



K O L I

**Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

GCP-INSPEKTIONEN NACH NEUEM RECHT GCP-INSPEKTIONEN ALS TEIL DES ZULASSUNGSVERFAHRENS FÜR ARZNEIMITTEL

AGAH Jahrestagung, Köln, 2005

Gabriele Schwarz, BfArM (g.schwarz@bfarm.de)

Rechtliche Basis

Richtlinie 2001/20/EG

- Begriffsbestimmung nach Artikel 2
- Überprüfung der Übereinstimmung mit GCP und GMP nach Artikel 15
- Verbindliche Leitlinien nach Artikel 15 (5)

GCP-Inspektionen Teil der Überwachungsmaßnahmen der Länder (§ 64 AMG)

GCP-Inspektionen im Zulassungsverfahren (§ 25 Abs. 5 Satz 2 AMG)

RL 2001/20/EG

Artikel 1 (2): Good Clinical Practice - GCP

Katalog international anerkannter ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen für

- Planung
- Durchführung
- Aufzeichnung
- Berichterstattung

von klinischen Prüfungen mit dem Ziel

- Rechte, Sicherheit und Wohlergehen der Studienteilnehmer
- Glaubwürdigkeit der Ergebnisse

zu gewährleisten.

Artikel 2: BEGRIFFSBESTIMMUNG „INSPEKTION“

Offiziell von einer zuständigen Behörde durchgeführte Überprüfung von

- Unterlagen
- Einrichtungen
- Aufzeichnungen
- Qualitätssicherungssystemen
- allen sonstigen Ressourcen,

die nach Ansicht der zuständigen Behörde im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung stehen und die sich in

- der / den Prüfstelle(n)
- den Einrichtungen des Sponsors und / oder des CRO
- sonstigen Einrichtungen

befinden können, die nach dem Dafürhalten der zuständigen Behörde inspiziert werden sollen.

Artikel 15 Absatz 1: Überprüfung der Übereinstimmung mit GCP und GMP

Die Memberstates (MS) benennen Inspektoren, die die Aufgabe haben, in den an einer klinischen Prüfung beteiligten Stellen Inspektionen durchzuführen, insbesondere:

- in der Prüfstelle/den Prüfstellen
- am Herstellungsort des Prüfpräparates



K O L I

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

- in allen an der Prüfung beteiligten Laboratorien
- in den Einrichtungen des Sponsors.

Für die Inspektion sorgt die zuständige Behörde des betreffenden MS, die die EMEA informiert.

Die Inspektionen erfolgen im Namen der Gemeinschaft, die Ergebnisse werden von anderen MS anerkannt.

Für die Koordinierung der Inspektionen ist die EMEA im Rahmen ihrer Befugnisse nach der VO (EWG) Nr.2309/93 zuständig. Die Mitgliedsstaaten können hierbei andere Mitgliedsstaaten um Unterstützung bitten.

Artikel 15 Absatz 3: ERNEUTE INSPEKTIONSANFORDERUNG

Die Kommission kann auf Antrag

- der Agentur im Rahmen der Befugnisse nach der VO (EWG) Nr.2309/93
- eines betroffenen MS nach Konsultation der betreffenden MS eine erneute Inspektion anfordern,

wenn die Überprüfung der Einhaltung dieser Richtlinie Unterschiede zwischen den einzelnen MS zeigen.

Artikel 15 Absatz 4: DRITTLANDINSPEKTION

Die Kommission kann

- auf begründeten Antrag eines Mitgliedsstaates
- aus eigener Initiative

oder aber ein Mitgliedsstaat kann vorschlagen, dass in einem Drittland

- in der Prüfstelle
- und/oder in Einrichtungen des Sponsors
- und/oder bei dem Hersteller

eine Inspektion durchgeführt wird.

Die Inspektion wird von entsprechend qualifizierten Inspektoren der Gemeinschaft durchgeführt.

Artikel 15 (5): LEITLINIEN

- Leitlinie ENTR/F/2 D (2002)
Detailed guidelines on inspection procedures for the verification of GCP compliance
- Leitlinie ENTR/F/2 D (2002)
Detailed Guidelines on the Qualifications of inspectors who should verify compliance in clinical trials with the provisions of GCP
- Leitlinie ENTR/F/2 D (2002)
Detailed Guidelines on the trial master file and archiving

GCP- INSPEKTIONEN IM RAHMEN DER ÜBERWACHUNG nach §64 Abs.1 AMG. Die Inspektionen erfolgen:

- i.d.R. system-, seltener prüfplanbezogen
- in laufenden klinischen Prüfungen
- routinemäßig oder anlassbezogen ('triggered')

ZIELE:

Schutz der Probanden/Patienten durch

- Überprüfung der Übereinstimmung mit den nationalen Rechtsvorschriften
- stichprobenweise Originaldatenprüfung
- Interface GMP (Annex 13) /GCP

GCP- INSPEKTIONEN IM ZULASSUNGSVERFAHREN nach §25 Abs.5 Satz 2 AMG. Die Inspektionen erfolgen



K O L I

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

- retrospektiv
- vorwiegend anlassbezogen ('triggered')
- pre-/post approval

ZIELE:

- Überprüfung der Einhaltung der GCP-Grundsätze
- Überprüfung der Einhaltung nationaler und europäischer Rechtsvorschriften
- Verifizierung von Daten des Part IV (Klinik) des Zulassungsdossiers
- Überprüfung der Validität von Daten in Bezug auf Erhebung und Auswertung
- Überprüfung der Berichterstattung

GCP-Inspektionen im Zulassungsverfahren REQUEST

Die klinischen ggf. auch sonstigen Assessoren schlagen in Absprache mit den GCP-Inspektoren eine GCP-Inspektion vor:

- direkt (nationale Zulassungsverfahren.)
- dem RMS (MRP)
- dem CPMP (zentrale Verfahren, i.d.R. im 'D 70 Assessment Report')

Die Assessoren in Absprache mit den GCP-Inspektoren begründen deren Notwendigkeit und formulieren die durch die Inspektion zu klärenden Fragen ('scope'). Die GCP-Inspektoren machen Vorschläge für die zu inspizierenden 'Sites' (z.B. Sponsor, sonstige Auftragsforschungsinstitute, Prüfzentren, zentrales Labor).

BEISPIELE FÜR TRIGGER

- pivotale Studie (zu) alt
- nur Interimsanalyse der Studie eingereicht
- Studienergebnisse mehrerer Studien widersprechen sich
- schwerwiegende GCP-Verstöße durch Sponsor oder Prüfarzt/Prüfärzte (in der Vergangenheit) bekannt
- kein 'GCP compliance statement' im Studienbericht
- kein Zentrallabor bei analytisch anspruchsvollen primären Zielparametern
- signifikante Unterschiede der Ergebnisse zwischen den Prüfzentren

Zweifel hinsichtlich

- der eingeschlossenen Patientenpopulation
- der Einhaltung des Prüfplans
 - Einhaltung von Randomisierung und/oder Verblindung
 - Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien
 - des Behandlungsregimes
 - (medikamentöser) Begleittherapien
- der Erfassung und Auswertung von 'safety'-Parametern
- der Einhaltung der rechtlichen Rahmenbedingungen

ZUR INSPEKTIONSVORBEREITUNG ANGEFORDERTE UNTERLAGEN

- Der komplette Studienbericht mit Tabellen und Anhängen
- Das Studienprotokoll inkl. aller Ergänzungen
- Muster der Datenerhebungsbogen (CRFs), sowie ggf. das Muster eines Patiententagebuches oder sonstiger Anhänge zum CRF
- Das Muster der Patientenaufklärung und der Patienteneinverständniserklärung
- Den Prüfarztordner (IB) inkl. aller Versionen, die während der Studie in Verwendung waren
- 'Individual patient data listings' in Papierform und auf CD-ROM



K O L I

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

- Methodenbeschreibung und Validierungsbericht verwendeter bioanalytischer Methoden
- SOPs bspw. bezüglich:
 - ◆ Monitoring, Auditing
 - ◆ (Serum- oder Urin-)Probenzubereitung, Lagerung, Transport
 - ◆ Verteilung der Studienmedikation
 - ◆ Meldung von SAEs usw.

BEISPIELE FÜR SPEZIFISCHE FRAGESTELLUNGEN (‘SCOPE’) IN ZENTRALEN ZULASSUNGSVERFAHREN

„The inspection should confirm the following items“:

- Source data verification on baseline and endpoints
- The availability of informed consent for each patient in the study
- Enrolment process, adherence to eligibility criteria
- The availability of individual patient data listings
- That the patients participated in the study (screening process, registration)
- That the patients received the study medication and to confirm the reported dose
- The response to treatment by determination of at the specified time-points
- The methodology and validation of determination, including standardisation of the methodology throughout the study
- The final outcome and patient status
- The reporting of AEs
- The reporting of deaths in particular causes of death
- Appropriate source data verification for a patient sample size, selected by the inspectors

INSPEKTIONSDURCHFÜHRUNG beim SPONSOR

- **Überprüfung des Trial Master Files**
 - ◆ Administrativer Teil der Studie
 - Genehmigung / Vorlage gem. den nationalen Rechtsvorschriften
 - Zustimmendes Votum der Ethikkommission (EK) / des Institutional Review Boards (IRB)
 - ◆ Dokumente zu der klinischen Prüfung
 - Prüfplan inkl. aller ‘Amendments’
 - Prüferinformation inkl. aller Ergänzungen oder Überarbeitungen
 - Ethikvotum und weiterer Schriftverkehr mit der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen EK
 - Patientenaufklärung und Einverständniserklärung
 - Liste der teilnehmenden Prüfzentren und Prüfärzte
 - Liste der teilnehmenden Labore (externe Qualitätskontrollen, Methodenbeschreibung Referenzwerte usw.)
 - SOPs
- **Überprüfung der Durchführung der Studie**
 - Definierung und vertragliche Regelung von Zuständigkeiten und Verantwortungsbereichen
 - Vorhandensein eines QMS
- **Überprüfung der Handhabung der Prüfmedikation (‘drug accountability’)**
 - Kennzeichnung, Verblindung, Transport, Lagerung



K O L I

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

- Dokumentation zu Anforderung, Versand, Empfang, Rücknahme durch Prüfzentrum, Rückgabe und Vernichtung
- **Überprüfung von Monitoring und Auditing**
 - SOPs
 - Monitorbesuchsliste, Monitorberichte, Queries und Folgemaßnahmen
- **Überprüfung der Datenhandhabung und Berichterstellung**
 - ‘Data Collection Guidelines’ und ‘Evaluation Guidelines’ insb. bei Einbindung von CROs oder anderen Drittparteien
 - ‘Data Handling’, Validierung von Computern, Audit Trails etc.
 - SOPs oder andere ‘implemented procedures’
 - Datenverifizierung von Daten des Studienberichtes anhand der „individual patient data listings“

INSPEKTIONSDURCHFÜHRUNG im PRÜFZENTRUM

- **Überprüfung des Investigational Trial Master Files**
(siehe Inspektionsdurchführung Sponsor)
- **Überprüfung der Durchführung der Studie**
 - Studienorganisation, Einbeziehung des ‘Studienteams’
 - Patientenrekrutierung und Patientenaufklärung
 - Einhaltung von Ein- und Ausschlusskriterien
 - Einhaltung der vorgesehenen Besuchs- und Untersuchungsvorgaben des Prüfplans
 - Behandlung der Patienten mit dem Prüfartemittel, Einhaltung des Prüfplans hinsichtlich Dosierungsschema und notwendiger Dosisanpassungen
 - ‘toxicity monitoring’, Dokumentation von AEs /ADRs, Meldung von SUSARs bzw. SAEs/SADR entsprechend den nationalen Vorschriften
 - Dokumentation von Begleittherapien und -medikationen
- **Handhabung der Prüfmedikation**
 - Bezug vom Sponsor, Lagerung, Vergabe an oder Anwendung am Patient / Prüfungsteilnehmer
 - Einhaltung der Verblindung
 - Überprüfung der ‘compliance’ der Patienten
 - Dokumentation
- **Dokumentation der Studiendaten**
 - Handhabung der CRFs (zeitnah, exakt, vollständig, lesbar?), Handhabung / Vornahme von Änderungen
 - Überprüfung der Bewertung von Zielparametern entsprechend den Protokollvorgaben
 - Überprüfung der Bewertung von AEs/SAEs entsprechend den Protokollvorgaben und den Informationen in der Prüferinformation
 - Datenverifizierung der Eintragungen in den CRFs gegen Krankenakten und andere Quelldaten
 - Labordaten durch freigegebene Laborberichte gestützt

INSPEKTIONSBERICHT

Wird dem Inspizierten und im Geltungsbereich des AMG der für ihn zuständigen Überwachungsbehörde zur Verfügung gestellt nach RL 2001/20/EU Art.15 (2):



K O L I

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

„Inspektionsbericht muss dem Sponsor zur Verfügung gestellt werden, wobei jedoch der Schutz vertraulicher Aspekte sicher zu stellen ist.
Inspektionsbericht kann auf einen mit Gründen versehenen Antrag zur Verfügung gestellt werden:

- den übrigen Mitgliedsstaaten
- der Ethik-Kommission
- der Agentur

Grading of Inspection Findings: CRITICAL

Definition:

Condition, practices or processes that adversely affect the rights, safety or well being of the subjects and/or the quality and integrity of data. Critical observations are considered totally unacceptable.

Possible consequences:

rejection of data and/or legal action required

Remark:

Observation classified as critical may include a pattern of deviations classified as major, bad quality of the data and/or absence of source documents. Fraud belongs to this group.

Grading of Inspection Findings: MAJOR

Definition:

Condition, practices or processes that might adversely affect the rights, safety or well being of the subjects and/or the quality and integrity of data. Major observations are serious deficiencies and are direct violations of GCP principles.

Possible consequences:

data may be rejected and/or legal action required

Remark:

Observation classified as major may include a pattern of deviations and/or numerous minor observations.

Grading of Inspection Findings: MINOR

Definition:

Condition, practices or processes that would not be expected to adversely affect the rights, safety or well being of the subjects and/or the quality and integrity of data.

Possible consequences:

Observation classified as minor, indicate the need for improvement of conditions, practices and processes.

Remark:

Many minor observations may indicate a bad quality and the sum might be equal to a **major finding with its consequences**.

TIMELINES IM ZENTRALEN VERFAHREN

Ausgangspunkt ist die Ankündigung der Inspektion gegenüber dem Antragsteller, nachdem die GCP-Inspektorate der Inspektionsübernahme zugestimmt haben



KOLI

**Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

- **Inspektionsvorbereitung:** 20 Tage
nachdem die angeforderten Unterlagen den beteiligten Inspektoren
zugestellt wurden
- **Inspektionsdurchführung an allen 'requested sites':** 30 Tage
- **Erstellung und Weiterleitung aller Inspektionsberichte:** 50 Tage
 - Inspection Reports (IRs): 15 Tage
 - Kommentierungsfrist: 15 Tage
 - Summary Inspection Reports (SIRs): 10 Tage
 - Integrated Inspection Report (IIR): 10 Tage