

GCLP – Gute klinische Laborpraxis

Besondere Anforderungen an die Analytik im Rahmen klinischer Prüfungen – Teil 1

Dr. Stephanie Blum

cirQum, Frankfurt/Main

Endlich! GCP für das Labor – das Reflection Paper zur Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) von 2012 war lange überfällig. Damit hat die Europäische Arzneimittelbehörde EMA in kompakter und anwenderfreundlicher Weise die auf das Labor anwendbaren GCP-Regeln zusammengestellt und so die Lücke zwischen bestehenden Labor-Qualitätsmanagementsystemen und weitergehenden spezifischen GCP-Anforderungen geschlossen. Zwar ist dieses Reflection Paper bereits vor dreieinhalb Jahren erschienen; dennoch ist es vielen Laboren immer noch weitgehend unbekannt. Der hier vorliegende Beitrag gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Anforderungen an Labore, die an klinischen Prüfungen beteiligt sind.

1. Einleitung

Jeder, der wegen einer Erkrankung ein Arzneimittel einnimmt, wünscht sich vor allem, dass es wirkt und die Erkrankung heilt oder wenigstens deren Symptome lindert. Spätestens seit der Contergan-Katastrophe Anfang der sechziger Jahre in Deutschland ist jedoch klar, dass eines noch wichtiger ist: Arzneimittel müssen sicher sein. Beides, die Sicherheit und die Wirksamkeit des Arzneimittels, müssen daher vor dessen Zulassung in klinischen Studien nachgewiesen werden. Das Wichtigste bei jeder klinischen Prüfung sind Sicherheit und Wohlergehen der Studienteilnehmer. Diese haben Vorrang vor allen anderen Belangen der klinischen Prüfung sowie ausdrücklich auch vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft. Deshalb sind bei der Durchführung klinischer Studien die Regeln der guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) einzuhalten [1, 2, 3, 4, 5]. Folgende Grundsätze stehen dabei im Mittelpunkt:

- Sicherheit und Wohlergehen der Studienteilnehmer und Vertraulichkeit ihrer Daten

- Durchführung der klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit dem Prüfplan und der Einwilligungserklärung des Studienteilnehmers
- Sicherheit und Integrität der im Rahmen der Studien erhobenen Daten
- wissenschaftliche Fundiertheit der Studie

Diese GCP-Grundsätze gelten für *alle* Beteiligten an einer klinischen Prüfung, also auch für die beteiligten Labore. Dies ist jedoch gar nicht so einfach: Während die Anforderungen für Sponsor, CRO und Prüfer (Definitionen und Abkürzungen siehe 2. Glossar) in den GCP-Regularien konkret und umfassend beschrieben sind, finden die Labore dort nur indirekt als Randnotiz Erwähnung, wenn etwa von Laborergebnissen und -aufzeichnungen die Rede ist. Das spiegelt sich im Laboralltag wider: Zwar verfügen die allermeisten an klinischen Studien beteiligten Labore über ein Qualitätsmanagementsystem (z. B. RiliBÄK, Akkreditierung, GLP-Bescheinigung) und sind auch fachlich gut qualifiziert, was etwa durch Teilnahme an Ringversuchsstudien belegt ist. Da diese Qualitätsmanagementsysteme jedoch nicht auf klinische Prüfungen

ausgerichtet sind, bleiben zentrale GCP-Grundsätze oft auf der Strecke. Mangelnde GCP-Compliance der Labore stellt jedoch ein erhebliches Risiko dar und das nicht nur unmittelbar für die Teilnehmer einer klinischen Studie. Auch für den Sponsor einer klinischen Studie droht Gefahr, wenn das geprüfte Produkt viele Jahre später zugelassen werden soll. Stellt die zuständige Bundesoberbehörde dann bei einer Inspektion erhebliche GCP-Mängel fest und kommt womöglich zu der Auffassung, die erhobenen Daten seien nicht valide, ist die Zulassung des Arzneimittels gefährdet.

Vor diesem Hintergrund hat die Research Quality Organisation (RQA)

AUTOR



Dr. Stephanie Blum

gründete 2008 das Beratungsunternehmen cirQum in Frankfurt am Main und ist dessen Inhaberin und Geschäftsführerin. cirQum ist aktiv als Dienstleister für pharmazeutisches Qualitätsmanagement (GMP/GCP/GLP/GCLP/GDP/GACP) mit den Schwerpunkten Audits, Qualitätsmanagement-Beratung und Schulung. Die promovierte Molekularbiologin war zuvor fünfzehn Jahre in verschiedenen Positionen in der biotechnologischen und pharmazeutischen Industrie tätig, zuletzt als Leiterin der Qualitätssicherung eines mittelständischen Pharmaunternehmens in Bad Homburg. Stephanie Blum hat bislang etwa 200 Firmen weltweit auditiert, führt regelmäßig Seminare und Schulungen zu Themen der vorstehend genannten GXP-Bereiche durch und ist Autorin zahlreicher Fachpublikationen.

im Jahr 2002 erstmals Leitlinien zur Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) [6] veröffentlicht (Überarbeitung und Aktualisierung dieser Leitlinien in 2012), auf deren Basis in 2009 die entsprechenden WHO-Leitlinien [7] entstanden sind. Diese beiden Dokumente orientieren sich allerdings noch stark an den GLP-Regularien, die bei der Durchführung präklinischer Studien sowie bei der Durchführung klinischer Bioäquivalenzstudien einzuhalten sind. Die MHRA mit ihrer ebenfalls in 2009 publizierten GCLP-Guidance [8; Guidance derzeit archiviert] und die europäische Arzneimittelbehörde EMA mit ihrem Reflection Paper zur Guten Klinischen Laborpraxis [9] aus dem Jahr 2012 haben diese Richtlinien weiterentwickelt. Beide Leitlinien orientieren sich strikt an den GCP-Anforderungen und übersetzen diese gekonnt in die Sprache des Laboralltags. Die Inhalte des EMA-Reflection-Papers werden im Folgenden vorgestellt.

2. Glossar

Betroffene Person ist gemäß § 3 Abs. 2a GCP-V „ein Prüfungsteilnehmer oder eine Prüfungsteilnehmerin, die entweder als Empfänger des Prüfpräparates oder als Mitglied einer Kontrollgruppe an einer klinischen Prüfung teilnimmt“. Andere gängige Bezeichnungen für die „betroffene Person“ sind Studienteilnehmer oder Proband.

Contract Research Organization (CRO): Auftragsforschungsinstitut, welches nach schriftlicher Beauftragung durch den Sponsor einzelne oder alle Aufgaben des Sponsors übernimmt.

Einwilligung nach Aufklärung (Informed Consent) ist gemäß § 3 Abs. 2b GCP-V „die Entscheidung über die Teilnahme an einer klinischen Prüfung, die in Schriftform abgefasst, datiert und unterschrieben werden muss und nach ordnungsgemäßer Unterrichtung über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken

der Prüfung und nach Erhalt einer entsprechenden Dokumentation freiwillig von einer Person, die ihre Einwilligung geben kann oder aber, wenn die Person hierzu nicht in der Lage ist, von ihrem gesetzlichen Vertreter getroffen wird. Kann die betreffende Person nicht schreiben, so kann in Ausnahmefällen eine mündliche Einwilligung in Anwesenheit von mindestens einem Zeugen erteilt werden“.

Ethik-Kommission gemäß § 3 Abs. 2c GCP-V „ist ein unabhängiges Gremium aus im Gesundheitswesen und in nichtmedizinischen Bereichen tätigen Personen, dessen Aufgabe es ist, den Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von betroffenen Personen [...] zu sichern und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen, indem es unter anderem zu dem Prüfplan, der Eignung der Prüfer und der Angemessenheit der Einrichtungen sowie zu den Methoden, die zur Unterrichtung der betroffenen Personen und zur Erlangung ihrer Einwilligung nach Aufklärung benutzt werden und zu dem dabei verwendeten Informationsmaterial Stellung nimmt“. Die erforderliche zustimmende Bewertung zu einer geplanten klinischen Prüfung ist vom Sponsor bei der für den Prüfer zuständigen Ethik-Kommission zu beantragen; falls mehrere Prüfer beteiligt sind, ist dies die für den Leiter der klinischen Prüfung zuständige unabhängige Ethik-Kommission. Diese Ethik-Kommission ist federführend in der Bearbeitung des Antrags, den sie im Benehmen mit den weiteren beteiligten Ethik-Kommissionen (jede weitere nach Landesrecht für einen Prüfer zuständige Ethik-Kommission) bewertet. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Eignung der Prüfstelle ihres Zuständigkeitsbereichs.

Klinische Prüfung bei Menschen gemäß § 4 Abs. 23 AMG „ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wir-

kungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.“ Sogenannte nicht interventionelle Prüfungen (auch Anwendungsbeobachtungen genannt) fallen *nicht* unter diese Bestimmung.

Originaldaten, siehe *Source Data*.

Prüfer ist gemäß § 4 Abs. 25 AMG „in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt [...]. Wird eine klinische Prüfung in einer Prüfstelle von einer Gruppe von Personen durchgeführt, so ist der Prüfer der für die Durchführung verantwortliche Leiter dieser Gruppe. Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt“.

Prüfplan (Clinical Trial Protocol, CTP) ist gemäß § 3 Abs. 2 GCP-V „die Beschreibung der Zielsetzung, Planung, Methodik, statistischen Erwägungen und Organisation einer klinischen Prüfung. Der Begriff schließt nachfolgende Fassungen und Änderungen des Prüfplans ein“.

Prüfpräparate gemäß § 3 Abs. 3 GCP-V „sind Darreichungsformen von Wirkstoffen oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung am Menschen getestet oder als Vergleichspräparate verwendet oder zum Erzeugen bestimmter Reaktionen am Menschen eingesetzt werden. Hierzu gehören Arzneimittel, die nicht zugelassen sind, und zugelassene Arzneimittel, wenn diese im Rahmen einer klinischen Prüfung am Menschen in einer anderen als der zugelassenen Darreichungsform oder für ein nicht zugelassenes Anwendungsgebiet oder zum Erhalt zusätzlicher Informationen über das zugelassene Arzneimittel eingesetzt werden“.

Source Data (Originaldaten, Quelldaten) sind gemäß Abschnitt 1.51 der Leitlinie ICH E6(R1) sämtliche Informationen aus Originalaufzeichnungen

gen oder beglaubigten Kopien von Originalaufzeichnungen von klinischen Befunden, Beobachtungen oder anderen Aktivitäten im Rahmen einer klinischen Prüfung, die für die Nachvollziehbarkeit oder Bewertung der Studie erforderlich sind. Source Data befinden sich in den *Source Documents*.

Source Documents (Originaldokumente, Quelldokumente) sind gemäß Abschnitt 1.52 der Leitlinie ICH E6 (R1) Originaldokumente, -daten und -aufzeichnungen (z. B. Krankenakten, Tabellen/Grafiken, Laboraufzeichnungen, Memos, Probandentagebücher oder -bewertungschecklisten, Aufzeichnungen automatisierter Geräte, beglaubigte Kopien oder Abschriften, Mikrofiches, Fotonegative, Mikrofilme oder magnetische Datenträger, Röntgenbilder, Probandenakten sowie Aufzeichnungen, die in an der Prüfung beteiligten Apotheken, Laboren oder medizinisch-technischen Abteilungen aufbewahrt werden).

Sponsor gemäß § 4 Abs. 24 AMG „ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt“. Diese Definition unterscheidet sich leicht von der europäischen Beschreibung, die eine Und/oder-Verantwortung vorsieht. Der Sponsor kann einzelne oder alle Aufgaben, die er im Rahmen einer Studie wahrzunehmen hat, schriftlich an ein Auftragsforschungsinstitut (*contract research organization, CRO*) übertragen, bleibt aber für die Studiendurchführung sowie die Qualität und Integrität der Studiendaten voll verantwortlich. Alle nicht ausdrücklich schriftlich übertragenen Aufgaben verbleiben automatisch beim Sponsor.

Zuständige Bundesoberbehörde gemäß § 77 Abs. 1 AMG „ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, es sei denn, dass das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) oder das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)

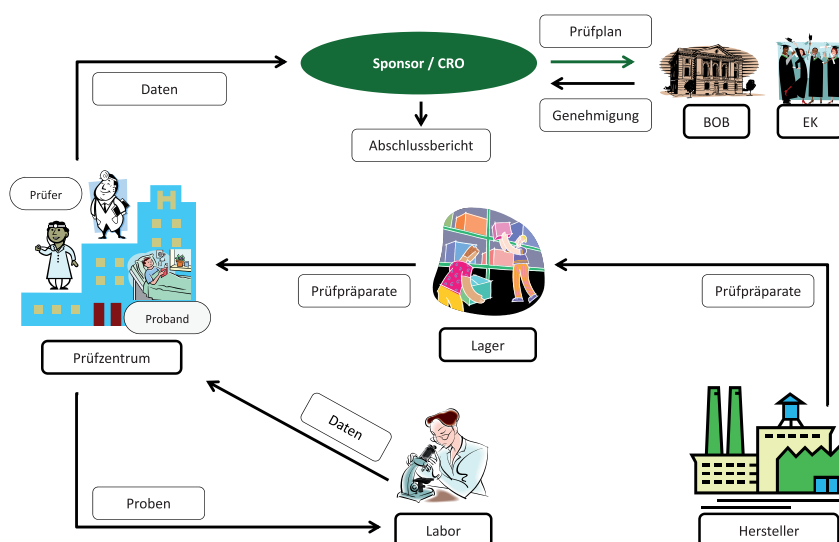
zuständig ist“. § 77 Abs. 2 AMG führt die Zuständigkeiten des PEI detailliert aus: Das PEI ist zuständig für Sera, Impfstoffe, Blut-, Knochenmark- und Gewebezubereitungen, Gewebe, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien, xenogene Arzneimittel und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile. Daraus ergibt sich die Zuständigkeit des BfArM für alle anderen Arzneimittel zur Anwendung am Menschen. Die erforderliche Genehmigung der klinischen Prüfung ist vom Sponsor schriftlich bei der zuständigen Bundesoberbehörde zu beantragen. (Der Vollständigkeit halber sei ergänzt, dass das BVL gemäß § 77 Abs. 3 zuständig für Arzneimittel zur Anwendung bei Tieren ist.)

3. Der Ablauf einer klinischen Prüfung

Für Leser, denen Erfahrung mit klinischen Studien fehlt, sei im Folgenden der Ablauf einer solchen Studie kurz beschrieben und in Abb. 1 schematisch dargestellt. Verantwortlich für die Durchführung und Finanzierung einer klinischen Studie ist der *Sponsor* (die in Abschnitt 3 kursiv beschriebenen Begriffe sind unter

2. Glossar erläutert). Er (oder eine von ihm beauftragte *CRO*) beschreibt die Durchführung der klinischen Studie im *Prüfplan* und legt diesen zusammen mit einer Vielzahl weiterer Dokumente der *zuständigen Bundesoberbehörde* zur Genehmigung sowie der federführenden *Ethik-Kommission* zur Bewertung vor. Erst wenn Genehmigung und zustimmende Bewertung vorliegen, darf der Sponsor die Studie beginnen und erst dann werden die zuvor von einem dazu autorisierten Hersteller hergestellten *Prüfpräparate* an die *Prüfzentren* verschickt, an denen die klinische Prüfung durchgeführt werden soll. An jedem dieser Prüfzentren führt ein *Prüfer* mit seinem Team die Studie an den *betroffenen Personen* (Studienteilnehmer, Probanden) durch. Diese müssen dazu nach umfassender Aufklärung über Chancen und Risiken der klinischen Prüfung ihre schriftliche Zustimmung (*Einwilligung nach Aufklärung, Informed Consent*) erteilt haben. Während der Durchführung der Studie werden dem Probanden üblicherweise Proben entnommen, um so Informationen über die Sicherheit und Wirksamkeit des getesteten Präparats zu gewinnen. Diese Proben werden von an der Studie beteiligten Laboren analysiert, die da-

■ **Abbildung 1**



Ablauf einer klinischen Prüfung. BOB = *zuständige Bundesoberbehörde*, EK = *federführende Ethikkommission* (Quelle: alle Abbildungen und Tabellen von der Autorin).

bei gewonnenen Daten sendet das Labor wieder an das Prüfzentrum zurück. Das Prüfzentrum wiederum leitet diese Daten zusammen mit weiteren, direkt am Prüfzentrum erhobenen Daten zur Auswertung an den Sponsor weiter und der Sponsor fasst die Studienergebnisse schließlich in einem Studienabschlussbericht zusammen. Dieser Studienabschlussbericht ist ein wichtiger Baustein des späteren Antrags zur Zulassung des erfolgreich getesteten Medikaments.

4. GCLP-Anforderungen im Detail

Wie vorstehend ausgeführt, kann der Sponsor einzelne oder alle seiner Aufgaben an eine CRO delegieren. Um die Lesbarkeit dieses Beitrags zu erleichtern, ist im Folgenden jedoch durchgängig vom Sponsor (und nicht von „Sponsor oder CRO“ oder „Sponsor/CRO“) die Rede.

■ 4.1 Organisation und Ressourcen (Personal, Räume, Geräte)

Mit einer Ausnahme (s. u.) stellen die GCLP-Leitlinien keine besonderen Anforderungen an Organisation und Ressourcen. Jedes Labor mit bestehender Akkreditierung oder mit GLP-Bescheinigung wird die GCLP-Anforderungen an Personal, Räume und Geräte ohne größere Mühe erfüllen.

Wenig überraschend muss das Labormanagement auch unter GCLP ausreichende Ressourcen bereitstellen. Im Hinblick auf das *Personal* werden folgende Rollen unterschieden:

- Labormanagement
- Labormitarbeiter
- Qualitätssicherung
- Archivverantwortlicher

Außerdem ist festzulegen, wer für die Erstellung von Laborberichten zuständig ist.

Die konkreten Aufgaben der Mitarbeiter sind in Stellenbeschreibungen zu fixieren, die vom Stelleninhaber

und dessen Vorgesetzten zu unterzeichnen sind. Hinsichtlich der Personalqualifikation sind angemessene Ausbildung, Erfahrung und Schulung (fachlich/technisch und GCP) gefordert. Aufzeichnungen dazu sind aufzubewahren, auch über das Ausscheiden des betreffenden Mitarbeiters hinaus (zur Aufbewahrungsdauer siehe 4.4). Dabei soll das Labormanagement die Schulungsaufzeichnungen regelmäßig auf Aktualität und Angemessenheit prüfen; diese Überprüfung ist zu dokumentieren.

Räumlichkeiten müssen von geeigneter Größe, Konstruktion und Lage sein und eine angemessene Abtrennung unterschiedlicher Aktivitäten ermöglichen. Es sollten separate Bereiche für die Probenvereinnahmung und -lagerung vorhanden sein (zu diesem Thema später mehr) und natürlich müssen Abfälle angemessen gelagert, gesammelt und entsorgt werden.

Auch die Anforderungen an *Geräte* sind nicht GCP-spezifisch: Geräte müssen für den vorgesehenen Zweck geeignet sein und vor Inbetriebnahme müssen dokumentierte Eignungstests durchgeführt werden. (Auch die Dokumentation hierzu ist selbstverständlich aufzubewahren.) Konkrete Vorgaben für diese Eignungstests sucht man in den GCLP-Regularien vergeblich. Es bleibt also dem Labor überlassen, diese Tests auszuarbeiten. Labore, die auch im GMP-Bereich tätig sind, qualifizieren ihre Ausrüstung ohnehin gemäß den Anforderungen des Annex 15 [10] des EU-GMP-Leitfadens. Damit ist die GCLP-Anforderung sicher (über-)erfüllt. Andere Labore, denen Erfahrung auf dem Gebiet der Geräte-eignungstests fehlt, können sich im Annex 15 immerhin wertvolle Anregungen zu diesem Thema holen.

Die eingangs erwähnte Ausnahme betrifft die *computergestützten Systeme*. An diese werden deshalb besonders hohe Anforderungen gestellt, weil sie für die Integrität und Validität der während der klinischen Studie erhobenen Daten

so wichtig sind. Dementsprechend schreiben die GCLP-Regularien vor, computergestützte Systeme so zu entwickeln, zu validieren und zu betreiben, dass die Datenvalidität, -sicherheit und -integrität gewährleistet sind. Das setzt mindestens Folgendes voraus:

- ein Administrator ist schriftlich festgelegt
- Komponenten (Hardware und Software) sind klar definiert und dokumentiert
- das System ist validiert (dazu unten mehr)
- sog. Disaster Recovery Procedures sind definiert (Schutz vor Feuer, Wasser und Diebstahl sowie verlässliche, schnelle und richtige Wiederherstellung der Daten nach Datenverlust)
- Aufstellung des Systems in dafür geeigneten Räumlichkeiten
- kontrollierter und ggf. limitierter Systemzugriff

Sämtliche Dokumentation hierzu ist wiederum aufzubewahren. Die MHRA fordert darüber hinaus, dass eine SOP (oder eine entsprechende Anweisung) eindeutig festlegt, bei welchen Daten es sich um *Source Data* handelt.

Im Hinblick auf die Computervalidierung ist folgendes festgelegt:

- *Ziel:* Nachweis, dass das System für den vorgesehenen Zweck geeignet ist und verlässliche und reproduzierbare Daten produziert
- *Dokumentation:* Validierungsplan, Originaldaten, Validierungsbericht (Bewertung der Daten, Entscheidung über das Bestehen/Nicht-Bestehen der Validierung)
- Etwaige *Nutzungseinschränkungen* sind in Anweisungen/SOPs eindeutig zu beschreiben
- *Externe Unterstützung:* Sofern der Dienstleister Teile der Validierungsdokumentation erstellt (was zulässig ist), muss das Labormanagement diese wenigstens prüfen (sinnvoll: Genehmigung durch datierte Unterschrift). Oft wird ein Teil der Validierung bereits beim Hersteller durchgeführt, das ersetzt jedoch nicht die nach der

Installation des Computersystems im Labor vor Ort noch erforderlichen Validierungsarbeiten. Abschließend muss das Labormanagement den Validierungserfolg bewerten und dies dokumentieren.

■ 4.2 Annahme, Lagerung und Bearbeitung von Proben

Zur Handhabung von Proben gibt es eine ganze Reihe konkreter Anforderungen. Hier lohnt sich ein genauer Blick auf die Regularien daher auch für Labore mit Akkreditierung oder GLP-Bescheinigung.

Bereits die Entnahme von Proben, deren anschließende Kennzeichnung und der Probentransport sind geregelt. Allerdings ist hierfür meistens nicht das Labor, sondern das Prüfzentrum zuständig, weshalb die diesbezüglichen Anforderungen hier nicht näher betrachtet werden sollen. (Hinweis: Für Labore, die Probenahmekits anfertigen und an Prüfbüros verschicken, enthält das Reflection Paper unter Punkt 6.22 weitere konkrete Vorgaben, die hier ebenfalls nicht näher betrachtet werden.) Die Verantwortung des Labors beginnt üblicherweise beim Probeneingang. Hierbei sind Datum und Uhrzeit des Probeneingangs zu erfassen, außerdem sind eingegangene Proben auf Folgendes zu prüfen:

- physische Unversehrtheit
- Vollständigkeit
- korrekte Kennzeichnung

Hinsichtlich der Probenkennzeichnung sind dabei zwei Aspekte zu beachten: Einerseits müssen alle für die Bearbeitung der Probe notwendigen Informationen vorhanden sein. (Ergebnisse zu Proben, deren Identität nicht eindeutig geklärt werden kann, können letztlich nicht in die Auswertung des Studienabschlussberichts einfließen.) Andererseits darf keinesfalls die Identität des Studienteilnehmers preisgegeben werden. Sollte eine mit derartigen Angaben gekennzeichnete Probe im Labor eintreffen, muss das Labor diese Angaben vor der weiteren Bearbeitung der Probe in geeigneter Form maskieren, um die Vertraulichkeit zu wahren.

Nach Vereinnahmung müssen die Proben bis zu ihrer Untersuchung im Labor so gelagert werden, wie es der Prüfplan vorschreibt. Sind konkrete Lagerbedingungen vorgegeben (z. B. 15–25 °C, 2–8 °C, oder ≤ -20 °C), so sind diese mit kalibrierten Messgeräten zu überwachen; im Fall von Abweichungen von den spezifizierten Lagerbedingungen sind umgehend geeignete Maßnahmen zu ergreifen. Insbesondere für Kühlproben sind daher entsprechende Alarmsysteme (mit regelmäßigen Funktionsprüfungen) erforderlich und Back-up-Systeme (etwa ein zweiter Kühl- oder Gefrierschrank) hilfreich.

■ 4.3 Analytik

Hier konzentrieren sich die GCLP-Leitlinien auf vier Themenbereiche:

- Reagenzien
- Methodenvalidierung
- Wiederholanalysen
- zusätzliche Analytik

Den *Reagenzien* wird – so sieht es die MHRA [11] – oft nicht die notwendige Aufmerksamkeit gewidmet. Die MHRA formuliert diesbezüglich im Good Clinical Practice Guide folgende Anforderungen: Die Herstellung von Reagenzien soll in eindeutigen Anweisungen beschrieben sein und vollständig dokumentiert werden. Wo erforderlich, ist die Qualität der zu verwendenden Reagenzien zu spezifizieren und ein Nachweis, dass Reagenzien dieser Qualität tatsächlich verwendet wurden, ist aufzubewahren. Hierzu können z. B. das Analysenzertifikat des Herstellers archiviert und Hersteller, Artikelbezeichnung und Chargennummer des Reagenz in den Originaldaten dokumentiert werden.

Die Auffassung der Behörden zur *Methodenvalidierung* ist eindeutig: Sowohl EMA als auch MHRA stellen unmissverständlich klar, dass analytische Methoden grundsätzlich validiert sein müssen (die Validierungsdokumentation ist aufzubewahren). Ausnahmen davon sind lediglich dann zulässig, wenn die Methodenvalidierung eines der Ziele der klinischen Prüfung ist, z. B. bei der

Identifizierung neuer Biomarker. Diese Vorgehensweise muss dann im Prüfplan beschrieben und dementsprechend von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt worden sein. Konkrete Anforderungen an die Methodenvalidierung bioanalytischer Methoden sind in den entsprechenden Richtlinien der EMA (Europa) und des CDER/CVM (USA) beschrieben [12, 13].

Der wichtigste Grundsatz im Hinblick auf *Wiederholanalysen*: Sie sollten die Ausnahme und nicht die Regel sein. Natürlich gibt es Situationen, in denen eine Analyse wiederholt werden darf oder muss, z. B. wenn das verwendete Gerät defekt war, ein Systemeignungstest fehlgeschlagen ist, falsche Reagenzien oder eine falsche Prüfvorschrift verwendet wurden oder ein anderer Fehler die Analyse unbrauchbar macht. Andererseits ist es keinesfalls zulässig, die Analyse nur deshalb zu wiederholen, weil das Ergebnis „nicht gefällt“. Wie aber mit unerwarteten Analysenergebnissen umgehen, etwa mit einer wirkstoff-positiven Placeboprobe oder unerwartet hohen Werten bei einer Probe aus einer Niedrigdosisgruppe? Hier ist Vorsicht angebracht: Wenn eine Placeboprobe wirkstoff-positiv ist, *kann* die Ursache ein Laborfehler sein (z. B. eine Verschleppung in der HPLC). Genauso gut ist es aber möglich, dass ein Herstellungs-, Verblindungs- oder Randomisierungsfehler vorliegt. Vielleicht hat der betreffende Studienteilnehmer auch unzulässigerweise ein bereits zugelassenes Arzneimittel eingenommen, das denselben Wirkstoff wie das Prüfpräparat enthält? Ähnliches gilt, wenn die Probe eines Studienteilnehmers aus einer Niedrigdosisgruppe unerwartet hohe Werte ergibt. Auch hier kann natürlich ein Laborfehler zu Grunde liegen (z. B. ein Verdünnungsfehler). Es kann aber auch sein, dass der Studienteilnehmer den im Arzneimittel enthaltenen Wirkstoff anders als erwartet metabolisiert (s. dazu auch 4.7.2 Kommunikation). Aus diesem Grund sollte das Labor

■ Tabelle 1

Wiederholanalysen – SOP und Dokumentation.

Sinnvolle SOP-Inhalte

- Unter welchen Voraussetzungen darf eine Wiederholanalyse durchgeführt werden?
- Wer genehmigt die Wiederholanalyse?
- Wie (und von wem) wird der Umfang der Wiederholanalyse festgelegt (Duplikat, Triplikat, anderer Umfang)?
- Dokumentation
- Berichterstattung
- Kommunikation mit Sponsor und Prüfzentrum

Erforderliche Dokumentation

- Rohdaten und Ergebnisse der Originalanalyse sowie der Wiederholanalyse
 - Begründung für die Durchführung der Wiederholanalyse
 - Begründung für das abschließend festgelegte Ergebnis
-

bei unerwarteten Ergebnissen, denen kein eindeutig belegter Laborfehler zugrunde liegt, immer den Sponsor und das Prüfzentrum informieren, bevor es eine Wiederholanalyse durchführt. Und natürlich ist das Thema Wiederholanalysen in einer SOP zu regeln. Sinnvolle Inhalte einer solchen SOP sowie die erforderliche Dokumentation zu Wiederholanalysen sind in Tab. 1 aufgeführt.

Ein weiteres heikles Thema im Zusammenhang mit klinischen Studien ist die sog. *Anforderung zusätzlicher Analytik*. Gerade bei forschungsintensiven Unternehmen oder in einer frühen Entwicklungsphase be-

steht bisweilen die Versuchung, bereits vorhandene Proben von Studienteilnehmern für weitere Untersuchungen zu verwenden. Dies ist jedoch nicht erlaubt – es dürfen nur diejenigen Untersuchungen und Analysen durchgeführt werden, die im Prüfplan enthalten sind. Denn nur in diese Untersuchungen hat der Studienteilnehmer eingewilligt (Informed Consent) und nur diese hat die zuständige Bundesoberbehörde genehmigt. Will der Sponsor zusätzliche Analysen durchführen, muss er zuvor die dafür erforderliche Genehmigung der Behörde und die Zustimmung der betroffenen Studien-

teilnehmer einholen. Von dieser strikten Regel gibt es lediglich eine einzige Ausnahme: wenn eine solche Analyse erforderlich erscheint, um Leben oder Gesundheit des Studienteilnehmers zu retten, etwa im Fall einer schweren unerwarteten Nebenwirkung. Ist zusätzliche Analytik erforderlich, um den Studienteilnehmer in einem solchen Fall angemessen versorgen zu können, sollen die Arbeiten natürlich nicht deshalb unterbleiben oder verzögert werden, weil die erforderlichen Genehmigungen nicht vorliegen. Safety first – für die Patientensicherheit sind sogar Regelverstöße erlaubt.

Teil 2 dieses Beitrags erscheint in der nächsten Ausgabe dieser Zeitschrift und befasst sich mit den Themen Dokumentation und Qualitätssicherung sowie Kommunikation, Schnittstellen und Verträge. Außerdem wird die Frage nach der Verbindlichkeit der GCLP-Regeln behandelt.

Korrespondenz:

Dr. Stephanie Blum
cirQum
Fischerfeldstraße 3
60311 Frankfurt (Germany)
e-mail: stephanie.blum@cirqum.de