



Behörde für betrieblichen Arbeits-, Umwelt- und Verbraucherschutz - Dez. 74 AMG

# Wie wird eine Inspektion einer Multi-Center-Studie im Rahmen der koordinierten Überwachung durchgeführt?

**7. TMF- Jahreskongress**  
**25.- 26. März 2015 in Hannover**





## Inhalte des Vortrags

- Konzept des Länderprojekts der Koordinierten Überwachung von klinischen Studien – Multi-Center-Studien**
- Problematik der Datenintegrität bei Multi-Center-Studien**
- Ergebnisse aus GCP-Inspektionen, Mängelbeispiele**





# Projekt der länderübergreifenden koordinierten Überwachung

- Etabliert seit 2006/2007**
  - risikobasierte Auswahl von klinischen Prüfungen in enger Zusammenarbeit mit den Bundesoberbehörden, insbesondere**
    - Frühe Phasen von klinischen Studien**
    - Teilnahme von in der Einwilligungserklärung eingeschränkten Patienten**
    - IMPs mit neuen Wirkstoffen/ATMPs ± enger therapeutischer Breite**
    - Studien an Kindern**
  - Überprüfung verschiedener Einrichtungen in Deutschland auf die „GCP-Compliance“ einer einzelnen Studie**
  - Koordination ausgehend von dem Land, das für den Sponsor bzw. den LKP zuständig ist**
  - Rotationsprinzip**
  - Harmonisierung der Überwachungspraxis**





# Aufgaben des Koordinators

## Vorbereitung

- Auswahl einer Multi-Center-Studien
- Einforderung von Unterlagen via Sponsor und BOB
  - Studienstatus (insbesondere aktive Zentren)
  - Prüfplan + Amendements
  - Patienteninformation + Einwilligungserklärung (alle Versionen !)

## Koordination der Inspektion

- Zeitplanerstellung
- Einbindung der Kollegialbehörden
- Verteilung der Unterlagen an beteiligte GCP-Inspektorate
- Ggf. Hinweis auf kritische Aspekte, die insbesondere im Rahmen des Quelldatenabgleichs geprüft werden sollten





## Aufgaben des Koordinators während des Projekts

- Sammlung der Ergebnisse/Mängel**
- Informationsaustausch**
  - Koordinator**       **Länderkollegen**
  - Länderkollegen**    **Koordinator**
  - Koordinator**       **BOB**
  - Koordinator**       **Ethikkommission**
- Sponsor Inspektion**
  - Oft mit Sachverständigender BOB**
  - Adressieren aller Beobachtungen aus den vorangegangenen Inspektionen der beteiligten Einrichtungen**





## Aufgaben des Koordinators nach Abschluss des Projekts

- Rücklaufkontrolle der Stellungnahmen
- Ggf. interne Mängelstatistik
- Feed back zum Ergebnis in der Sitzung der EFG 05 „Klinische Prüfung“





## Positive Aspekte der Koordination

- Optimierte Inspektionstiefe**
  - Intensiver Informationsaustausch
  - Aufdeckung von Mängeln, die letztendlich der Sponsor zu verantworten hat
  - Abarbeitung in abschließender Sponsor Inspektion
- Mängelbeurteilung**
  - Spezifisch für ein Prüfzentrum oder auf alle Prüfzentren übertragbar
  - Austausch zur Klassifizierung und damit Harmonisierung
- Guter Einstieg für weniger erfahrene Inspektoren/innen**





## Negative Aspekte der Koordination

- Langer Zeitvorlauf erforderlich**
  - Koordination der Inspektionstermine mit Kollegialbehörden
    - Prüfzentren  andere beteiligte Einrichtungen wie z.B. Labore, Apotheken und ggf. Service Provider soweit erforderlich  CRO(s)  Sponsor
- Erhöhter Zeitaufwand für Koordinator und BOB**
  - Personelle Ressourcen
  - Projektspezifische Kooperation mit Kollegialbehörden
- Ungenügende Abstimmung zu Schwerpunkten und Tiefe**
- Vergabe der Projekte nach dem „Königsteiner Schlüssel“**







## Inhalte des Vortrags

- Konzept des Länderprojekts der Koordinierten Überwachung von klinischen Studien – Multi-Center-Studien
- Problematik der Datenintegrität bei Multi-Center-Studien**
- Ergebnisse aus GCP-Inspektionen, Mängelbeispiele



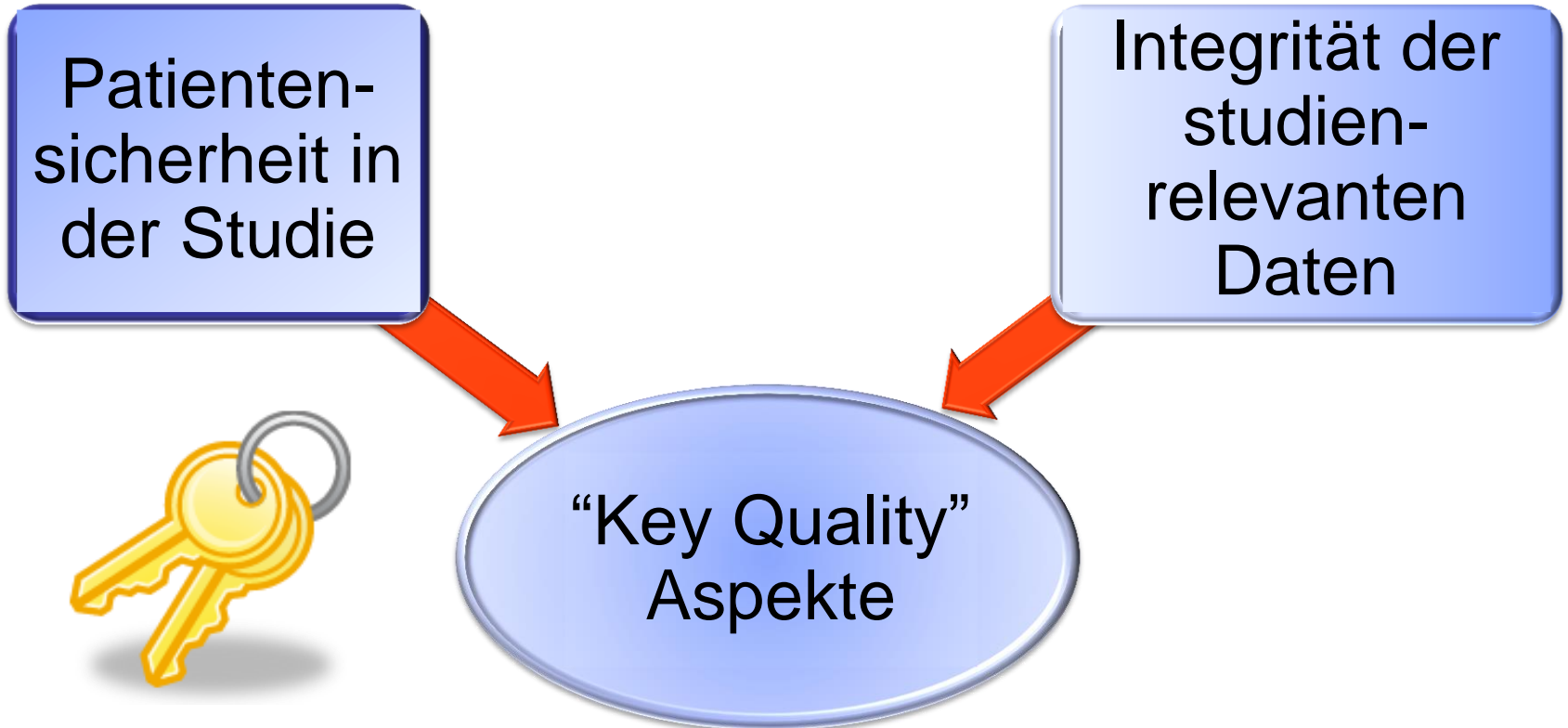


- Jede Studie ist ein Projekt**
  - verschiedene Prüfpräparate**
  - variierende Indikationen**
  - individuelle Endpunkte**
  - spezifische Patientengruppen**

- Jede Studie kann mehrere „key player“ haben**
  - Sponsor**
  - Clinical Research Organisations (CROs)**
  - IT Service Providers**
  - Labore**



## Wesentliche Aspekte aus behördlicher Sicht:

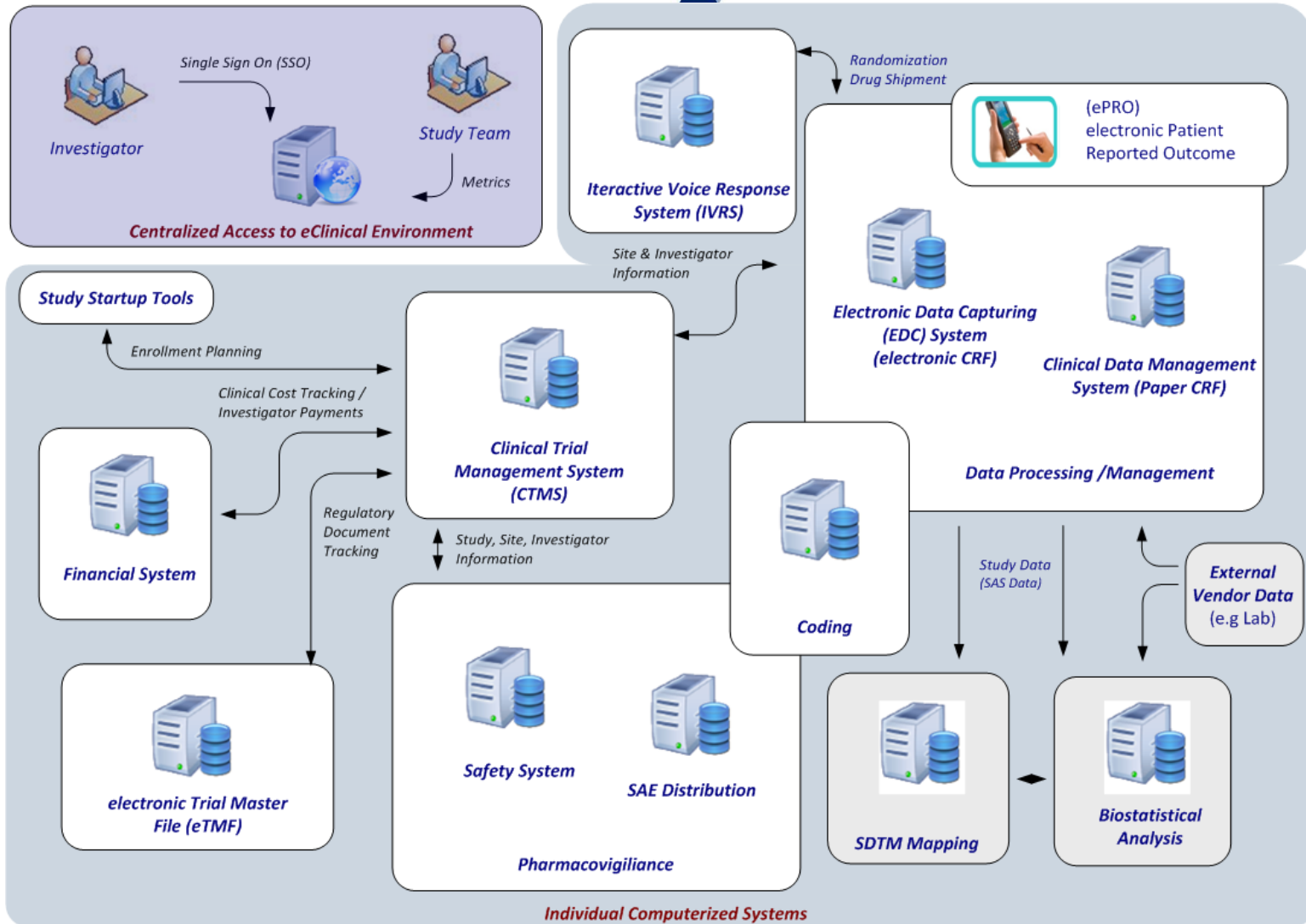




# Integritätskriterien (ALCOA+)

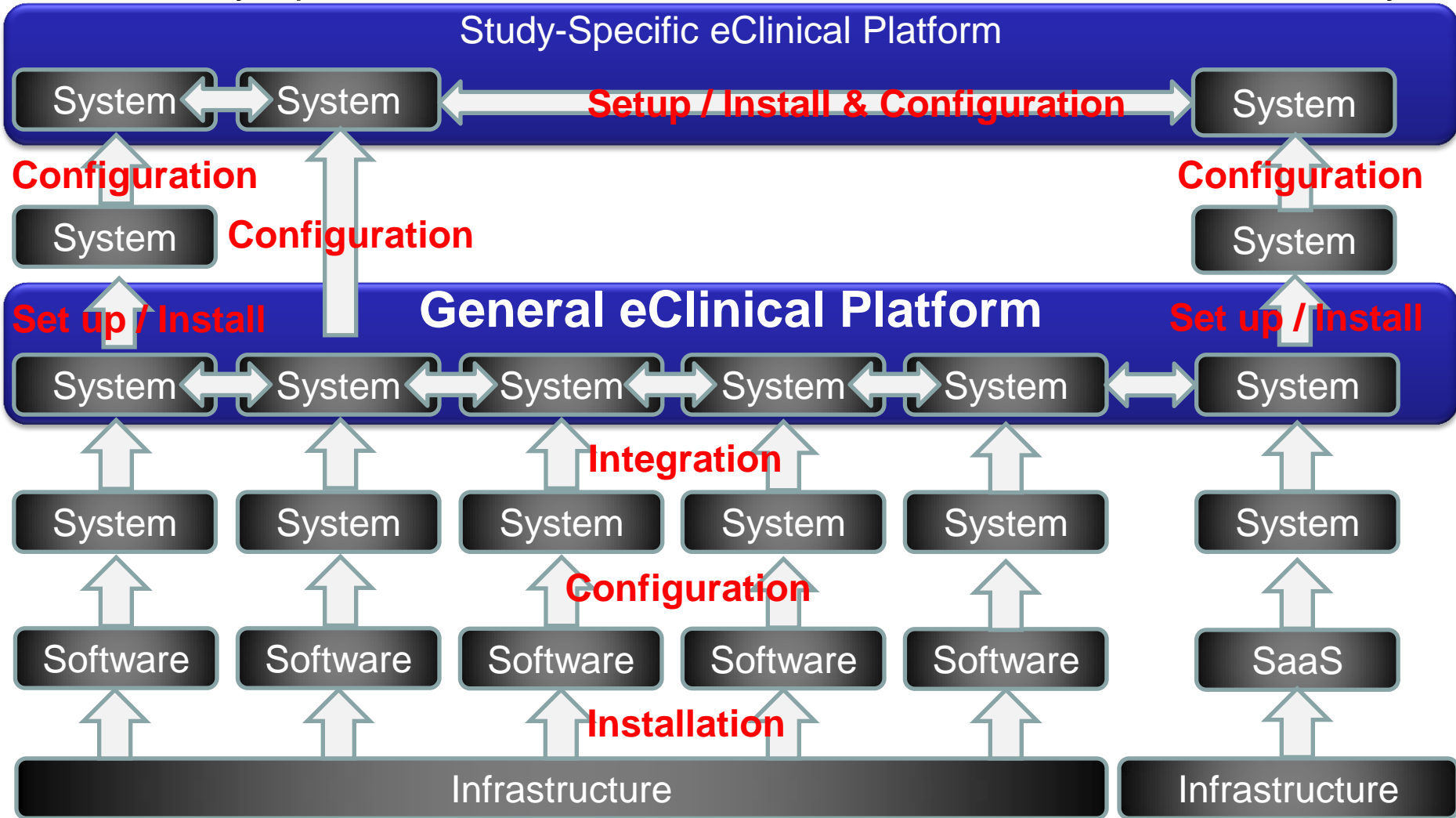
Kriterien		Bedeutung
<b><u>A</u>tributable</b>	<b>Identifikation der Quelle</b>	Wer hat die Daten aufgezeichnet bzw. die Aktion ausgeführt
<b><u>L</u>egible</b>	<b>Lesbar</b>	Sind die Daten lesbar und verständlich (bspw. Audit Trail)
<b><u>C</u>ontemporaneous</b>	<b>Zeitlich aufgezeichnet</b>	Sind die Daten zeitlich aufgezeichnet; ist die Aktivität zeitlich dokumentiert
<b><u>O</u>riginal</b>	<b>Original</b>	Handgeschriebene Aufzeichnungen, Ausdrücke, zertifizierte Kopien
<b><u>A</u>ccurate</b>	<b>Genau</b>	Keine Änderung bzw. keine Änderung ohne Begründung
<b>Complete</b>	<b>Vollständig</b>	Alle Daten – keine Daten werden ausgelassen oder gelöscht
<b>Constitent</b>	<b>Konsistent</b>	Chronologische Reihenfolge und Zeitstempel aller Elemente der Aufzeichnung
<b>Enduring</b>	<b>Dauerhaft</b>	Keine nicht-identifizierbaren losen Blätter, Post-it, Rückseiten
<b>Available</b>	<b>verfügbar</b>	Daten stehen während des gesamten Lebenszyklus zur Verfügung (Inspektionen, Audits, Überprüfungen)







- A Study Specific eClinical Platform must be established for each study





## Die Komplexität innerhalb einer multizentrischen Studie und damit der „eClinical Platforms“ wird durch diverse Komponenten erhöht

- verschiedene beteiligte Einrichtungen an unterschiedlichen Standorten (Sponsor, CROs, EDC Provider)
- länderspezifische Gegebenheiten und Anforderungen
- Zeitzonen und Sprache

**Diese Verkettung birgt insgesamt ein erhöhtes Risiko, die direkte Kontrolle zu verlieren.**





## Inwieweit ist die Validierung einer Plattform erforderlich?

„Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile“ [Aristoteles 384-322 v.Chr.]

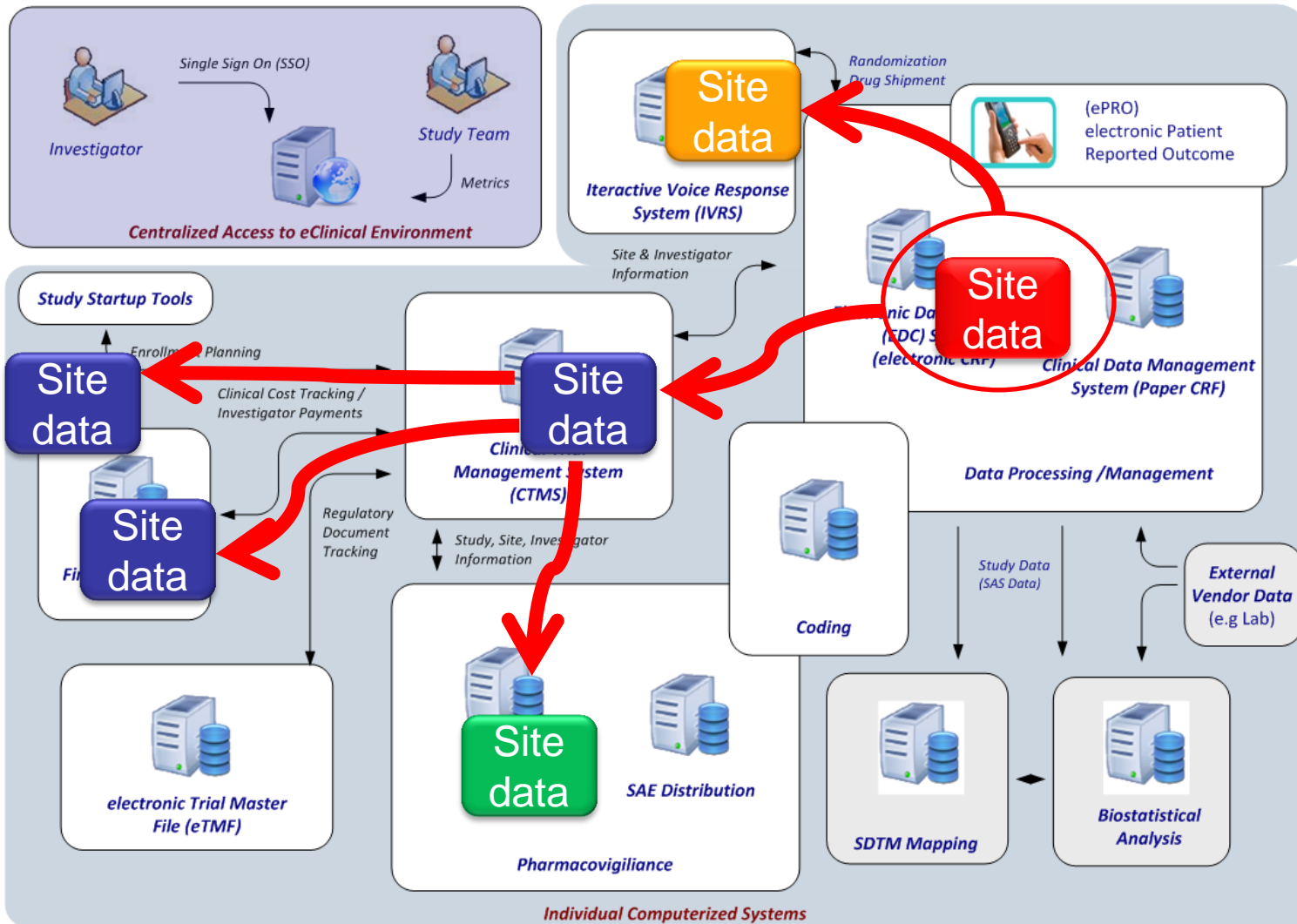
- Die Überprüfung der studienspezifischen Schnittstellen allein ist nicht ausreichend. Auch der gesamte Datenfluss durch alle beteiligten Systeme ist zu berücksichtigen

### Beispiel:

- Freigabe eines Prüfzentrum führt zur einer Implementierung einer „site“ im EDC System (3rd party). Das EDC liefert Daten an ein CTMS (CRO) und an ein IVRS (Sponsor), welches wiederum Daten an einen Logistiker übergibt ( 2nd CRO).
- Der Datenfluss findet generell von der Studienplanung über den Studienstart, während der Durchführung bis zur statistischen Analyse und dem abschließenden Studienbericht.







Supplier 1

Supplier 2

CRO

Sponsor





## Inhalte des Vortrags

- Konzept des Länderprojekts der Koordinierten Überwachung von klinischen Studien – Multi-Center-Studien
- Problematik der Datenintegrität bei Multi-Center-Studien
- Ergebnisse aus GCP-Inspektionen, Mängelbeispiele**





# Beobachtungen Inspektionen

## F1 – kritischer Fehler und Mängel:

Die Vorgehensweise zum Nachweis der Validität der eCRF/EDC® Studiendatenbank entspricht nicht dem Stand von Wissenschaft und Technik und wird in folgenden Punkten als nicht adäquat angesehen:

Der Anbieter eCRF® ist nachweislich nicht qualifiziert. Das von der Fa. AB aus 2007 erstellte Gutachten zur Version 2.1 des eCRF® belegt zwar die Compliance bzgl. der Anforderungen der eSig und e\_records gemäß FDA 21CFR Part 11, ersetzt jedoch nicht lt. Gutachten eine eigene Validierung des Anwenders zum Beleg der Geeignetheit des Systems für den vom Anwender vorgesehenen Zweck.





# Beobachtungen Inspektionen

## **F1 – kritischer Fehler und Mängel:**

**Validierung:** Eine systematische Vorgehensweise zur Validierung computergestützter Systeme inklusive einer Risikobewertung und detailliert beschriebenen Testkonzepten fehlen.

### **Produktivsystem:**

- a) Verfahrensanweisungen zum Änderungs- und Konfigurationsmanagement fehlen. Änderungen wurden ohne adäquate Testung implementiert.
- b) Verfahrensanweisungen zum Incident-/Vorfallmanagement fehlen.
- c) Die Vorgaben zum Ausfallkonzept und zur Kontinuität des Geschäftsbetriebs sind nicht ausreichend beschrieben.

**ICH-GCP Ziffer 5.5.3 [Sponsor/CRO]**





# Beobachtungen Inspektionen

## **Schlussfolgerung:**

1. Die Integrität der Daten in der inspizierten Studien ist nicht gewährleistet!
2. Bei allen anderen Studien, die mit diesem eCRF durchgeführt wurden, ist die Integrität der Daten in Frage zu stellen.

## **Erforderliche Maßnahmen:**

- a. Prüfung der Datenintegrität im Rahmen eines adäquaten Risikomanagements
- b. Vorlage der Ergebnisse
- c. Nachvollziehbare Schlussfolgerung durch den Sponsor

## **Finale Bewertung durch die Behörde:**

Nur mit Nachweis der Datenintegrität können die erhobenen Daten für die Studien verwendet werden.





# Beobachtungen Inspektionen

## F2 – schwerwiegende Fehler und Mängel

### Datenmanagement:

- a) Die Datenbearbeitung ist derzeit nicht audit-trail-fähig.
- b) Der Systemadministrator darf sich ausschließlich als Administrator in das System einloggen und nicht als Datenbearbeiter/-eingeber.
- c) Grundsätzlich sollte ein Systemadministrator nicht gleichzeitig zuständig sein für die Bearbeitung von Studiendaten.
- d) Die Validierung des zuverlässigen Datenabgleichs ist so vorzunehmen, dass fehlerfreie Daten mehrfach mit verschiedenen Fehlern versehen werden um zu prüfen, ob die korrekte Anzahl (Art und Menge) an Fehlern wiedergefunden wird.
- e) Der Vertrag mit dem externen IT-Berater muss genauer gefasst werden; der CRO muss nachweislich sicherstellen, für welchen Zeitraum und auf welche Weise die Datenspeicherung und –sicherung gewährleistet wird. Es ist festzulegen, wer für mögliche Datenverluste verantwortlich ist.

Ref.: ICH-GCP 5.5.3





# Beobachtungen Inspektionen

## F 3 - sonstiger Fehler und Mängel:

- **Beim Sponsor ist kein System zur Qualifizierung von Auftragnehmern/beteiligten Einrichtungen implementiert.  
So fehlen Kriterien zur Auswahl und Qualifizierung von Auftragnehmern.**
- **Das QS-System des CRO (Datamanagement) wurde nicht vom Sponsor verifiziert. Es ist nicht festgelegt, welche SOP's der CRO bei der Durchführung der Studie gelten.  
Der Revisionsturnus zu den SOP-Versionen der CRO wird nicht immer eingehalten.**

**Ref.: ICH E6 – 5.2.1, 5.2.2, 5.19**





# Beobachtungen Inspektionen

## F 3 - sonstiger Fehler und Mängel:

- eCRF: Der Zeitpunkt der Dateneingabe ist nicht erkennbar, nachträgliche Änderungen sind nur bedingt erkennbar, da der ursprüngliche Eintrag (auf der Arbeitsoberfläche des Prüfzentrums) gelöscht wird.**
- Die Visits müssen nicht durch einen Prüfarzt verifiziert werden.  
[P/S]**

**Ref.: ICH E6 – 4.3.1, 5.1.1, 5.4.1**







# Beobachtungen Inspektionen

## F 3 - sonstiger Fehler und Mängel:

- Die Erstellung des eCRF in Zusammenarbeit mit dem Supplier/Provider ist nicht nachvollziehbar dokumentiert: Die Programmierung wurde nicht durch die Genehmigung des Projektmanagers abgeschlossen und der darauf aufgesetzte UAT lag in seinen Einzelschritten nicht dokumentiert vor.
- Für den UAT konnte kein Plan vorgelegt werden, der auf einer Risikobewertung basierte. [S]
- Die Vendor Qualifikation des Supplier/Providers ist nicht ausreichend dargestellt. Der CRO kann keine adäquate Qualifizierung des Providers des eCRFs nachweisen.

**Ref.: ICH-GCP 5.5.3**





## Fazit

**Im Rahmen von Multi-Center-Studien findet eine intensive Kommunikation von Daten statt, die i.d.R. elektronisch erfolgt. Die Struktur der teilweise komplexen Vernetzung birgt ein hohes Risiko außer Kontrolle zu geraten.**

**Sowohl einzelne Systeme und deren Schnittstellen, als auch der gesamte Datenfluss durch alle beteiligten Systeme sind zu validieren.**

**Zur Gewährleistung der Datenintegrität sollte die Validierung als Teil des Quality Managements in ein adäquates Risikomanagement eingebettet sein.**





**So bleibt es eine Herausforderung die Integrität  
der Daten sicherzustellen und die  
Patientensicherheit über die gesamte Studie zu  
gewährleisten !**





**Für die Bereitstellung von Material bedanke ich mich bei  
den Mitgliedern der SIG Clin/Stat,  
insbesondere bei Frank Henrichmann/Berlin  
und bei den Kollegen  
Guido Scharf/Düsseldorf  
Susanne Huber/Darmstadt**



**Ihnen danke ich für Ihre Aufmerksamkeit!**





Die in diesem Vortrag vertretenen Ansichten sind die persönliche Meinung der Referentin und entsprechen nicht zwangsläufig der Meinung aller Behörden. Rechte oder Verpflichtungen Dritter lassen sich aus dem Vortrag nicht ableiten.

Kein Teil dieser Veröffentlichung darf ohne die Zustimmung der Verfassers reproduziert werden oder auf andere Weise weitergegeben werden. Die enthaltenen Informationen unterliegen Veränderungen.

**Kontakt:**

Dr. Christa Färber

GMP-/GCP-Inspektorin

**Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Hannover**

Behörde für Arbeits-, Umwelt- und Verbraucherschutz

Dezernat 24 – Arzneimittelrecht

Inspektorats Leitung

Am Listholze 74

30177 Hannover

Tel.: 0511 – 9096 461

Fax: 0511 – 9096 199

Email: [Christa.Faerber@gaa-h.niedersachsen.de](mailto:Christa.Faerber@gaa-h.niedersachsen.de)

