



GCP-Inspektionen in Prüfstellen

Guido Scharf

Gesundheitsamt Düsseldorf

guido.scharf@duesseldorf.de

SZB Bonn, 5. Juni 2013

GCP-Inspektionen

Agenda

Rechts-
grundlagen

- Rechtliche Grundlagen zu GCP-Inspektionen

Inspektions-
vorbereitung

- Inspektionsplanung und Vorbereitung der Inspektionen

Inspektions-
durchführung

- Praktische Durchführung von GCP-Inspektionen

Inspektions-
ergebnisse

- Ergebnisse aus GCP-Inspektionen, Mängelbeispiele

Follow-up

- Inspektionsbericht und Follow-up-Maßnahmen

GCP-Inspektionen

Legaldefinition (§ 3 Abs. 5 GCP-V)

- Eine **Inspektion** ist die von der zuständigen Behörde oder Bundesoberbehörde durchgeführte Überprüfung von
- Räumlichkeiten, Ausrüstungen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen und sonstigen nach Beurteilung der Behörde relevanten Ressourcen,
 - die sich in der **Prüfstelle**, den Einrichtungen des Sponsors oder des Auftragsforschungsinstituts, den Herstellungsstätten für Prüfpräparate oder in sonstigen Einrichtungen befinden können.
- Sie dient dem Ziel, die Einhaltung der Regeln der Guten Klinischen Praxis (GCP), der Guten Herstellungspraxis (GMP) oder die Übereinstimmung mit den Angaben der Antragsunterlagen zu überprüfen.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektionen

Inspektionsziele

- Schutz der betroffenen Personen
 - Überprüfung der Einhaltung der einschlägigen Rechtsvorschriften und der Regeln der Guten Klinischen Praxis.
- Sicherstellung der Datenqualität
 - Kontrolle der Daten, Informationen und Unterlagen, ob diese ordnungsgemäß erstellt, aufgezeichnet und wiedergegeben wurden.
- Verbesserung der Qualität bei der Durchführung klinischer Prüfungen (auch prospektiv).

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Inspektionen

Rechtsvorschriften

- **EU-Recht:**
 - Richtlinie 2001/20/EG, Art. 15
 - Richtlinie 2005/28/EG, Art. 21 bis 30
- **Bundesrecht:**
 - Arzneimittelgesetz, §§ 64 – 69
 - GCP-Verordnung, § 15
 - Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV), § 4
- **Inspektionsleitlinien der EU und der Länder:**
 - Eudralex Volume 10, Chapter IV: Inspections
 - Verfahrensanweisungen (QS-Handbuch der Länder)

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektionen

Grundsätzliche Regelungen des EU-Rechts

- Richtlinie 2001/20/EG:
grundsätzliche Regelungen zu GCP-Inspektionen (1)
- Für die Inspektion sorgt die zuständige Behörde des Mitgliedstaates, in dessen Geltungsbereich die zu inspizierende Einrichtung ihren Sitz hat.
 - Die Inspektionen erfolgen im Namen der Gemeinschaft.
 - Die Ergebnisse der Inspektionen werden von den anderen Mitgliedstaaten anerkannt.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Inspektionen

Grundsätzliche Regelungen des EU-Rechts

- Richtlinie 2001/20/EG:
grundsätzliche Regelungen zu GCP-Inspektionen (2)
- Die EMA wird von den Mitgliedstaaten über die Planung und Durchführung von GCP-Inspektionen unterrichtet.
 - Die Kommission publiziert ausführliche Anleitungen zur Qualifikation der Inspektoren und zu den Inspektionsverfahren.
 - Ziel der Richtlinie 2001/20/EG ist die **Harmonisierung der Inspektionsverfahren** innerhalb der Europäischen Union.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Inspektionen Zuständigkeiten

- Inspektionen im Rahmen der Überwachung nach § 64 Abs. 1 AMG werden durch die **zuständige Behörde** (= Landesbehörde) durchgeführt.
- Inspektionen zur Überprüfung der Übereinstimmung mit den Angaben aus den Unterlagen werden von der **zuständigen Bundesoberbehörde** durchgeführt.
 - Inspektionen im Rahmen eines Zulassungsverfahrens,
 - Inspektionen im Genehmigungsverfahren.
- Inspektionen durch **Behörden aus Drittstaaten** sind möglich.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektionen

Zuständigkeiten von BOB und Länderbehörden

Bundesoberbehörden



Landesbehörden



Genehmigung klinischer Prüfungen
(§ 40 Abs. 1 AMG)

Herstellungs-/Importerlaubnis für
Prüfpräparate (§§ 13, 71 AMG)

GCP-Inspektionen vor und nach der
Zulassung (§ 25 Abs. 5 AMG) sowie im
Genehmigungsverfahren
(§ 9 Abs. 5 GCP-V)

GCP-, GMP- und GLP-Inspektionen im
Rahmen der Überwachung von
Einrichtungen, die klinische Prüfungen
durchführen (§§ 64 ff. AMG)

Rücknahme, Widerruf oder Aussetzung
der Genehmigung klinischer Prüfungen
(§ 42a AMG)

Ergreifung von Maßnahmen bei Gefahr
im Verzug (§ 15 Abs. 8 GCP-V) und
weiterer Maßnahmen (§ 69 AMG)

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektionen

Zuständigkeiten in NRW

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up



Bezirksregierungen
unter Beteiligung des
GCP-Inspektors der BR Detmold
Sponsoren / CROs / Labore

Landeshauptstadt Düsseldorf
Zentrales
GCP-Inspektorat
Prüfeinrichtungen

GCP-Inspektionen

EMA-koordinierte Inspektionen

- Die EMA koordiniert GCP-Inspektionen im Rahmen von europäischen Zulassungsverfahren.
- Die Inspektionen werden vom CHMP veranlasst (= Inspection Request).
- Durchgeführt werden die Inspektionen von den jeweils zuständigen Inspektoraten der Mitgliedstaaten (in der Regel von den Rapporteur/Co-Rapporteur-Staaten).
- In Deutschland sind das BfArM sowie das PEI zuständig für die Durchführung EMA-koordinierter Inspektionen.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

Zuständigkeiten europäischer Behörden	Inspizierte Einrichtung lokalisiert in	BfArM/PEI	Behörden der Länder	Behörden EU/EWR-MS
zentralisiertes Zulassungsverfahren (BRD = Rapporteur)	Deutschland	●	○	+
	EU/EWR-Staaten	+		●
	Drittstaaten	●		+
dezentralisiertes Zulassungsverfahren (BRD = RMS)	Deutschland	●	○	+
	EU/EWR-Staaten	+		●
	Drittstaaten	●		+
nationales Zulassungsverfahren	Deutschland	●	○	
	EU/EWR-Staaten	+		●
	Drittstaaten	●		○
Überwachung nach § 64 AMG	Deutschland	○	●	
Genehmigungsverfahren	Deutschland	●	○	

● originär zuständig + Beteiligung üblich ○ Beteiligung möglich



GCP-Inspektionen

Ermächtigungsgrundlage

- Einrichtungen und Personen, die an der Durchführung klinischer Prüfungen beteiligt sind, unterliegen der Überwachung durch die zuständige Behörde.

- § 64 Abs. 1 und 3 AMG
- § 15 Abs. 1 GCP-V

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektionen

Befugnisse der Inspektoren

- Betretungsbefugnis.
- Einsichtsbefugnis in sämtliche Unterlagen.
- Fertigung von Abschriften oder Ablichtungen.
 - Anonymisierung personenbezogener Patientendaten.
- Einforderung aller erforderlichen Auskünfte.
 - Verweigerung der Auskunft ist nur möglich, wenn der Betroffene sich selbst oder einen Angehörigen der Gefahr eines Bußgeld- oder Strafverfahrens aussetzen würde.
- Treffen von vorläufigen Anordnungen.
 - ggf. bis zur Unterbrechung der klinischen Prüfung.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektionen

Duldungs- und Mitwirkungspflichten (§ 66 AMG)

- Wer der Überwachung nach § 64 unterliegt, hat
- die Maßnahmen nach den §§ 64 und 65 zu dulden,
 - die Inspektoren bei der Aufgabenwahrnehmung zu unterstützen,
 - Räume, Behältnisse etc. zu bezeichnen und zu öffnen,
 - die geforderten Auskünfte zu erteilen und
 - die Entnahme von Proben zu ermöglichen.
- Zuwiderhandlungen gegen § 66 AMG sind ordnungswidrig.
(§ 97 Abs. 2 Nr. 26 AMG)

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektionen

Maßnahmen der Behörden (§ 69 AMG)

- Die Behörden treffen die zur Beseitigung festgestellter Verstöße und die zur Verhütung künftiger Verstöße notwendigen Anordnungen.
- Anordnungen der Behörden unterliegen der **Überprüfbarkeit** durch die Verwaltungsgerichte.
 - Anfechtungsklagen haben **aufschiebende Wirkung**.
 - Bei überwiegendem öffentlichen Interesse kann die **sofortige Vollziehbarkeit** angeordnet werden (Begründung erforderlich).
 - Bei **Gefahr im Verzug** kann die Begründung entfallen. (§ 80 VwGO)

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsplanung (1)

- Die Auswahl der zu inspizierenden klinischen Prüfungen sowie der zu inspizierenden Prüfstellen erfolgt quartalsweise durch den Inspektoratsleiter
 - Projekt- bzw. Prüfplan-bezogen
 - unter Berücksichtigung möglicher Risiken.
- **1. Schritt:**
Auswahl von klinischen Prüfungen aus dem Datenbestand.
 - Ausdruck einer tabellarischen Auflistung der klinischen Prüfungen eines bestimmten Zeitraums, geordnet nach Risikogruppen.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsplanung (2)

- Kriterien (Punktwerte) zur Beurteilung des Risikos einer klinischen Prüfung sind:
- Art des Sponsors:
 - nicht-kommerzielle Studie, Start-up Unternehmen (2 Punkte),
 - mittelständischer Sponsor (1 Punkt).
 - Phase I, First-in-Human, pivotale Phase III (je 1 Punkt).
 - BtMG, StrlSchV, 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).

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsplanung (3)

- Einstufung in Risikoklassen aufgrund der addierten Punktwerte und Ressourceneinsatz:

• CT-1	≥ 6 Punkte	40 % der Ressourcen
• CT-2	3 bis 5 Punkte	30 % der Ressourcen
• CT-3	0 bis 2 Punkte	20 % der Ressourcen
• getriggerte Inspektionen		10 % der Ressourcen
- Berücksichtigung der Belastung von Sponsoren:
Inspektionen erfolgen in Relation zur Anzahl der vom jeweiligen Sponsor durchgeführten klinischen Prüfungen.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsplanung (4)

➤ 2. Schritt:

Anforderung von Unterlagen beim Sponsor:

- Unterlagen zur klinischen Prüfung (Prüfprotokoll incl. Amendments, Muster von CRFs, Patienteninformation und Einwilligungserklärung, Investigators Brochure, etc.),
- Genehmigungsbescheide der BOB,
- Votum (bzw. Voten) der zuständigen Ethik-Kommission,
- Monitoring manual und SOP zum Umgang mit SAEs,
- Dokumentation zur Handhabung der Prüfpräparate,
- Datenlisten (z. B. Rekrutierungsdaten der beteiligten Prüfstellen , Auflistung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse).

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsplanung (4)

- **3. Schritt:**
Ankündigung einer möglichen Inspektion bei allen in NRW ansässigen Prüfstellen, die ferner um die Beantwortung eines Fragebogens zur Durchführung der klinischen Prüfung gebeten werden.
- **4. Schritt:**
Nach Erhalt aller Antwortschreiben erfolgt die endgültige Auswahl der zu inspizierenden Prüfstellen und die Beauftragung der Inspektoren durch den Teamleiter.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsvorbereitung Inspektoren (1)

- ggf. Einarbeitung in das Indikationsgebiet (Pathophysiologie, Diagnostik, Standardtherapie etc.).
- Durcharbeitung des Prüfplans und der übrigen vom Sponsor angeforderten Dokumente.
- ggf. Erstellung spezifischer Checklisten.
- Aufstellung eines Inspektionsplans.
- Telefonische Kontaktaufnahme mit der Prüfstelle und Absprache des Inspektionstermins.
- Treffen der Reisevorbereitungen.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsvorbereitung Inspektoren (2)

- Übersendung des Inspektionsplans an die Prüfstelle und den Sponsor.
- Benennung der Ressourcen, die zur Verfügung stehen müssen:
 - Adäquater, nach Möglichkeit separater Raum für die Durchführung der Inspektion.
 - Zugang zu einem Kopiergerät.
- Abklärung der Beteiligung eines Sponsorvertreters.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsvorbereitung Prüfstelle (1)

- Sorgfalt bei der Beantwortung des vom Inspektorat übersandten Fragebogens.
- Information der Studiengruppe über die bevorstehende Inspektion.
- Vorbereitung der voraussichtlich involvierten Mitarbeiter:
 - Situation des Inspizierten,
 - Verhalten gegenüber den Inspektoren,
 - Sichtung der Inspektions-Verfahrensanweisungen der Länderbehörden:
<https://www.zlg.de/anzneimittel/deutschland/qualitaetssystem.html>
 - Mock-Interviews mit dem Studienpersonal.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsvorbereitung Prüfstelle (2)

➤ Logistische Aspekte:

- Verfügbarkeit des relevanten Personals sicherstellen,
- Angeforderte Ressourcen bereitstellen (Raum, Kopiergerät, Zugang zu IT-Systemen, Archiv etc.),
- Vollständigkeit des Investigator Site File und der Patientendokumentation kontrollieren (Kap. 8 ICH-GCP).

➤ Zusätzliches Monitoring vor der Inspektion veranlassen.

➤ **Idealsituation: Jederzeit für die Inspektion bereit sein!**

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsdurchführung (1)

- Eingangsbesprechung:
- Vorstellung der Inspektoren.
 - Kurze Darstellung der zu inspizierenden Einrichtung und Benennung der an der Durchführung der klinischen Prüfung beteiligten Personen (Funktionen und Verantwortlichkeiten).
 - Erläuterung der Rechtsgrundlagen und des Inspektionsplans.
 - Abklärung, ob sämtliche benötigten Ressourcen für die Inspektion zur Verfügung stehen: Raum, Kopiergerät, Verfügbarkeit der Ansprechpartner, Vollständigkeit der Dokumentation (Investigator Site File, Patientenakten, CRFs, Zugang zu Computersystemen).
 - Erörterung des Zeitplans.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsdurchführung (2)

- Interview mit dem verantwortlichen Prüfer:
- Qualifikation des beteiligten Personals (GCP-Training?).
 - Schulungen für die zu inspizierende klinische Prüfung.
 - Delegation log, Teilnahmeerklärung, Prüfervertrag.
 - Site initiation visit (Protokoll).
 - Rekrutierung und Screening der Patienten.
 - Modus zur Patienteninformation und -einwilligung.
 - Informationen über die Verwendung von Computersystemen (z. B. IVRS, eCRF, elektronische Patientenakten).
 - Informationen über vom Prüfer eingebundene Labors, Apotheken oder technische Abteilungen.
 - Informationen zu Monitoring, Audits und/oder Inspektionen durch andere Behörden.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsdurchführung (3)

- Inspektion der Dokumentation:
- Anzeige bei der zuständigen Überwachungsbehörde.
 - Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde.
 - Zustimmendes Votum der Ethikkommission.
 - Falls zutreffend, weitere Genehmigungen/Erlaubnisse.
 - Prüfplan incl. Amendments (Version, Datum, Unterschriften).
 - Patienten-Identifizierungsliste, Screening- und Enrolment Log.
 - Patienten-Information und -Einwilligungserklärungen.
 - Randomisierung, Entblindungsverfahren.
 - Archivierung der Unterlagen.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsdurchführung (4)

- Prüfplan-konforme Durchführung der klinischen Prüfung:
- Einhaltung von Ein- und Ausschlusskriterien.
 - Aufzeichnung und Bericht unerwünschter Ereignisse.
 - Behandlungsunterbrechungen oder -abbrüche.
 - Einhaltung des Prüfplans unter besonderer Berücksichtigung der Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter.
 - Case Report Forms (source-data-verification, Korrekturen).
 - Weitergabe der Daten an den Sponsor.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsdurchführung (5)

- Umgang mit den Prüfpräparaten:
- Einhaltung von Lagerungs- und Transportbedingungen.
 - Kennzeichnung der Prüfpräparate.
 - Drug-accountability.
 - Randomisierung.
 - ggf. Rekonstitution von Prüfarzneimitteln.
 - Compliance.
 - Beteiligung einer Apotheke.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsdurchführung (6)

- Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung:
- Umfang und Qualität des Monitorings.
 - Follow-up von korrektiven Maßnahmen.
 - Queries.
 - Auditing (Audit-Zertifikate).

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Inspektion einer Prüfstelle

Inspektionsdurchführung (7)

➤ Abschlussbesprechung:

- Erörterung der Feststellungen.
- ggf. Erteilung von Ratschlägen.
- Klärung etwaiger Unstimmigkeiten.
- Erläuterung des weiteren Vorgehens (Inspektionsbericht).
- ggf. Einleitung von Sofortmaßnahmen.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Inspektionen

Auswirkungen von Mängeln

➤ Mängel bei der Durchführung klinischer Prüfungen lassen sich bezüglich ihrer Auswirkungen grob in zwei Klassen unterteilen:

- Fehler, welche die Sicherheit, das Wohlergehen oder die Rechte der betroffenen Personen gefährden (könnten).
- Fehler, welche die Aussagekraft der Studienergebnisse gefährden und die Nutzen-Risiko-Bewertung im späteren Zulassungsverfahren erschweren können oder unmöglich machen.
- Die Grenzen zwischen den Fehlerklassen sind allerdings fließend.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Inspektionen

Definition von Mängeln (1)

➤ Kritische Fehler und Mängel (F1):

- Kritische Fehler sind Gegebenheiten, Praktiken/Methoden oder Prozesse, die die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlergehen der 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.*
- **Bemerkungen:** *Als kritisch klassifizierte Mängel können sich aus einem Muster von schwerwiegenden Mängeln, schlechter Datenqualität und/oder dem Fehlen von Quelldaten ergeben. Betrug gehört ebenfalls zu den kritischen Mängeln.*

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektionen

Definition von Mängeln (2)

- Schwerwiegende Fehler und Mängel (F2):
- Schwerwiegende Fehler und Mängel sind Gegebenheiten, Praktiken/Methoden oder Prozesse, die die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlergehen der Probanden/Patienten und/oder die Qualität und Integrität der Daten negativ beeinflussen könnten. Schwerwiegende Mängel sind erhebliche Defizite und direkte Verstöße gegen GCP-Prinzipien.
 - **Mögliche Konsequenzen:** Mögliche Ablehnung der Daten und/oder Einleitung rechtlicher Schritte.
 - **Bemerkungen:** Als schwerwiegend eingestufte Mängel können sich aus einem Muster von Abweichungen und/oder mehreren geringfügigen Mängeln ergeben.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektionen

Definition von Mängeln (3)

➤ Sonstige Fehler und Mängel (F3):

- Sonstige Fehler und Mängel sind Gegebenheiten, Praktiken/Methoden oder Prozesse, von denen nicht erwartet wird, dass sie einen negativen Einfluss auf die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlergehen der 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.*
- **Bemerkungen:** *Viele sonstige Mängel können ein Indiz für eine insgesamt schlechte Qualität sein und zusammengekommen mit einem schwerwiegenden Mangel und dessen Konsequenzen gleichgestellt werden.*

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Inspektionen in NRW-Prüfstellen seit 2009

Mängelhäufigkeit

- Zahl der Inspektionen (04/2009-12/2012): 232
- Zahl der fertiggestellten Berichte: 224
- absolute Häufigkeit der Mängel:
 - kritische Mängel (F1): 83
 - schwerwiegende Mängel (F2): 438
 - sonstige Mängel (F3): 1927
- relative Häufigkeit der Mängel:
 - kritische Mängel (F1): 0,32
 - schwerwiegende Mängel (F2): 1,96
 - sonstige Mängel (F3): 8,60

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



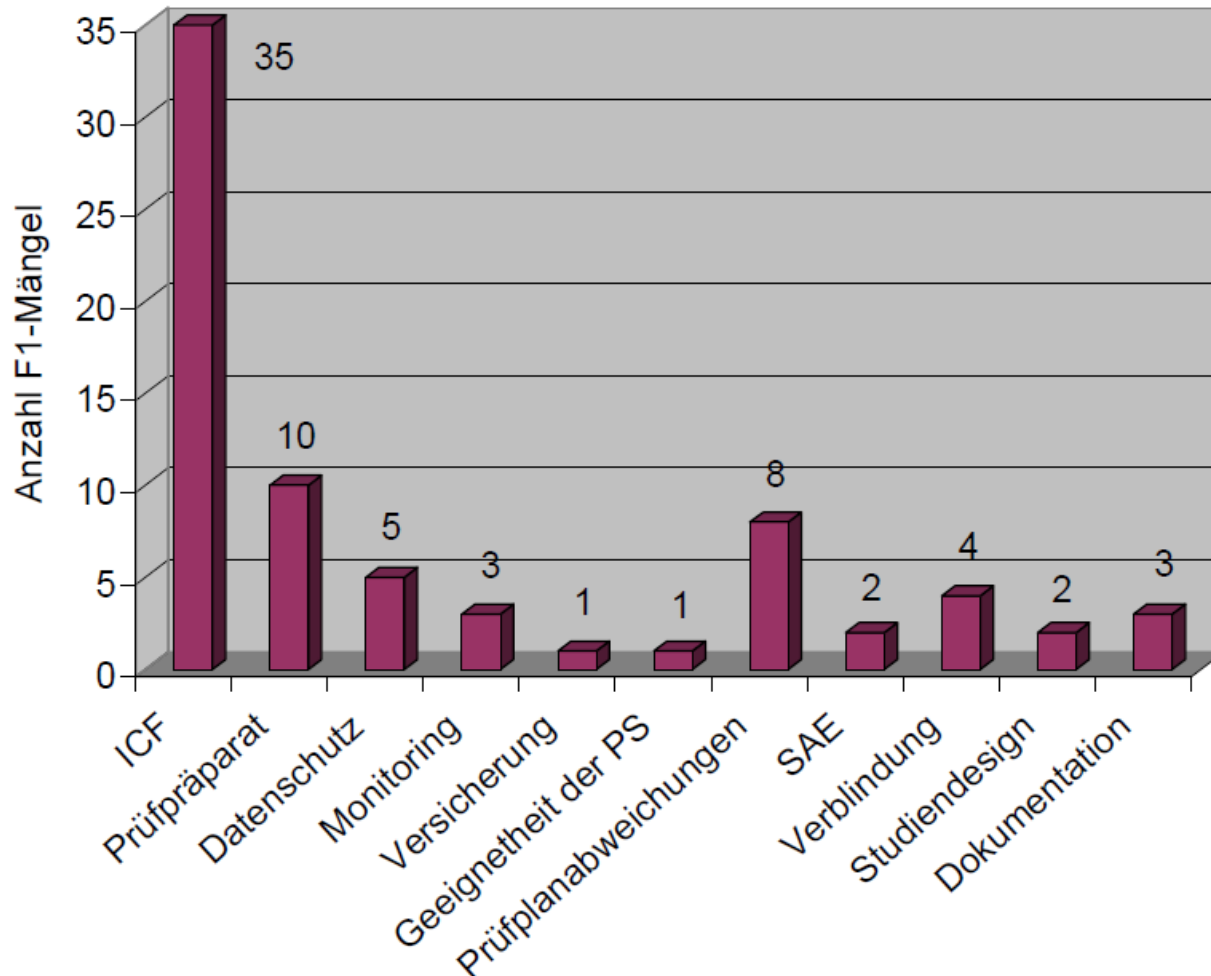
Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Inspektionen in NRW-Prüfstellen seit 2009

Kritische Mängel

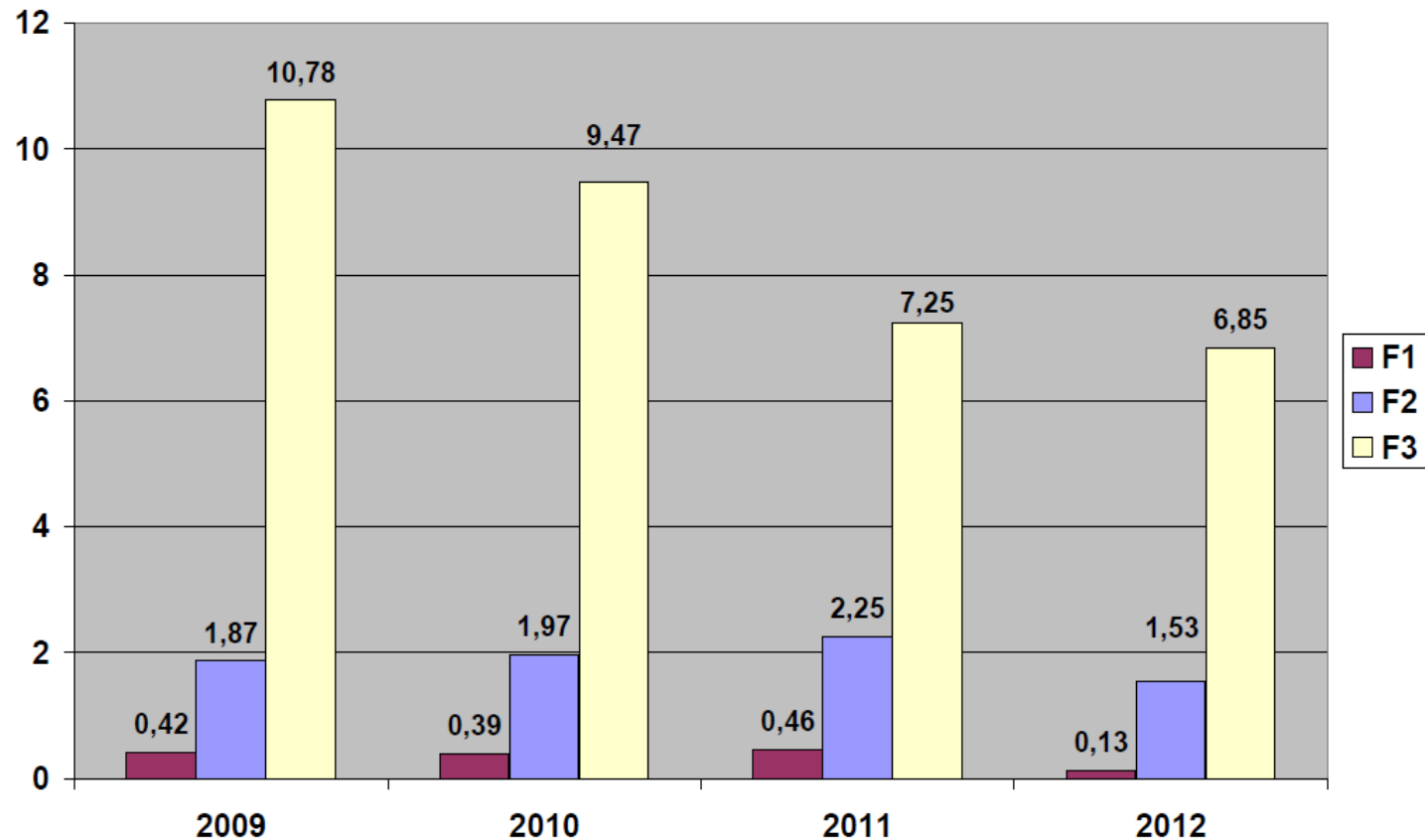


Stand:
12/2011



GCP-Inspektionen in NRW-Prüfstellen seit 2009

Relative Mängelhäufigkeit je Inspektion (n=224)



Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Mängel zum „IC process“ Einschluss vor ICF-Unterzeichnung

➤ Kritischer Mangel:

- Die 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.
- Bei Schädigung des Patienten ggf. privatrechtlicher Anspruch aus unerlaubter Handlung (§ 823 BGB).

➤ Verantwortung:

- Prüfer.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Mängel zum „IC process“ ICF rückdatiert

➤ Kritischer Mangel:

- 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 ⇒ Strafanzeige.

➤ Verantwortung:

- Prüfer, Monitor (Aufforderung zum Betrug).



GCP-Mängel zum „IC process“ IC in pädiatrischen Studien

➤ Kritische Mängel:

- Bei klinischen Prüfungen an Kindern erfolgte die Einwilligung nur durch einen Elternteil.
- Bei einer Studie an Kindern fehlte deren Einwilligung, obwohl die Kinder in der Lage waren, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten.

➤ Folgen:

- Einwilligung nicht rechtsgültig ⇒ Strafanzeige.

➤ Verantwortung:

- Prüfer.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Mängel zum „IC process“ weitere Mängel (1)

➤ weitere Mängelbeispiele:

- ICF vom Patienten nicht eigenhändig datiert.
- Nicht GCP-konforme Änderungen am Datum.
- Das ICF wurde vom Sponsor als beidseitig bedruckte Kopiervorlage zur Verfügung gestellt. In der Prüfstelle wurden nur die ungeraden Seiten kopiert und den Patienten ausgehändigt.
- Unterschrift des aufklärenden Arztes fehlte.
- Verwendung veralteter Fassungen des ICF.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Mängel zum „IC process“ weitere Mängel (2)

➤ weitere Mängelbeispiele:

- In einer Prüfstelle wurden mehrere klinische Prüfungen mit dem gleichen IMP durchgeführt. Die Patienten unterzeichneten das ICF der „falschen“ Studie.
- Original-ICF waren nicht auffindbar oder lagen nur als Fotokopie vor.
- Gravierende inhaltliche Mängel der Patienteninformation, die von der zuständigen Ethik-Kommission offensichtlich nicht erkannt oder abweichend bewertet wurden, z. B. Inkongruenzen zwischen ICF und der Fachinformation bezüglich der Auflistung von Nebenwirkungen.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Mängel zum „IC process“ mögliche Mängelursachen

- Unzureichende Schulung des Personals der Prüfstellen.
- Mangelndes Problembewusstsein.
- Mangelnde Sorgfalt, etwa durch Arbeitsüberlastung (z. B. durch gleichzeitige Teilnahme an mehreren klinischen Prüfungen).
- Gestaltung der zur Verfügung gestellten IC-Formulare suboptimal.
- Monitoring des IC-Prozesses oft unzureichend.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Mängel zum „IC process“ Verbesserungsvorschläge (1)

➤ Prävention:

- Verbesserung der Schulung des Prüfstellen-Personals sowie der Monitore bezüglich des IC-Prozesses, insbesondere bei klinischen Prüfungen mit Patienten, die nicht einwilligungsfähig oder in ihrer Einwilligungsfähigkeit eingeschränkt sind.

➤ Sorgfalt bei der Dokumentation:

- Aufklärungsgespräch mit Datum und Uhrzeit dokumentieren.
- Bei Einwilligung von Patienten am Tag der Aufklärung auch Uhrzeit der Einwilligung dokumentieren.
- Auf Unterschrift des aufklärenden Prüfers achten.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Mängel zum „IC process“ Verbesserungsvorschläge (2)

- Sorgfalt bei der Gestaltung der Formulare:
- Keine Verwendung von Kopiervorlagen oder IC-Formularen, die von der Prüfstelle zu ergänzen sind.
 - Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten im ICF.
 - Unter der Zeile für das Unterschriftsdatum den Zusatz „eigenhändig“ aufnehmen.
 - Beachtung der Mustertexte und Checklisten des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen für die Probanden-/Patienteninformation und -einwilligung.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Mängel zum Datenschutz

Verletzung des Datenschutzes (1)

➤ Kritischer Mangel:

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 Patienten angegeben.
- In einer von der Prüfstelle beauftragten Apotheke wurde die Verpackung des Prüfpräparates mit den Namen der Patienten gekennzeichnet. Die Verpackungen wurden später an den Sponsor retourniert.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Mängel zum Datenschutz

Verletzung des Datenschutzes (2)

➤ Folgen:

- Verstoß gegen § 203 StGB (Verletzung von Privatgeheimnissen).
- Verstoß gegen das Bundes- und das Landesdatenschutzgesetz NW.
- Verstoß gegen das Gesundheitsdatenschutzgesetz NW.
- Verstöße werden von der Staatsanwaltschaft aber nur auf Antrag der betroffenen Person verfolgt. (§ 205 Abs. 1 StGB i. V. m. § 77 Abs. 1 StGB)

➤ Verantwortung:

- Prüfer

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Mängel zum Prüfpräparat Verletzung der Lagerungsbedingungen (1)

➤ Klinische Prüfung mit Erythropoietin:

- Lagerungstemperatur: 2 - 8°C
- kurzzeitige Abweichungen (< 60 min) erlaubt: von -0,4 bis 1,4°C und 8,5 bis 25,4°C.
- Temperaturen <-0,4°C und >25,4°C verboten.
- Kühlschrankschranktemperatur wurde mit einem kalibrierten Temperaturlogger kontinuierlich aufgezeichnet.
- Bei Alarm des Temperaturloggers ist das Prüfpräparat nach Sponsor-SOP sofort zu sperren und der Sponsor zu benachrichtigen.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

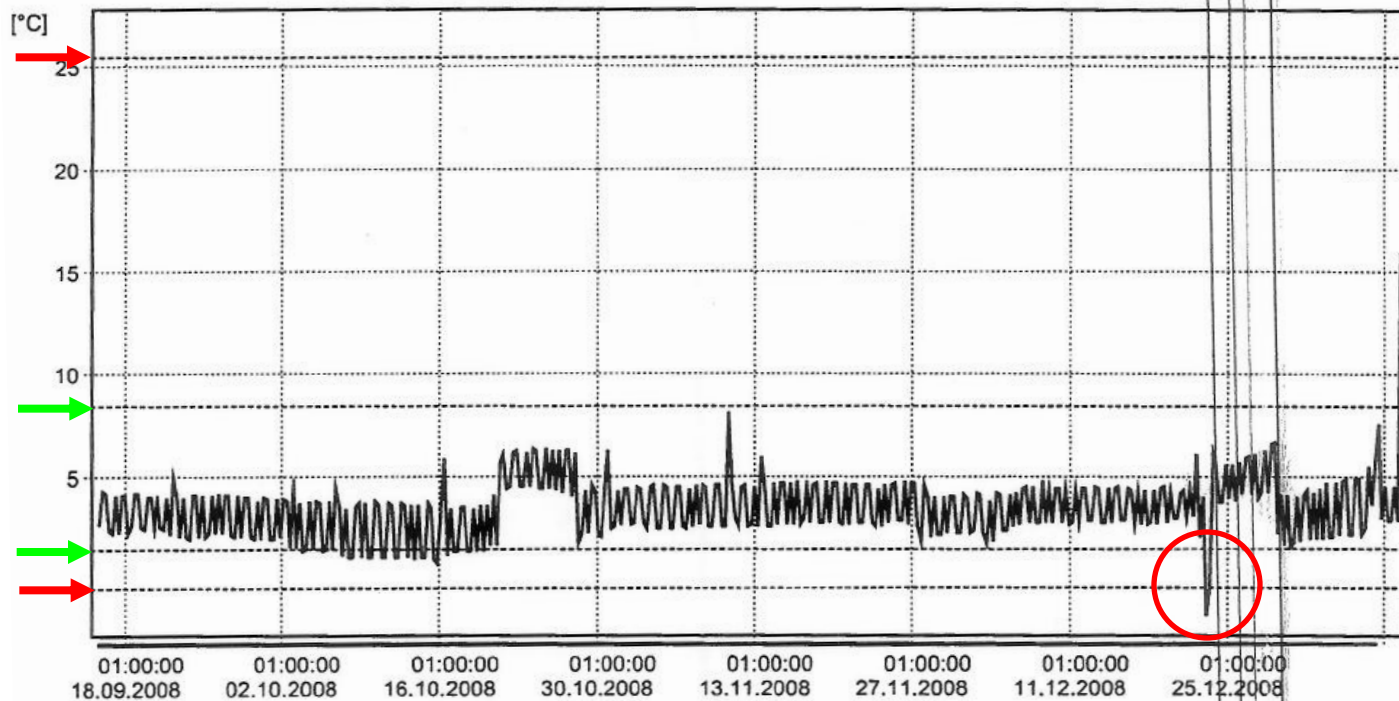
Follow-up

GCP-Mängel zum Prüfpräparat

Verletzung der Lagerungsbedingungen (2)

Logging Results

Highest Temperature:	16.0 °C	Transit Start at:	15.09.2008 12:12:47
Lowest Temperature:	-1.7 °C	Arrived at:	07.01.2009 09:58:51
Average Temperature:	3.3 °C	File created:	09.01.2009 15:47:18



Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Mängel zum Prüfpräparat Verletzung der Lagerungsbedingungen (3)

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

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Mängel zum Prüfpräparat Verletzung der Lagerungsbedingungen (4)

➤ Kritischer Mangel:

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

➤ Folgen:

- Erythropoietin könnte durch die Unterschreitung der Lagerungstemperatur inaktiviert worden sein (Schmelzpunkt des IMP: $-0,5^{\circ}\text{C}$).
- Anordnung eines Stresstests.
- Lagerung des IMP bei -5°C über 5 Tage: Einfrieren wurde nicht beobachtet, Inaktivierung des Erythropoietins eher unwahrscheinlich.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Mängel zum Prüfpräparat

Mangelhafte Temperaturüberwachung (1)



May 2010

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

June 2010

Kühlschranktemperatur				
	minimum	maximum	aktuell	Hz.
1			9.0	
2			9.2	
3			1	
4			9.5	
5			1	
6			1	
7			7.7	
8			7.8	
9			7.9	
10			7.5	
11			7.8	
12			1	
13			1	
14			7.7	
15			7.5	
16			7.7	
17			7.9	
18			7.8	
19			1	
20			1	
21			7.5	
22			7.0	
23			7.8	
24			7.9	
25			7.8	
26			1	
27			1	
28			8.5	
29			9.2	
30			9.7	

GCP-Mängel zum Prüfpräparat Mangelhafte Temperaturüberwachung (2)

➤ Klinische Prüfung mit Humaninsulin:

- Lagerungstemperatur: 2 - 8°C
- Überwachung der Temperatur erfolgte mit einem kalibrierten Minimum-Maximum-Thermometer.
- Statt der werktäglichen Dokumentation der Minimal- und Maximaltemperaturen mit anschließendem Reset des Thermometers wurde nur die jeweils aktuelle Temperatur dokumentiert.
- Die dokumentierten Werte lagen zum großen Teil (knapp) außerhalb der Spezifikation.
- Nur aufgrund der guten Stabilität von Humaninsulin konnte von Sofortmaßnahmen abgesehen werden.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Mängel zum Prüfpräparat Mangelhafte Kennzeichnung (1)

- Klinische Prüfung eines Faktor Xa-Inhibitors vs. Warfarin:
- Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, multinationale Doppel-Dummy-Parallelgruppenstudie der Phase 3.
 - Ziel: Reduzierung des Risikos für Schlaganfall und systemische Embolieereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern.
 - Patienten erhielten je zwei Kits Prüfmedikation:
 - ein Faktor Xa-Inhibitor/Placebo Kit und
 - ein Warfarin/Placebo Kit (Warfarin Combo Kit).

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

GCP-Mängel zum Prüfpräparat Mangelhafte Kennzeichnung (2)

- Das **Warfarin Combo Kit** enthielt:
 - 3 Blisterstreifen mit je 40 Tabletten à 1 mg Warfarin,
 - 1 Blisterstreifen mit 40 Tabletten à 2,5 mg Warfarin,
 - 1 Blisterstreifen mit 40 Tabletten à 5 mg Warfarin.
- Die Warfarin-Dosierung musste ggf. angepasst werden (INR-Sollwert zwischen 2,0 und 3,0).
- Sekundärverpackung war ordnungsgemäß gekennzeichnet.
- Primärverpackung (Blisterstreifen) waren nicht gekennzeichnet.
(GCP-V, § 5 Abs. 2 Satz 2:
„Wenn Behältnis und äußere Umhüllung fest verbunden sind, ist die Kennzeichnung auf der äußeren Umhüllung ausreichend.“)

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Mängel zum Prüfpräparat Mangelhafte Kennzeichnung (3)

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



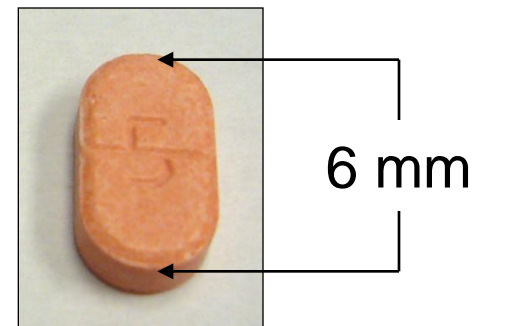
Inspektions-
ergebnisse



Follow-up



Sekundärverpackung



Warfarin-Tabletten

GCP-Mängel zum Prüfpräparat Mangelhafte Kennzeichnung (4)

➤ Folgen:

- Bei versehentlicher Entfernung der Sekundärverpackung ist eine Unterscheidung der Tabletten nur durch die unterschiedliche Farbe sowie durch die aufgedruckte Zahl möglich.
- Im Laufe des Jahres 2010 ca. 60 Fälle von Warfarin-Überdosierungen infolge von Verwechslungen der 1 mg-Tabletten mit den 5 mg-Tabletten, davon 3 Fälle mit letalem Ausgang.
- For cause-Inspektionen in allen NRW-Prüfstellen durchgeführt. Der letzte Todesfall hätte bei rechtzeitiger Ergreifung von Maßnahmen durch den Sponsor vermieden werden können.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

GCP-Mängel zum Prüfpräparat weitere Mängelbeispiele

- Mangelhafte drug-accountability.
- Herstellung von Prüfartzeimitteln in der Prüfstelle ohne Erlaubnis nach § 13 AMG.
- Versehentliche Entblindung.
- Applikation eines Impfstoffes an Kindern trotz überschrittenem Haltbarkeitsdatum.
- Unvollständige Dokumentation.
- Unklare Aufgabenabgrenzung bei Einbindung von Apotheken.

Rechts-
grundlagen



Inspektions-
vorbereitung



Inspektions-
durchführung



Inspektions-
ergebnisse



Follow-up

Inspektionsnachbereitung

GCP-Inspektionsbericht (1)

➤ GCP-Inspektionsbericht:

- VAW GCP-Inspektionsbericht ist öffentlich zugänglich:
<https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/qualitaetssystem.html>
- Sämtliche Mängel werden referenziert und nach dem Schweregrad bewertet (Einteilung in kritische, schwerwiegende und sonstige Mängel).
- Es wird festgelegt, ob ein Mangel vom Prüfer, vom Sponsor oder beiden zu verantworten ist.
- Der Bericht enthält die Aufforderung, zu den Feststellungen der Inspektoren Stellung zu nehmen und die geplanten oder bereits durchgeführten Abhilfemaßnahmen zu erläutern.

Rechts-
grundlagen

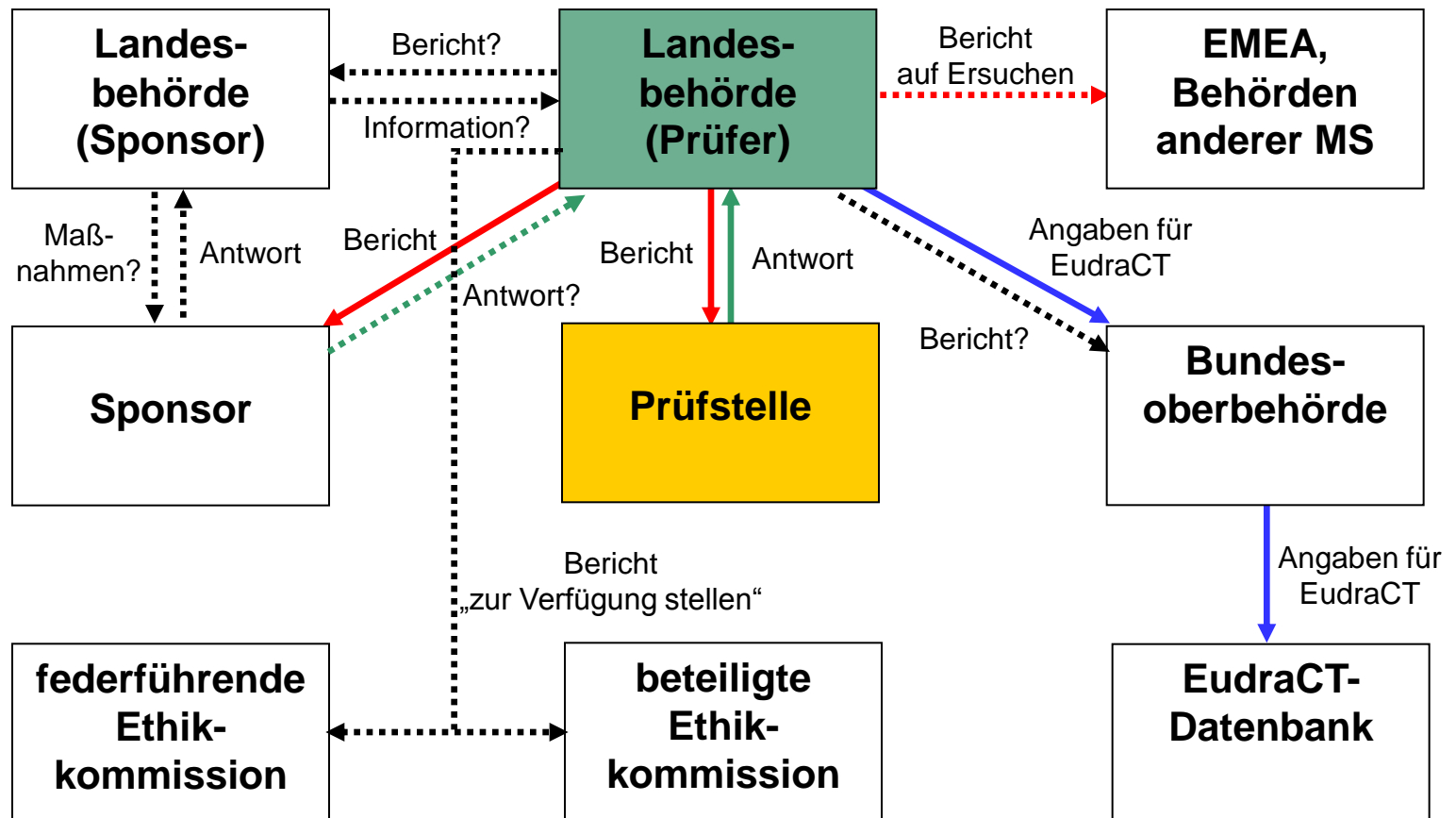
Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

Inspektionsnachbereitung GCP-Inspektionsbericht (2)



Inspektionsnachbereitung

Abhilfemaßnahmen (1)

- CAPA = Corrective Action/Preventive Action
- Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen: Tätigkeiten, ausgeführt zur Beseitigung der Ursachen eines (möglichen) Fehlers, Mangels oder einer anderen unerwünschten Situation, um deren Wiederkehr vorzubeugen.
 - Durch CAPAs sollen
 - Fehler systematisch erfasst und bearbeitet werden,
 - effektive Maßnahmen zur Korrektur und Prävention von Fehlern umgesetzt werden.
 - CAPAs ⇒ kontinuierliche Qualitätsverbesserung.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

Inspektionsnachbereitung Abhilfemaßnahmen (2)

➤ CAPA: 7 Teilschritte

- Identifikation des Fehlers,
- Analyse der möglichen Ursachen,
- Entwicklung einer Abhilfemaßnahme,
- Implementierung der Maßnahme,
- Dokumentation der Maßnahme,
- Kommunikation der Maßnahme,
- Kontrolle der Wirksamkeit der Abhilfemaßnahmen.

➤ Möglichst ausführliche Stellungnahme an das Inspektorat übermitteln (nur Mängel, die von der Prüfstelle zu verantworten sind).

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

Inspektionsnachbereitung Abhilfemaßnahmen (3)

- Prüfung der Stellungnahmen durch die Inspektoren.
- Prüfstelle erhält ein Feedback vom Inspektorat.
 - ggf. erneute Stellungnahme erforderlich,
 - ggf. Erlass einer Verwaltungsverfügung.
- Mögliche weitere Maßnahmen:
 - Nachinspektion,
 - Bußgeldverfahren (Verfolgungsermessen),
 - Strafanzeige (Legalitätsprinzip),
 - Information der für den Sponsor zuständigen Behörde,
 - Übermittlung des Inspektionsberichts an die Ethik-Kommissionen.

Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up

Inspektionsnachbereitung

Weisheiten

Der schlimmste aller Fehler ist, sich
keines solchen bewusst zu sein.
(Thomas Carlyle)



Wer einen Fehler gemacht hat und ihn
nicht korrigiert, begeht einen zweiten.
(Konfuzius)



Rechts-
grundlagen

Inspektions-
vorbereitung

Inspektions-
durchführung

Inspektions-
ergebnisse

Follow-up




Ich bedanke mich herzlich für
Ihre Aufmerksamkeit und freue mich
auf die Diskussion!

Bei offen gebliebenen Fragen dürfen Sie mich
jederzeit gerne kontaktieren:

 GCP-Inspektorat-NRW@duesseldorf.de

 guido.scharf@duesseldorf.de

 (0211) 89-92628