

## **Erfahrungen aus GCP-Inspektionen des BfArM**

**7. SOMMERTAGUNG DES ARBEITSKREISES  
MEDIZINISCHER ETHIK-KOMMISSIONEN  
10. Juni 2006, Berlin**

**Gabriele Schwarz**  
Leiterin des Sachgebietes  
Klinische Prüfungen -GCP Inspektionen  
g.schwarz@bfarm.de

## **GCP INSPEKTIONEN Themen**

- *Übersicht zu GCP-Inspektionen nach europäischem und deutschem Recht*
- *Vorbereitung, Durchführung, Auswertung und Berichterstattung*
- *Schnittstellen zwischen Länderbehörden, Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen*
- *Inspektionserfahrungen und Fallbeispiele*

## RICHTLINIE 2001/20/EG

### GCP Inspektionen

#### GRUNDSÄTZE

- Für die Inspektion sorgt die **zuständige Behörde** des Mitgliedsstaates, in dessen Geltungsbereich die zu inspizierende Einrichtung ihren Sitz hat
- Die Inspektionen erfolgen **im Namen der Gemeinschaft**, d.h. die **Ergebnisse werden von anderen MS anerkannt**
- Für die Koordinierung von Inspektionen in **zentralen Zulassungsverfahren** (VO (EWG) Nr.2309/93) ist die **EMEA zuständig**

## RICHTLINIE 2001/20/EG

### GCP Inspektionen

#### GRUNDSÄTZE (Fortsetzung)

- Die Mitgliedsstaaten können **andere Mitgliedsstaaten um Unterstützung bitten**
- Bei unterschiedlichen Bewertungsergebnissen zwischen Mitgliedsstaaten kann die Kommission auf Antrag eine **erneute Inspektion** anfordern
- Die Kommission oder ein Mitgliedsstaat kann vorschlagen, dass in einem Drittland eine Inspektion durchgeführt wird

## IMPLEMENTIERUNG DER RL 2001/20/EG

### Zuständigkeiten der deutschen Gesundheitsbehörden



- Genehmigung klinischer Prüfungen nach § 40 (1) AMG
- GCP- Inspektionen
- vor und nach Zulassung nach § 25 (5) AMG
- im Genehmigungsverfahren nach § 9 (5) GCP-V
- zur Pharmakovigilanz in klinischen Prüfungen nach § 63 b (5a)
- Rücknahme, Widerruf oder Aussetzung der Genehmigung klinischer Prüfungen nach § 42a AMG

- Herstellungs-/ Import-Erlaubnis für Prüfpräparate nach § 13, 72 AMG
- Überwachung nach § 64 ff AMG von Personen und Einrichtungen mit Sitz im Geltungsbereich des AMG, die klinische Prüfungen durchführen incl. GMP- und GCP-Inspektionen

Gabriele Schwarz 7.Sommertagung AK Med EK, Berlin, Juni 2006

5

## GCP-INSPEKTIONEN NACH AMG

### GCP- Inspektionen im Rahmen der Überwachung § 64 Abs. 1 AMG

*Inspektionen erfolgen durch die zuständige Länderbehörde*

- in Einrichtungen mit Sitz im Geltungsbereich des AMG
- häufig *systembezogen*, seltener *prüfplanbezogen*
- i.d.R. *in laufenden klinischen Prüfungen*
- *routinemäßig oder anlassbezogen*

**ZIELE:**

- Überprüfung des *Schutzes der Prüfungsteilnehmer*
- Überprüfung der Einhaltung *nationaler Rechtsvorschriften*
- Inspektion des *Qualitätsmanagementsystem des Sponsors/ der zu inspizierenden Einrichtung*

Gabriele Schwarz 7.Sommertagung AK Med EK, Berlin, Juni 2006

6

## **GCP-INSPEKTIONEN NACH AMG**

### **GCP- Inspektionen im Zulassungsverfahren**

#### **§ 25 Abs. 5 Satz 2 AMG**

*Inspektionen erfolgen durch die Bundesoberbehörde*

- *retrospektiv in Bezug auf die jeweilige klinische Prüfung*
- *vor oder nach Zulassung*
- *in Einrichtungen in Deutschland, Europa und Drittländern*

**ZIELE:**

- *Überprüfung der Einhaltung der GCP-Grundsätze*
- *Überprüfung der Einhaltung nationaler und europäischer Rechtsvorschriften*

## **GCP-INSPEKTIONEN NACH AMG**

### **GCP- Inspektionen im Zulassungsverfahren**

#### **§ 25 Abs. 5 Satz 2 AMG**

*(Fortsetzung)*

- *Verifizierung von Daten des Teil IV (Klinik) des Zulassungsdossiers*
- *Überprüfung der Validität von Daten in Bezug auf Erhebung und Auswertung*
- *Überprüfung der Berichterstattung*

## **GCP-INSPEKTIONEN NACH AMG**

### **Inspektionen mit Schwerpunkt Pharmakovigilanz**

#### **§ 63 b Abs. 5a AMG**

*Inspektionen erfolgen durch die Bundesoberbehörde als Vor-Ort-Überprüfung in Betrieben und Einrichtungen, die klinisch prüfen*

#### **ZIELE:**

*Überprüfung der*

- *Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken*
- *Koordinierung notwendiger Maßnahmen*

## **GCP-INSPEKTIONEN NACH GCP- V**

### **Inspektionen im Genehmigungsverfahren**

#### **§ 9 (5) GCP-V**

*Inspektionen erfolgen durch die zuständige Bundesoberbehörde als Vor-Ort-Überprüfung der im Genehmigungsantrag gemachten Angaben*

- *zur Prüfstelle*
- *zur Herstellungseinrichtung des Prüfpräparats*
- *zu den an der Prüfung beteiligten Laboratorien*
- *zu den Einrichtungen des Sponsors oder zu sonstigen Einrichtungen*

## GCP-INSPEKTIONEN NACH GCP- V Inspektionen im Genehmigungsverfahren § 9 (5) GCP-V

### ZIELE:

Zur **Vorbereitung der Entscheidung der Bundesoberbehörden über**

- der **Erstgenehmigung einer klinischen Prüfung**
- **Anträge auf nachträgliche Änderung der Genehmigung**

## GCP-INSPEKTORAT DES BFARM Schnittstellen

### Ethik - Kommissionen

- Eignung von Prüfern und Prüfeinrichtungen

### Länderbehörden

- Amtshilfe im Rahmen der Überwachung
- ZLG Expertenfachgruppe 5

### EMA GCP Inspection Services

- Beratung zu GCP
- Weiterentwicklung und Harmonisierung der Inspektionsstandards
- Kommunikation von Inspektionsergebnissen (EUDRACT- Datenbank)



### Zulassung von AM

- GCP - Überprüfung klinischer Daten

### Genehmigung

#### klin. Prüf. / subst. Änd.

- Überprüfung der Genehmigungsvoraussetzungen vor Ort

### Pharmakovigilanz klin. Prüf.

- Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken
- Koordinierung notwendiger Maßnahmen

### Maßnahmen

- gem. § 42a AMG
- aufgrund schwerwiegende GCP - Verstöße

## GCP- INSPEKTIONEN IM ZULASSUNGSVERFAHREN

### *Inspektionsvorbereitung (1)*

- *Entwicklung eines **Inspektionsplanes in Absprache mit den klinischen (präklinischen, pharmaz.) Assessoren :***
  - *Festlegung der Inspektionsschwerpunkte und wesentlichen Fragestellungen*
  - *Festlegung der **zu inspizierenden Einrichtungen, z.B.***
    - *Sponsor?*
    - *Auftragsforschungsinstitut (CRO)?*
    - *Prüfzentren?*
    - *Labor?*
    - *sonstige Einrichtungen?*

## GCP- INSPEKTIONEN IM ZULASSUNGSVERFAHREN

### *Inspektionsvorbereitung (2)*

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

- ***Studienspezifische Dokumente:***
  - *Prüfplan und Amendments*
  - *Prüferinformation und Updates*
  - *Muster des Dokumentationsbogens (CRF)*
  - *Muster der Probanden- bzw. Patienteninformation/ -einverständniserklärung*
  - *Studienbericht mit Anhängen einschl. Einzeldatenlistings*

## GCP- INSPEKTIONEN IM ZULASSUNGSVERFAHREN

### *Inspektionsvorbereitung (3)*

*(Forts.)*

- **Dokumente zur Studienorganisation:**
  - *involvierte Drittparteien*
  - *verantwortliches Personal*
  - *Qualitätskontrolle der Studie (Monitoring Log, Monitoringberichte, Auditzertifikate)*
  - *ggf. Beschreibung der in der Studie verwendeten Geräte und Methoden, ggf. Validierungsberichte*
  - *Auswahl relevanter SOPs*

## GCP- INSPEKTIONEN IM ZULASSUNGSVERFAHREN

### *Timelines*

*In der Regel erfordert ein Inspektionsverfahren nach Ankündigung gegenüber dem Sponsor etwa 3 Monate:*

- **Inspektionsvorbereitung:**  
*~20 Tage, nachdem die angeforderten Unterlagen den beteiligten Inspektoren zugestellt wurden*
- **Inspektionsdurchführung in allen zu inspizierenden Einrichtungen:**  
*~ 30 Tage*
- **Erstellung und Weiterleitung aller Inspektionsberichte:**  
*~ 50 Tage*

## GCP- INSPEKTIONEN IM ZULASSUNGSVERFAHREN

### *Inspektionsdurchführung*

- **Grundsätze:**
- ***Vier (und mehr) -Augen-Prinzip***
- ***ausreichende Expertise durch „gemischte Teams“***  
*z.B. Pharmazeuten, Mediziner, Biologen etc.*
- ***Überprüfung von***
  - *Studienorganisation inkl. QMS*
  - *Dokumentation inkl. Quelldaten*
  - *Methodik*
- ***i.d.R. 2-3 Tage für Labore, i.d.R. 3-4 Tage für Sponsoren, CROs, Prüfzentren und sonstige Einrichtungen***

## GCP- INSPEKTIONEN IM ZULASSUNGSVERFAHREN

### *Inspektionsberichtserstellung*

- **Grundsätze:**
- ***Einheitliches Format***
- ***Beschreibung von Inspektionszielsetzung und -umfang***
- ***Auswertung der Aufzeichnungen und Kopien***
- ***Sorgfältige und nachvollziehbare Beschreibung der Mängel inkl. Referenzierung der Rechtsgrundlagen***

## GCP- INSPEKTIONEN IM ZULASSUNGSVERFAHREN

### 'Scope'

*Bspe.*

*„The inspection should confirm the following items:*

- *That the patients participated in the study (screening process, registration)*
- *Enrolment process, adherence to eligibility criteria*
- *The availability of informed consent for each patient in the study*
- *That the patients received the study medication and to confirm the reported dose*

## GCP- INSPEKTIONEN IM ZULASSUNGSVERFAHREN

### 'Scope'

(Fortsetzung der Bspe)

- *The determination of response to treatment at the specified time-points*
- *The validation and standardisation of the methodology used for the determination of response throughout the study*
- *The reporting of AEs/SAEs*
- *The final outcome and patient status*
- *Appropriate source data verification for a patient sample size, selected by the inspectors...“*

## GCP- INSPEKTIONEN IM ZULASSUNGSVERFAHREN

### Bewertung von Mängeln

- **Mängel beziehen sich auf die Gefährdung oder Verletzung**
  - der Rechte, Sicherheit oder Wohlergehens der Prüfungsteilnehmer
  - der Datenqualität und -integrität
- **Klassifizierung in kritische, schwerwiegende und geringfügige Mängel und Anmerkungen**
- **Zu kritischen Mängeln gehört das Fehlen von Quelldaten und Betrug**

Gabriele Schwarz 7.Sommertagung AK Med EK, Berlin, Juni 2006

21

## FOCUS IN GCP-INSPEKTIONEN

### Qualität der Prüfungsdurchführung

# Patientensicherheit

#### Sponsor / CRO

(bei Delegation von Aufgaben)

- Verträge
- QMS
- Prüfungsinitiierung
- Bereitstellung/ Handhabung der Prüf Arzneimittel
- Pharmakovigilanz
- Datenmanagement
- Monitoring
- Auditing
- Datenauswertung und Prüfberichterstellung...

#### Prüfzentren

- **Ausstattung**
- **Qualifikation/ Training des Personals**
- **Med. Versorgung**
- **Aufklärung**
- **Prüfplaneinhaltung**
- **Quelldaten**
- **Sicherheitsmeldungen**
- **Prüf Arzneimittelhandhabung...**

#### Klinische

#### Laboratorien

- Personal
- QMS
- Geräte und Methoden
- Probenhandhabung
- Probenläufe, Audittrails, Wiederholungsmessungen
- Weiterleitung von Ergebnissen...

# Datenvalidität

22

## ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN

### **Einwilligung nach Aufklärung**

- *Erforderliche Angaben auf dem Formblatt zur schriftlichen Einwilligung*
- *Bedeutung der Unterschrift des aufklärenden Arztes und der hieraus abzuleitende Zeitpunkt der Unterschrift*
- *Festgestellte Mängel bezüglich der Einwilligung nach Aufklärung*

## ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN

### **Einwilligung nach Aufklärung**

*Das Formblatt zur schriftlichen Einwilligung sollte im Regelfall folgende Datenfelder enthalten:*

- *zur schriftliche Patienten-/ Probandenaufklärung*
  - *Prüfplantitel und -code*
  - *Identifizierung der Version*
- *zum Patienten/ Probanden*
  - *Identifizierungscode*
  - *Vor- und Familienname des Prüfungsteilnehmers in Druckschrift*
  - *ggf. gesetzliche(r) Vertreter od. Zeuge/ Eltern mit Vor- und Familienname in Druckschrift*

## ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN

### Einwilligung nach Aufklärung

*(Fortsetzung)*

- *Unterschrift (en)*
- *Datum der schriftlichen Einwilligung(en)*
- *zum aufklärenden Arzt*
  - *Vor- und Familienname in Druckschrift*
  - *Unterschrift*
  - *Datum*

## ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN

### Einwilligung nach Aufklärung

*Der aufklärende Arzt bestätigt mit seiner Unterschrift, dass der Prüfungsteilnehmer*

- ✓ *von ihm ordnungsgemäß über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken aufgeklärt worden ist*
- ✓ *ausreichend Gelegenheit zum Stellen von Fragen hatte und diese zu seiner Zufriedenheit beantwortet wurden*
- ✓ *er ausreichend Bedenkzeit für seine Entscheidung hatte*
- ✓ *er seine Einwilligung freiwillig, ohne unsachgemäße Beeinflussung oder Zwang mündlich und schriftlich erklärt hat*

## **ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN**

### **Einwilligung nach Aufklärung**

- *Aus der Bedeutung der Unterschrift des aufklärenden Arzt ergibt sich, dass diese nach schriftlicher Einwilligung des Prüfungsteilnehmers durch den aufklärenden Arzt erfolgen muss*
- *Angaben zum Ablauf des Aufklärungsprozesses (Zeitpunkte der Aufklärung, ggf. Fragen etc.) sollten in der Patientenakte erfasst werden*

## **ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN**

### **Einwilligung nach Aufklärung**

#### ***Festgestellte Mängel:***

- *Fehlende oder zu spät erfolgte Aufklärung/ Einwilligung*
- *Zuordnung der Einwilligung zum Prüfungsteilnehmer/ aufklärenden Arzt nicht möglich*
- *Auflagen der zuständigen Ethik-Kommission nicht/nicht ausreichend umgesetzt*
- *Fehlende Versionskontrolle/ Verwendung einer ungültige Version*
- *Falschangaben auf der schriftlichen Einwilligung (Betrug)*

## ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN

### **Patientenrekrutierung**

- *Schwierigkeiten bei der Patientenrekrutierung per Annonce*
- *Risiken bei der Trennung von ärztlicher Behandlung und klinischer Prüfungsdurchführung*

## ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN

### **Trennung von ärztlicher Behandlung und klinischer Prüfungsdurchführung**

- *Falls der (potentielle) Prüfungsteilnehmer*
  - *weder der Kontaktaufnahme zum/zu den vor- oder parallel behandelnden Arzt/Ärzten zustimmt*
  - *noch über Kopien der erforderlichen Befunde /Daten verfügt**fehlen ggf. wesentliche Quelldaten der **Patientenhistorie** und des **Behandlungsverlaufs***
- *Für die Entscheidung über die **Eignung gem. Prüfplans** insb. bei klinischen Prüfungen zu chronischen Erkrankungen sind i.d.R. klinische Daten aus der Patientenhistorie erforderlich.*

## ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN

### Trennung von ärztlicher Behandlung und klinischer Prüfungsdurchführung

(Fortsetzung)

- *Bei klinischen Prüfungen, bei denen die Zielparameter anhand der **Änderung klinischer Daten** zu festgelegten Endpunkten **im Vergleich zu Daten aus einer festgelegten Phase vor der Prüfplanbehandlung („Baseline“)** bestimmt werden, sind **valide Quelldaten** erforderlich*

## ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN

### Trennung von ärztlicher Behandlung und klinischer Prüfungsdurchführung

- *Erfolgt die Routinebehandlung von **chronisch erkrankten Patienten** und deren **parallele Behandlung im Rahmen einer klinischen Prüfungen***
  - *räumlich*
  - *in Bezug auf den jeweils verantwortlichen Arzt getrennt, ergibt sich eine sensible Schnittstelle.*
- *Bei **unzureichendem Informationsfluss** resultieren **erhebliche Risiken** bezüglich*
  - *Patientensicherheit*
  - *Datenqualität*
  - *Versicherungsschutz*

## **ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN** **Prüfplan Design**

- *Einschluss von Patienten*
- *Mangelnde Anleitung bei Fragebögen und Tests*

### **ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN** **Prüfplan Design - Einschluss von Patienten**

*Einleitung studienspezifischer Maßnahmen, bevor die Eignung des Patienten zur Studienteilnahme festgestellt werden kann*

*Fallbeispiel Studie „Lipidsenker“:*

- *Gemäß Prüfplan wird die Auswaschphase der Prämedikation bei Visite 1 der klinischen Prüfung eingeleitet, bevor Laborbefunde (LDL-Cholesterinwerte) vorliegen, die über die Eignung des Patienten für die Studie entscheiden*

**ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN**  
**Prüfplan Design – Mangelnde Anleitung bei**  
**Fragebögen und Tests**

*(Fortsetzung Fallbeispiel)*

- *Der Einschluss von Patienten ist abhängig vom Vorhandensein eines Risiko-Indexes größer als 20%, der bei Visite 1 erhoben und in einem studien-spezifischen Worksheet dokumentiert werden soll. Der Prüfplan gibt keine Instruktionen vor, wie der Risiko-Index bzw. das Worksheet zu verwenden sind.*

**ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN**  
**Verantwortung des Leiters eines**  
**Prüfzentrums**

## **ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN**

### **Verantwortung des Leiters eines Prüfzentrums**

*Folgende Verantwortungsbereiche obliegen dem Leiter eines Prüfzentrums :*

- *Eingehende Kenntnis der jeweils aktuellen Version des Prüfplans, der Prüferinformation (IB) und weiterer wesentlicher Dokumente*
- *Absicherung der personellen Ressourcen über den Gesamtverlauf der klinischen Prüfung*
- *Delegierung von Aufgaben an geeignetes Personal entsprechend deren Ausbildung, Training und GCP-Erfahrung*
- *Studienspezifische Einweisung des Personals*

## **ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN**

### **Verantwortung des Leiters eines Prüfzentrums**

*(Fortsetzung)*

- *Kontinuierliche Überwachung der Einhaltung*
  - *der regulatorischen Bestimmungen*
  - *des Prüfplans*
  - *der von GCP- Standards ( Ethik + Wissenschaft) in seinem Prüfzentrum*
- *Sicherstellung*
  - *einer angemessenen medizinischen Versorgung der Studienteilnehmer einschl. des geeigneten Vorgehens bei unerwünschten Ereignissen und in Notfallsituationen*

## **ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN**

### **Verantwortung des Leiters eines Prüfzentrums**

*(Fortsetzung)*

- **Sicherstellung**
  - *des ordnungsgemäßen Umgangs mit dem/den Prüfartzeimittel(n)*
  - *der Erfassung, Bewertung und Meldung von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen und möglicherweise daraus abzuleitender Maßnahmen*
  - *der Qualität der klinischen Daten (Aktualität, Exaktheit, Vollständigkeit, Glaubwürdigkeit...)*

## **ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN**

### **Verantwortung des Leiters eines Prüfzentrums**

**Festgestellte Mängel:**

- **Fehleinschätzung/Fehlen der erforderlichen personellen Ressourcen**
- **ungeeignete Prüfzentrumsorganisation**
- **ungeeignete Aufgabendelegierung**
- **fehlende Kenntnisse des Prüfplans/ Prüferinformation**
- **fehlende Übersicht/ Überwachung über den Verlauf der Studie im Prüfzentrum**
- **fehlendes Bewusstsein für GCP und Pharmakovigilanzverpflichtungen**
- **fehlende Überwachung der Datenqualität**

## **ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN**

### **Eignung von Prüfzentren**

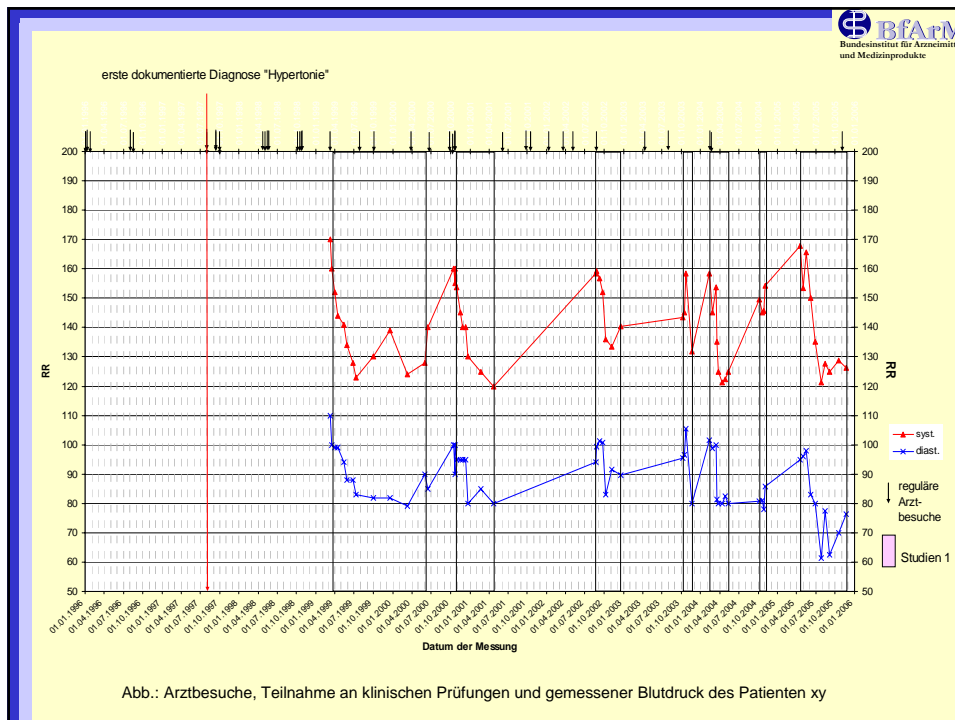
- *Ressourcen an geeigneten Prüfungsteilnehmern*
- *Personelle und räumliche Ausstattung*
- *Prüfarztressourcen*

## **ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN**

### **Eignung von Prüfzentren - Ressourcen**

#### **Fallbeispiel:**

- *Niedergelassene Allgemeinpraxis*
- *Patientenstamm aus betriebswirtschaftlichen Gründen von ursprünglich ca. 1100 auf ca. 700 Patienten reduziert (Stand 2005)*
- *Durchführung von 63 klinischen Prüfungen in 2005 mit Involvierung von ca. 500 Patienten*
- *Rekrutierung zu ca. 70% aus der Praxis und zu ca. 30% per Annonce*
- *statistisch sind ca. 50% der Praxispatienten in eine klinische Prüfung involviert*



BfArM  
Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte

**ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN**  
**Eignung von Prüfzentren – Personelle Ausstattung**

*(Fortsetzung Fallbeispiel)*

➤ **Für die Durchführung von 63 klinischen Prüfungen in 2005 mit Involvierung von ca. 500 Patienten standen personell zur Verfügung:**

- **Arzt: Leitung der Allgemeinpraxis und des Prüfzentrums, zusätzlich Geschäftsführer eines zweiten Prüfzentrums**
- **Angestellter Prüfarzt in Vollzeit**
- **Nicht-ärztliches Personal im Umfang von 2,25 Vollzeit-Mitarbeiterkapazitäten**

Gabriele Schwarz 7.Sommertagung AK Med EK, Berlin, Juni 2006 44

## **ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN**

### **Eignung von Prüfzentren**

- *Welche Maßnahmen und Konsequenzen ergeben sich bei der Feststellung kritischer Mängel/ Nichteignung eines Prüfzentrums für die Bundesoberbehörde und die beteiligten Länderbehörden Ethikkommissionen???*

## **ERFAHRUNGEN AUS GCP-INSPEKTIONEN**

***Ich danke Ihnen für Ihre  
Aufmerksamkeit und freue mich auf  
die Diskussion!***