



Audits und Inspektionen

**Beate Pfistner,
Miriam Olderog**

Studienzentrale der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG)

**AG Qualitätsmanagement des
Kompetenznetzes Maligne Lymphome (KML)**

Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition
keine
2. Beratungstätigkeit
keine
3. Aktienbesitz
keine
4. Honorare
keine
5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen
Keine
6. Gutachtertätigkeit
keine
7. Andere finanzielle Beziehungen
keine

AMG §64 Abs. 1, GCP-V §3 Abs. 5 und §15

- Inspektionen im Rahmen des **Genehmigungs- und Zulassungsverfahrens** durch die **Bundesoberbehörde (BOB)**
- Inspektionen **laufender und abgeschlossener klinischer Prüfungen** durch die **zuständige Überwachungsbehörde** (Landesbehörde)

Audit

- Überprüfung der GCP-Konformität von **nicht behördlicher Seite**, z.B. durch Sponsor / Auftraggeber
- keine Vorgaben im AMG/ der GCP-Verordnung, aber in **ICH-GCP** als eine **Strategie der Qualitätssicherung** definiert:

„Zweck eines **Audits durch den Sponsor**, das unabhängig und getrennt vom routinemäßigen Monitoring oder anderen Qualitätskontrollmaßnahmen ist, sollte es sein, **die Durchführung der klinischen Prüfung sowie die Einhaltung des Prüfplans, von Standard Operating Procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP) und von geltenden gesetzlichen Bestimmungen zu beurteilen.**“

CPMP/ICH/135/95, 5.19.1

- vor Studienbeginn zur **Klärung der Eignung** der Studienteilnahme **eines Prüfzentrums** oder anderer Einrichtung
- im Studienverlauf zur **Überprüfung der Prüfplan-/ GCP-Konformität** der Durchführung der klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum oder anderer Einrichtung
- Ablauf oft ähnlich zu dem bei Inspektionen, jedoch bei Audits keine gesetzlichen Vorgaben

→ **nachfolgender Fokus auf Inspektionen**

eine von der **zuständigen Behörde (Landesbehörde)** oder **Bundesoberbehörde (BOB)** durchgeführte **Überprüfung** von

- Räumlichkeiten
- Ausrüstungen
- Unterlagen
- Aufzeichnungen
- Qualitätssicherung-Systemen (QS-Systemen) und
- weiteren relevanten Ressourcen, ...

..., die sich in der

- Prüfstelle
- Einrichtungen des Sponsors
- Auftragsforschungsinstitut
- Laboratorien
- Herstellungsstätten von Prüfpräparaten
- sonstige Einrichtungen

befinden.

(§3 GCP-V Abs. 5)

Ziel

ist die Überprüfung der Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben einschließlich der Good Clinical Practice (GCP)

- **Sicherheit, Wohl und Rechte der Patienten**
- **Qualität und Integrität der Daten**

Durch **Landesbehörden** erfolgen Inspektionen in Einrichtungen mit Sitz im Geltungsbereich des AMG,

- häufig systembezogen, seltener prüfplanbezogen,
- i.d.R. in laufenden klinischen Prüfungen,
- routinemäßig oder anlassbezogen.

Durch die **Bundesoberbehörde** erfolgen Inspektionen nach § 9 (5) GCP-V zur Überprüfung

- der im **Genehmigungs- / Zulassungsantrag** gemachten Angaben,
- nachträglicher **Änderungsanträge** der Genehmigung,
- von **Zweifeln bezüglich Gesetzeskonformität, GCP-Konformität, oder Prüfplancompliance.**

➤ **Ankündigung**

- **schriftlich, (i.d.R. 4 Wochen im Voraus), unter Angabe:**
 - ggf. der Studie
 - des „Ortes“ der inspiziert werden soll (z.B. Labor, Prüfzentrum)
 - des geplanten Inspektionstermins

- **Anforderung von**
 - studienspezifischen Dokumenten
 - Informationen zum involvierten Personal
(Verantwortlichkeiten müssen schriftlich festgelegt sein!)
 - Unterlagen zum Qualitätsmanagement

- **Zusendung von Terminbestätigung u. Agenda Inspektionsablauf**

➤ Durchführung

- **Vier- (und mehr) Augen-Prinzip**
- **Gemischte Teams mit entsprechender Expertise**
- **Dauer i.d.R. 3 - 4 Tage pro Prüfzentrum**

Überprüfung:

- **Räumlichkeiten, Ausstattung**
- **Qualitätssicherungssystem**
(Zuständigkeiten, Arbeitsanweisungen)
- **Konkrete Studie:**
 - Prüfarztordner bzw. Trial Master File (TMF)
 - Dokumentation (Verantwortlichkeiten, Patientendaten)
 - Studienmedikation (Lagerung, Ausgabe etc.)

➤ Inspektionsbericht

- Versand an Sponsor bzw. inspizierte Einrichtung mit der **Möglichkeit der Stellungnahme**
- **Inhalt:**
 - wesentliche Feststellungen, Mängel, Beanstandungen
 - ggf. Belehrung, Anordnung, Ankündigung eines Bußgeld- oder Straftatverfahrens

➤ Kosten

- zwischen 1000,- und 1500,- € pro Prüfzentrum
- **Antrag auf Kostenreduktion bei nicht-kommerziellen Studien (IITs)**

Beeinträchtigung der Sicherheit der Studienteilnehmer und/oder Qualität und Integrität der Daten:

- **ernsthaft** *Critical*
- **möglicherweise** *Major*
- **wahrscheinlich nicht** *Minor*

Beispiele

Critical finding: Fehlen von Quelldaten; Fehlen von Originaleinverständniserklärungen; Betrug

Minor finding: fehlende Unterschriften im Prüfplan

Bundesoberbehörde

- Übermittlung der **Inspektionsergebnisse in die EudraCT Datenbank**

MÖGLICH

- Falls Einschätzung der **Nicht-Eignung des Prüfzentrums**, Weiterleitung des **Inspektionsberichts an Ethikkommission(en)**
- **Verwerfung der Daten**
- Einleitung **rechtlicher Schritte**

→ **Einrichtung eines geeigneten Qualitätssicherungs-Systems**

- z.B.:
- schriftliche Arbeitsanweisungen (SOPs)
 - studienspezifisches Monitoring
 - Schulung des Personals

→ **Vollständige Dokumentation**

„What’s not documented, is not done“

(Patientenakte, Dokumentationsbögen, Prüfarztordner, TMF -> Patientendaten, Arbeitsanweisungen, Verantwortlichkeiten)

→ **enger Kontakt zwischen beteiligten Einrichtungen**

Kommunikation über Studiendurchführungsprobleme und anstehende Inspektionen