

## Qualitätssicherung

# Qualitätsmaßstäbe für medizinische Laboratorien in klinischen Studien

STEPHAN WNENDT

MLM MEDICAL LABS MÖNCHEGLADBACH GMBH, MÖNCHEGLADBACH

**Die Anforderungen von GLP, GMP und GCP (GXP) sichern die Qualität der Arzneimittelentwicklung. Bisher gab es für labormedizinische Analysen keine GXP-Richtlinie. Diese Lücke wurde mit einem *Reflection Paper* der EMA kürzlich geschlossen.**

GLP, GMP and GCP (GXP) are important quality standards in drug development. There have been no comparable GXP-standards for lab work in clinical trials so far. This gap has been closed by a *Reflection Paper* recently issued by the EMA.

■ In der Arzneimittelentwicklung sind *Good Manufacturing Practice* (GMP), *Good Laboratory Practice* (GLP) und *Good Clinical Practice* (GCP), allgemein als GXP bezeichnet, seit Jahrzehnten fest als Richtlinien für die Qualität von Herstellprozessen, präklinischen Untersuchungen und klinischen Prüfungen verankert. Überraschenderweise unterliegen klinische Prüflabors bislang keinen speziellen GXP-Regularien. In der ICH-GCP-Richtlinie ist lediglich gefordert, dass das klinische Labor akkreditiert oder zertifiziert ist, über ein Qualitätssystem verfügt und interne oder externe Qualitätskontrollen verwendet [1]. In den letzten Jahren sind eine Reihe neuer Wirkstoffklassen eingeführt worden, die den Bedarf an verlässlichen diagnostischen Parametern zur Abschätzung von Sicherheit und Wirksamkeit gesteigert haben. Nun wird die Lücke zwischen den GXP-Ansprüchen für Herstellung, Präklinik und klinische Prüfung auf der einen und den recht allgemeinen Qualitätsanforderungen der *GCP-Guideline* auf der anderen Seite durch einen Richtlinien-Entwurf der EMA (European Medicines Agency) geschlossen. Im August 2010 wurde ein *Reflection Paper* der EMA [2] herausgebracht und zur Stellungnahme durch interessierte Parteien vorgestellt.

Das *Reflection Paper* der EMA geht detailliert auf die Anforderungen an den Aufbau und die Arbeit klinischer Laboratorien ein und schafft damit die Voraussetzung, dass die *Good Clinical Laboratory Practice* (GCLP) zum Maßstab für die labordiagnostische Bearbeitung klinischer Studien erhoben wird. Das

*Reflection Paper* bezieht sich auf die Bearbeitung aller Proben, die in der klinischen Studie gewonnen werden – also auch Proben für die „einfache“ klinische Chemie, Hämatologie oder Urinanalyse.

Dies bedeutet in der konkreten Umsetzung der Richtlinie, dass eine Bearbeitung von Studienproben in medizinischen Labors, die primär der labordiagnostischen Versorgung von Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten dienen, in vielen Fällen nur erschwert möglich sein wird, da die Anforderungen der Richtlinie nicht ohne größeren Aufwand erfüllt werden können.

### Organisatorische und vertragliche Rahmenbedingungen

Gemäß der neuen Richtlinie muss der Organisationsaufbau des Prüflabors klar definiert sein. Die Verantwortlichkeiten für Labormanagement, Qualitätssicherung, das Berichten der Daten und die Archivierung müssen eindeutig zugewiesen werden. Die Mitarbeiter müssen nicht nur über eine ihrer Funktion angemessene Aus- und Weiterbildung verfügen, sondern auch über ein regelmäßiges GCP-Training.

Großen Wert wird auf die vertragliche Bindung zwischen Labor und Auftraggeber gelegt: Das Labor soll mit der Arbeit erst dann beginnen, wenn ein Vertrag mit dem Auftraggeber unterzeichnet wurde. Die Richtlinie empfiehlt, dass das medizinische Labor den vollständigen klinischen Prüfplan erhält. Abweichungen vom klinischen Prüfplan und von SOPs (*Standard Operating Procedures*)

sind zu dokumentieren und zu bewerten und – sofern sie einen Einfluss auf die Güte der Studiendaten haben – dem Sponsor mitzuteilen. Analyseaufträge, die über das im klinischen Prüfplan festgelegte Analysenprogramm hinausgehen, dürfen nur dann ausgeführt werden, wenn dies durch Prüfplan, Ethikvotum und Einwilligungserklärung abgedeckt ist.

Die Ergebnisse müssen durch qualifizierte Mitarbeiter freigegeben und umgehend an den Sponsor bzw. die CRO (*Clinical Research Organisation*) weitergeleitet werden. Sofern die Werte signifikant von den Normwerten abweichen oder über zuvor vereinbarten Warnstufen liegen und auf eine Gefährdung des Studienteilnehmers hinweisen, muss eine schnelle Benachrichtigung des Sponsors bzw. der CRO und des Prüfers erfolgen. Das Labor soll auch die Einwilligungserklärungen überprüfen und sich ggf. rückversichern, dass die unterschriebenen Einwilligungserklärungen tatsächlich vorliegen.

### Probentransport und Probeneingang

Die Transportbedingungen müssen so gewählt werden, dass die zu bestimmenden Parameter durch den Transport nicht beeinträchtigt werden. Nach Ankunft im Labor müssen die Proben auf Unversehrtheit und Vollzähligkeit geprüft werden. Die für die Aufbewahrung der Proben vorgesehenen Kühl- und Gefrierschränke müssen temperaturüberwacht sein. Das Labor muss über SOPs verfügen, die die Maßnahmen im Falle eines Ausfalls der Kühlgeräte festlegen.

### Räumlichkeiten, Geräte und Methodenvalidierung

Die Räumlichkeiten müssen ausreichend Platz für eine Separierung der verschiedenen Aktivitäten bieten. Die Geräte müssen regelmäßig im Rahmen von Wartungsplänen gewartet, kalibriert und vor Benutzung geprüft und freigegeben werden. Die Kalibrierung muss auf nationale oder internationale Standards zurückführbar sein. Im Hinblick auf die Validierung der analytischen Methoden gibt die Richtlinie leider nur sehr allgemeine Anhaltspunkte: Die Methoden sollen auf der Basis



◀ Automatisierung und barcodierte Probenführung bestimmen die Arbeit klinischer Zentrallabors (Bild: MLM Medical Labs Mönchengladbach GmbH).

festgelegter Akzeptanzkriterien angemessen validiert und die Validierungsarbeiten dokumentiert und archiviert werden.

### Computersysteme, Erfassung und Berichten der Daten

Die Computersysteme zur Erfassung, Verarbeitung und Speicherung der Daten müssen validiert sein und so gewartet werden, dass die Daten angemessen gesichert werden. Die Validierung des Computersystems soll auf der Basis eines Validierungsplans erfolgen, nachvollziehbar dokumentiert und auch langfristig archiviert werden. Der Zugang zum Computersystem ist zu kontrollieren und auf einen bestimmten Personenkreis zu begrenzen. Die Daten müssen direkt, richtig und lesbar erfasst werden, wobei auch nachvollziehbar sein muss, welcher Mitarbeiter die Daten erfasst hat und wann dies geschehen ist. Computersisteme Messsysteme sollen mit einem *Audit Trail* ausgestattet sein.

### Das Herzstück der Richtlinie: die Qualitätssicherung

Ein eigenes Qualitätssicherungssystem ist für medizinische Laboratorien, die an klinischen Studien beteiligt sind, von zentraler Bedeutung. Die Qualitätssicherung hat auf folgende Aspekte besonders zu achten:

- Patientensicherheit und Datenschutz;
- Einhaltung der GCP-Regeln;
- Einhaltung des klinischen Prüfplans, der vertraglichen Verpflichtungen und des Analyseplans;
- Befolgung der SOPs;
- Aufzeichnung und Archivierung der Daten. Mitarbeiter der Qualitätssicherung dürfen nicht selbst direkt an der Erstellung von Studiendaten beteiligt sein. Die Qualitätssicherung soll ihrer Aufgabe durch eine Reihe von Auditaktivitäten gerecht werden:
  - regelmäßige einrichtungsbezogene Audits;
  - periodische Überprüfung der Qualitätssysteme des Labors;
  - Auditierung der eingesetzten Methoden;
  - Systemaudits mit Schwerpunkten in den Schlüsselfunktionen wie Probeneingang, Temperaturüberwachung und Überwachung von Pipetten und Waagen;
  - Überprüfung der Unterlagen zur Gerätequalifizierung und Computervalidierung;
  - studienspezifische Audits.

Die Ergebnisse der Audits müssen binnen festgesetzter Fristen dem Management des Labors mitgeteilt werden. Die Bearbeitung der Beobachtungen und Defizite wird in einer tabellarischen Übersicht der Korrektur- und Präventivmaßnahmen, der CAPA-Liste (*corrective and preventive actions*), verfolgt.

### Standardarbeitsanweisungen

Die Rolle von SOPs wird als eines der letzten Kapitel der Richtlinie noch einmal hervorgehoben. Alle Schlüsselaktivitäten des klinischen Laboratoriums sind durch SOPs zu beschreiben:

- Erstellung von Verträgen mit Auftraggebern;
- Bearbeitung klinischer Studien;
- Sicherstellung von Patientensicherheit und Datenschutz;
- Probeneingang, Lagerung und Verarbeitung von Proben und Kontrollmaterialien;
- Qualifizierung und Wartung von Geräten und Computersystemen;
- Herstellung von Abnahme-Kits;
- Qualitätssicherung;
- Archivierung.

Vorversionen von SOPs müssen archiviert werden, um die Rahmenbedingungen für eine klinische Studie zu einem späteren Zeitpunkt rekonstruieren zu können.

### Aufbewahrung von Studienunterlagen

Die Archivierung von Studienunterlagen muss in einem Archiv erfolgen, das vor unerlaubtem Zugriff und gegen physikalische Gefahren geschützt ist. Auch der Archivar/die Archivarin darf nicht selbst direkt an der Erstellung von Studiendaten beteiligt sein. Die Richtlinie ist im Hinblick auf die Minimaldauer der Archivierung überraschend neutral: Dies wird scheinbar ganz von den Abmachungen zwischen Sponsor und medizinischem Laboratorium abhängig gemacht. An dieser Stelle hätte man erwartet, dass z. B. ein Zeitraum von 15 Jahren verlangt wird, um sicherzugehen, dass die gesamten Studiendaten in einem Zulassungsverfahren zur Verfügung stehen.

### Eine neue Richtlinie: hilfreich oder überreguliert?

Die neue Richtlinie ist ein wichtiges Instrument, um die Qualität klinischer Daten zu steigern. Die Anforderungen erscheinen vor dem Hintergrund der wachsenden Bedeutung von Biomarkern und den hohen Anforderun-

gen an die Sicherheit neuer Arzneimittel gerechtfertigt. Mit dieser Richtlinie wird die GXP-Lücke geschlossen und die Belastbarkeit der labormedizinischen Daten erhöht.

Da aber nicht nur pharmakodynamische und pharmakokinetische Analysen von der Richtlinie betroffen sind, sondern auch die „einfache“ klinische Chemie, Hämatologie und Urinanalyse, werden in Zukunft verstärkt Zentrallabors mit der Messung von solchen Parametern beauftragt werden, die bislang in lokalen medizinischen Laboratorien bestimmt worden sind. In diesem Zusammenhang wäre es allerdings wünschenswert, dass in der Richtlinie bestimmte Ausnahmeregelungen getroffen werden – z. B. für Parameter, die umgehend erhoben werden müssen, um über eine Dosiseskulation zu entscheiden oder den Patienten gemäß Prüfplan randomisieren zu können.

Doch für alle Parameter, die zentral analysiert werden können, vereinheitlicht die zentrale Untersuchung nicht nur die Qualität der Daten, sondern stellt auch die optimale Vergleichbarkeit der Daten innerhalb einer Studie sicher. Dadurch sollten sicherheitsrelevante Trends auch in kleineren Patientenkollektiven leichter aufzuspüren sein, sodass mögliche Nebenwirkungsrisiken neuer Wirkstoffkandidaten idealerweise auch leichter und schneller erkannt werden können.

### Danksagung

Ich bedanke mich bei Frau Hartlieb-Wallthor-Sano und Herrn Dr. Voswinkel für die kritische Durchsicht und hilfreiche Kommentare. ■

### Literatur

- [1] European Medicines Agency (EMA) (1996) Note for Guidance on Good Clinical Practice; CPMP/ICH/135/95. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50002874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002874.pdf)
- [2] European Medicines Agency (EMA) (2010) Reflection paper on guidance for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples. EMA/INS/GCP/532137/2010. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2010/09/WC500096987.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/09/WC500096987.pdf)

### Korrespondenzadresse:



PD Dr. Stephan Wnendt  
MLM Medical Labs  
Mönchengladbach GmbH  
Wallstraße 10  
D-41061 Mönchengladbach  
Tel.: 02161-8194-439  
Fax: 02161-8194-485  
swnendt@mmlm-labs.com