

Vorbereitung einer Inspektion

2022: 2 GCP-Inspektionen u.a. für die GeparDouze

*Kathrin Seidel
Udo Pfeil*



Überprüfung ob...

- der Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohlergehens von Prüfungsteilnehmern gewährleistet ist.
- die Datenvalidität im Hinblick auf Erhebung und Auswertung von Daten bestätigt werden kann.
- die klinische Prüfung, wie in den Antragsunterlagen dargestellt, durchgeführt worden ist.



EU-Verordnung 536/2014

- Löst die RL 2001/20/EG „Clinical Trial Directive“ ab
- Art. 78 der Verordnung regelt GCP-Inspektionen
 - Details zu Inspektionen, einschließlich der Qualifikation und Trainingsanforderungen an Inspektoren in „Implementing Act“ spezifiziert (in Anlehnung an Anforderungen in Kapitel 5 Inspektoren und 6 Inspektionsverfahren der RL 2005/28/EC)

(zukünftige) Neuerung in Bezug auf GCP-Inspektionen:

- **Inspektionsberichte im EU-Portal (Clinical Trial Information System (CTIS))
öffentlich zugänglich (Art. 78 (6))**
 - (6) Nach einer Inspektion erstellt der Mitgliedstaat, unter dessen Verantwortung die Inspektion durchgeführt wurde, einen Inspektionsbericht. Der Mitgliedstaat macht den Inspektionsbericht der inspizierten Stelle sowie dem Sponsor der betreffenden klinischen Prüfung zugänglich und speist ihn über das EU-Portal in die EU-Datenbank ein.

Befugnisse der Inspektoren



§ 64 Abs. 4 AMG

- Grundstücke, Geschäfts-/Betriebsräume, Beförderungsmittel betreten und besichtigen, Bildaufzeichnungen machen
- Alle Unterlagen u.a. über die klinische Prüfung einsehen
- Kopien anfertigen/verlangen (Datenschutz beachten)
- Auskünfte verlangen
- Probennahme
- Vorläufige Anordnungen treffen – bis hin zur Schließung der Prüfstelle!



§ 64 AMG: Duldungs- und Mitwirkungspflicht

- Maßnahmen dulden
- GCP-Inspektoren **unterstützen**
- Auf Verlangen Betriebsräume, Schränke etc. bezeichnen/öffnen
- Auskünfte erteilen
- Ggf. Probennahme ermöglichen



Wie läuft eine Inspektion ab

- Schriftliche Ankündigung, Übersendung einer Agenda und eines Fragebogens (entfällt bei anlassbezogenen Inspektionen)
 - Vorsicht: Ankündigung wird nicht von allen lokalen Behörden auch an den Sponsor geschickt
- Eingangsbesprechung, aktueller Sachstand
- Besichtigung von studienrelevanten Betriebsräumen
- Dokumentenreview, Interviews
 - Bei Interviews werden insbesondere auch Schnittstellen nachverfolgt
- Inspektionsdauer i. d. R. 2 Tage
- Abschlussbesprechung
- Inspektionsbericht (nach ZLG VAW07111604)



Was sehen sich Inspektoren alles an?

I.

Implementierung der Studie am Zentrum

- Qualifikation des Studienpersonals
- Dokumentation der Delegation von Verantwortlichkeiten durch den PI
- Einhaltung der für die Studie vorgesehenen Zeit
- SOPs
- Vertrag mit Sponsor

Einrichtungen und Ausstattung

- welches Equipment wird genutzt (Notfallkoffer!)
- wer wartet Geräte und in welchen Abständen
- Kalibrierung

Management biologischer Proben

- Entnahmeverfahren
- Kennzeichnung von Proben
- Lagerung und Versand



Was sehen sich Inspektoren alles an?

II.

Monitoring

- Visitenanzahl
- Umfang und Häufigkeit der Monitorvisiten pro Jahr
- welche Maßnahmen hat der CRA festgelegt (FL Briefe)
- Monitorplan

Computersysteme

- vom Sponsor zur Verfügung gestellt wie z.B. eCRF, IxRS, ePRO
- zentrumsspezifische Systeme wie elektronische Krankenakten

Einwilligungserklärungen

- welche ICF-Version
- Datum und Unterschrift des Pat. eigenhändig
- Inhalt des ICF verständlich?
- Einwilligungsprozess in der Akte dokumentiert?



Was sehen sich Inspektoren alles an?

III.

Überprüfung von Patientendaten

- Einhaltung des Prüfplans und ggf. dessen Änderungen durch Überprüfung der Quelldaten
- IC/EC Kriterien erfüllt?
- Einhaltung der Patientenvisiten gemäß Prüfplan
- Qualität der Quelldaten unter Berücksichtigung der ALCOA+ Kriterien
- Dokumentation von Protokollabweichungen
- Meldung von SAEs innerhalb von 24h
- Abgleich von aufgetretenen Adverse Events in Patientenakte und im eCRF
- Begleitmedikation/ Begleiterkrankungen
- Stimmen die im eCRF aufgezeichneten Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit sowie Daten zum Endpunkt mit den Quelldaten überein

IMP Management

- Zuweisung von IMP
- Entblindung
- Re-Labeling



Pflichten des Prüfers II

- *VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 Artikel 73*

Hauptprüfer

- Ein Hauptprüfer stellt an einer Prüfstelle sicher, dass die klinische Prüfung den Anforderungen der Verordnung entspricht.
- Der Hauptprüfer weist den Mitgliedern des Prüferteams ihre Aufgaben so zu, dass die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung in der Prüfstelle gewonnenen Daten nicht gefährdet werden.

Der Hauptprüfer ist für **alle Studienabläufe am Prüfzentrum verantwortlich – auch in anderen Abteilungen (Apotheke, Labor, Pathologie etc.)**



Definitionen zur Einstufung von Beanstandungen

Kritisches Finding F1	Mögliche Konsequenz	Bemerkung
<p>Gegebenheiten, Methoden oder Prozesse, die die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlergehen der Probandinnen und Probanden/Patientinnen und Patienten und/oder die Qualität und Integrität der Daten negativ beeinflussen.</p> <p>Kritische Mängel werden als nicht akzeptabel angesehen.</p>	<p>Ablehnung der Daten und/oder Einleitung rechtliche Schritte</p>	<p>Als kritisch klassifizierte Mängel können sich aus einem Muster von schwerwiegenden Mängeln, schlechter Datenqualität und/oder dem Fehlen von Quelldaten ergeben.</p> <p>Manipulation und absichtliche Falschdarstellung von Daten gehören ebenfalls zu den kritischen Mängeln.</p>



Definitionen zur Einstufung von Beanstandungen

Schwerwiegendes Finding F2	Mögliche Konsequenz	Bemerkung
<p>Gegebenheiten, Praktiken/Methoden oder Prozesse, die die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlergehen der Probandinnen und Probanden/Patientinnen und Patienten und/oder die Qualität und Integrität der Daten negativ beeinflussen könnten.</p> <p>Schwerwiegende Mängel sind erhebliche Defizite und direkte Verstöße gegen GCP-Prinzipien.</p>	<p>Mögliche Ablehnung der Daten und/oder Einleitung rechtlicher Schritte</p>	<p>Als schwerwiegend eingestufte Mängel können sich aus einem Muster von Abweichungen und/oder mehreren geringfügigen Mängeln ergeben.</p>



Definitionen zur Einstufung von Beanstandungen

Sonstiges Finding F3	Mögliche Konsequenz	Bemerkung
<p>Gegebenheiten, Praktiken/Methoden oder Prozesse von denen nicht erwartet wird, dass sie einen negativen Einfluss auf die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlergehen der Probandinnen und Probanden/Patientinnen und Patienten und/oder die Qualität und Integrität der Daten haben.</p>	<p>Sonstige Mängel sind Hinweise für die Notwendigkeit, die Gegebenheiten, Methoden oder Prozesse zu verbessern.</p>	<p>Viele sonstige Mängel können ein Indiz für eine insgesamt schlechte Qualität sein und zusammengekommen mit einem schwerwiegenden Mangel und dessen Konsequenzen gleichgestellt werden.</p>



Inspektionen in Prüfstellen

Mängelhäufigkeit

GCP-Inspektionen in NRW-Prüfstellen 2009-2011

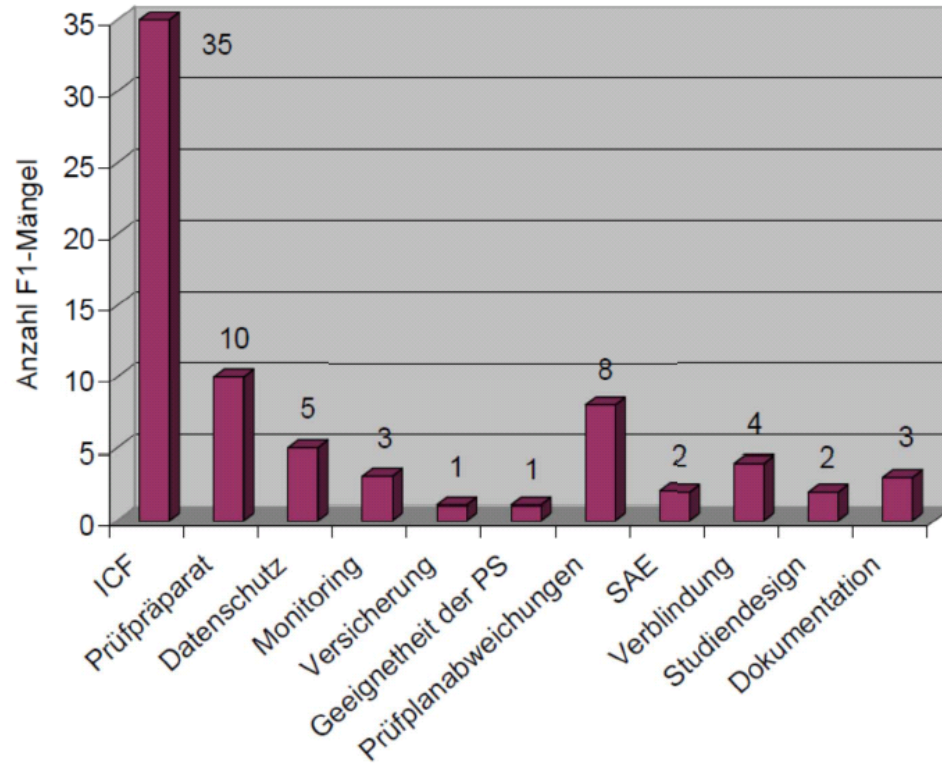
Zahl der Inspektionen (04/2009-12/2011): 183

- Zahl der fertiggestellten Berichte: 171
- absolute Häufigkeit der Mängel:
 - kritische Mängel (F1): 74
 - schwerwiegende Mängel (F2): 343
 - sonstige Mängel (F3): 1570
- **relative Häufigkeit der Mängel pro Prüfstelle:**
 - **kritische Mängel (F1): 0,4**
 - **schwerwiegende Mängel (F2): 2,0**
 - **sonstige Mängel (F3): 9,2**

Inspektionen in Prüfstellen

Mängelhäufigkeit

Gesamtzahl F1 Mängel: 74





Wie können Mängel verhindert werden?

Keine Klinische Prüfung läuft ohne Fehler ab – weder beim Sponsor noch an den Prüfstellen!

Diese können aber reduziert werden, wenn man den Ablauf von kritischen Prozessen standardisiert.

- Studienspezifische Vorgaben im Prüfplan, in Manuals, etc.
- Etablierung und Einhaltung von **SOPs** für relevante Tätigkeiten
 - Qualitätssicherungssysteme gehören daher zu den in Inspektionen überprüften Bereichen



CTIS - Site Suitability Form

- Formblatt der EMA und erweitert durch AKEK (Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen)
- Bei CTIS-Einreichungen muss bestätigt werden, dass SOPs zur Studiendurchführung vorhanden sind z.B. Prüfarztaufgaben, Einwilligungserklärung, Auswahl Prüfgruppenpersonal, Archivierung etc.

Quality assurance at the trial site

Please confirm that SOPs are in place including process descriptions of the investigator-specific tasks (informed consent, staff selection, archiving of study documents, etc.).

Yes/No



Wenn trotzdem etwas schief gegangen ist

Proaktives **CAPA** Managment

- Ursachenanalyse
- Korrekturmaßnahmen
- Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Wiederholung

(**C**orrective **A**ctions)

(**P**reventive **A**ctions)

In der Regel wird dadurch auch die Mängelbewertung im Falle einer Inspektion abgemildert



Personal - Delegation Log

- Festgestellter Mangel:
 - Die Aufgaben im Delegation Log sind bezüglich des Prüfarztteams nicht in allen Punkten korrekt abgebildet. (Aufgabe für das Temperaturmonitoring der Prüfmedikation war nicht zugewiesen)
 - Der SC (kein Arzt) darf gemäß Delegation Log die Bewertung von AEs/SAEs vornehmen, welche eine reine ärztliche Aufgabe darstellt.
- Einstufung: sonstiger Mangel F3
- Referenz: ICH-GCP 2.8, 4.1.5, 4.2.5
- ICH-GCP 2.8: Prüfgruppenmitglieder sind qualifiziert durch Ausbildung, Schulung und Erfahrung
- ICH-GCP 4.2.5: Prüfer ist verantwortlich für die Beaufsichtigung aller Personen oder Parteien, an die prüfungsbezogene Aufgaben und Funktionen delegiert worden sind



Personal - Delegation Log

- Festgestellter Mangel:

Ein Mitarbeiter hat studienspezifische Aufgaben (Versand von Biomaterial und Applikation von IMP) ohne Schulung und Delegation in einem Zeitraum von mindestens zwei Jahren übernommen.

- Einstufung: schwerwiegender Mangel F2

- Referenz: ICH-GCP 4.1.5, 4.2.4

– ICH-GCP 4.2.4: Der Prüfer sollte sicherstellen, dass alle Personen, die an der klinischen Prüfung mitarbeiten, angemessen über den Prüfplan, das/die Prüfpräparat(e) und ihre prüfungsbezogenen Aufgaben und Funktionen informiert sind.



Personal - Delegation Log

- Festgestellter Mangel:

Alle Prüfer einschließlich einiger Studienkoordinatoren und Study Nurses wurden für die Tätigkeit „shipment of biological samples“ delegiert, obwohl sie dafür nicht qualifiziert (fehlendes IATA-Zertifikat) waren.

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**

- Referenz CHMP/ICH/135/1995] 4.2.6:

Bei Übertragung von prüfungsbezogenen Aufgaben an Prüfgruppenmitglieder sollte der Prüfer / die Institution sicherstellen, dass diese Person oder Partei qualifiziert ist.



Personal - Delegation Log

- **Festgestellter Mangel:**
 - **Delegation Log als Original-Dokument versehentlich an den Sponsor gesendet**
 - **Daraufhin wurde ein neues Delegation Log ausgefüllt und die Daten übertragen. Nach Rückgabe wurde das versehentlich versendete Delegation Log als ungültig gekennzeichnet. Bei der Übertragung der Daten sind jedoch Fehler erfolgt (anderes Startdatum).**
 - **Das alte Dokument wurde nur mit Datum und Unterschrift, aber ohne Angabe des Grundes entwertet.**

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**

- **Originaldokumente der Prüfstelle müssen in der Prüfstelle verbleiben. Änderungen müssen auch, ohne Erklärungen nachvollziehbar bleiben. Daher sind bei Änderungen immer Grund, Datum und Unterschrift anzugeben.**

- **Referenz: ICH-GCP 4.9.0: ALCOA+**



Personal - Delegation Log

- **Festgestellter Mangel:**
 - **Information zum Ende vom involvierten Personal wurde vom Prüfer erst spät nach 1,5 Jahren zur Kenntnis genommen**
 - **Abzeichnungsdatum von Änderungen war schlecht lesbar**
 - **Nummerierung der Seitenzahlen wurde erst nachträglich vorgenommen. Dadurch war eine chronologische und nachvollziehbare Abbildung der Zeitpunkte nicht mehr gegeben.**

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**

- Die Dokumentation hat gemäß den **ALCOA+**-Prinzipien zu erfolgen.

- Referenz: ICH-GCP 2.10: Studiendaten sollten so aufgezeichnet, gehandhabt und gespeichert werden, dass eine genaue Berichterstattung, Interpretation und Überprüfung möglich ist.

- ICH-GCP 4.1.5: Der Prüfer sollte eine Liste von entsprechend qualifizierten Personen führen, an die er wesentliche prüfungsbezogene Aufgaben delegiert hat.



- **A - attributable: zuschreibbar**
 - Wer hat wann und wie die Daten aufgezeichnet? Woher stammen die Daten?
- **L - legible and intelligible: lesbar**
 - Sind Daten lesbar und verständlich formuliert?
- **C - contemporaneous: zeitnah**
 - Werden Daten, Beobachtungen und Aktivitäten zeitnah aufgezeichnet?



- **O - original:**
 - Die Daten müssen direkt auf einem kontrollierten Blankopapierformular aufgezeichnet werden.
 - Es muss möglich sein, zwischen dem Original und einer Kopie genau zu unterscheiden.
 - Wenn eine Papierkopie bzw. eine elektronische Kopie benötigt wird, muss diese Kopie nach einem formalen Verfahren (certified copy) erstellt werden.
- **A - accurate:**
 - korrekt



- ALCOA Plus erweitert die ALCOA Kriterien zur Sicherung der Datenintegrität, also einer (un)beabsichtigte Löschung von Daten, um folgende Attribute:
 - **Complete**
 - keine Daten ausgelassen oder gelöscht
 - **Consistent**
 - Aufzeichnungen stehen in der erwarteten (chronologischen) Reihenfolge und sind mit einem Zeitstempel (einschließlich Datum) versehen.

- **Enduring**
 - dauerhaft – keine Aufzeichnungen auf z.B. der Rückseite von Briefumschlägen oder Haftnotizen
 - Die Verwendung von Thermopapier für Gerätedrucker ist zu vermeiden.
 - Elektronische Daten müssen auf kontrollierten und robusten elektronischen Medien gespeichert werden; d. h.: CD-ROM, DVD-ROM, unkontrollierte USB-Speicher-Medien können nicht als GxP-gerecht und robust betrachtet werden.

- **Available** - Auf die Daten muss während ihrer gesamten geforderten Aufbewahrungsperiode auch nach dem Vertragsende im Falle ausgelagerter Tätigkeiten für Überprüfungen, Audits oder Inspektionen zugegriffen werden können. Die Daten müssen auf kontrollierten Papierformularen bzw. auf kontrollierten elektronischen Medien aufgezeichnet und aufbewahrt werden.



- Festgestellter Mangel:

Die Qualifikationsunterlagen für das Apothekenpersonal waren nicht abgelegt.

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**
- Unterlagen zum Training und der Qualifikation müssen zu jeder Studie im entsprechenden Ordner abgelegt sein, auch wenn mehrere Studien desselben Sponsors betreut werden.
- Referenz: ICH-GCP 2.10, 4.2.6



- Festgestellter Mangel:

Im Notfallset waren abgelaufene Arzneimittel vorhanden.

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**
- Verantwortlichkeit: Prüfer
- Die Haltbarkeit der vorhandenen Notfall-Medikation sollte regelmäßig überprüft und dokumentiert werden. Verfallene Arzneimittel sind zu entsorgen und bei Nichtverfügbarkeit ein Hinweis bzw. mit Arzt und Apotheke eine Alternative (Darreichungsform, Hersteller, etc.) gesucht werden.
- Referenz: ICH-GCP 4.2.3, 4.3.2



- Festgestellter Mangel:

Der externe Anbieter für die Archivierung ist nicht bei der zuständigen Behörde angezeigt. Der Hauptprüfer hat diese Anforderung des AMG bei dem in Anspruch genommenen Dienstleister nicht überprüft.

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**
- Verantwortlichkeit: Prüfer/ Dienstleister
- Der Prüfer ist für die Überwachung von eingebundenen Dienstleistern oder Personen verantwortlich, an die er studienspezifische Aufgaben überträgt.
- Der Anbieter für die Archivierung ist hierbei Dienstleister und muss sich selbst bei den Behörden anzeigen.
- Referenz: § 67 (1) Satz 9 AMG, ICH GCP 4.2.5, 4.2.6



Räumlichkeiten & Equipment

- **Festgestellter Mangel:**
Die im Keller vorgefundenen Studienunterlagen werden an einem nicht ausreichend vor Umwelteinflüssen geschütztem Ort gelagert. Die Ordner sind nicht ausreichend gegen Wasser, Feuer oder Schädlingsbefall geschützt.
- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**
- **Verantwortlichkeit: Prüfer**
- **Referenz: ICH-GCP 4.9.0 und 4.9.4**
- **ICH-GCP 4.9.4: Der Prüfer sollte die Prüfungsunterlagen für die Durchführung einer klinischen Prüfung und gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen aufbewahren.**
Der Prüfer sollte Maßnahmen ergreifen, um eine versehentliche oder vorzeitige Zerstörung dieser Dokumente zu verhindern.



Räumlichkeiten & Equipment I.

- Festgestellter Mangel:

Die Temperaturkontrolle des Gefrierschranks für die Laborproben weisen deutliche Mängel auf:

- **Die Temperatur war über mehrere Jahre außerhalb der Grenzwerte ohne das auf die Temperaturüberschreitung reagiert wurde.**
- **Die Lagerungszeit betrug teilweise bis zu einem Jahr.**
- **Die Temperaturprotokolle zeigen deutliche Hinweise auf eine nicht korrekte Dokumentation (Doppeleintragungen zum gleichen Datum, jedoch mit verschiedenen Temperaturwerten sowohl innerhalb der erlaubten Temperatur als auch außerhalb)**

- **Einstufung: schwerwiegender Mangel F2**



Räumlichkeiten & Equipment II.

- angemessene Temperaturüberwachung bei der Lagerung von Arzneimitteln oder Proben
- Inkl. einer angemessene Alarmfunktion bei Temperaturüber- oder -unterschreitungen.
- Bei Temperaturabweichungen ist generell der Prüfer zu informieren und ggf. der Sponsor (bei Studienware) oder der Hersteller mit einzubeziehen.
- Die Dokumentation ist stets, jedoch insbesondere bei klinischen Prüfungen, gemäß den ALCOA+-Prinzipien zu führen.

- Referenz: ICH-GCP 2.8, 2.10, 2.13, 4.2.3, 4.9.0, 4.9.4
- ICH-GCP 2.13: Es sollten Systeme mit Verfahren eingeführt werden, die die Qualität aller Aspekte der Prüfung sicherstellen.



- Festgestellter Mangel:

Die im Notfallkoffer enthaltenen einzelnen sterilen Medizinprodukte wurden durch Gummibänder eng aneinander gedrückt. Die Sterilitätsbarriere der Papierseite kann so sichtbare oder nicht-sichtbare Risse erhalten und die Sterilität verlieren.

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**
- Medizinprodukte und Arzneimittel sollten immer ihren Lagerungsbedingungen entsprechend aufbewahrt werden.
- Referenz ICH GCP 4.2.3: angemessene Anzahl von qualifiziertem Personal und Einrichtungen für die Dauer der Studie
- Referenz ICH GCP 4.3.2: angemessene medizinische Versorgung



- Festgestellter Mangel: elektronische Patientenakte (ohne Audittrail)

Anhand der Patientenakte ist nicht nachvollziehbar, wer Untersuchungen oder Visiten durchgeführt hat. Dies ist anhand der deutlich zeitverzögerten Abzeichnung der Ausdrücke ebenfalls nicht mehr möglich.

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**
- Quelldaten müssen nachvollziehbar sein und den ALCOA+-Prinzipien entsprechen.
- Referenz: ICH GCP 2.10, 4.9.0



- Festgestellter Mangel:

Von in der Praxis ausgestellte Quelldaten (z.B. Infusionsprotokolle) wurden nur eingescannte Kopien in dem Patientenordner abgeheftet. Die Originale wurden vernichtet.

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**
- Quelldaten müssen im Original vorliegen. Originale dürfen nicht vernichtet werden oder zumindest über ein validiertes System eingescannt werden (Kopien hiervon gelten dann auch als Quelldaten).
- Referenz: ICH-GCP 2.10, 4.9.0



Verträge & Vereinbarungen

- Festgestellter Mangel:

Der Prüfervertrag war nicht im Prüfarztordner abgeheftet, sondern in einem separaten Ordner mit allen Verträgen zu Studien. Ein Verweis auf diesen anderen Lagerort fehlte im Prüfarztordner.

- Einstufung: sonstiger Mangel F3
- Die Unterlagen im Prüfarztordner sind stets vollständig und aktuell zu halten.
- Referenz: ICH GCP 2.10, 4.9.4



Investigator Site File

- Festgestellter Mangel:

Die aktuell gültige Prüfplanversion war bei jeder Aktualisierung für den Zeitraum von Inkraftsetzung am PZ bis zum Eingang der Unterlagen im Original nicht erkennbar. Die vorherige Prüfplanversion wurde erst verspätet außer Kraft gesetzt.

Hintergrund: Neue Prüfplanversionen werden vorab per E-Mail an die Prüfzentren versandt. Der Versand der Unterlagen im Original erfolgt meist erst später. Die im Prüfarztordner abgelegten Prüfplanversionen werden erst nach Erhalt der Originale außer Kraft gesetzt (Unterschrift, Datum und „alt“). In der Zwischenzeit ist anhand der Dokumentation jedoch nicht klar erkenntlich, welcher Prüfplan verwendet wurde.

- Einstufung: sonstiger Mangel F3
- Referenz: ICH GCP 2.10, 4.2.4, 4.9.0



Investigator Site File

- Festgestellter Mangel:

Die Weitergabe von neuen Informationen wie z.B. neue Prüfpläne, Dear-Investigator-Letter zu neuen Nebenwirkungen oder Fachinformationen an das eingebundene Studienpersonal wurde ausschließlich mündlich und ohne Dokumentation darüber durchgeführt. Es ist nachträglich nicht nachvollziehbar, worüber und wann die jeweiligen Personen informiert wurden.

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**
- Verantwortlichkeit: Prüfer
- Referenz: ICH GCP 2.10, 4.2.4



Patienteninformation/Einwilligungserklärung I.

- **Festgestellter Mangel:**

Der Aufklärungsvorgang und die Dokumentation darüber ist fehleranfällig:

- **Die Unterschriften der Ärzte erfolgten größtenteils nach Unterschrift der Patienten - teilweise auch mehrere Wochen später.**
- **Die zurückgebrachten Aufklärungsunterlagen wurden durch die jeweilige Prüfarztin nicht noch einmal überprüft. Die vorgefundenen falschen Daten oder falschen Eintragungen für die Hausärzte wären sonst aufgefallen.**
- **Die Eintragung zum Aufklärungsvorgang in der jeweiligen Visite erfolgten nur zum Zeitpunkt der Unterschrift des Arztes und spiegelten nicht den tatsächlichen Aufklärungsvorgang wider.**
- **Der Großteil der Einwilligungserklärungen wurde nachträglich korrigiert.**
- **Ein Datum wurde nicht von der Patientin selber eingetragen.**



Patienteninformation/Einwilligungserklärung II.

- **Einstufung: schwerwiegender Mangel F2**

- Das Zentrum hat eine Verfahrensanweisung etabliert, um Vorgehen und Dokumentation von Aufklärungsprozessen darzustellen.

- Referenz: ICH GCP 2.10, 4.9.0, 4.8.8
 - ICH GCP 4.8.8: Vor der Teilnahme eines Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung sollte die schriftliche Einwilligungserklärung vom Prüfungsteilnehmer oder seinem gesetzlichen Vertreter und von der Person, die das Aufklärungsgespräch geführt hat, persönlich datiert und signiert sein.



Patienteninformation/Einwilligungserklärung (a)

- Festgestellter Mangel:
Der Monitor hat laut Aussage des Prüfzentrums gefordert, dass Originaldokumente im Hinblick auf die Zustimmung für zusätzliche Biomaterialsammlungen nachträglich geändert werden sollen, anstatt den Hintergrund der nicht stattfindenden Blutentnahmen zur Hormonwert-Bestimmung in der Patientenakte oder durch eine Note-to-File zu erklären.
- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**
- Verantwortlichkeit: Prüfer/Sponsor
- Kommentar d. Inspektors: Originale sind als solche zu behandeln. Nachträgliche Änderungen der ursprünglichen Eintragungen des Patienten sind nicht statthaft. Die Vorgabe von einem Alter unterhalb von 45 Jahren ist in der sehr langen und teilweise nicht in Laiensprache geschriebenen Einwilligungserklärung für die Patienten leicht zu übersehen.
- Referenz: ICH GCP 2.10, 4.9.0



Stellungnahme der GBG – (b)

Die Patientin kam für die Sub-Studie nicht infrage, da sie die Anforderungen des Protokolls nicht erfüllte. Die Patientin musste daher über diesen Punkt erneut informiert werden. Nach erfolgter Information der Patientin, strich diese in der Einwilligungserklärung das ursprünglich gesetzte Kreuz durch, kreuzte das Zutreffende an und unterschrieb diese Änderung mit aktuellem Datum. Dieser Prozess muss in die Patientenakte dokumentiert sein. **Somit ist eine Nachvollziehbarkeit gemäß ICH-GCP 4.9.0 gewährleistet (Changes to source data should be traceable, should not obscure the original entry, and should be explained if necessary (e.g., via an audit trail)).** Eine Anfertigung einer Note-to-File erachten wir als nicht zielführend, da ein solches Dokument nicht an Patienten ausgehändigt wird.

Wir werden uns in Zukunft bemühen, die Patienteninformation und Einwilligungserklärung laienverständlicher zu schreiben, allerdings muss das Dokument auch die regulatorischen Anforderungen erfüllen. Änderungswünsche der federführenden Ethikkommission wurden umgesetzt und danach von der federführenden Ethikkommission zustimmend bewertet.

Corrective Action: Nicht zutreffend

Preventive Action: Nicht zutreffend



- Festgestellter Mangel:

Datum und Ort, Hausarztangaben sowie Auswahl von Untersuchungen sind bei mehreren ICF nicht selbstständig durch den Unterschreibenden ausgefüllt worden.

- **Einstufung: schwerwiegender Mangel F2**
- Kommentar: Datum und Ort sind sowohl vom Arzt als auch von der Patientin eigenständig auszufüllen. Voreingetragene Angaben lassen den genauen Zeitpunkt der Aufklärung nicht erkennen.
- Referenz: ICH-GCP 4.8.8



Patientenrechte / Ethik / Einwilligungserklärung

- Festgestellter Mangel:

Blutproben für das Screening wurden von mehreren Patienten entnommen bevor die Studie durch die EK genehmigt war und bevor die Patienten den ICF unterschrieben hatten.

- **Einstufung: kritischer Mangel F1**

- Referenz: ICH-GCP 2.9., 4.8.1, 4.8.8

- 4.8.1: Beim Einholen der Einwilligung sind geltende Vorschriften, GCP und ethische Grundsätze einzuhalten. Vor Beginn der Prüfung soll die schriftl. Genehmigung durch IRB/IEC zur Einwilligungserklärung vorliegen.

Quelle: BfArM



Patienteninformation / Einwilligungserklärung

Festgestellter Mangel:

- **Die Nachträge zum ICF (*Addenda*) wurden nicht zeitnah durch die Patientinnen unterzeichnet bzw. diese nicht dokumentiert anderweitig vorab informiert.**

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**

- Hintergrund: Die Unterzeichnung der nachfolgenden ICF-Addenda sind während der Follow-Up-Phase erst verspätet bei der nächsten Untersuchung der Patientin unterzeichnet worden. Daher liegen teilweise bis zu 8 Monaten zwischen Erhalt der neuen Version am PZ und der Unterzeichnung durch die Patientin. Einen Nachweis über zum Beispiel die telefonische Unterrichtung der Patientin über neue Erkenntnisse in der Studie, wodurch eine erneute Einwilligung erforderlich ist, ist laut Patientenakte nicht erfolgt.

- Referenz ICH-GCP 4.8.2: ...Der Prüfungsteilnehmer ... sollte rechtzeitig informiert werden, wenn neue Informationen vorliegen, die für die Bereitschaft des Prüfungsteilnehmers zur weiteren Teilnahme an der Prüfung relevant sein könnten. Die Weitergabe dieser Informationen sollte dokumentiert werden.



Ein- und Ausschlusskriterien

- Festgestellter Mangel:

Die Abfrage der Ausschlusskriterien („schwerwiegende Infektion“ und „Verabreichung von Lebendimpfstoffen“) wurden nicht vollständig in den Quelldaten dokumentiert.

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**
- Referenz: ICH GCP 2.10, 4.9.0



Ein- und Ausschlusskriterien / Quelldaten

- Festgestellter Mangel:

Quelldaten, die die Diabeteserkrankung und Insulinbehandlung bestätigen, fehlten vollständig.

- **Einstufung: kritischer Mangel F1**
- Referenz: ICH GCP 1.52. (Quelldaten), 8.3.13 (Quelldaten), 5.18.4 (Verantwortlichkeiten des Monitors)

Quelle: BfArM



Ein - und Ausschlusskriterien

- Festgestellter Mangel:
 - **Nicht alle Ein- und Ausschlusskriterien werden nachweislich überprüft und explizit separat bestätigt.**
 - **Es fehlen diverse Angaben aus der Anamnese (mindestens ein Laborwert und Angaben zur Begleitmedikation)**
 - **Bei einer Pat. wurde die Creatinine -Clearance entgegen den Vorgaben im Prüfplan (CKD-EPI statt Cockcroft-Gault) anders berechnet.**

- **Einstufung: schwerwiegender Mangel F2**

- Referenz: ICH-GCP 2.10, 4.5.1, 4.9.0
 - ICH-GCP 4.5.1: Der Prüfer/die Institution sollte die Prüfung in Übereinstimmung mit dem Prüfplan durchführen...



Dokumentation von Ein-Ausschlusskriterien

- **FAQs der EMA:** Es wird erwartet, dass ein Prüfarzt, **jedes einzelne Zulassungskriterium bewertet** und die endgültige Entscheidung getroffen hat, den Probanden in die Studie aufzunehmen (ICH GCP 4.3.1).
- Diese Entscheidung sollte dokumentiert werden, bevor der Proband die erste Dosis des IMP erhält.
- **GCP 4.3.1: Ein qualifizierter Arzt, der Prüfer oder Unterprüfer für die klinische Prüfung ist, sollte für alle prüfungsbezogenen medizinischen Entscheidungen verantwortlich sein.**



Ein - und Ausschlusskriterien

- Festgestellter Mangel:
- Während der Anamnese wurde der Hintergrund der Mamma-OP einer Pat. nicht nachweislich vor Einschluss des Patienten in die klinische Studie hinterfragt. Wenn die im Anamnesebogen aufgeführte Operation aufgrund eines früheren Mammakarzinoms erfolgt ist (Patienten mit synchronen und/oder vorherigen kontralateralen DCIS oder LCIS sind einschussfähig) würde dies ggf. ein Ausschlusskriterium für diesen Patienten darstellen.
- Einstufung: schwerwiegender Mangel F2
- Im Nachgang zur Inspektion wurde den Inspektorinnen mitgeteilt, dass dieser Patient von einem Prüfer telefonisch befragt wurde. Es wurde in den 70iger Jahren eine Exzision eines gutartigen Befundes an der rechten Mamma in Lokalanästhesie durchgeführt. Schriftliche Befunde hierzu sind nicht vorhanden.
- Somit lag für diesen Patienten kein Ausschlusskriterium vor.
- Referenz: ICH-GCP 2.10, 4.5.1, 4.9.0



Ein- und Ausschlusskriterien I.

- Festgestellter Mangel:

Der INR-Wert für Pat. xxxx wurde falsch in das eCRF eingetragen. Das Einschlusskriterium INR-Wert $\leq 1,2$ wurde nicht überprüft.

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**
- Referenz: ICH GCP 2.10, 4.9.0



Stellungnahme GBG II.

- Das Einschlusskriterium Kriterium 4.1.18 lautet wie folgt: “PT/INR \leq ULN within 28 days prior to randomization. For laboratories that do not report an ULN for the INR assay, use ≤ 1.2 as the value for the ULN. Patients receiving therapeutic anticoagulants are not eligible.”
- Das für das Zentrum zuständige lokale Referenz-Labor gibt als Normwert für den INR $<1,5$ an. Somit trifft der Part des Einschlusskriteriums: “For laboratories that do not report an ULN for the INR assay, use ≤ 1.2 as the value for the ULN.” nicht zu.



- Festgestellter Mangel:
Die elektronische Patientenakte (kein Audittrail) wurde nicht zeitnah vom Prüfer ausgedruckt und unterschrieben. Die Ausdrücke lassen nicht erkennen, wann der Ausdruck gemacht wurde. Die Nachvollziehbarkeit der Daten ist aufgrund der fehlenden Legende nicht gegeben.
- Einstufung: sonstiger Mangel F3
- Kommentar Inspektor: Da die Einträge der Akte nachträglich geändert, gelöscht und auch für die Zukunft eingetragen werden können, ist ein direkter **Ausdruck nach jeder Visite erforderlich**, um die tatsächlichen Quelldaten zu erhalten. Alternativ wäre ein validiertes System mit Audittrail möglich.
Ausdrücke der Patientenakte müssen das **Druckdatum** enthalten.
- Referenz: ICH GCP 2.10, 4.9.0



- Festgestellter Mangel:

Der Prüfer hat die Bewertung des Einschlusses vor Vorliegen des Originalbefundes anhand der noch nicht überprüften Daten im eCRF vorgenommen. Die Patientin wurde daraufhin vor Vorliegen des Originalbefundes randomisiert.

Einstufung: schwerwiegender Mangel F2

- Hintergrund: Die Kenntnisnahme des Pathobefundes erfolgte über den eCRF (entspricht keinem Originalbefund) am 18.05.2020. Daraufhin wurde Pat. am 19.05.2020 randomisiert. Auf dem am 20.05.2020 erhaltenden pathologischen Befund per Fax wurde das Datum der ersten Kenntnisnahme (18.05.2020) notiert und vom Hauptprüfer unterschrieben.
- Referenz: ICH GCP 4.5.1



- Festgestellter Mangel:

Der Prüfer hat seine Unterschrift auf dem eCRF vordatiert.

Einstufung: schwerwiegender Mangel F2

- Mit Datum und Unterschrift auf den Quelldaten bestätigt der Prüfer, dass er diese gesehen und bewertet hat. Das Datum darf nur für den Tag, an dem auch die Unterschrift erfolgt, eingetragen werden. Es geht nicht darum so zu dokumentieren, dass die Unterlagen schön aussehen, sondern die tatsächliche (GCP-konforme) Arbeitsweise widerzuspiegeln.
- Referenz: ICH GCP 2.10, 4.9.0



- Festgestellter Mangel:

Alle AESIs wurden mit teilweise deutlicher Zeitverzögerung als SAE gemeldet. In keinem Fall wurden die im Prüfplan vorgegebenen Meldefristen eingehalten.

Einstufung: schwerwiegender Mangel F2

- Referenz: ICH GCP 4.5.1, 4.9.2, 4.11.1
- ICH-GCP 4.9.2: Die auf dem CRF gemeldeten Daten, die von Quelldokumenten abgeleitet sind, sollten mit den Quelldokumenten übereinstimmen oder die Diskrepanzen sollten erklärt werden.
- ICH-GCP 4.11.1: SAEs sollten sofort dem Sponsor gemeldet werden...



- Festgestellter Mangel:

Anhand der Quelldaten ist nicht erkennbar, wer die Einstufung zum CTC- Grad 3 für die gemeldeten AESIs vorgenommen hat.

Einstufung: sonstiger Mangel F3

- Kommentar: Die Bewertung von AEs/SAEs ist eine ärztliche Tätigkeit und darf dementsprechend nur durch die Ärzte erfolgen. Wer die Einstufung gemacht hat, ist aufgrund der fehlenden Quelldaten nicht nachvollziehbar.
- Referenz: ICH GCP 2.10, 4.3.1, 4.9.0



- **Festgestellter Mangel:**
 - **Laborbefunde, Elektrokardiogramme und Befunde von Radiologen wiesen nicht immer eine dokumentierte Beurteilung durch Prüfarzte auf.**
 - **Eine zeitnahe Beurteilung war aufgrund der fehlenden Datumsangabe nicht erkennbar.**
 - **Mindestens bei einem Tumorbefund fand die Beurteilung durch den Hauptprüfer nach Versand an die Zentralpathologie statt.**

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**

- **Referenz: ICH-GCP 2.10, 4.3.1, 4.9.0**



- Festgestellter Mangel:
 - **Die Einträge im eCRF wurden nicht zeitnah vom PI oder Deputy abgezeichnet.**

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**

- Referenz: ICH-GCP 4.9.0, 4.9.1, 5.1.1
 - ICH-GCP 4.9.1: The investigator should ensure the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported to the sponsor in the CRFs and in all required reports.



- Festgestellter Mangel:
 - **Zum Zeitpunkt der Inspektion lag kein Drug Account vor. Es war für das Prüfzentrum und die Apotheke nicht möglich die Menge des Soll-Bestandes des IMPs ohne aktives händisches Zählen zu ermitteln.**
- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**
- Referenz: ICH-GCP 4.6.3.



- **Festgestellter Mangel:**
 - **Die Legende der Ausdrücke der elektronischen Patientenakte ist unvollständig.**
 - **Es sind nicht alle verwendeten Abkürzungen erklärt (z.B. K für Überweisung).**
 - **Der Eintragende kann anhand des Ausdrucks oder der elektronischen Akte nicht nachvollzogen werden.**

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**

- **Kommentar Inspektor: Quelldokumente müssen nachvollziehbar sein und den ALCOA+-Prinzipien entsprechen.**

- **Referenz: ICH-GCP 2.10, 4.9.0**



- Festgestellter Mangel:

Die durchgeführten Qualitätskontrollmaßnahmen waren unzureichend:

- **Konsistenzprüfungen der Daten, zum Beispiel zwischen Begleitmedikation und Begleiterkrankung, wurden nicht durchgeführt. Daher wurden Inkonsistenzen zwischen den Daten nicht aufgedeckt.**

- **Einstufung: kritischer Mangel F1**
- Referenz: ICH-GCP 2.10, 2.13



Aufzeichnung und Bericht unerwünschter Ereignisse

- **Festgestellter Mangel:**
 - **Die SUSAR-Meldungen wurden seit fast einem Jahr nicht durch den Hauptprüfer oder die Stellvertretung abgezeichnet.**
 - **Eine Kenntnisnahme der anderen Prüfarzte durch Schulung oder Mitzeichnung ist nicht dokumentiert.**

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**

- **Referenz: ICH-GCP 2.10, 4.9.0 in Verbindung mit §13 (2) GCP-V (Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors)**



- Festgestellter Mangel:
- **Prozess der Rekonstitution der Prüfpräparate nicht adäquat geregelt und dokumentiert**
 - Note to File über den Prozess liegt im Prüfarztordner ab. Die Haltbarkeit der rekonstituierten Infusionslösung und Herstellungsprotokolle sind nicht berücksichtigt.
 - Herstellungsprotokolle wurden in Apothekenordner mit abgelegt, dies wurde im Verlauf der klinischen Prüfung geändert, diese liegen laut Apothekerin elektronisch ab. Änderung dieser Vorgehensweise bzw. Verweis fehlt in der Dokumentation.
 - Nicht autorisierte Apotheker stellen IMP her und unterzeichnen Herstellungsprotokoll inklusive Freigabe
- **Einstufung: schwerwiegender Mangel F2**
- Referenz: ICH E6 (R2) [EMA/CHMP/ICH/135/1995] 2.8, 4.1.5, 2.10, 4.6.3, 4.9.0



- Festgestellter Mangel:
- **Das Prüfzentrum hat die von ihm eingebundene Einrichtung (Apotheke) in Bezug auf die korrekte Durchführung der ausgelagerten Tätigkeit nicht überwacht.**
- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**
- Referenz: ICH-GCP 4.2.5, 4.6.1
 - ICH-GCP 4.6.1: Die Verantwortung für das/die Prüfpräparat(e) in der/den Prüfstelle(n) obliegt dem Prüfer/Institution.



Prüfpräparate/Apotheke I.

- **Festgestellter Mangel:**
 - **Das Prüfzentrum hat das Prüfprodukt über Endpoint für einen falschen Patienten zugewiesen.**
 - **Die Apotheke hat die Bestellung nicht überprüft, wodurch der Fehler nicht aufgefallen ist und das falsche Produkt für die Patientin zubereitet wurde.**
 - **Das verabreichende Personal hat die Angaben auf dem Prüfprodukt nicht überprüft**

Einstufung: **schwerwiegender Mangel F2**

- **Kommentar:** Die Beschreibung des Ablaufs der Bestellung und der Anlieferung wurden dem Prüfzentrum und der Apotheke im Februar 2020 schriftlich mitgeteilt. Alle eingebundenen Personen haben dieses Schreiben mit Datum vom 11. und 12.02.20 (NtF Endpoint Prozess) unterschrieben und zur Kenntnis genommen.



Prüfpräparate/Apotheke II.

- Referenz: ICH GCP 4.5.1, 4.6.3, 4.6.5, 4.9.0
- ICH-GCP 4.6.3.: Der Prüfer und/oder ein Apotheker... sollte **Aufzeichnungen über die Lieferung des IMP** an die Prüfstelle, **den Bestand, die Verwendung durch jeden Prüfungsteilnehmer** und die **Rückgabe an den Sponsor** oder die anderweitige **Entsorgung** nicht verwendeter Produkte **führen**. Diese Aufzeichnungen sollten Angaben zu Datum, Menge, Chargennummer, Verfallsdatum und die eindeutigen Codenummern, die dem Prüfpräparat und den Prüfungsteilnehmern zugewiesen wurden, enthalten. Die Prüfer sollten Aufzeichnungen führen, die hinreichend dokumentieren, dass die Prüfungsteilnehmer die im Prüfplan festgelegten Dosen erhalten haben und alle vom Sponsor erhaltenen Prüfpräparate übereinstimmen.
- ICH-GCP 4.6.5.: Der Prüfer sollte sicherstellen, dass das/die Prüfpräparat(e) nur in Übereinstimmung mit dem genehmigten Prüfplan verwendet werden.
- Nachschulung des beteiligten Personals und Information der Pat. sind nach Auftreten des Fehlers erfolgt



- **Festgestellter Mangel:**

Das Etikett für das Prüfprodukt wies eine fehlerhafte Kennzeichnung auf.

- **Das Präparat war ausschließlich als Atezolizumab gekennzeichnet, nicht als Atezolizumab/Placebo.**
- **Die Infusionsgeschwindigkeit war angegeben, obwohl diese von der Verträglichkeit des Arzneimittels durch den Patienten abhängt und diese Information der Apotheke nicht vorliegt.**
- **Der Name und die Anschrift der Apotheke am unteren Rand des Etiketts war nicht vollständig lesbar.**
- **Die Apotheke wurde nicht mit ihrem richtigen Namen aufgeführt, sondern mit dem Namen des Apothekers.**
- **Die Medikations-ID und die Pat.-ID wurden nicht auf dem Etikett aufgeführt.**



Prüfpräparate/Apotheke II.

Einstufung: schwerwiegender Mangel F2

- Verantwortlichkeit: Prüfer/Apotheke
- Kommentar: Da durch die richtige Kennzeichnung der Medikationsfehler hätte verhindert werden können, wird auch dieser Mangel als schwerwiegend eingestuft.
- Referenz: ICH-GCP 2.10, 4.6.3, 4.9.0; ApBetrO § 14 (1) und (1b), GCP-V §5 (1)



Lagerung der Prüfpräparate I.

- Festgestellter Mangel:
 - Bei den abgehefteten Temperaturdaten handelt es sich nicht um die Quelldaten für die Temperaturüberwachung.
 - Die vorgefundenen Temperaturabweichungen wurden dem Sponsor nicht gemeldet.

Einstufung: sonstiger Mangel F3

- Details zur Temperaturüberwachung: Die monatliche Temperaturkontrolle des Kühlschranks erfolgt über eine handschriftliche Tabelle. Bei Abweichungen wird ein hauseigenes Formular („Note to File“) ausgefüllt mit Angaben zu Datum, Uhrzeit, Temperaturspitze, Grund für die Abweichung und 3 Temperaturdaten um den Abweichungszeitpunkt herum aus den Archivdaten. Nach Rücksprache mit der Apotheke werden die Archivdaten aus den gespeicherten Werten des Temperaturloggers erhalten.
- Referenz: ICH GCP 2.10, 4.5.1, 4.9.0



Lagerung der Prüfpräparate II.

- Verantwortlichkeit: Prüfer / Apotheke

- Kommentar:

Die Quelldaten sind die Originaldaten (Primärdaten). Daraus entnommene Teildaten (Sekundärdaten). Da die Temperaturüberwachung kontinuierlich über Datenlogger erfolgt, sind die monatlichen Ausdrücke dieser Daten im Ordner abzulegen. Bei Temperaturabweichungen sollten zusätzlich vergrößerte Detailausdrucke mit Begründung der Abweichung erfolgen.

Die Temperaturabweichungen sind dem Sponsor entsprechend den Prüfplanvorgaben zu melden.



Lagerung der Prüfpräparate

- Festgestellter Mangel:
 - Die Änderung von Einträgen (*Temperaturwerte*) erfolgte unleserlich und ohne Angabe von Grund und Datum.
 - Es wurde am 12.08.22 eine Temperaturabweichung (8,1°C) ohne Angabe eines Grundes zu 6,4°C geändert.

Einstufung: sonstiger Mangel F3

- Referenz: ICH GCP 2.10, 4.9.0



Lagerung der Prüfpräparate

- Festgestellter Mangel:

Die Absonderung von nicht mehr verwendbaren Prüfpräparaten erfolgte deutlich verspätet.

- **Einstufung: sonstiger Mangel F3**
- **Kommentar: Verfallene Produkte müssen unverzüglich abgesondert werden.**
- **Hintergrund: Die Apotheke wird per Endpoint automatisch über den bevorstehenden Verfall von Prüfmedikation informiert. Auf dem Ausdruck der Information vom 01.03.22 (Verfall 30.04.22 für 3 Prüfpräparate) waren handschriftliche Hinweise zur Überführung ins Sperrlager vom 07.07.22 notiert.**
- **Referenz: ICH-GCP 2.1.2, 4.6.4**
ICH-GCP 4.6.4: Das/die Prüfpräparat(e) sollte(n) gemäß den Angaben des Sponsors (siehe 5.13.2 und 5.14.3) und in Übereinstimmung mit den geltenden gesetzlichen Bestimmungen gelagert werden.



Quelldatenüberprüfung und -verifizierung SDR/SDV

- Festgestellter Mangel:

In vielen Fällen sind Quelldaten entweder fehlerhaft, schlecht dokumentiert oder fehlen gänzlich. Zusätzlich wurden Daten ins eCRF falsch übertragen, was auch beim Monitoring nicht aufgefallen ist.

Einstufung: schwerwiegender Mangel F2

- Verantwortlichkeit: Prüfer
- Kommentar: Viele der aufgefundenen Dokumentationsmängel wurden erst nach Ankündigung der Inspektion korrigiert. Aufgrund der Vielzahl der fehlenden oder unvollständigen Quelldokumente und Quelldaten wird der Mangel als schwerwiegend eingestuft.
- Referenz: ICH GCP 2.10, 4.9.0



- Festgestellter Mangel:
 - **Die Laborproben wurden entgegen den Vorgaben im Lab Manual Version 5 länger als 6 Monate gelagert.**
 - **Die Lagertemperatur wurde dabei nicht eingehalten.**

Einstufung: schwerwiegender Mangel F2

- Referenz: ICH-GCP 2.6, 4.5.1, 4.5.2
 - 4.5.2. : Der Prüfer sollte keine Abweichungen vom Prüfplan oder Änderungen am Prüfplan ohne Zustimmung des Sponsors vornehmen...



Zusammenfassung

Dokumentationsmängel häufig die Ursache für Findings

SAE-Meldung nicht innerhalb von 24h nach Kenntnisnahme

Mangelnde Überwachung von delegierten Aufgaben

Lagerungsbedingungen für Equipment, Studienunterlagen, Biomaterial oder IMP nicht eingehalten

Fehlende Prozesse bzw. bei Vorhandensein deren Nichteinhaltung

HERZLICHEN
DANK!