

Eberhard Wieland*, Cornelia Klühe und Maria Shipkova

Neue Entwicklungen in der Laboranalytik für Klinische Studien zur Zulassung von Arzneimitteln – Good Clinical Laboratory Practice (GCLP)

Update laboratory testing for clinical trials – Good Clinical Laboratory Practice (GCLP)

Zusammenfassung: Klinische Studien zur Zulassung von Arzneimitteln beim Menschen müssen in Europa unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki und nach der Leitlinie der International Conference of Harmonisation – Good Clinical Practice (ICH-GCP) durchgeführt werden. Die klinische Prüfung von Arzneimitteln ist seit 2001 durch die Richtlinie 2001/20/EC über die Anwendung der guten klinischen Praxis (GCP-Richtlinie) EU-weit geregelt. In Deutschland hat dies im Arzneimittelgesetz (AMG) Berücksichtigung gefunden. Für die Labormedizin in klinischen Studien gelten damit auch die international gültigen ethischen Anforderungen an den Schutz der Studienpatienten und Probanden. Für die Qualität der Laboranalytik in klinischen Studien fehlten bisher Vorgaben. Die Anforderungen der Guten Laborpraxis (GLP) gelten nur für präklinische Untersuchungen und nicht für klinische Studien der Phasen I-IV beim Menschen. Die Lücke zwischen der ICH-GCP-Leitlinie und den GLP-Prinzipien ist letztes Jahr durch die Publikation einer Laborleitlinie der Europäischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel EMA (European Medicines Agency) in der Form des „Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples“ geschlossen worden. Kernpunkte der Leitlinie sind die Prinzipien der Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), die ursprünglich 1999 in Frankreich und dann später in Großbritannien formuliert wurden. Die Abkürzung GCLP spiegelt die Synthese von GCP- und GLP-Prinzipien wider. Das Ziel der Publikation ist es, medizinische Laboratorien, die an klinischen Studien mitwirken, darüber zu informieren, was europäische Gesetze fordern und Inspektoren der internationalen und nationalen Behörden erwarten, wenn sie Einrichtungen inspizieren, die an der Erhebung von Daten für klinische Studien mitgewirkt haben. Die Leitlinie richtet sich vor

allem an Laboratorien, die zulassungsrelevante Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Arzneimittelprüfungen erheben und weniger an solche, die klinisch chemische Routinediagnostik durchführen. Da aber auch in Krankenhauslaboratorien Proben von Studienpatienten gemessen werden und manche dieser Laboratorien gezielt Industriekooperationen suchen, ist die Leitlinie besonders auch für Laboratorien in Krankenhäusern der Maximalversorgung von Interesse. Diesen Laboratorien wird grundsätzlich empfohlen, für den Umgang mit Studienproben Regeln unter GCP-Gesichtspunkten einzuführen.

Schlüsselwörter: European Medicines Agency; ICH-GCP-Leitlinie; Good Clinical Laboratory Practice; Krankenhauslaboratorien; Reflection Paper.

Abstract: Clinical trials for approval of drugs for human use must be conducted in Europe in accordance with the Declaration of Helsinki and the guideline of the International Conference of Harmonisation – Good Clinical Practice (ICH-GCP). The conduct of clinical trials on medicinal products for human use has been regulated since 2001 by the Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council. In Germany, these ethical standards have been incorporated into the German Medicines Law (AMG). For a medical laboratory that works for clinical trials, these standards aimed at protecting patients and test subjects are also valid. With regard to quality of laboratory testing in clinical trials, no clear requirements were available until recently. Quality standards laid down in the principles of Good Laboratory Practice (GLP) are only relevant for non-clinical laboratory testing. The gap between the principles of the ICH-GCP guideline and the

GLP requirements was closed last year by the European Medicines Agency (EMA) in publishing the “Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples”. Key elements of the reflection paper are the principles of Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), which were originally published in 1999 in France and later adopted by the United Kingdom. The abbreviation GCLP reflects the synthesis of GCP and GLP principles. The purpose of this publication is to inform laboratories, involved in Phase I–IV clinical trials with humans, how to comply with relevant European Union Directives and how to meet expectations if facilities that perform work in support of human clinical trials are inspected by international or national authorities. This guideline is primarily meant to provide guidance to professional laboratories that produce safety and efficacy data, which are part of drug licensing in clinical trials with human subjects. It is not specifically phrased for routine clinical chemistry laboratories or laboratories which collect data not directly linked to the objectives of a clinical trial. Because hospital laboratories also perform tests on samples from trial patients and some of these laboratories also seek industry cooperation, this guideline is also of interest particularly for laboratories of maximal care hospitals. It is recommended for these laboratories to set rules how to deal with clinical trial samples at least under GCP standards.

Keywords: European Medicines Agency; ICH-GCP Guideline; Good Clinical Laboratory Practice; hospital laboratories; reflection paper.

***Korrespondenz:** Eberhard Wieland, Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Stuttgart, Kriegsbergstraße 60, 70174 Stuttgart, Deutschland, Tel.: 0711-278-34801, Fax: 0711-278-34809, E-Mail: e.wieland@klinikum-stuttgart.de

Cornelia Klühe und Maria Shipkova: Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin im Zentrum für Klinische Pathologie, Pharmazie und Hygiene, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

Laboranalytik in klinischen Prüfungen zur Zulassung von Arzneimitteln

Vor fünf Jahren haben wir über die damals gültigen Regularien zur Zulassung von Arzneimitteln in Deutschland und Europa berichtet und dabei einen Schwerpunkt auf

die Laboranalytik im Rahmen von Klinischen Studien gelegt [1]. Anlass waren Klarstellungen und Verschärfungen des Arzneimittelgesetzes, das in der 12. Novelle im Jahr 2004 veröffentlicht wurde und auch die Laboranalytik betrafen [2]. Kernelement der 12. Novelle war die Berücksichtigung der ICH-GCP (International Conference of Harmonisation – Good Clinical Practice)-Leitlinie als verbindliche Handlungsanweisung für die Durchführung von Klinischen Studien am Menschen [3].

Die ICH-GCP-Leitlinie geht auf die Deklaration von Helsinki [4] zurück und stellt Anforderungen an die Qualität und Ethik bei der Durchführung klinischer Studien zur Zulassung von Arzneimitteln mit den Zielen Patienten- bzw. Probandensicherheit, hervorragende und verlässliche Datenqualität sowie Transparenz und Standardisierung. Diese grundlegenden Forderungen der Leitlinie, müssen auch für die Laboranalytik beachtet werden, die bei fast allen klinischen Studien an mehreren Stellen im Studienablauf eine wichtige Rolle spielt (Abbildung 1).

Bereits in der Planungsphase einer Klinischen Studie müssen Überlegungen zur Laboranalytik angestellt werden, wenn es um die Erstellung des Studienprotokolls oder die Formulierung des Ethikantrages geht. In dieser Phase muss festgelegt werden, welche Laboruntersuchungen in welcher Frequenz notwendig sind und wie viel Blut oder anderes Körpermaterial gewonnen werden soll. Darüber hinaus muss die Probengewinnung,

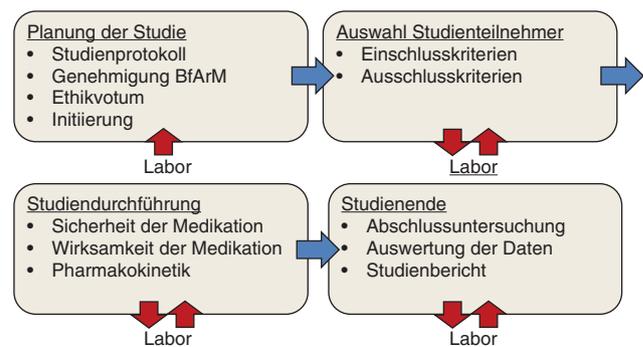


Abbildung 1 Laboranalytik im Ablauf einer klinischen Studie. Die Laboranalytik spielt in allen Phasen von klinischen Prüfungen zur Zulassung von Arzneimitteln eine Rolle. Es beginnt bei der Planung der Studie, setzt sich bei der Auswahl der Studienteilnehmer fort, begleitet die Studiendurchführung und Laborwerte liefern am Ende der Studie einen relevanten Beitrag bei der Entscheidung über die Zulassung eines Medikaments. Die roten Pfeile symbolisieren, in welchen Phasen die Laboranalytik berücksichtigt werden muss, und zeigen, wann Labordaten generiert und dokumentiert werden. Die blauen Pfeile zeigen den Übergang zwischen den einzelnen Phasen der klinischen Studie an. Die besondere Bedeutung von Laborwerten bei der Auswahl der Studienteilnehmer ist hervorgehoben.

-handhabung, -lagerung und der -versand geklärt sein. Ein Labormanual sollte vor allem für die studienspezifische Analytik erstellt werden. Im nächsten Schritt spielen Laborwerte für den Ein- und Ausschluss der Studienteilnehmer häufig eine wichtige Rolle. Während der Studiedurchführung begleitet die Bestimmung von sogenannten Sicherheitsparametern (Safety-Parameter) fast jede Arzneimittelprüfung. Laborwerte können aber auch selbst das Zielkriterium sein z.B. bei Lipidsenkern oder Antidiabetika. In diese Phase fällt auch die pharmakokinetische Messung von Konzentrationen der Prüfmedikation im Blut oder eines pharmakodynamischen Biomarkers. Am Ende der Studie werden alle zulassungsrelevanten Laborwerte ausgewertet und finden Eingang in den Abschlussbericht.

Klinische Prüfung von Medizinprodukten einschließlich der Anforderungen an die Laboranalytik sind durch separate EU-Richtlinien und in Deutschland durch das Medizinproduktegesetz (MPG) geregelt [5]. Auf dieses Thema soll in diesem Rahmen allerdings nicht näher eingegangen werden.

Für die Analytik von Studienproben können zwei Arten von Laboratorien zum Einsatz kommen. Zum einen Zentrallaboratorien, die professionell den Laborteil klinischer Studien organisieren und in der Regel Zielgrößen der Studie beziehungsweise pharmakokinetische oder pharmakodynamische Parameter der Prüfmedikation messen, sowie lokale Krankenhauslaboratorien, die in die Patientenversorgung eingebunden sind und meistens die Safety-Parameter vor Ort bestimmen. Während zwischen den erst genannten Laboratorien und dem Sponsor Verträge geschlossen werden, weiß das lokale Labor häufig nicht von den Studienproben und wird, wenn überhaupt, vom Prüfer über eine Studie informiert.

Wichtige Aspekte der ICH-GCP-Leitlinie sind ein umfassendes Qualitätssicherungssystem und der Einsatz qualifizierten Personals. Die Laboranalytik wird mehrfach erwähnt. Unter den Punkten 8.2 und 8.3 werden in den dort gezeigten Tabellen konkret Labordokumente genannt, die als essentiell angesehen werden und bei Beginn der klinischen Prüfung vorliegen beziehungsweise während der Durchführung aktualisiert werden müssen. Um die Kompetenz des Labors zu bestätigen, werden Nachweise einer Zertifizierung, einer Akkreditierung, einer etablierten internen und/oder externen Qualitätskontrolle oder, sofern erforderlich, einer anderen Methodvalidierung gefordert. Darüber hinaus müssen die Referenzintervalle bzw. Bewertungskriterien der im Prüfplan genannten Messgrößen dokumentiert sein [3].

Klare Regelungen für die Laboranalytik gab es bis vor kurzem international nur für die präklinischen Prüfungen

im Rahmen der Arzneimittelentwicklung. Diese müssen seit 1990 auch in Deutschland nach den Regularien der Good-Laboratory-Practice (GLP) erfolgen und sind im Chemikaliengesetz niedergelegt [6]. Die GLP regelt allerdings nur die nicht-klinischen experimentellen Prüfungen von chemischen Stoffen oder Zubereitungen. Damit gelten die GLP-Regeln nicht für klinische Studien am Menschen.

Mit der Novellierung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK) im Jahr 2008 [7] wurden die Grundlagen geschaffen, dass im Prinzip jedes in Deutschland in der Heilkunde tätige medizinische Labor formal die Voraussetzungen der ICH-GCP-Leitlinie hinsichtlich des Qualitätsmanagements und der Qualitätskontrolle erfüllt, während dies zuvor nur auf Laboratorien zutraf, die entweder nach der Norm DIN/EN/ISO 15189:2003 [8] akkreditiert waren oder z.B. eine Akkreditierung nach dem amerikanischen College of American Pathologists (CAP) Laboratory Accreditation Program vorweisen konnten [9]. Ungelöst und weder durch die RiliBÄK noch eine Akkreditierung abgedeckt waren spezifische, vor allem ethische Aspekte der ICH-GCP-Leitlinie wie z.B. die Patientenaufklärung, die Informationspflicht des Sponsors oder Vergütungs- und Vertragsaspekte. Mit der Nachfrage nach Lebensläufen von Laborleitungen, Akkreditierungsurkunden oder Ringversuchszertifikaten werden die Pflichten des Sponsors hinsichtlich der Anforderungen der ICH-GCP-Leitlinie nicht erfüllt. Das Labor muss direkt in die klinische Studie eingebunden sein, wenn es Daten liefert, die bei der Zulassung von Arzneimitteln berücksichtigt werden. Es wird in der ICH-GCP-Leitlinie gefordert, dass Vereinbarungen zwischen Sponsor und Prüfer/Institution sowie anderen an der klinischen Prüfung beteiligten Parteien schriftlich entweder als Teil des Prüfplans oder in einem separaten Vertrag getroffen werden. Außerdem müssen alle an der Studie beteiligten Personen den Prüfplan kennen. Der Sponsor muss die Einhaltung der ICH-GCP-Inhalte überwachen und den Zugang zu allen an der Prüfung beteiligten Einrichtungen und Dokumenten sicherstellen, damit diese bei Audits oder Inspektionen überprüft werden können. Für das Labor waren diese Punkte aber nicht explizit formuliert und es tat sich eine Lücke zwischen GLP und ICH-GCP-Leitlinie auf.

In der Zwischenzeit sind vier AMG-Novellen ins Land gegangen. Am 25.10.2012 wurde das zweite Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 19.10.2012 (sog. „16. AMG-Novelle“) im Bundesgesetzblatt verkündet [10]. In dieser Novelle sind keine spezifischen Veränderungen oder Ergänzungen hinsichtlich der Laboranalytik aufgenommen, wenn man einmal

von §20b AMG absieht, der die infektiologischen Untersuchungen für die Gewinnung von Gewebe regelt, die aber nichts mit klinischen Studien zu tun haben.

Dennoch gibt es für die Laboranalytik in klinischen Studien Veränderungen und Klarstellungen. Die Lücke zwischen GLP und ICH-GCP ist kürzlich durch die europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) geschlossen worden. Es wurde letztes Jahr eine überarbeitete Leitlinie für die Laboranalytik, das „Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples“ (Anleitung für Laboratorien, die Analysen oder Bewertungen von klinischen Studienproben durchführen), von der GCP Inspectors Working Group der EMA veröffentlicht [11], das auf den sogenannten GCLP-Prinzipien beruht.

Good Clinical Laboratory Practice (GCLP)

Mit der Umsetzung der EU Clinical Trials Directive 2001/20/EC [12] in nationales Recht wurde in Großbritannien bereits im Jahr 2004 die Inspektion von medizinischen Laboratorien, die an klinischen Prüfungen mitwirken, geregelt. In Artikel 15 der Clinical Trials Directive heißt es: „Zur Überprüfung der Übereinstimmung mit den Bestimmungen zur guten klinischen Praxis und zur Herstellungspraxis benennen die Mitgliedsstaaten Inspektoren, die die Aufgabe haben, in den an einer klinischen Prüfung beteiligten Stellen, insbesondere in der Prüfstelle bzw. den Prüfstellen, am Herstellungsort des Prüfpräparates, in allen an der Prüfung beteiligten Laboratorien und/oder Einrichtungen des Sponsors, Inspektionen durchzuführen“. Es wurde die nationale Behörde MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) beauftragt, entsprechende Laboratorien zu inspizieren [13]. In Großbritannien wurde schon damals erkannt, dass die Laboratorien, die Proben aus klinischen Studien untersuchen, ein Regelwerk benötigen, das die gute Praxis nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik, also die GLP-Prinzipien sowie die Vorgaben der ICH-GCP-Leitlinie, verbindet [14]. Bereits im Jahr 1999 wurde in Frankreich eine Leitlinie zur Laboranalytik von Studienproben herausgegeben [15]. Der Begriff Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) wurde letztlich vom klinischen Komitee der British Association of Research Quality Assurance (BARQA), heute Research Quality Association (RQA), geprägt [16].

Die GCLP-Anforderungen beinhalten Qualitätsstandards, die für GLP gelten und verbinden diese mit den

Zielen und Inhalten der Good Clinical Practice (GCP). Dadurch soll die Zuverlässigkeit und Integrität der Laboraten gewährleistet sein, die im Rahmen von Zulassungsstudien nach der EU-Richtlinie zu klinischen Studien 2001/20/EC gewonnen werden. Die GCLP-Anforderungen an die Qualität der Präanalytik und Analytik decken sich teilweise mit den Anforderungen der RiliBÄK oder der Norm DIN EN ISO 15189. Dazu kommen aber die sehr studienspezifischen Punkte und GCP-Aspekte, die weder Gegenstand der RiliBÄK noch der kürzlich aktualisierten Norm DIN EN ISO 15189:2013 [17] sind (Tabelle 1).

Die Einhaltung der GCLP-Standards soll dazu führen, dass Laboraten länderübergreifend von Zulassungsbehörden akzeptiert werden. Es ist wichtig anzumerken, dass Anforderungen der GCLP zumindest in Teilen für alle labordiagnostischen Disziplinen gelten, die an klinischen Studien beteiligt sind, nicht nur die Labormedizin oder Studienlaboratorien, die ganz gezielt für die Prüfmedikation pharmakokinetische oder pharmakodynamische Analysen durchführen. Die GCLP Inhalte wurden 2009 von der MHRA in einem Dokument „Guidance on the maintenance of regulatory compliance in laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples“ [18] zusammengefasst und zeitlich unabhängig auch in den USA und von der WHO adoptiert [19, 20].

Das „Reflection Paper“ der EMA, die Laboranleitung für klinische Studien

Das „Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples“ beruht auf den GCLP-Prinzipien. Es handelt sich um eine Leitlinie, die von der GCP Inspectors Working Group formuliert wurde und selbst noch keinen Gesetzescharakter innerhalb der Europäischen Union besitzt. Die Inhalte können aber in Zukunft durchaus verpflichtend in regulatorische Dokumente Eingang finden.

Das „Reflection Paper“ ist in sieben Abschnitte gegliedert, deren wichtigste Inhalte im Folgenden zusammengefasst und teilweise kommentiert werden.

Abschnitt 1 (*Executive summary*) gibt einen kurzen Überblick über die Inhalte des Dokuments. Er stellt heraus, dass den Laboratorien Vorgaben für die Analytik von Proben aus klinischen Studien gemacht werden, welche die geltenden Gesetze berücksichtigen und deren Einhaltung von Inspektoren erwartet wird, die im Auftrag

Tabelle 1 Anforderungen an das Labor. Vergleich RiliBÄK und DIN EN ISO 15189:2013 zu GCLP.

Unterpunkt im EMA „Reflection Paper“(GCLP)	RiliBÄK vs. GCLP	ISO 15189:2013 vs. GCLP
6.1. Organisation	Vorhanden	Vorhanden
6.2. Personal	Vorhanden, GCP-Schulung fehlt	Vorhanden, GCP-Schulung fehlt
6.3. Verträge und Vereinbarungen	Fehlt	Vorhanden
6.4. Studiendurchführung	Fehlt	Fehlt
6.5. Zusatzaufträge	Fehlt	Fehlt
6.6. Unteraufträge für Laboranalytik	Vorhanden	Vorhanden
6.7. Patienten-/Probanden-sicherheit	Vorhanden	Vorhanden
6.8. Einwilligungserklärung	Fehlt	Vorhanden
6.9. Probenkennzeichnung, -annahme, -aufbewahrung und -überwachungskette (chain of custody)	Vorhanden, aber weniger ausführlich	Ähnliche Anforderungen, aber keine GCP-Aspekte
6.10. Methodvalidierung	Vorhanden	Vorhanden, konkreter als GCLP
6.11. Wiederholungsmessungen	Fehlt	Fehlt
6.12. Datenaufzeichnung	Vorhanden	Vorhanden
6.13. Befundbericht	Vorhanden	Vorhanden
6.14. Räumlichkeiten	Vorhanden	Vorhanden
6.15. Gerätewartung	Vorhanden	Vorhanden
6.16. Computergestützte Systeme	Fehlt	Vorhanden, weniger als GCLP
6.17. Qualitätssicherungsverfahren	Vorhanden	Vorhanden
6.18. Qualitätskontrolle	Vorhanden, konkreter als GCLP	Vorhanden, konkreter als GCLP
6.19. Standardarbeitsanweisungen und Qualitätspolitik	Vorhanden	Vorhanden
6.20. Verblindung/Entblindung	Fehlt	Fehlt
6.21. Datenaufbewahrung	Vorhanden	Vorhanden
6.22. Anfertigung und Verteilung von Probennahmekits	Fehlt	Fehlt

einer entsprechenden europäischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel Prüfzentren überprüfen, die an einer Zulassungsstudie mitwirken oder mitgewirkt haben.

Inspektionen zur Überprüfung der Übereinstimmung mit den Angaben aus den Zulassungsunterlagen werden in Deutschland von der zuständigen Bundesoberbehörde durchgeführt. Es sind dies nach §77 des AMG das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Laut AMG ist das Paul-Ehrlich-Institut für Sera, Impfstoffe, Blut-, Knochenmark-, Gewebezubereitungen, Gewebe, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien, xenogene Arzneimittel und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile zuständig, für alle anderen Studien mit Menschen das BfArM. Bei internationalen Studien sind auch Inspektionen durch Behörden aus Drittstaaten möglich.

In der folgenden Einleitung (*Introduction*) bezieht sich das „Reflection Paper“ auf die EU Clinical Trials Directive 2001/20/EC und die Deklaration von Helsinki. Dann erfolgt eine Abgrenzung zur GLP.

In Abschnitt 3 (*Scope*) werden die Ziele des Dokumentes formuliert und Einschränkungen gemacht. Die Anforderungen gelten für Laboratorien von Auftragsforschungsinstituten, von Sponsoren und auch für nicht kommerzielle Laboratorien, die für klinische Studien

Daten erheben, welche zur Feststellung von klinischen Endpunkten und zur Sicherheit des Prüfpräparates herangezogen werden. Vor der endgültigen Annahme des Textes hatten interessierte Kreise die Möglichkeit, Kommentare und Verbesserungsvorschläge abzugeben. Dabei war ein Thema, ob lokale Krankenhauslaboratorien, die Routineanalytik für Studienpatienten im Rahmen der ganz normalen Krankenversorgung durchführen, auch den Regularien des „Reflection Papers“ und damit den GCLP-Prinzipien unterliegen, da die GCLP-Regularien zusätzlichen Aufwand und damit auch eine ökonomische Belastung bedeuten. Der Text wurde dahingehend modifiziert, dass die Forderungen in ihrer Gesamtheit möglicherweise nicht auf alle Laboratorien anwendbar sein könnten. Konkret werden die Routineanalytik in der Klinischen Chemie genannt und die Erhebung von Labordaten, die nicht direkt für die Zwecke der klinischen Prüfung verwendet werden. Es wird dann aber wieder darauf hingewiesen, dass alle Laboratorien, die Messungen für klinische Studien durchführen, grundsätzlich geeignete Maßnahmen ergreifen müssen, um die Qualität der Analytik und die Unversehrtheit der Daten zu gewährleisten. Darüber hinaus hat jedes an einer klinischen Studie beteiligte Labor die Pflicht, dafür zu sorgen, dass die Studienpatienten bzw. Probanden nicht zu Schaden kommen.

Ausdrücklich soll davon abgesehen werden, bestehende Qualitätssicherungssysteme in Laboratorien grundlegend zu verändern, soweit diese schon vorhanden sind. Eher sollen diese im Sinne der Anforderungen der GCLP ergänzt werden, um den Aufwand zu limitieren. Dies trifft aus eigener Erfahrung auch auf Laboratorien zu, die in Deutschland nach der Norm DIN EN ISO 15189 akkreditiert sind. Am Ende des Abschnitts wird explizit erwähnt, dass die Anforderungen für alle Laboratorien gelten, die an interventionellen Arzneimittelzulassungsstudien mitwirken und auch für wissenschaftsgetriebene, nicht kommerzielle Studien (IITs).

Der folgende Abschnitt 4 (*Legal basis*) stellt die Bezüge zur europäischen Gesetzgebung her. Es wird herausgestellt, dass das "Reflection Paper" für alle Studien mit Arzneimitteln am Menschen gilt, deren Zulassung bei Behörden in Europa beantragt werden. Ein direkter Bezug wird zu den Direktiven 2001/20/EC und 2005/28/EC sowie der harmonisierten ICH-Leitlinie für die EU, Japan und die USA (CPMP/ICH/135/95) hergestellt.

In Abschnitt 5 (*Definitions*) werden die verwendeten Begriffe definiert, bevor in Abschnitt 6 die konkreten Anforderungen formuliert werden. Abschnitt 6 besteht aus 22 Unterpunkten und lehnt sich eng an die Publikationen der BARQA und des MHRA (s.o.) an.

Zunächst wird in 6.1. (*Organisation*) gefordert, dass die Verantwortlichkeiten und Zuständigkeiten klar festgelegt und beschrieben, genügend Ressourcen für die Durchführung der Analytik vorhanden und die Kommunikationswege festgelegt sind. Hierfür muss sowohl beim Auftragnehmer (Labor) als auch beim Auftraggeber (Sponsor) eine verantwortliche Person namentlich benannt werden. Besonderen Wert wird auf Regelungen gelegt, die eine Benachrichtigung von pathologischen Ergebnissen an den Sponsor gewährleisten.

Punkt 6.2. (*Personnel*) geht auf die Schulung des Personals ein und stellt heraus, dass die involvierten Labormitarbeiter nicht nur für die Tätigkeiten im Labor, sondern auch in den Inhalten der GCP geschult sein müssen. Das GCP-Training muss periodisch aufgefrischt werden, um Änderungen in den Regularien zeitnah berücksichtigen zu können. Vom Labormanagement sollten für jeden Mitarbeiter Aufzeichnungen über dessen Schulungen geführt und abgelegt werden.

Unter Punkt 6.3. (*Contracts and agreements*) geht es um Verträge und Vereinbarungen. Es wird gefordert, dass Verträge vor dem Beginn der Messungen von Studienproben geschlossen und vom Sponsor oder einem Vertreter und der Laborleitung unterzeichnet werden. Der Laborvertrag darf nicht in Konflikt mit dem klinischen Prüfplan oder gesetzlichen Vorschriften stehen. Für mehrere

Aufträge eines Sponsors wird der Abschluss eines Mantelvertrages empfohlen. Im Qualitätsmanagementsystem des Labors sollte der Umgang mit und der Abschluss von Verträgen beschrieben sein. Alle Tätigkeiten müssen in den Verträgen deutlich genannt sein und die Vertragsinhalte periodisch überprüft werden.

Im Folgenden sind unter 6.4. (*Trial conduct*) Forderungen formuliert, die bei der eigentlichen Durchführung der Messungen für eine klinische Studie beachtet werden müssen. Kernpunkte sind die Information des Labors über den klinischen Prüfplan und über Ergänzungen und Änderungen des Prüfplans, die sich während der laufenden Studie ergeben. Dem Labor wird empfohlen, vor Beginn einen Analysenplan und Standardarbeitsanweisungen zu erstellen. Diese müssen mit dem Prüfplan übereinstimmen. Wichtig ist die Dokumentation von Regelungen, wie der Sponsor, sein Vertreter oder der Prüfer schnell und zeitnah über kritische Abweichungen vom Analysenplan, den Arbeitsanweisungen oder vom Prüfplan informiert werden. Großer Wert wird auf die lückenlose Dokumentation aller Arbeitsschritte und Abweichungen gelegt.

Unter Punkt 6.5. (*Requests for additional work*) ist festgehalten, dass Zusatzanalytik, die nicht in den ursprünglichen Dokumenten und Verträgen vereinbart ist, mit dem Auftraggeber vor deren Durchführung abgestimmt sein muss und auf keinen Fall den Prüfplan verletzen darf. Alle zusätzlichen Tätigkeiten müssen z.B. durch ein Ethikvotum und die Einwilligungserklärung des Probanden gedeckt sein. Zum Schutz der Probanden bzw. Patienten muss auch eine Strategie festgelegt sein, wie im Fall einer notfallmäßig ausgelösten Zusatzanalytik bei einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis umzugehen ist.

Abschnitt 6.6. (*Sub-contracting laboratory analysis*) geht auf die Unterauftragsvergabe ein, die selbstverständlich eindeutig geregelt sein muss, wie wir dies auch aus der RiliBÄK und von der Norm DIN EN ISO 15189:2013 kennen.

Um die Sicherheit der Studienteilnehmer geht es ganz explizit unter Punkt 6.7. (*Patient/Subject safety*). Die wichtigsten Forderungen sind die Benennung einer verantwortlichen und qualifizierten Person im Labor sowie die Festlegung einer Informationsstrategie zwischen Labor, dem Sponsor, seinem Stellvertreter und dem Prüfer, die eine schnelle Reaktion auf pathologische oder unerwartete Laborwerte erlaubt. Hier wird ausdrücklich die parallele Benachrichtigung von Sponsor und Prüfer gefordert. Die Kommunikationswege müssen auch funktionieren, wenn sich bei multizentrischen Studien Labor, Sponsor oder Prüfer in unterschiedlichen Zeitzonen befinden.

Punkt 6.8. (*Informed consent*) beinhaltet die Forderung an das Labor sicherzustellen, dass die

Patienteninformationen alle laborrelevanten Informationen enthalten und, dass das Labor zeitnah über die Rücknahme von Einwilligungserklärungen informiert wird.

Der Unterpunkt 6.9. (*Sample labelling, receipt, storage and chain of custody*) ist lang und beschäftigt sich mit der Kennzeichnung von Studienproben, dem Probentransport inkl. Temperaturüberwachung, der Probeneingangsprüfung, der Probenaufbewahrung und der Gewährleistung der Probenqualität in der Transport- und Bearbeitungskette. Viele Forderungen zur Präanalytik decken sich mit der RiliBÄK bzw. der Norm DIN EN ISO 15189:2013. Darüber hinaus enthält der Abschnitt aber studienspezifische Forderungen z.B. zur Beschriftung und Verblindung der Proben oder zur Probenlagerung unter Berücksichtigung des klinischen Prüfplans und eines möglichen Ausfalls von Kühl- oder Gefriergeräten, die so nicht in der RiliBÄK oder Norm DIN EN ISO 15189:2013 zu finden sind (siehe auch Tabelle 1).

Die Punkte 6.10. (*Method validation*) und 6.11. (*Repeat analysis*) regeln, dass nur validierte Methoden mit definierten Akzeptanzkriterien zum Einsatz kommen dürfen, wenn dies erforderlich ist und fordern klare Festlegungen für die Durchführung von Wiederholungsmessungen. Nach welchen Vorgaben die Validierung erfolgen soll, bleibt offen. Allerdings hat die EMA mit Wirkung vom 01.02.2012 die „Guideline on bioanalytical method validation“ veröffentlicht [21]. Alternative Leitlinien sind z.B. die ICH Harmonized Tripartite Guideline Q2(R1), die sich allerdings mehr auf die pharmazeutische Analytik der Prüfmedikation konzentriert [22] oder das Dokument „Bioanalytical Method Validation“ der FDA [23]. Die Methodenvalidierung spielt immer dann eine besondere Rolle, wenn es um die Messung von Zielgrößen oder pharmakokinetischen Parametern bzw. pharmakodynamischen Markern geht, für die In-Haus-Methoden zum Einsatz kommen.

Punkt 6.12. (*Data recording*) geht auf die Dokumentation der Messergebnisse ein und stellt besonders heraus, dass erkennbar sein muss, wer die Messungen durchgeführt hat und dass die nachträgliche Korrektur und der Grund der Korrektur von Ergebnissen namentlich dokumentiert sein muss. Alle Daten müssen direkt und sofort dokumentiert werden und alle Änderungen müssen überwacht, kontrolliert und nachvollziehbar aufgezeichnet sein (Audit-Trail).

Die Ergebnisübermittlung ist in Punkt 6.13. (*Reporting*) angesprochen und es soll schon im Analysenplan, der Teil des Vertrages ist, geklärt sein, ob die Rückführung elektronisch oder auf Papier erfolgt. Adressaten sind der Sponsor und der Prüfer einer klinischen Studie. Unabhängig vom Übermittlungsweg muss gesichert sein, dass die

Datensätze nicht verändert werden und dass alle Informationen komplett den Empfänger erreichen. Dies trifft besonders zu, wenn die Übermittlung elektronisch z.B. per E-Mail oder über Internetportale erfolgt.

Punkt 6.14. (*Facilities*) geht auf die Umgebungsbedingungen ein, die natürlich für die vereinbarte Analytik geeignet sein müssen, Abschnitt 6.15. (*Equipment maintenance*) auf die Gerätewartung. Geräte, die für Messungen von Studienproben eingesetzt werden, müssen validiert, freigegeben, korrekt kalibriert und gewartet sein. Hierüber sind Aufzeichnungen zu führen.

Hohe Anforderungen werden an die Computersysteme gestellt. Wie unter Punkt 6.15. (*Computerised systems*) ausgeführt, müssen diese aufwändig validiert und ein EDV-Verantwortlicher namentlich benannt sein. Die Validierung muss durch eine adäquat qualifizierte Person erfolgen und alle relevanten Funktionen und Schnittstellen umfassen. Es muss sichergestellt sein, dass Daten im Labor-EDV-System nicht durch Schnittstellen zu anderen EDV-Systemen verfälscht werden können. Wenn in einem Labor ein bisher nicht validiertes EDV-System vorgehalten wird, muss dies vor dem Beginn des Auftrages retrospektiv validiert werden. Auch an diesem Punkt wurde in der Diskussion mit interessierten Kreisen das Thema Krankenhauslabor angesprochen, für das eine retrospektive Validierung der Labor-EDV oft einen großen Aufwand bedeutet bzw. das System nicht zum Labor, sondern einer IT-Abteilung gehört. Jede Veränderung im laufenden Betrieb muss ebenfalls validiert werden und es sollte eine Risikoanalyse durchgeführt werden, wie tief die Validierung gehen muss. Ein Havarieplan für den Ausfall sollte vorhanden sein und die Umgebungsbedingungen müssen einen einwandfreien Betrieb der Systeme gewährleisten. Originaldokumente und Quelldateien (auch elektronische Dokumente und Daten) müssen in Standardarbeitsanweisungen definiert sein. Der Zugang zur Computer Soft- und Hardware muss kontrolliert und überwacht sein.

Punkt 6.17. (*Quality assurance processes*) stellt das Herzstück des „Reflection Papers“ dar, da hier die Anforderungen an das Qualitätssystem ausführlich beschrieben sind. Es wird ein starker Bezug zu den GCP-Prinzipien hergestellt und gefordert, dass die Qualitätsbeauftragten nachweisbar geschult und nicht direkt an der Generierung der Labordaten für die klinischen Studien beteiligt sein dürfen. Alle Qualitätssicherungsverfahren müssen darauf ausgelegt sein, die Patientensicherheit und den Datenschutz sowie die Durchführung der Analytik in voller Übereinstimmung mit den GCP-Prinzipien zu gewährleisten. Die Unabhängigkeit der in die Qualitätssicherung involvierten Personen vom Studienauftrag muss garantiert und Interessenkonflikte müssen ausgeschlossen

sein. Großer Wert wird auf Audits gelegt. Die Qualitätsbeauftragten sind für Implementierung und Überwachung von Korrektur- und Präventivmaßnahmen verantwortlich, die sich aus den in Audits festgestellten Abweichungen ergeben (CAPA). Die Abweichungen sollen innerhalb eines vereinbarten Zeitrahmens sowohl dem Labormanagement als auch anderen relevant an der klinischen Studie beteiligten Personen, wie z.B. dem Sponsor und dem Prüfer, berichtet werden.

Punkt 6.18. (*Quality control*) stellt Forderungen für die Qualitätskontrolle auf, die für die Analytik mit der Einhaltung der RiliBÄK in Deutschland für alle medizinischen Laboratorien im Prinzip erfüllt sind. Für klinische Studien kann aber das Thema Herstellung von Kits für die Probennahme relevant werden, deren Qualität ebenfalls gesichert sein muss.

Bei Punkt 6.19. (*Standard operating procedures and facility policies*) wird gefordert, alle Kernaktivitäten in Standardarbeitsanweisungen niederzulegen und die Qualitätspolitik des Labors zu beschreiben. Konkret werden neun Punkte benannt, wie z.B. die Beschreibung des Vertragswesens.

Verfahren und Regelungen zur Verblindung und Entblindung von Laborproben sind in Punkt 6.20. (*Blinding/Unblinding*) zusammengefasst. Die Gewährleistung der Verblindung ist sehr wichtig bei der Durchführung einer klinischen Studie. Ein Verstoß gegen diese Anforderung kann die Gültigkeit der Ergebnisse gefährden. Die Laboratorien müssen daher darauf achten, dass es nicht aus Versehen zu einer Entblindung kommt. Für den Fall, dass dieses doch einmal unbeabsichtigt passiert oder sogar notwendig ist, sollte vorher geklärt sein, an wen die Daten weitergegeben werden dürfen.

Punkt 6.21 (*Retention of data*) geht auf die Regelungen zur Datenarchivierung ein und beschreibt die Anforderungen, die an ein Archiv gestellt werden und die Zugangsregelungen. Am besten soll eine Person namentlich benannt sein, die für das Archiv verantwortlich ist und die nicht an der Erstellung von Studiendaten mitwirkt. Bei elektronischen Aufzeichnungen muss dafür Sorge getragen werden, dass die Daten in einem Format und auf Medien abgespeichert werden, die auch nach langer Aufbewahrungszeit noch ein Auslesen gestatten. Falls die Daten umgespeichert werden, muss deren Integrität nach der Übertragung geprüft werden und sichergestellt sein. Eine Aussage zur Aufbewahrungsdauer von Dokumenten und elektronischen Dateien wird nicht gemacht.

Am Ende widmet sich der Punkt 6.22. (*Preparation and distribution of clinical kits*) der Herstellung von Kits, die häufig vom Labor zur Probennahme an die Prüfzentren verschickt werden bevor das Dokument mit der Angabe

von Literaturquellen mit Abschnitt 7 (*Relevant References*) abschließt.

Konsequenzen aus den Forderungen der GCLP für Krankenhauslaboratorien

Das „Reflection Paper“ gibt zum ersten Mal klare Vorgaben für medizinische Laboratorien, die in der EU Laboanalytik für klinische Studien durchführen. Es richtet sich allerdings primär an die professionell organisierten kommerziellen Zentrallaboratorien, die gezielt für Arzneimittelzulassungsstudien im Auftrag des Sponsors tätig werden.

Krankenhauslaboratorien, die Routineanalytik durchführen und dabei auch Blutproben von Studienpatienten analysieren, sind nicht der primäre Fokus des „Reflection Papers“, aber aus unserer Sicht im Kontext der europäischen Gesetzgebung und des AMG auch betroffen. Die GCP- und GCLP-Prinzipien gelten prinzipiell für alle Laboratorien, die an einer klinischen Studie beteiligt sind. In diesem Sinn fordert das „Reflection Paper“, dass alle Labortätigkeiten für klinische Studie unter höchster Qualität und Berücksichtigung der GCP-Prinzipien erfolgen sollen und schränkt nur ein, dass die Empfehlungen in ihrer Gesamtheit möglicherweise nicht in allen Laboratorien umzusetzen sind und nennt als Ausnahme Laboratorien, die klinisch chemische Analysen durchführen und Befunde erzeugen, die nicht gezielt für die klinische Studie erhoben werden.

Während viele GCLP-Forderungen hinsichtlich der analytischen Qualität und des Qualitätsmanagements von den meisten medizinischen Laboratorien in Deutschland durch die Verpflichtungen der RiliBÄK und besonders durch die Akkreditierung nach der Norm DIN EN ISO 15189:2013 erfüllt werden (Tabelle 1), werden die GCP-Prinzipien in diesen Regelwerken nicht berücksichtigt. Es fehlen sowohl in der RiliBÄK als auch in der Norm vor allem die spezifischen ethischen Aspekte, die dem Schutz der Studienteilnehmer dienen, z.B. die Einwilligung der Patienten zur Blutentnahme, entsprechende Schulungen des Personals oder die Verblindung von Studienproben. Das Reflection Paper legt auch viel mehr Wert auf die Prä- und Postanalytik, die Datensicherheit und lückenlose Dokumentation sowie die Kommunikation mit dem Auftraggeber und die Validierung von EDV-Systemen. Hinsichtlich der Analytik, z.B. bei der Qualitätskontrolle und der Methodvalidierung sind dagegen die RiliBÄK und

die Norm konkreter. Nachvollziehbar enthalten weder die RiliBÄK noch die Norm konkrete Hinweise auf die Durchführung von Studien.

Natürlich bereitet die Erfüllung aller GCLP-Anforderungen den kommerziellen Zentrallaboratorien für klinische Studien in der Regel keine Probleme, da sich diese speziell auf das Geschäftsfeld konzentriert haben, aber auch für Krankenhauslaboratorien ist die Einhaltung der GCLP-Prinzipien nicht unmöglich, besonders, wenn sie akkreditiert sind. Große, aber nicht unlösbare Herausforderungen sind hierbei sicher die Schulung des Laborpersonals in den Inhalten der GCP, die strengen Vorgaben zur Kommunikation und zur Archivierung von Daten oder die Validierung der EDV-Systeme.

Vor dem Hintergrund, dass sich die Empfehlungen zur Laboranalytik in klinischen Studien unter GCP-Gesichtspunkten weiter konkretisiert haben, sind wir der Meinung, dass die Laborleitung in einem Krankenhauslabor, das Sicherheitsparameter für Studienpatienten analysiert, vorab über klinische Studien informiert und vom Sponsor auditiert werden soll. Die Laborleitung sollte auch über den Prüfplan informiert sein und sich versichern, dass ein positives Votum einer Ethikkommission sowie die Einwilligung der Studienpatienten für die Blutentnahmen sowie Durchführung der Laboranalytik vorliegen. Eine Regelung für die Vergütung von Analytik, die über die reguläre Patientenversorgung hinausgeht, sollte auch getroffen sein.

Die GCLP präzisiert die ICH-GCP-Leitlinie hinsichtlich der Laboranalytik nur, setzt aber natürlich die grundsätzlichen GCP-Prinzipien, die EU Richtlinie und das AMG nicht außer Kraft. Nach der EU-Richtlinie können internationale und nationale Behörden jederzeit alle Einrichtungen und Personen inspizieren, die an einer klinischen Studie mitgewirkt haben. Wenn hier Versäumnisse vorliegen, greift in Deutschland das AMG, das Bußgelder und Strafen bei Verstößen vorsieht. Jede Laborleitung ist daher gut beraten, grundsätzlich nur unter Berücksichtigung der GCP-Prinzipien für klinische Studien tätig zu werden. Wenn es darum geht, auch als Auftragslabor für einen Sponsor direkt tätig zu werden, gibt das „Reflection Paper“ der EMA eine klare Richtschnur für eine GCLP-konforme Labororganisation und –analytik. Es gibt allerdings in Deutschland nach unserer Kenntnis bisher kein geregeltes Verfahren für eine Akkreditierung oder Anerkennung nach GCLP. Da der Sponsor für die ordnungsgemäße Durchführung einer klinischen Studie verantwortlich ist, kann aber festgestellt werden, dass sich die pharmazeutische Industrie durch die jüngsten Entwicklungen zunehmend auch der Verantwortung für die Laboranalytik in klinischen Studien bewusst wird und schon vor Beginn einer Studie selbst Laborinspektionen nach den

GCLP-Prinzipien durchführt oder von professionellen Auditoren durchführen lässt.

Um über Studien im Haus oder die Rekrutierung von Studienpatienten informiert zu werden, haben wir einen Fragebogen entwickelt, den alle Prüfer vor Beginn einer Studie ausfüllen müssen, wenn Labordaten für eine klinische Studie von Bedeutung sind, auch Sicherheitsparameter. Es müssen Prüfplan bzw. die laborrelevanten Passagen und das positive Votum einer Ethikkommission vorgelegt werden. Die Verwaltung ist informiert, dass Verträge mit Sponsoren nur abgeschlossen werden, wenn die Laborvergütung geklärt ist. Ringversuchszertifikate oder Akkreditierungsurkunden werden nur bei Vorliegen gültiger Verträge und gegen entsprechende Bearbeitungsgebühr weitergegeben, das Laborpersonal erhält regelmäßig GCLP-Fortbildungen. Wir empfehlen dieses Vorgehen, da es im Sinn der ICH-GCP-Leitlinie Transparenz herstellt und die Position des Labors sowohl gegenüber den Prüfärzten als auch Sponsoren bzw. CROs stärkt sowie für den Fall einer Inspektion des Prüfzentrums Sicherheit schafft.

Schlussfolgerungen

Mit der Publikation des „Reflection Papers“ der EMA wurde die Lücke zwischen GCP und GLP für Europa geschlossen und klare Empfehlungen publiziert, die Laboratorien erfüllen sollten, wenn sie Analytik für klinische Studien zur Zulassung von Arzneimitteln mit Probanden oder Patienten durchführen. Auch wenn das Reflection Paper für professionelle Studienlaboratorien, die direkt und vertraglich vereinbart zulassungsrelevante Daten liefern, besonders wichtig ist, sind Krankenhauslaboratorien, die Proben von Studienpatienten im Rahmen der Krankenversorgung analysieren, von den Empfehlungen nicht grundsätzlich ausgenommen. Es ist durchaus vorstellbar, dass es für den Sponsor, den Prüfer und das Prüfzentrum Konsequenzen bis hin zur Ungültigkeit der Studie haben kann, wenn bei einer Inspektion im lokalen Labor grobe Verstöße gegen die GCP-Prinzipien festgestellt werden.

Dies kann besonders Laboratorien in Universitätskliniken und großen Häusern der Maximalversorgung treffen, da dort von den klinisch tätigen Kollegen häufig federführend klinische Studien als Prüfer durchgeführt oder Patienten für multizentrische Studien rekrutiert werden. Oft werden doch gezielt studienspezifische Analysen im Krankenhauslabor angefordert und Daten erhoben, die für die Zulassung eines Arzneimittels doch relevant sind.

Die Bedeutung der Laboranalytik für klinische Studien ist durch die Konkretisierungen der GCP-Aspekte im „Reflection Paper“ insgesamt gestärkt worden. Die Auswahl eines geeigneten Labors wird für die Sponsoren in einem zunehmend regulierten Umfeld immer wichtiger. Da grundsätzlich nicht nur studienspezifische Spezialuntersuchungen von der Richtlinie betroffen sind, sondern auch zulassungsrelevante Routinelaboruntersuchungen, ist zu erwarten, dass verstärkt professionelle Zentrallaboratorien mit dem Fokus auf klinischen Studien auch für diese Analytik beauftragt werden, die im Moment noch lokal durchgeführt wird. Wenn sich die Laborleitungen von großen Krankenhauslaboratorien nicht um dieses Thema kümmern, besteht die Gefahr, dass in Zukunft die Durchführung von klinischen Studien im eigenen Haus erschwert wird und die Analytik abwandert. Ein erster

Schritt dies zu verhindern ist es, unter GCP-Gesichtspunkten Regeln zum Umgang mit Proben von Studienpatienten im eigenen Haus zu etablieren, um dann bei Bedarf auch für die Umsetzung der GCLP-Leitlinie in einem zweiten Schritt gerüstet zu sein.

Danksagung: Die Autoren danken Frau Andrea Otterbach für die sorgfältige Überprüfung und Korrektur des Manuskriptes.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

Eingang 11.6.2013; Akzeptanz 5.9.2013

Glossar

Analysenplan: Ein Plan, der alle vom Labor durchzuführenden Untersuchungen beschreibt.

Audit: Eine systematische und unabhängige Überprüfung der mit der klinischen Prüfung in Zusammenhang stehenden Aktivitäten und Dokumente zur Feststellung, ob die überprüften studienbezogenen Aktivitäten gemäß Prüfplan, den Standardarbeitsanweisungen (SOPs, Standard Operating Procedures), der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt wurden und ob die Daten gemäß diesen Anforderungen dokumentiert, ausgewertet und korrekt berichtet wurden.

Audit Trail: Verfahren, bei dem Personen und Handlungen während eines bestimmten Zeitraums überwacht und protokolliert werden. Dies kann auf Papier oder softwarebasiert elektronisch in Betriebs- oder Datenbanksystemen erfolgen.

CAPA: Corrective And Preventive Actions ist ein Konzept zur systematischen Untersuchung von Fehlern und Abweichungen, um deren erneutes Auftreten zu verhindern (corrective action) oder das Auftreten bereits präventiv zu verhindern (preventive action).

CRO: Eine Contract Research Organisation wird im Auftrag von Arzneimittel- oder Medizinprodukteherstellern tätig und kann einige oder auch alle Aufgaben des Sponsors in klinischen Prüfungen übernehmen.

Deklaration von Helsinki: Deklaration des Weltärztebundes zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen. Sie wurde von der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes in Helsinki im Juni 1964 verabschiedet. Die Deklaration gilt allgemein als Standard ärztlicher Ethik. Die neueste überarbeitete Fassung stammt aus dem Jahr 2008.

FDA: U.S. Food and Drug Administration, Arzneimittelzulassungsbehörde in den Vereinigten Staaten von Amerika.

Good Clinical Practice, Gute Klinische Praxis (GCP): Standard für Planung, Durchführung, Monitoring, Auditing, Dokumentation, Auswertung und Berichterstattung von klinischen Prüfungen, um sicherzustellen, dass die Daten und die berichteten Ergebnisse glaubwürdig und korrekt sind und dass die Rechte, das Wohlergehen und die Integrität sowie die Vertraulichkeit der Identität der Prüfungsteilnehmer geschützt werden.

Gute Laborpraxis (GLP): Gute Laborpraxis (GLP) stellt ein Regelwerk dar, das sich mit dem organisatorischen Ablauf und den Bedingungen befasst, unter denen Laborprüfungen (nicht-klinische Sicherheitsprüfungen) geplant, ausgeführt und überwacht werden. Zweck der GLP ist es, eine gleichbleibend hohe Qualität bei der Durchführung und Berichterstattung von Laborprüfungen sicherzustellen.

ICH (International Conference on Harmonisation):

Die Internationale Konferenz zur Harmonisierung hat die Richtlinien zur Guten Klinischen Praxis (GCP) definiert, die einheitlich für Europa, USA und Japan gelten.

Investigator Initiated Trial (IIT) (auch: IDT = Investigator Driven Trials): IITs sind nichtkommerzielle klinische Prüfungen, die von Wissenschaftlern (= Investigator) ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden.

Klinische Prüfung/Studie (Arzneimittel): Jede Untersuchung am Menschen zur Entdeckung oder Überprüfung klinischer, pharmakologischer und/oder anderer pharmakodynamischer Wirkungen eines Prüfpräparates und/oder zur Erkennung unerwünschter Wirkungen eines Prüfpräparates und/oder zur Ermittlung der Resorption, Verteilung, des Metabolismus und der Ausscheidung eines Prüfpräparates mit dem Ziel, dessen Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit nachzuweisen. Die Begriffe „klinische Prüfung“ und „klinische Studie“ sind Synonyme.

Monitoring: Überwachung des Fortgangs einer klinischen Studie durch einen Beauftragten (klinischer Monitor) des Sponsors; dazu zählt die Betreuung des Prüfärztes, die Verifizierung der erhobenen Studiendaten sowie die Sicherstellung, dass die Studie von allen beteiligten Personen gemäß geltender Richtlinien und Gesetze durchgeführt und dokumentiert wird.

Präklinische Prüfung: Biomedizinische Studien, die nicht am Menschen durchgeführt werden.

Prüfer: Eine Person, die für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einem Prüfzentrum verantwortlich ist. Wenn eine klinische Prüfung von einer Gruppe von

Einzelpersonen an einem Prüfzentrum durchgeführt wird, ist der Prüfer der verantwortliche Leiter dieser Gruppe und kann als verantwortlicher Prüfer (Principal Investigator) bezeichnet werden. Siehe hierzu auch „Zweitprüfer“.

Prüfplan (Studienprotokoll): Dokument, in dem Zielsetzung(en), Design, Methodik, statistische Überlegungen und Organisation einer klinischen Prüfung beschrieben sind.

Prüfungsteilnehmer: Eine Person, die an einer klinischen Prüfung teilnimmt und entweder das Prüfpräparat erhält oder als Kontrolle dient.

Prüfzentrum: Der Ort, an dem prüfungsbezogene Aktivitäten tatsächlich ausgeführt werden.

Safety-Parameter (Sicherheitsparameter): Merkmal, welches mögliche unerwünschte Wirkungen (adverse events) der eingesetzten Präparate erfasst. Häufig Laborparameter.

Sponsor: Eine Person, eine Firma, eine Institution oder eine Organisation, die die Verantwortung für die Initiierung, das Management und / oder die Finanzierung einer klinischen Prüfung trägt.

Standardarbeitsanweisung (SAA) oder Standard Operating Procedure (SOP): Schriftliche Arbeitsanweisung zur Regelung einheitlicher standardisierter Verfahren bei der Durchführung klinischer Prüfungen.

Zielgrößen: Merkmal, das der eigentliche Gegenstand der Untersuchung ist. Eine Untersuchung kann mehrere Zielgrößen haben.

Literatur

1. Nordmann S, Wieland E. Laboranalytik im Rahmen klinischer Studien unter Berücksichtigung der ICH-GCP-Leitlinie / Laboratory testing in clinical trials under consideration of the ICH-GCP guideline. *J Lab Med* 2008;32:333–8.
2. Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004. *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2004; Teil I Nr. 41 vom 5.8.2004:2031-53.*
3. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf. Accessed: 20 October 2013.
4. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Available at: [http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=\[page\]/\[toPage\]](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=[page]/[toPage]). Accessed: 10 October 2013.
5. Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz-MPG) neugefasst durch B. v. 07.08.2002 BGBl. I S. 3146; zuletzt geändert durch Artikel 4 G. v. 07.08.2013 BGBl. I:3154.
6. Chemikaliengesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 2. Juli 2008 (BGBl. I S. 1146), das durch Artikel 4 Absatz 101 des Gesetzes vom 7. August 2013 (BGBl. I S. 3154) geändert worden ist.

7. Bekanntmachungen: Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Arztebl 2008;105:A-341/B-305/C-301.
8. DIN EN ISO 15189:2003: Medizinische Laboratorien-Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz.
9. CAP: Laboratory Accreditation Guide to CAP Accreditation for International Participants. Available at: http://www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/lap_guide_intl_part.pdf. Accessed: 16 August 2013.
10. Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2012 Teil I Nr. 50 vom 25.10.2012:2192-227.
11. European Medicines Agency. Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127124.pdf. Accessed: 2 June 2013.
12. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal L 121, 01/05/2001 P. 0034 – 0044. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:en:PDF>. Accessed: 20 October 2013.
13. MHRA Good Clinical Practice for Clinical Laboratories. Available at: <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodClinicalPracticeforClinicalLaboratories/index.htm>. Accessed: 2 June 2013.
14. Stevens W. Good Clinical Laboratory Practice (GCLP): The need for a hybrid of Good Laboratory Practice and Good Clinical Practice guidelines/standards for medical testing laboratories conducting clinical trials in developing countries. Qual Assur 2003;10:83-9.
15. Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. IV. Cas particulier des examens de laboratoire destinés aux recherches biomédicales. Journal Officiel de la République Française (JORF) 1999:18441-52.
16. Stiles T, Grant V, Mawbey N. Good clinical laboratory practice (GCLP): A quality system for laboratories which undertake the analyses of samples from clinical trials. Ipswich: BARQA, 2003.
17. DIN EN ISO 15189:2013: Medizinische Laboratorien-Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz.
18. Guidance on the maintenance of regulatory compliance in laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples. Available at: <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodClinicalPracticeforClinicalLaboratories/>. Accessed: 20 October.
19. Public Health Services, National Institutes of Health, Department of Health & Human Services. DAIDS Guidelines for Good Clinical Laboratory Practice Standards. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DAIDSClinRsrch/Documents/gclp.pdf>. Accessed: 2 June 2013.
20. World Health Organization (WHO). Good Clinical Laboratory Practice (GCLP). Available at: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>. Accessed: 2 June 2013.
21. European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf. Accessed: 2 June 2013.
22. ICH harmonized tripartite guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. Q2(R1). Available at: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/validation-of-analytical-procedures-text-and-methodology.html>. Accessed: 18 August 2013.
23. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf>. Accessed: 20 October 2013.