindner¹, Prof. Dr. Barbara Sickmüller²,
und Dr. med. Reinhild Eberhardt³**

KoLi – Med.-Wiss.-Service¹, München, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)², Berlin, und Dr. Eberhardt · Clinical Research³, München

Behördeninspektionen werden auf der Basis eigener Regularien (siehe Teil 1 dieser Publikation) geplant, angeordnet und durchgeführt. Im Focus stehen insbesondere von GCP-Inspektionen: Schutz der Rechte und Sicherheit sowie das Wohlergehen der Studienteilnehmer und dass die Ergebnisse der klinischen Prüfungen glaubwürdig sind. Inspektorate der zuständigen Behörden führen die Überwachungen nach gesetzlichen Vorgaben, eigenen SOPs oder Aide mémoires im Einvernehmen mit den Unternehmen durch. Ihre „Findings“ sind wertvolle Hilfen für die korrekte Einhaltung der internationalen/nationalen GCP-, GMP- und Pharmakovigilanz-Regularien im Unternehmen.

Audits und Selbstinspektionen sind keine offiziellen Inspektionen, aber wichtige Vorbereitungsmaßnahmen für Behördeninspektionen.

*) Teil 1 siehe Pharm. Ind. 70, Nr. 1, S. 81–85 (2008).

Der folgende Teil 2 dieser Publikation soll einen Überblick über die Art und Durchführung von Behördeninspektionen liefern und auf die typischen „Findings“ aufmerksam machen, um eigene Fehler zu vermeiden.

3. Durchführung von Inspektionen

Zu Inspektionen in der EU hat die EMEA eine eigene Website eingerichtet: „Inspections – Inspection Coordination“ für GCP/GMP/GLP. Auf dieser Website finden sich insbesondere die SOP/INSP/2019 vom Mai 2007 „Coordination of pre-approval GxP Inspections (GCP/GMP)“ sowie die SOP/INSP/2004 „Coordination of GCP Inspection Services“ und die SOP/INSP/2008 „Procedure for Coordination GLP Inspections“, die detaillierte Informationen zu Ablauf und Durchführung der EU-Inspektionen geben mit den Kapiteln: Documents nee-

ded for this SOP, Related documents, Definitions, Process Map(s)/ Flow Chart(s), Procedure und Inspection reports.

Zur Durchführung von Inspektionen in Deutschland erstellten die zuständigen Behörden zahlreiche SOPs und/oder Aide mémoires. Letztere sind Kataloge von Vorgaben, Fragen und Empfehlungen, die zur Absicherung der Vollständigkeit und Aktualität erstellt wurden. Sie sollen der Arbeitserleichterung bei der Vorbereitung, Durchführung, Nachbereitung einer Inspektion dienen. So beschreibt z. B. das Basis Aide mémoire den Bereich der allgemeinen GMP-Überwachung. Das behördenspezifische Aide mémoire wird von der Organisationseinheit (Inspektorat) erstellt und genehmigt und hat nur für diese Gültigkeit.

Das länderübergreifende Aide mémoire ist zentral erarbeitet, von der ZLG herausgegeben und wird durch die behördlichen Arbeits-

gemeinschaften AG Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Be- täubungsmittelwesen, AG für Tier- arzneimittel und AG Tierseuchen, Tiergesundheit beschlossen. Das Aide mémoire wird von der ober- sten Landesbehörde genehmigt und per Erlass an die jeweiligen Organi- sationseinheiten weitergeleitet und dort in Kraft gesetzt.

Darüber hinaus liegt ein Hand- buch für GLP-Inspektionen zur Über- wachung der Einhaltung der Grund- sätze der Guten Laborpraxis vor. Das Handbuch „GLP und andere QS-Systeme“ steht auf der Home- page des BfR als PDF-Dokument zum Download bereit.

Ziel von Inspektionen ist es, Mängel zu erkennen, zu dokumen- tieren und ggf. Maßnahmen zur Abstellung zu veranlassen. Mängel beziehen sich auf die Gefährdung oder Verletzung der Rechte, Sicher- heit oder Wohlergehens der Prü- fungsteilnehmer, der Datenqualität und Datenintegrität.

4.1. Check Points vor einer anstehenden externen Inspektion

Die Check Points vor einer anste- henden externen Inspektion sind hinsichtlich nach Art, Umfang und Vorgaben des Inspektors bzw. des Inspektorates variabel (Tab. 2).

4.2. Mängel / „Findings“

Bei Inspektionen festgestellte Män- gel werden auch als „Findings“ be- zeichnet (siehe Kapitel 5). Die Be- wertungskriterien der Mängel sind klassifiziert in 1. Kritischer Mangel bzw. 2. Sonstiger signifikanter Man- gel und Anmerkungen (Tab. 3).

Beispiele für schwerwiegende Mängel

Fehlen schriftlicher Original-Einver- ständniserklärungen, schwere Prüf- planverstöße, Fehlen von Notfall- kuverts, Manipulation von Patien- tendaten, schwerwiegende, uner- wünschte Ereignisse die nicht ge- meldet wurden. Zu kritischen Män- geln gehören auch das Fehlen von Quelldaten und Betrug.

Tabelle 2

| Hardware | Dokumentation | Präsentation |
|--|--|--|
| Produkte Geräte Verfahren Räume QS-Systeme (Verantwortlichkeiten, Qualifikationen, Stellen- beschreibungen) | SOPs Pläne Berichte Formblätter Rohdaten Organigramm GCP / GMP / Pharma- kovigilanz | Inhalte Übersichten Verhalten Fachwissen Darstellung Wer präsentiert was? Sprecher Inspektionsbegleiter |

Tab. 3: Bewertungskriterien von Mängeln.

1. Kritischer Mangel

Ein Mangel, der ein bedeutendes Risiko darstellt (oder dazu führen kann), dass ent- weder ein Produkt hergestellt wird, das für den behandelten Menschen oder das be- handelte Tier schädlich ist, oder ein Produkt, das schädliche Rückstände in einem zur Nahrungsmittelerzeugung genutzten Tier hinterlassen kann.

2. Sonstiger signifikanter Mangel

Ein nicht kritischer Mangel, der zur Herstellung eines Produktes geführt hat oder führen kann, das nicht seiner Zulassung entspricht, **oder** das erheblich von den Regeln des Leitfadens der guten Herstellungspraxis der EU abweicht, **oder** (innerhalb der EU) das erheblich von den Bedingungen der Herstellungserlaub- nis abweicht **oder** bei dem die Verfahren zur Freigabe der Chargen nicht zufrieden stellend einge- halten wurden oder (innerhalb der EU) die sachkundige Person ihren gesetzlichen Verpflichtungen nicht nachgekommen ist.

Anmerkung

Mehrere kleinere, miteinander verbundene Mängel, die einzeln nicht signifikant sind, können zusammen einen signifikanten Mangel darstellen und sollten als solche ange- führt werden.

Beispiele für sonstige signifikante Mängel

Personelle und räumliche Ausstat- tung, Verantwortlichkeiten, Einver- ständniserklärungen eigenhändig da- tiert und vor der ersten studienspe- zifischen Maßnahme erteilt, Eintra- gungen in Prüfbögen, Korrekturen, Patientenidentifizierungsliste fehlt, ist nicht aktuell. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind nicht unverzüglich gemeldet, ohne Un- terschrift des Arztes, unzureichende- Dokumentation zur Prüfmedikation, Fehlende Anzeigen nach § 67 AMG (An-/Abmeldung) und Laborquali- fizierung.

5. GCP-Inspektionen der Bundesoberbehörden

Ziele der GCP-Inspektionen sind die Überprüfung der Einhaltung der GCP-Grundsätze, nationaler und eu- ropäischer Rechtsvorschriften, Ver- ifizierung von Daten des Teil IV (Kli- nik) des Zulassungsdossiers, Über- prüfung der Validität von Daten in bezug auf Erhebung, Auswertung und Berichterstattung.

Eine GCP-Inspektion umfasst bei- spielhaft die Durchführung einer offiziellen, behördlichen Überprü- fung der Dokumente, Aufzeichnun- gen und aller anderen Quellen, wel- che die zuständigen Behörden als mit der klinischen Prüfung in Zu- sammenhang stehend erachten und die sich in einem Prüfzentrum, ei- ner Einrichtung des Sponsors, Auf- tragsforschungsinstitutes (CRO), La- boratorien oder anderen Einrich- tungen befinden sowie eine Über- prüfung der räumlichen und orga- nisatorischen Gegebenheiten dieser Einrichtungen. Nicht betroffen sind dabei diejenigen Laboratorien, die Untersuchungen bei der Durchfüh- rung klinischer Studien vornehmen (keine GLP-Überwachung!).

GCP-Inspektionen erfolgen i. d. R. System- und seltener Prüfplan-be- zogen, in laufenden klinischen Prü- fungen routinemäßig oder anlass- bezogen („triggered“) mit dem Ziel die Probanden/Patienten zu schüt- zen durch die Überprüfung der Ein- haltung der GCP-Grundsätze, Über- einstimmung mit den nationalen/ europäischen Rechtsvorschriften,

Stichprobenweisen Originaldatenprüfung, Verifizierung von Daten und Validität von Daten in bezug auf Erhebung und Auswertung und der Berichterstattung.

5.1. Inspektionsvorlauf

Im Rahmen eines Zulassungsverfahrens schlagen klinische ggf. sonstige Assessoren in Absprache mit den GCP-Inspektoren eine Inspektion vor, begründen deren Notwendigkeit und formulieren die durch die Inspektion zu klärenden Fragen („scope“). Die GCP-Inspektoren machen dann Vorschläge für die zu inspizierenden „Sites“ z. B. bei Sponsor, sonstige Einrichtungen wie Auftragsforschungsinstitute, und/oder Prüfzentren, zentralem Labor.

Als Beispiele für „Trigger“ werden vom BfArM u. a. genannt:

- die pivotale Studie ist zu alt, es wurde nur eine Interimsanalyse der Studie eingereicht;
- Studienergebnisse mehrerer Studien widersprechen sich;
- schwerwiegende GCP-Verstöße durch Sponsor oder Prüfarzt/Prüfärzte sind aus der Vergangenheit bekannt;
- im Studienbericht findet sich kein „GCP compliance statement“;
- es bestehen signifikante Unterschiede der Ergebnisse zwischen den Prüfzentren oder Zweifel hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation, der Einhaltung des Prüfplanes, der Einhaltung von Randomisierung und/oder Verblindung;
- Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien, des Behandlungsregimes, der medikamentösen Begleittherapien, der Erfassung und Auswertung von „Safety“-Parametern oder
- der Einhaltung rechtlicher Rahmenbedingungen.

5.2. Inspektionsvorbereitung

Die Entwicklung eines Inspektionsplanes erfolgt in Absprache mit den klinischen Assessoren und beinhaltet die Festlegung der Inspektionschwerpunkte und wesentlichen Fragestellungen sowie der zu inspizierenden Einrichtungen, z. B. Spon-

sor, Auftragsforschungsinstitut (CRO), Prüfzentren, Labor oder sonstigen Einrichtungen.

Zur Inspektionsvorbereitung fordert das Inspektorat zumeist folgende Dokumente vorab in elektronischer Form und als Ausdruck an:

- Studienspezifische Dokumente wie Prüfplan und Amendments, Prüferinformation und Updates
- Muster des Dokumentationsbogens (CRF) der Probanden- bzw. Patienteninformation / -einverständniserklärung
- Studienbericht mit Anhängen einschl. Einzeldatenlistings
- Dokumente zur Studienorganisation sowie involvierte Drittparteien, verantwortliches Personal, Qualitätskontrolle der Studie (Monitoring Log, Monitoring-Berichte, Auditzertifikate), ggf. Beschreibung der in der Studie verwendeten Geräte und Methoden
- Validierungsberichte
- Auswahl relevanter SOP

5.3. Inspektionsdurchführung beim Sponsor / CRO

Die Überprüfung beim Sponsor bzw. CRO (bei einer Delegation von Aufgaben) ggf. dem Investigator bei Investigator Initiated Trials (IIT) umfasst u. a.: Verträge, QMS, Prüfungsinitiierung, Bereitstellung/Handhabung der Prüfarzneimittel, Pharmakovigilanz, Datenmanagement, Monitoring, Auditing, Datenauswertung und Prüfberichterstattung.

Trial Master File (TMF) Dem TMF wird besonderes Augenmerk geschenkt. Überprüft werden vor allem:

- administrativer Teil der Studie;
- Genehmigung/Vorlage gemäß den nationalen Rechtsvorschriften;
- zustimmendes Votum der Ethik-Kommission (EK);
- Dokumente zu der klinischen Prüfung, Prüfplan inkl. aller Amendments, Prüferinformation inkl. aller Ergänzungen/Überarbeitungen, Patientenaufklärung/Einverständniserklärung;
- Liste der teilnehmenden Prüfstellen/Prüfer, Labor, SOPs, Durchführung der Studie;

- vertragliche Regelung von Zuständigkeiten und Verantwortungsbereichen;
- Vorhandensein eines Qualitätssicherungssystems (QUS);
- ebenso werden überprüft die Handhabung der Prüfmedikation, Monitoring/Auditing, Queries und Folgemaßnahmen, Datenhandhabung und Berichterstattung.

5.4. Überprüfung bei der Prüfstelle

Generell werden inspiziert die Ausstattung, Qualifikation/Training des Personals, medizinische Versorgung, Aufklärung, Einwilligungserklärung, Prüfpläneinhaltung, Quelldaten, Sicherheitsmeldungen, Prüfarzneimittelhandhabung etc.

Investigational Trial Master File (ITMF). Im Focus beim Prüfer stehen insbesondere die Durchführung der Studiendurchführung, Studienorganisation, Patientenrekrutierung, Patientenaufklärung/-Einwilligung, Ein- und Ausschlusskriterien, Besuchs- und Untersuchungsvorgaben des Prüfplanes, Behandlung der Patienten mit dem Prüfarzneimittel, Einhaltung des Prüfplanes, Dokumentation von AEs/ADRs, Meldung von SUSARs bzw. SAEs/SADRs, Dokumentation von Begleittherapien/Begleitmedikationen, Handhabung der Prüfmedikation, Verblindung, Patienten-Compliance, Dokumentation, Handhabung der CRFs, Bewertung von Zielparametern, AEs/SAEs und Datenverifizierung.

5.5. Überprüfung der klinischen Laboratorien

Diese umfasst u. a.: Personal, QMS, Geräte und Methoden, Probenhandhabung, Probenläufe, Audit-Trails, Wiederholungsmessungen, Weiterleitung von Ergebnissen.

5.6. Inspektionsbericht

Der Inspektionsbericht wird dem Inspizierten (Sponsor/CRO/Prüfer) und im Geltungsbereich des AMG der für ihn zuständigen Überwachungsbehörde zur Verfügung gestellt. Nach der RL 2001/20/EG Art. 15 (2) muss er dem Sponsor

zur Verfügung gestellt werden mit Sicherstellung von vertraulichen Aspekten. Er kann auf begründeten Antrag auch den übrigen Mitgliedstaaten, der Ethik-Kommission und/oder der EMEA zur Verfügung gestellt werden.

5.7. Timelines im zentralen Zulassungsverfahren

Nachdem GCP-Inspektorate der Inspektion zugestimmt haben, ist der zeitliche Ablauf i. A. wie folgt:

- Inspektionsvorbereitung nach Übermittlung der Unterlagen 20 Tage
- Inspektionsdurchführung an allen „requested Sites“ 30 Tage; Inspektionsbericht Erstellung/Weiterleitung 50 Tage
- Inspection Reports (IRs) 15 Tage
- Kommentierungsfrist 15 Tage
- Summary Inspection Reports (SIRs) 10 Tage
- Integrated Inspection Reports (IIRs) 10 Tage

6. GCP-Inspektionen der Länder

Die Länderbehörden führen insbesondere bei laufenden Studien Inspektionen durch. Die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) ist dabei die Koordinierungsstelle dieser Inspektionen. Die Grundlage der ZLG-Inspektionen ist die Verfahrensweisung 07111501 (VAW) mit folgenden Kapiteln: Inspektionsverfahren bei klinischen Prüfungen von Arzneimitteln, Checklisten als Anlagen zur VAW: Checkliste Regelinspektion beim Prüfarzt (Anlage I), Checkliste Regelinspektion bei Sponsoren/CROs (Anlage II), Erfassung und Bewertung von Beanstandungen (Anlage III), Aides memoires 071216 und Überwachung von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln beim Prüfer. Die VAW beinhaltet auch die Inspektionsarten, Planung und Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung.

Inspektionen bei Firmen: Eine Routineinspektion durch die ZLG umfasst die Ankündigung, Vorbereitung und Durchführung.

Der 1. Tag ist i. A. Firmen-bezogen (strukturelle Organisation), der 2. Tag zumeist Projekt-bezogen. Der Inspektion folgt immer eine Nachbereitung.

Die Inspektionsankündigung und Vorbereitung bezieht ein die Information über die geplante GCP-Inspektion, Einholung von Unterlagen zur Vorbereitung, die GCP Site Master File, Liste der aktuellen klinischen Prüfungen (Anlage I), Liste der in der Firma gelagerten Prüfpräparate (Anlage II) und die Inspektionsagenda.

Am 1. Tag der Durchführung werden inspiziert:

- Abteilung klinische Forschung mit ihren Aufgaben
- Personal/Schulung, Räume/Ausstattung, Meldepflichten, SUEs, Versicherung, Prüfpläne, Datenmanagement, Biostatistik, Berichte, Archivierung und Qualitätssicherung

Am 2. Tag, dem studienspezifischen Teil, werden überprüft:

- Konkrete Studien
- Abgrenzungsverträge (Vergabe von Aufgaben)
- Dokumentenprüfung
- Erfassung und Bewertung von Beanstandungen

Bei der Nachbereitung wird ein Inspektionsbericht erstellt, der ggf. weitere Maßnahmen (Belehrung, Nachbesichtigung, Verfügungsverfügung) und die Kostenstellung beinhaltet.

Trigger zu einer Prüferinspektion sind häufig:

- Studie mit besonders schützenswerten Personen
- Vielprüfer, besonders interessante Studien/Krankheiten
- auffallende Anzeigen
- bundesweit koordinierte Studien oder in anderen Bundesländern aufgefallene Zentren.

7. GLP-Inspektionen

Die Überwachung von GLP (Gute Laborpraxis/Good Laboratory Practice), ein behördlich anerkanntes Qualitätsmanagement-System mit dem Focus auf Dokumentation und Archivierung, erfolgt auf der Basis

des Gesetzes zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Chemikaliengesetz – ChemG). GLP findet Anwendung auf die nicht-klinischen Sicherheitsprüfungen von Prüfgegenständen, hier Arzneimittel in Labors und Produktentwicklungsbereichen, die Prüfungen oder Studien durchführen, die der Beurteilung einer Gefährdung für Mensch und Umwelt dienen.

Die GLP-Inspektion in Laboratorien ist eine sog. Erweiterung der GCP-Inspektion auf weitere Einrichtungen des Sponsors nach der GCP V. Nicht betroffen sind daher diejenigen Laboratorien, die Untersuchungen zur Durchführung klinischer Studien vornehmen. Eine spezifische VAW mit entsprechender Checkliste als Anlage ist in Vorbereitung.

8. PhV-Inspektionen

Die Überwachung von PhV nach § 63 b Abs. 5a AMG erfolgt durch die Bundesoberbehörde als Vor-Ort-Inspektion mit dem Ziel der Überprüfung der Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken und Koordinierung notwendiger Maßnahmen. Bezüglich Arzneimittelrisiken kann die zuständige BOB in Betrieben und Einrichtungen, die Arzneimittel herstellen oder in den Verkehr bringen oder klinisch prüfen, die Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken und die Koordinierung notwendiger Maßnahmen überprüfen. Dazu können Beauftragte der zuständigen BOB im Benehmen mit der zuständigen (Länder-) Behörde Betriebs- und Geschäftsräume zu den üblichen Geschäftszeiten betreten, Unterlagen einsehen sowie Auskünfte verlangen.

8.1. BfArM-Mitteilung zu PhV-Inspektionen

Das BfArM teilte im Januar 2007 die Anforderungen und den Ablauf von PhV-Inspektionen mit (BfArM-Mitteilung zu Pharmakovigilanz-Inspektionen vom 15. 1. 2007), gemäß den Vorgaben der EG-Leitlinie „Guideline on monitoring of com-

pliance with pharmacovigilance regulatory obligations and pharmacovigilance inspections“. Es werden Routine- und Anlass-bezogene Inspektionen der PhV-Systeme durchgeführt. Hierzu erstellte das BfArM auch eine „Muster-Dokumentation zur Vorbereitung einer Pharmakovigilanz-Inspektion“, die auf der BfArM Homepage verfügbar ist (http://www.bfarm.de/clin_043/nn_1109152/DE/Pharmakovigilanz/mitteil/mittl-phvig-inspektion-muster.html).

8.2. Ablauf der PhV-Inspektion

Der pharmazeutische Unternehmer wird etwa zwei Monate vor der beabsichtigten Inspektion schriftlich benachrichtigt und aufgefordert, bis spätestens zwei Wochen vor dem Termin Unterlagen vorzulegen gemäß der „Dokumentation zur Vorbereitung einer Pharmakovigilanz-Inspektion“ und zusätzlich z. B. Statistiken über die Erfüllung behördlicher Meldepflichten in den letzten Jahren (Compliance-Statistik) und die PhV betreffende Arbeitsanweisungen (SOPs).

Bei der Inspektion selbst werden das verantwortliche Personal befragt und Einsicht in Dokumente und Datenbanken genommen. Die Inspektion beginnt mit einem Eröffnungsgespräch, bei dem die Einzelheiten über den Verlauf der Inspektion geklärt werden. Am Ende der Inspektion werden in einem Abschlussgespräch die aufgefundenen Mängel mitgeteilt.

Etwa vier Wochen nach der Inspektion erhält der pharmazeutische Unternehmer einen vorläufigen Inspektionsbericht, der innerhalb von vier weiteren Wochen kommentiert werden kann. Nach weiteren vier Wochen soll die Endfassung des Inspektionsberichts versandt werden, der dann eine abschließende Bewertung und Empfehlungen zur Verbesserung des PhV-Systems sowie ggf. einen Aktionsplan zur Abstellung der festgestellten Mängel enthalten soll. Das BfArM behält sich vor, im Zuge einer weiteren Inspektion die Umsetzung von Maßnahmen zum Abstel-

len der Mängel zu kontrollieren. Die Inspektionen soll i. d. R. eintägig durchgeführt werden.

9. EU-Behördeninspektionen

Die EMEA führt im Prinzip keine eigenen Inspektionen durch. Die EMEA bedient sich der Experten von Zulassungsbehörden und Inspektoraten der EU-Mitgliedstaaten, die wie die Bundesoberbehörden retrospektiv, zulassungsbezogen, üblicherweise anlassbezogen zur Überprüfung der Datensicherheit die Inspektionen durchführen. Zu den „Trigger“ für Behörden liegt eine eigene Guidance vor mit dem Titel „on the occasions when it is appropriate for Competent Authorities to conduct inspections at the premises of Manufacturers of Active Substances used as starting materials“ (<http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/new.htm>, vom 8. 3. 2005).

10. Findings bei Inspektionen des BfArM / ZLG im Rahmen der PhV / klinischen Studien

Die zuständigen Behörden bzw. Inspektorate orientieren sich zumeist an ihren Erfahrungen bzw. ihren häufigsten „Findings“. Als pharmazeutischer Unternehmer, Sponsor oder CRO ist man gut beraten, sich im Rahmen der Qualitätssicherung ebenfalls an diesen Findings zu orientieren, um derartige Mängel zu vermeiden. Die BOB sind insbesondere zuständig für Inspektionen während und nach der Zulassung; das ZLG ist insbesondere zuständig für laufende Studien, deshalb sind Korrekturen bei ZLG-Findings in laufenden Studien häufig noch möglich, ggf. in Form von Amendments.

10.1. Findings beim Unternehmer/Sponsor/CRO

Typische Findings beim pharmazeutischen Unternehmer/Sponsor/CRO sind:

- **SOPs:** bestimmte Themen sind nicht erfasst (z. B. Betrug), Freigabe- und Inkraftsetzung sind häufig zeitlich nicht getrennt,

SOP Training ist nicht/ungenügend berücksichtigt.

- **QS GCP-Bereich:** wenig oder gar nicht abgedeckt, Erreichbarkeit der Arzneimittelsicherheit (über mobiles Telefon) ist nicht gewährleistet.
- **Archivräume:** keine Inventarliste, kein Archivbeauftragter, Einlagerung sensibler Daten.
- **Monitoring:** keine Initiierung, Monitoringplan ist nicht eingehalten, vor Ort findet kaum Monitoring statt.
- **Prüfplangergänzungen:** fehlende Zustimmung der EK, Beugung von Einschlusskriterien, unübersichtliche Nummerierung.
- **Prüfpräparate:** Kennzeichnung ist nicht AMG-/GCP-V-konform.
- **Versicherung:** keine eindeutige Zuordnung zur Studie möglich, Versicherungszeitraum nicht oder ungenügend benannt.
- **Einverständniserklärung:** z. B. keine Berücksichtigung der Einsichtnahme durch die Behörde.
- **Prüfartzordner:** bestimmte Dokumente fehlen (z. B. essentielle Paragraphen aus AMG/GCP-V).
- **Prüfbögen:** keine Abfrage von Ein- und Ausschlusskriterien, Datenverifizierung erst am Ende der Studie, keine Chargendokumentation zur ausgegebenen Prüfmedikation.
- **Labor:** Eignung ist nicht oder ungenügend belegt.

10.2. Findings an der Prüfstelle

Typische Findings vor Ort in der Prüfstelle sind:

- **Behandlung/Durchführung:** Fehlende Kenntnisse des Prüfplanes/Prüferinformation, fehlende Übersicht/Überwachung über den Verlauf der Studie im Prüfstelle, ärztliche Behandlung und klinische Prüfungsdurchführung nicht eindeutig getrennt.
- **Ethik-Kommission:** Auflagen der zuständigen EK nicht/nicht ausreichend umgesetzt.
- **GCP-/PhV-Compliance:** fehlendes Bewusstsein für GCP- und Pharmakovigilanzverpflichtungen.
- **SUE-Meldung:** nicht fristgerecht, keine Unterschrift des Prüfers,

vorgesehene Notfallkuverts fehlen vor Ort.

- *Patientenakte*: kein Hinweis auf Studienteilnahme, fehlende Originaldaten.
- *Patientenaufklärung/-Einwilligung*: fehlend oder zu spät erfolgt, Zuordnung der Einwilligung zum Prüfungsteilnehmer/aufklärenden Arzt nicht möglich. Falschangaben bei schriftlicher Einwilligung (Betrug!).
- *Patientenrekrutierung*: Schwierigkeiten bei Patientenrekrutierung per Annonce, Risiken bei der Trennung von ärztlicher Behandlung und klinischer Prüfungsdurchführung, Fehlen wesentlicher Quelldaten in Patientenhistorie und Behandlungsverlauf, insbesondere wenn der (potentielle) Prüfungsteilnehmer weder der Kontaktaufnahme zum/zu den vor- oder parallel behandelnden Arzt/Ärzten zustimmt, noch über Kopien der erforderlichen Befunde/Daten verfügt.
- *Prüfarztordner*: fehlende Unterlagen, unübersichtliche Führung, fehlende Qualifikationsnachweise.
- *Prüfbögen*: Korrekturen sind nicht GCP-konform.
- *Prüfmedikation*: keine Eingangsbestätigung, Prüfmedikation nicht getrennt von den übrigen Arzneimitteln gelagert, keine Temperaturüberwachung.
- *Prüfplan*: fehlende Unterschriften, Einverständniserklärungen fehlen oder sind nicht eigenhändig nach erster studienspezifischer Maßnahme datiert.
- *Ressourcen/Organisation*: Fehleinschätzung der potentiellen Patienten/Fehlen der erforderlichen personellen Ressourcen, ungeeignete Prüfstellenorganisation, ungeeignete Aufgabendelegierung, fehlende Überwachung der Datenqualität.
- *Version*: Versionskontrolle fehlt/Verwendung einer ungültigen Version

10.3. Findings in Laboratorien

Aus den bisherigen Überprüfungen der ZLG geht hervor, dass das Vorgehen der Firmen geprägt war

Checkliste zur Selbstinspektion (Audit) – nach Eigenbedarf zu ergänzen

| Personal | Bewertung |
|--|--|
| | 1...2...3...4 |
| Klare Definition der Aufgaben | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Klare Definition der Verantwortung | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Eindeutige Abgrenzung der Aufgaben | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Eindeutige Abgrenzung der Verantwortung | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Arbeitsplatzbeschreibung | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Regelmäßige Schulung / Information zum Aufgabenbereich | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Regelmäßige Schulung / Information | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Zur Arbeitssicherheit/-Arbeitsqualität | |
| Dokumentation der Schulungen / Informationen | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Qualifikation des Personals angemessen | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Personalkapazität ausreichend | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |

Kommentar:

| Räumlichkeiten | Bewertung |
|--|--|
| | 1...2...3...4 |
| Baulicher Zustand, Belüftung / Beleuchtung, Sauberkeit / Hygiene | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Für den Zweck geeignet | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Ausreichende Größe, Geräuschpegel | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |

Kommentar:

| Technische Ausrüstung | Bewertung |
|--|--|
| Telefon, Fax, PC, Internetzugang, e-mail, Ablagen etc. | |
| | 1...2...3...4 |
| Zustand der Ausrüstung | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Für den Zweck geeignet und ausreichend | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Gebrauchsanweisungen für Geräte | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Qualitätskontrolle der Geräte, Computervalidierung | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Technischer Service vorhanden und verfügbar | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |

Kommentar:

| Vorschriften / Dokumentationen | Bewertung |
|--|--|
| | 1...2...3...4 |
| Für den Arbeitsbereich vorhanden und geeignet | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Arbeitsvorlagen und SOPs (chronologisch und aktuell) | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Protokolle (chronologisch und aktuell) | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Gesetzliche Regelungen verfügbar und aktuell (AMG, BfArM/PEI-Bekanntmachungen, EU-Richtlinien, EU-Leitlinien etc.) | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Fachliteratur aktuell, Literaturservice vorhanden und aktuell | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |

Kommentar:

Checkliste – Fortsetzung**Zusammenarbeit mit Externen**

Bewertung

| | 1...2...3...4 |
|---|--|
| Verträge zwischen Auftraggeber und Externen | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Abgrenzung der Verantwortung | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Qualitätssicherungssystem und Verfahrensanweisungen (SOPs) vorhanden, zweckdienlich und aktuell | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| SOP für inhaltliche und rechtliche Freigabe | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Freigabe Procedure | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Verfahrensbeschreibung für Freigabe | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Verfahrensbeschreibung bei Beanstandungen | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Dokumentation der externen Freigabe | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Eingangskontrolle mit Prüfung auf Identität, Unversehrtheit und Vollständigkeit | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Probeentnahmeanweisungen (inkl. Rückstellmuster) | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |
| Ansprechpartner bei Externen (CRO, Lieferanten) | <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> .. <input type="checkbox"/> |

Kommentar:

| | |
|----------------------------------|--|
| Bei letzter Selbstinspektion am: | Bei Inspektion beseitigt |
| festgestellte Mängel: | Ja: <input type="checkbox"/> .; nein: <input type="checkbox"/> |

Im Rahmen der Selbstinspektion am **00.00.00** wurden folgende Mängel festgestellt

| | |
|---|---|
| Festgestellte Mängel bei Selbstinspektion am: | Maßnahmen eingeleitet Ja: <input type="checkbox"/> .; nein: <input type="checkbox"/> |
| Kontrolle der Mängelbeseitigung ist geplant am: | Ja: <input type="checkbox"/> .; nein: <input type="checkbox"/> |
| Auditierte Abteilung z. B. KliFo, | |
| Audit (Datum und Uhrzeit) | 00.00.00 |
| Audit-Leiter | |
| Audit-Teilnehmer | |
| Audit-Bericht liegt Geschäftsführung vor (Datum) | 00.00.00 |
| Audit-Bericht liegt Verantwortlichen nach AMG vor | 00.00.00 |

Unterschriften: Datum:

durch GMP, gute Organisation und gute Dokumentation.

Bei Labors in der „Forschung“ war wenig Einsicht in die Vorschriften von GCP/GMP zu finden.

Bei Labors im GLP-Bereich bestanden selbst bei einer GLP-Zertifizierung Mängel in der Gerätequalifizierung, fehlende (Re-)Qualifizierung der Geräte, fehlende Geräte-SOPs/Geräteanweisung, Chemikalien ohne Verfalldatum etc.

11. Selbstinspektion (Audit)

Eine Selbstinspektion oder ein Audit sind keine offizielle Inspektionen, sondern sind wesentlicher Bestandteil des unternehmenseigenen Qualitätssicherungssystem bei Sponsor, CRO oder Labor. Nach § 11 der AMWHV müssen Selbstinspektionen regelmäßig nach einem im Voraus festgelegten Programm durch-

geführt werden, um die Beachtung der Vorschriften der AMWHV sicherzustellen. Über die Selbstinspektionen und die anschließend ergriffenen Korrekturmaßnahmen müssen Aufzeichnungen geführt und aufbewahrt werden.

Im Rahmen von Audits ist sicherzustellen, dass mindestens folgende Qualitätsmerkmale (Quality Indicators) auditiert werden:

- Organisation und Management (Personal, Ausbildung, Fortbildung, Schulung)
- Pflege und Lenkung von QM-Dokumentation und Änderungskontrolle
- Archivierung
- Inspektionen (Planung und Durchführung, Berichtswesen)
- Selbstinspektionswesen
- Qualitätsdefekte
- Probenahme
- Erlaubniserteilung
- Ausstellung von Zertifikaten einschl. Rücknahme und Umgang mit Beschwerden

Literatur

Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV). BAZ Nr. 63 vom 30. März 2006, S. 2287.

AMG – Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. 2. 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 30 des Gesetzes vom 26. 3. 2007 (BGBl. I S. 378).

BfArM-Mitteilung zu Pharmakovigilanz-Inspektionen vom 15. 1. 2007. http://www.bfarm.de/cln_043/nn_1109152/DE/Pharmakovigilanz/mitteil/mittl-phvig-inspektion.html_nnn=true

BfArM-Muster: Dokumentation zur Vorbereitung einer Pharmakovigilanz-Inspektion vom 15. 1. 2007. http://www.bfarm.de/cln_043/nn_1109152/DE/Pharmakovigilanz/mitteil/mittl-phvig-inspektion-muster.html

EG-Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. 4. 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln, ABl. L 121 vom 1. 5. 2001, S. 34.

EG-Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. 11. 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl. L 311 vom 28. 11. 2001, S. 67.

EG-Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. 10. 2003, zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate, ABl. L 262 vom 14.10.2003, S. 22–26.

EG-Richtlinie 2004/27/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. 3. 2004 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 136 vom 30. 4. 2001, S. 34), in Kraft getreten am 30. 4. 2004, konsolidierte Fassung. http://www.pei.de/nm_432310/SharedDocs/Downloads/gesetze/rl-2001-83-eg-konsolidiert,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/rl-2001-83-eg-konsolidiert.pdf

EG-Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. 4. 2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte, ABl. L 91 vom 9. 4. 2005, S. 13–19.

EMEA Coordination of pre-approval GxP (GCP/GMP) Inspection Services Document No. SOP/INSP/2019. <http://www.emea.europa.eu/Inspections/docs/SOP2019.pdf>

EMEA Inspections – What's New in Inspections im Internet. <http://www.emea.europa.eu/Inspections/WhatsNew.html>

EMEA Coordination of GCP Inspection Services, Nr. SOP/INSP/2004. <http://www.emea.europa.eu/Inspections/docs/SOP2004.pdf>

EMEA „Procedure for Coordination GLP“ Inspections SOP/INSP/2008. <http://www.emea.europa.eu/Inspections/docs/SOP200804%20-%20GLPinsp%20coord.pdf>

EMEA Inspections – Activities of the Sector, im Internet. <http://www.emea.europa.eu/Inspections/index.html>

EMEA SOP – Inspections. <http://www.emea.europa.eu/htmls/general/sop/sop.htm>

EMEA/INS/GMP/50288/2005 Guidance on the occasions when it is appropriate for Competent Authorities to conduct inspections at the premises of Manufacturers of Active Substances used as starting materials.

Eudralex Vol. 10 – Clinical trials – Medicinal Products for human use in clinical trials (investigational medicinal products). July 2006, Last update: 8. 5. 2007. <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm>

Eudralex Vol. 10 – Chapter IV: Recommendation on Inspections „Recommendations on the Qualifications of Inspectors verifying Compliance in Clinical Trials with the Provisions of Good Clinical Practice“ (July 2006) im Internet. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/v10_chap4.pdf

Eudralex Vol. 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use – März 2007. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9A_2007-04.pdf

GCP Auditing. 2. Aufl. Deutsche Gesellschaft für Gute Forschungspraxis (DGGF) (Hrsg.). Editio Cantor Verlag, Aulendorf. 2007.

Guideline on Monitoring of Compliance with Pharmacovigilance Regulatory Obligations and Pharmacovigilance Inspections vom März 2006.

Huber S. *GCP-Inspektionen durch die Landesbehörde (Hessen)*. Vortrag BMBF-Workshop. 30. Nov. 2006. Darmstadt.

Paris S. *Praktische Erfahrungen der Überwachungsbehörden der Länder (ZLG)*. Vortrag PMS-Workshop. 29. 9. 2005. Berlin.

Schwarz G. *Erfahrungen aus GCP-Inspektionen des BfArM*. Vortrag. 7. Som-

merstagung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen. 10. Juni 2006. Berlin.

Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) vom 9. August 2004, BGBl. I Nr. 42, S. 2081.

Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) Verfahrensanweisungen. <http://www.zlg.de/cms.php?PHPSESSID=a4c0cf3314ea6428133P9f627eb5b2ec0&mapid=77>. ZLG Verfahrensanweisung 071115 Inspektionsverfahren bei klinischen Prüfungen von Arzneimitteln; ZLG Verfahrensanweisung 04110801 Training und Beauftragung von GCP-Inspektoren, ZLG Verfahrensanweisung 041101 Training und Beauftragung als GMP-Inspektor; ZLG Verfahrensanweisung 071101 Erstellen eines risiko- und zeitabhängigen Inspektionsplanes, ZLG Verfahrensanweisung 071102 Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP und Anlage, ZLG Verfahrensanweisung 071103 Organisatorische Aspekte der Planung, Durchführung und Nachbereitung von GMP-Drittlandinspektionen.

Korrespondenz:

Dr. med. Claus Kori-Lindner,
KoLi – Med.-Wiss.-Service,
Mettenstr. 11,
80638 München,
e-mail: kori-lindner@t-online.de