

GCLP – Gute klinische Laborpraxis

Besondere Anforderungen an die Analytik im Rahmen klinischer Prüfungen – Teil 2^{*)}

Dr. Stephanie Blum

cirQum, Frankfurt/Main

■ 4.4 Dokumentation – Anweisungen und Aufzeichnungen

Wie in jedem Qualitätsmanagementsystem wird auch im GCLP-Bereich zwischen Anweisungen und Aufzeichnungen unterschieden. Die wichtigste *Anweisung* bei einer klinischen Prüfung ist natürlich der Prüfplan (clinical trial protocol, siehe 2. Glossar). Basierend auf dem Prüfplan, erstellen Sponsor und Labor entweder ein sog. „Lab Manual“, welche alle für das Labor relevanten Informationen konkretisiert. Oder das Labor erstellt (alternativ oder zusätzlich zum Lab Manual) eine oder mehrere Arbeitsanweisungen („Work Instruction: A written plan that will include, but is not limited to, the purpose of the analysis and the methodology [...] to perform the analysis.“ [9]). Lab Manual und Work Instruction werden durch weitere allgemeine Prüfvorschriften zur Durchführung von Standardmethoden und natürlich die SOPs des Labors ergänzt. (Als weiteres „Anweisungsdokument“ könnte man noch den Vertrag zwischen Sponsor und Labor erwähnen; dazu unter 4.7 mehr.) Alle Laborarbeiten werden dann entsprechend diesen Anweisungen durchgeführt und dokumentiert.

Wichtig: Die Anweisungen des Labors dürfen keine Widersprüche zum Prüfplan enthalten. Das ist allerdings leichter gesagt als getan, denn längst nicht immer erhält das Labor eine Kopie des Prüfplans. Sowohl EMA als auch MHRA sprechen diesen Missstand explizit an und fordern, dass das Labor den Prüfplan (und alle späteren Aktualisierungen) wenigstens in laborrelevanten Aus-

zügen erhält. Ist dies nicht der Fall, sollte das Labor im Vertrag mit dem Sponsor festhalten, dass der Sponsor dafür verantwortlich ist, dass die beauftragten Arbeiten mit dem Prüfplan und dem Informed Consent (oder allgemeiner: mit den Antragsunterlagen zur Genehmigung der klinischen Prüfung) übereinstimmen. Das gilt auch für Änderungen: Ändert der Sponsor den Prüfplan und betreffen diese Änderungen das Labor, muss er das Labor entsprechend informieren; die laborspezifischen Dokumente müssen ebenfalls aktualisiert werden. Beabsichtigt umgekehrt das Labor eine Änderung studienspezifischer Dokumente, muss dafür die Genehmigung des Sponsors zumindest dann eingeholt werden, wenn der Prüfplan im Labor nicht vorliegt. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass alle Anweisungen nicht nur zu Beginn der Studie dem Prüfplan entsprachen, sondern dass dies auch bis zum Ende der Studie so bleibt.

Die Anforderungen an *Aufzeichnungen* sind wiederum Allgemeingut in jedem funktionierendem QM-System: Sie müssen sorgfältig geführt werden, lesbar und richtig sein und, wie die MHRA ergänzt, unmittelbar erstellt werden. Selbstverständlich sind Originaldaten datiert abzuzeichnen. Im Fall von Korrekturen muss der ursprüngliche Eintrag lesbar bleiben, die Korrektur muss schriftlich begründet und datiert abgezeichnet werden. Originaldaten sind in angemessenem Umfang (konkrete Vorgaben dazu gibt es nicht) zu prüfen; dabei ist sicherzustellen, dass sie richtig und vollständig sind. Auch Datenüberträge, z. B. bei Auswertungen und Berichtserstellung, sind

sorgfältig zu verifizieren. Diese Anforderungen gelten für papierbasierte wie elektronische (Original-) Daten gleichermaßen.

Noch ein Wort zur *Vollständigkeit von Daten* – was heißt das genau? Vollständig sind Daten dann, wenn sich die Laborarbeiten anhand dieser Daten lückenlos nachvollziehen lassen. Wie oben bereits ausgeführt, betrifft das nicht nur die eigentliche Analyse, sondern auch die Probenvorbereitung und die Herstellung von Lösungen und Reagenzien. Für die praktische Umsetzung empfiehlt sich daher der Grundsatz: Erst planen, dann handeln – die Anweisung definiert die Dokumentation. Je präziser die Durchführung und Dokumentation einer Analyse in der Anweisung beschrieben sind, desto weniger Fehler unterlaufen bei den Aufzeichnungen und umso leichter ist es auch, diese Aufzeichnungen anschließend zu überprüfen. Formblätter (z. B. als genehmigte Anlagen zu Work Instructions, Prüfanweisungen oder SOPs) mit Ankreuz- und Ausfüllfeldern erleichtern die Dokumentation erheblich. Unter Umständen kann dabei sogar die Anzahl der zu dokumentierenden Nachkommastellen vorgegeben werden, um so Rundungsfehler zu vermeiden.

Wie das Labor seine Ergebnisse schließlich an das Prüfzentrum oder den Sponsor berichtet, ist nicht geregelt. Das Spektrum reicht hier von einem einfachen Geräteausdruck (z. B. beim Sicherheitslabor) bis hin zu vollständigen Untersuchungsberichten (im Falle komplexer Auftragsstudien). Alle diese Formen sind zulässig, Sponsor und Labor legen die Art der Berichterstattung vertraglich fest.

^{*)} Teil 1 s. Pharm. Ind. 2015; 77 (8): 1158–1166

Einen Überblick über im GCLP-Umfeld erforderliche SOPs gibt Tab. 2. Zu Inhalt, Struktur und Verwaltung der SOPs bestehen dagegen keine GCLP-spezifischen Anforderungen, daher soll dieses Thema hier nicht weiter behandelt werden.

■ 4.5 Archivierung

Das Wichtigste zuerst: Welche Unterlagen sind wie lange zu archivieren? Aufzubewahren sind zum einen alle studienspezifischen Anweisungen, Daten, Aufzeichnungen und Berichte; zum anderen aber auch allgemeine GCLP-relevante Dokumente, z. B. SOPs, Schulungsdokumentation, Auditberichte, Aufzeichnungen zu Geräteeignungstests, Kalibrierungsdokumentation, Validierungspläne und -berichte sowie die zugehörigen Originaldaten. Bei elektronischen Aufzeichnungen muss die Langzeitverfügbarkeit der Daten sichergestellt werden. Dabei sind Datenformat und Haltbarkeit des Speichermediums zu bedenken, ggf. müssen erforderliche Hard- und Software mitarchiviert werden. Werden Daten auf einen sicheren Server oder ein anderes Speichermedium migriert,

fordern sowohl EMA als auch MHRA, die migrierten Daten stichprobenartig auf Lesbarkeit, Richtigkeit und Vollständigkeit zu prüfen.

Die Archivierungsdauer in Deutschland ist in § 13 Abs. 10 GCP-V geregelt und beträgt mindestens zehn Jahre. Diese Fristen verlängern sich allerdings erheblich, falls das geprüfte Präparat später tatsächlich zugelassen wird. Sponsor und Labor sollten entsprechende Vereinbarungen für diesen Fall treffen und vertraglich fixieren.

Das Archivgut ist vor unbefugtem Zugriff zu schützen, dementsprechend ist ein Archivbeauftragter zu bestimmen. Dieser Archivar sollte üblicherweise nicht an denjenigen Analysen beteiligt gewesen sein, deren Aufzeichnungen er archiviert. Sehr kleine Unternehmen, in denen die Benennung eines unabhängigen Archivbeauftragten nicht realistisch ist, müssen andere geeignete Maßnahmen treffen, um die Integrität der Aufzeichnungen auch während ihrer Archivierung zu gewährleisten (z. B. ein Vier-Augen-Prinzip bei der Einlagerung und Entnahme von Dokumentation). Aus dem Archiv entnom-

mene Unterlagen müssen bei Rückgabe auf Vollständigkeit kontrolliert werden. Alternativ kann das Labor von vornherein nur die Ausgabe von Kopien oder sogar nur die Einsichtnahme vor Ort unter Aufsicht des Archivbeauftragten gestatten.

Die weiteren Anforderungen sind wiederum Standard: Das Archivgut muss vor Wasser und Feuer geschützt und so aufbewahrt werden, dass sein vorzeitiger Verderb verhindert wird. Das kann die Kontrolle und Überwachung von Temperatur und relativer Luftfeuchte, Maßnahmen zur Vorbeugung von Schädlingsbefall sowie ggf. zur Schädlingsbekämpfung erforderlich machen. Und natürlich sind die Archivierungsprozesse schriftlich in einer SOP zu regeln und Einlagerung, Entnahme und (zeitnahe) Rückgabe von Unterlagen jeweils zu dokumentieren.

■ 4.6 Qualitätssicherung

Wenig überraschend soll das Qualitätssicherungssystem die Übereinstimmung des Labors mit GC(L)P und somit die Datenintegrität und die Sicherheit der Studienteilnehmer gewährleisten. Das Labor muss seine Prozesse daher so gestalten, dass

- Analysen in Übereinstimmung mit GC(L)P, dem Vertrag zwischen Sponsor und Labor, dem Prüfplan, der Work Instruction und den SOPs durchgeführt werden,
- die dabei generierten Aufzeichnungen den vorstehend unter 4.4 genannten Anforderungen entsprechen
- und die Studiendaten archiviert werden.

Die Qualitätssicherung hat die Aufgabe, diese Prozesse regelmäßig zu auditieren, die EMA unterscheidet in ihrem Reflection Paper die in Tab. 3 zusammengefassten Auditorien. Die Vielzahl der Kategorien schreckt insbesondere GLP-Labore ab, die nur zwischen drei Auditkategorien unterscheiden. Wer genau hinschaut, sieht aber, dass sich einzelne Punkte so zusammenfassen lassen, dass sie mittels der drei in GLP-Laboren standardmäßig etab-

■ Tabelle 2

Auswahl erforderlicher SOPs im GCLP-Umfeld.

- SOP on SOPs (Erstellung, Verwaltung, Archivierung, ...)
- Schulung
- Erstellung und Prüfung von Verträgen
- Kommunikation mit Sponsor und Prüfbüros einschl. „expedited reporting“
- Anforderung zusätzlicher Analytik
- Geräte-SOPs (Installation, Eignungstests, Kalibrierung, Wartung, Reinigung, Bedienung)
- Reagenzien und Referenzstandards
- Validierung, Betrieb und Sicherheit computergestützter Systeme
- Methodenvalidierung
- Empfang, Lagerung und Verarbeitung von Proben
- Grundsätze der Durchführung und Bewertung von Analysen
- Wiederholanalysen
- Erstellung und Aktualisierung von Prüfanweisungen (einschl. Sicherstellung der Übereinstimmung mit dem Prüfplan)
- Dokumentation, Berichterstattung, Archivierung
- Handhabung von Abweichungen und CAPA (Corrective and Preventive Action)
- Änderungsmanagement
- Selbstinspektionen und weitere Qualitätssicherungsmaßnahmen
- Auswahl von Aufträgen einschließlich Audits
- Handhabung von Abfällen

■ Tabelle 3

Auditararten gemäß GCLP Reflection Paper der EMA.

- *einrichtungsbezogene Audits* (Räumlichkeiten und Ausrüstung)
 - Audits zur Überprüfung des *Qualitätssystems* des Labors (z. B. Überprüfung von SOPs, Schulungsdokumentation und Archivierung)
 - *studienbezogene Audits* der jeweiligen Prüfverfahren, dabei sind kritische Phasen der analytischen Arbeit ausdrücklich einzuschließen (dies setzt voraus, dass derartige Phasen zunächst risikobasiert ermittelt werden, die zugehörige Dokumentation sollte aufbewahrt werden)
 - Audits von *Routineprozessen*, wie z. B. Probenannahme und -lagerung, Temperaturüberwachung, Kalibrierung, Reinigungsverfahren
 - Überprüfung der Validierungsdokumentation
-

lierten Inspektionskategorien abgedeckt werden (Tab. 4). Die Qualitätssicherung berichtet die Ergebnisse dieser Audits zeitnah an das Labormanagement und prüft, ob der auditierte Bereich geeignete Abstellmaßnahmen implementiert. Sollte der auditierte Bereich dabei nicht ausreichend kooperieren, regen sowohl MHRA als auch EMA an, dass sich die Qualitätssicherung durch die Laborleitung unterstützen lässt.

Weitere Aktivitäten der Qualitätssicherung umfassen das Management von Abweichungen und CAPAs einschließlich Root Cause Analysis. In den Regularien nicht ausdrücklich gefordert, jedoch unbedingt wünschens- und empfehlenswert ist außerdem die (dokumentierte) Prüfung aller SOPs auf GCLP-Compliance vor deren Inkraftsetzung. Am einfachsten gelingt dies, wenn die Qualitäts-

sicherung SOPs unter diesem Aspekt genehmigt. Last but not least erwarten sowohl EMA als auch MHRA, dass die Qualitätssicherung ausgewählte Originaldaten und Berichte prüft und deren Übereinstimmung mit GCP, Prüfplan, Work Instruction und Vertrag bestätigt, bevor das Labor diese Daten an den Sponsor schickt.

Für die Mitarbeiter der Qualitätssicherung gelten übrigens ähnliche Anforderungen wie für den Archivbeauftragten: Sie sollten unabhängig, also zumindest nicht an denjenigen Studien beteiligt sein, deren Qualität es zu sichern gilt.

■ 4.7 Schnittstellen, Verträge, Kommunikation

An einer klinischen Studie sind viele Partner beteiligt (s. auch Abb. 1), deren Zusammenarbeit der Sponsor

sorgfältig koordinieren muss. Im Folgenden soll es v. a. um die Schnittstellen zwischen Labor und Sponsor sowie zwischen Labor und Prüfzentrum gehen. Aber natürlich ist auch das Labor verpflichtet, mit seinen Auftragnehmern entsprechende Verträge zu schließen. Das nachfolgend Gesagte gilt also auch für Labore, wenn sie z. B.

- Dienstleister mit der Wartung und Kalibrierung von Analysen- oder Messgeräten beauftragen,
- bestimmte Tätigkeiten ihrerseits an Auftragslabore delegieren oder
- wissenschaftliche Experten beauftragen.

4.7.1 Verträge

Sponsor und Labor schließen einen Vertrag und legen dort ihre jeweiligen Verantwortlichkeiten detailliert fest. Detailgenauigkeit ist dabei v. a. im Interesse des Sponsors selbst, denn die Verantwortung für Pflichten, die der Sponsor *nicht* schriftlich an Dritte delegiert, verbleibt automatisch beim Sponsor [3]. Einen Überblick über mögliche Inhalte eines solchen Vertrags gibt Tab. 5.

Arbeitet der Sponsor mit einem bestimmten Labor häufiger zusammen, ist es sinnvoll, zunächst einen allgemeinen Rahmenvertrag (Master Service Level Agreement) zu schließen, der die regelmäßigen Pflichten beider Partner regelt. Zusätzlich unterzeichnen Labor und Sponsor dann je Studie eine weitere Vereinbarung, welche studienspezifische Details festlegt (Task Order). Die vertraglichen Vereinbarungen dürfen natürlich nicht im Widerspruch zu den Inhalten des jeweiligen Prüfplans stehen. Dies ist bei sorgfältiger Erstellung der studienspezifischen Vereinbarung nicht allzu schwierig – dieser Vertragstext kann ja unmittelbar auf den Prüfplan abgestimmt werden. Aber natürlich ist es nicht völlig auszuschließen, dass ein Rahmenvertrag Regelungen enthält, welche nicht kompatibel mit dem Prüfplan einer zukünftigen Studie sein werden. Es ist daher sinnvoll, im Rahmenvertrag zu regeln, dass bei Widersprüchen

■ Tabelle 4

GCLP-Auditanforderungen adaptiert an eine GLP-Auditstruktur.

- *einrichtungsbezogene Audits* (Räumlichkeiten und Ausrüstung einschließlich Temperaturüberwachung, Kalibrierung, Reinigungsverfahren)
 - *verfahrensbezogene Audits* (Routineprozesse wie Schulung, Archivierung, Probenannahme und -lagerung, Computervalidierung und alle weiteren in SOPs beschriebenen Prozesse)
 - *prüfungsbezogene Audits* (Prüfmethoden, Durchführung und Dokumentation analytischer Arbeiten, einschließlich kritischer Prüfungsphasen; dabei gelten für die Ermittlung der Kritikalität die in Tab. 3 genannten Anforderungen)
-

■ **Tabelle 5****Vertrag zwischen Labor und Sponsor – sinnvolle Inhalte.**

- Betroffene Studie
- Art und Umfang der Analytik
- Qualitätssystem des Labors (GC[L]P!, GLP?, Akkreditierungen? Ringversuche?)
- Ausreichende und qualifizierte Ressourcen des Labors
- Validierung computergestützter Systeme
- Durchführung aller Arbeiten in Compliance mit GCP und Prüfplan
- Zusicherung, dass das Labor den Prüfplan (mindestens laborrelevante Teile) sowie alle Aktualisierungen (Amendments) erhält
- ggf. Vorlaufzeiten, Abarbeitungszeiten für Analysen
- Probenmanagement (Begleitdokumentation, Transport, Vereinnahmung, Lagerung, ...)
- Analytik: Anweisungen, Durchführung, Dokumentation, Berichterstattung
- Analytik: Wiederholanalysen, Anforderung zusätzlicher Analytik
- Analytik: Methodvalidierung
- Handhabung von Abweichungen und Änderungen
- Kommunikationswege (Anlässe, Ansprechpartner, Wege, Fristen)
- Delegation von Arbeiten an Dritte
- Rechtliches, Finanzielles, Geheimhaltung

zwischen Rahmenvertrag und studienspezifischer Vereinbarung, die studienspezifische Vereinbarung Vorrang hat. Am besten enthält dann die (zu einem späteren Zeitpunkt geschlossene) studienspezifische Vereinbarung der konfliktträchtigen Studie noch einen Passus, der den im Widerspruch zum aktuellen Prüfprotokoll stehenden Passus des Rahmenvertrags für die betreffende Studie explizit außer Kraft setzt. Um bei der Vertragserstellung nichts dem Zufall zu überlassen, sollte es natür-

lich auch zu diesem Thema eine SOP geben. Einen Vorschlag zu den Inhalten einer solchen SOP macht Tab. 6.

4.7.2 Kommunikation

In jeder klinischen Prüfung lassen sich (mindestens) drei Arten von Kommunikation zwischen Labor und Sponsor sowie zwischen Labor und Prüfzentrum unterscheiden:

- Standard-Kommunikation zur Organisation und Abstimmung aller Routinearbeiten im Verlauf der Studie

■ **Tabelle 6****SOP „Erstellung und Prüfung von Verträgen“ – sinnvolle Inhalte.**

- Vertragsarten abhängig vom Vertragspartner, z. B. Sponsor, Auftragslabor, Prüfzentrum, Dienstleister (z. B. Gerätekalibrierung) etc.
- Übergeordnete Verträge und studienspezifische Vereinbarungen (Master Service Level Agreement / Task Order)
- Sicherstellung der Übereinstimmung von Vertrag und Prüfplan sowie Informed Consent
- Prozess zur Erstellung, Prüfung und Genehmigung von Verträgen (Ablauf und Zuständigkeiten)
- Regelmäßige Prüfung von Verträgen auf Aktualität
- Überarbeitung von Verträgen, Aktualisierung/Austausch von Anlagen
- Schnittstellenmanagement/Koordination mehrerer Verträge (einschl. Vorgehensweise bei Widersprüchen)

- Kommunikation aus besonderem Anlass, z. B. im Fall von Abweichungen
 - Eilbedürftige Kommunikation („expedited reporting“) zum Schutz des Studienteilnehmers
- Standard-Kommunikationsthemen sind z. B. der Versand von Proben an das Labor oder von Labor-Analysenergebnissen an das Prüfzentrum. Abweichungsbedingte Kommunikation wird u. a. dann erforderlich, wenn das Labor Proben erhält, die nicht eindeutig oder vollständig gekennzeichnet sind oder wenn die Anzahl der Proben nicht mit den Angaben des Begleitschreibens übereinstimmt. Das Labor muss sich dann zur Abklärung mit dem Prüfzentrum in Verbindung setzen; tritt der Fehler wiederholt auf oder ist der Sachverhalt nicht zu klären, sollte auch der Sponsor informiert werden.

Expedited reporting ist immer dann angezeigt, wenn die Probandensicherheit gefährdet sein könnte. Ein häufiger Anlass hierfür sind ungewöhnliche Analyseergebnisse. Wie bereits zuvor angesprochen (4.3), können diese auf eine fehlerhafte Dosierung oder einen ungewöhnlichen Metabolismus und somit auf Gefahr für den Studienteilnehmer hindeuten. Dann ist Eile geboten: Das Labor muss unverzüglich das Prüfzentrum und den Sponsor verständigen, damit diese alle erforderlichen Maßnahmen zum Schutz der betroffenen Person ergreifen können. Um Notfälle vom Normalfall sicher zu unterscheiden, hat es sich bewährt, für während der Studie erhobenen Laborparameter sog. „normal ranges“ festzulegen. So hat das Labor einen klaren Anhaltspunkt: Entspricht das Analyseergebnis der Norm, folgt auch die Kommunikation dem Standardprozedere; nur Werte außerhalb des Normalbereichs triggern das expedited reporting.

In umgekehrter Richtung, nämlich vom Sponsor zum Labor, verläuft die unverzügliche Kommunikation dann, wenn ein Studienteilnehmer seine Zustimmung zur Teilnahme an der klinischen Studie zurücknimmt. In § 40

Abs. 1 AMG ist hierzu unmissverständlich festgelegt: „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und *solange* [...] *die betroffene Person* [...] aufgeklärt worden ist und *schriftlich eingewilligt hat* [...]“. Arbeiten mit Bezug zu einem Teilnehmer, der sein Einverständnis zur Studienteilnahme zurückgenommen hat, sind daher unverzüglich einzustellen. Das gilt nicht nur für das Prüfzentrum, auch das Labor darf eventuell bereits vorliegende, aber bislang noch nicht untersuchte Proben dieses Studienteilnehmers dann nicht mehr analysieren. Voraussetzung hierfür ist natürlich, dass das Labor von der Rücknahme der Einwilligung erstens überhaupt und zweitens unverzüglich erfährt. (Gemäß § 40 Abs. 2a muss der Sponsor außerdem prüfen, welche der bis dahin erhobenen Daten für die Fortführung der klinischen Prüfung weiterhin erforderlich sind und welche nicht. Nicht länger erforderliche Daten sind unverzüglich zu löschen, personenbezogene Daten nach Ablauf der gesetzlichen Fristen ebenfalls.)

Damit die Kommunikation reibungslos verläuft, müssen für alle diese Kommunikationsarten, insbesondere natürlich für die besonders eilige Kommunikation in Notfällen, Kommunikationswege (konkrete Ansprechpartner und Vertreter) und -fristen schriftlich festgelegt sein. Hierbei sind auch Vorkehrungen für Notfälle außerhalb normaler Bürozeiten zu treffen, bei internationalen Studien sind Zeitverschiebung und unterschiedliche Feiertage zu berücksichtigen.

5. Verbindlichkeit der GCLP-Leitlinien

Mit dem Erscheinen des EMA Reflection Papers im Jahr 2012 stand v. a. eine Frage im Raum: Sind die dort enthaltenen Regeln verbindlich? Die EMA selbst hat zur Verbindlichkeit ihrer Reflection Papers Folgendes festgehalten: „A reflection paper may be developed to communicate

the *current status of discussions* or to invite comment on a selected area of medicinal product development or a specific topic. It can provide a *framework for discussion or clarification* particularly in areas where scientific knowledge is fast evolving or experience is limited. *A reflection paper does not provide scientific, technical or regulatory guidance*, but may contribute to future development of such guidelines, or related documents” [14]. Also alles nur eine unverbindliche Empfehlung? Das nun auch wieder nicht! Auch hier lohnt sich wieder ein Blick ins Arzneimittelgesetz: In § 40 Abs. 1 AMG ist festgelegt: „Der Sponsor, der Prüfer und alle weiteren an der klinischen Prüfung beteiligten Personen haben bei der Durchführung der klinischen Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen die Anforderungen der guten klinischen Praxis nach Maßgabe des Art. 1 Abs. 3 der Richtlinie 2001/20/EG einzuhalten.“ Daraus ergibt sich, dass zusätzlich zum Arzneimittelgesetz folgende Regularien gelten:

- DIR 2001/20/EG
- DIR 2005/28/EG
- CPMP/ICH/135/95 (= ICH E6[R1])
- GCP-V (Rechtsverordnung gemäß § 42 Abs. 3 AMG)

Allerdings wird sich diese regulatorische Grundlage in naher Zukunft ändern - dazu nachfolgend ein kleiner Exkurs: Am 16. April 2014 wurde die EU-Verordnung Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG verabschiedet [15]. Diese Verordnung ist seit dem 16. Juni 2014 in Kraft und wird voraussichtlich im Jahr 2016 (keinesfalls vor dem 28. Mai 2016) gültig werden. Sie gilt dann unmittelbar in allen EU-Mitgliedsstaaten.

Mit dieser Verordnung wird die bestehende Gesetzgebung in der EU harmonisiert, insbesondere werden die Beantragung und Durchführung klinischer Prüfungen in mehreren EU-Mitgliedsstaaten vereinfacht. Im Mittelpunkt steht dabei eine EU-Datenbank, welche die Zusammenarbeit

zwischen den Behörden der einzelnen Mitgliedsstaaten und die Kommunikation zwischen Sponsoren und Mitgliedsstaaten ermöglichen wird. Außerdem erhalten Unionsbürger über die Datenbank Zugriff auf klinische Informationen über Arzneimittel. Es ist daher essenziell, dass die EU-Datenbank (sowie das zugehörige EU-Portal zur Datenübermittlung) zuverlässig funktioniert. Aus diesem Grund wird die Verordnung erst sechs Monate nach entsprechender Amtsblatt-Mitteilung der EU-Kommission über die Funktionsfähigkeit von Datenbank und Portal gültig (wie gesagt jedoch keinesfalls vor dem 28. Mai 2016).

Die neue Verordnung wird die GCP-Regularien auch in Deutschland z. T. erheblich verändern. Ausmaß und Detail dieser Änderungen sind derzeit allerdings noch nicht zuverlässig abzuschätzen. Zwar wird die Verordnung wie gesagt unmittelbar in allen Mitgliedsstaaten gelten, sie lässt jedoch bei zahlreichen Punkten ausdrücklich Spielraum für anderslautende nationale Regelungen. Immerhin, so viel lässt sich auch heute schon sagen: Die GCP-Anforderungen für das Labor werden von diesen Umwälzungen voraussichtlich nicht betroffen sein. Dementsprechend kann das Reflection Paper der EMA auch zukünftig als nützliche Richtschnur für die GCP-Compliance der Labore dienen.

Alternativ kann das Labor bei seinen Arbeiten natürlich auch einfach unmittelbar die oben genannten Gesetze, Richtlinien und Verordnungen zu Grunde legen. Der Aufwand, aus diesen Regularien die laborrelevanten Informationen herauszuarbeiten, dürfte allerdings ungleich größer sein. Auch wenn das Reflection Paper selbst nicht verbindlich ist, so spiegelt es doch die derzeitige Denkweise der GCP-Inspektorate wider und übersetzt auf sehr gelungene Weise die geltenden GCP-Anforderungen in die Sprache des Laboralltags. Für das Labor gilt somit: GCLP-Compliance stellt die erforderliche GCP-Compliance sicher.

6. Zusammenfassung und Fazit

Eigentlich sollten die im Jahr 2012 von der EMA publizierten GCP-Regeln für das Labor (Good Clinical Laboratory Practice, GCLP) [9] ein alter Hut sein. Schließlich wurde bereits im Jahr 1996 die zwischen Europa, den USA und Japan harmonisierte GCP-Leitlinie ICH E6 veröffentlicht und seit 2004 ist die Einhaltung von GCP auch in Deutschland gesetzlich vorgeschrieben. Aus diesen GCP-Regelwerken hat die EMA die laborrelevanten Anforderungen herausgefiltert und in ihrem GCLP Reflection Paper zusammengefasst.

Tatsächlich sind die GCLP-Regeln aber für viele Labore nach wie vor Neuland. Zwar haben die meisten Labore, die in klinischen Prüfungen tätig sind, ein gut funktionierendes Qualitätsmanagementsystem, sodass die erforderliche Datenintegrität gewährleistet ist. Datenintegrität ist aber nur *ein* wichtiger Aspekt klinischer Prüfungen, noch wichtiger sind Sicherheit und Wohlergehen der Studienteilnehmer. Daraus ergibt sich eine Reihe GCP-spezifischer Anforderungen. GCP-Labore sollten daher ihr Qualitätsmanagementsystem im Hinblick auf die erforderliche GCP-Compliance insbesondere bzgl. folgender Punkte kritisch prüfen:

- Übereinstimmung aller Laborarbeiten mit den Vorgaben des Prüfplans
- Validierung und Betrieb computergestützter Systeme
- Probenmanagement
- Methodvalidierung
- Wiederholanalysen
- Anforderungen zusätzlicher Analytik
- Vertragliche Regelungen mit dem Sponsor
- Kommunikation mit Sponsor und Prüfzentrum, insbesondere Regelungen zur eilbedürftigen Kommunikation (expedited reporting) bei Gefahr für die Sicherheit der Studienteilnehmer

Mithilfe des GCLP Reflection Papers der EMA kann das Labor das vorhandene Qualitätsmanagementsystem mit vergleichsweise geringem Aufwand „upgraden“, um die erforderliche GCP-Compliance zu erreichen. „Quality of every aspect of the trial“ – bei der Umsetzung dieser allumfassenden GCP-Anforderung bietet das GCLP Reflection Paper jedem analytischen Labor maßgeschneiderte Unterstützung.

LITERATUR

- [1] Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V) vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), zuletzt geändert durch zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192). <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gcp-v/gesamt.pdf>
- [2] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394) zuletzt geändert durch Artikel 3 des Gesetzes vom 17. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2222). http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf
- [3] ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice E6(R1), 10. Juni 1996. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf
- [4] Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:DE:PDF>
- [5] Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:091:0013:0019:de:PDF>
- [6] Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) - An international quality system for laboratories which undertake the analysis of samples from clinical trials. Version 2, December 2012. Published by the Research Quality Association (RQA). http://www.therqa.com/assets/js/tny_mce/plugins/filemanager/files/Publications/Booklet_Downloads/Good_Clinical_Laboratory_Practice_GCLP.pdf
- [7] Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2009. <http://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>
- [8] Good Clinical Practice, Guidance on the maintenance of regulatory compliance in laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples. Issue 1, July 2009. <http://web.archive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/is-insp/documents/websitereferences/con051910.pdf> (Archivseite der MHRA; die MHRA hat diese Guideline derzeit archiviert und verweist stattdessen auf die unter [11] genannte Publikation. Am 01.06.2015 war die Leitlinie über den hier genannten Link noch abrufbar.).
- [9] Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples, EMA/INS/GCP/532137/2010, 28 February 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127124.pdf
- [10] EudraLex – Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 15 Qualification and Validation. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- [11] Good Clinical Practice Guide, TSO-Verlag, 24.09.2012, ISBN 978-0117081079.
- [12] Guideline on bioanalytical method validation, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2, 21 July 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf
- [13] Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, May 2001. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf>
- [14] Procedure for European Guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework EMEA/P/24143/2004 Rev. 1 corr, 18 March 2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004011.pdf
- [15] Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=EN>

Alle URL-Angaben vom 01.06.2015.

Korrespondenz:

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

