|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Schlüsselwörter | klinische Prüfung; Checkliste Sponsor/CRO; Anlage Inspektionsbericht | |
| zugrunde liegendes Qualitätsdokument | VAW 071116 „Inspektionsbericht GCP“ | |
| **Querverweise, Bezug** | VAW 071116, Kap. 3.3 | |
|  | |  |
| **fachlich geprüft** | Katja Ableiter (EFG 05) | 07.06.2021 |
| **formell geprüft** | Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG) | 08.06.2021 |
| **CoCP-Vorgabe** | Ja  Nein | |
| **Pflichtformular** | Ja  Nein | |
|  | |
|  | |  |
| **im QS-System gültig ab** |  | 06.07.2021 |
| **in Kraft gesetzt** |  |  |

**Checkliste für eine GCP-Inspektion mit ATMPs**

| **Bereiche [Kapitel]** | **Bewertung (bitte ankreuzen)** | **Kommentar** |
| --- | --- | --- |
| **1. Design und Prüfplan** | ☐ nicht inspiziert ☐ nicht zutreffend |  |
| **1.1 Risiko allgemein** | ☐ nicht inspiziert ☐ nicht zutreffend |  |
| Der Beobachtungszeitraum ist auf die langanhaltende Wirkung ausgerichtet (nicht nur für die Dauer der KP). | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Alle Untersuchungen und Datenerhebungen finden im Rahmen einer KP statt. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Es wurde eine Strategie der Langzeitnachverfolgung nach Ende der KP festgelegt.  (*Guidelines on GCP specific to ATMPs C(2019) 7140 final, 9.2.1))* | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Es existiert ein separater Plan für eine Langzeitnachverfolgung (z. B. Sammlung sicherheitsrelevanter Informationen). | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Die Datensammlung im Fall eines Studienabbruchs (ohne Widerruf der Patienteneinwilligung) ist ordnungsgemäß geregelt. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Es erfolgt eine Anwendung an Patienten, die sich zukünftig einer Organtransplantation unterziehen müssen (Gefahr der Sensibilisierung und für den Erfolg der Transplantation). | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Die autologe Zell-/Gewebe-Entnahme ist Teil der KP und in der IB enthalten.  *(Guidelines on GCP specific to ATMPs C(2019) 7140 final, 5.1)* | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Bei teilweiser Verblindung ist genau beschrieben, wann Personal verblindet werden muss. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Die Trennung von verblindetem und unverblindetem Personal ist sichergestellt. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Zusätzliche invasive Maßnahmen bei der Verabreichung:  Die Risiken sind im Prüfplan und der IB dargestellt. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Die Verabreichung des ATMPs erfolgt mithilfe spezieller Gerätschaften (z. B. eines Medizinprodukts): Eine entsprechende SOP ist verfügbar. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Die verwendeten Medizinprodukte sind CE-gekennzeichnet (Zweckbestimmung). | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Die Verabreichung des ATMPs erfolgt mithilfe spezieller operativer Methode: Eine entsprechende SOP ist verfügbar. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Laut Prüfplan ist die Anwesenheit des Sponsors oder eines Vertreters des Sponsors während der Entnahme und/oder der Applikation des IMP vorgesehen. Dies ist in der Einwilligungserklärung beschrieben. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Der Fall einer Applikation von OOS-Präparaten ist möglich. Diese Vorgehensweise ist im Prüfplan diskutiert. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Kurze Haltbarkeitsdauer des IMP: Es gibt zusätzliche Kontrollen und logistische Maßnahmen. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Es werden Rückstellmuster vorgehalten.  *(bei Sponsorinspektion; relevante Schnittstelle Hersteller/Sponsor, besonders für autologe ATMPs)* | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Es existieren Vorgaben zum Transport des ATMPs. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Es liegt eine Transportvalidierung für das IMP vor.  *(bei Sponsorinspektion)* | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Eine Rekonstitution ist im Prüfplan beschrieben: Es ist beschrieben, wer rekonstituiert. Eine entsprechende SOP ist verfügbar. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Das Handling des IMP ist beschrieben. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Die Vorgehensweise bei der Vernichtung von IMP ist schriftlich festgelegt. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
|  | | |
| **1.2 Risiko Gentherapien** | ☐ nicht inspiziert ☐ nicht zutreffend |  |
| Es handelt sich beim IMP um Gentechnisch modifizierte Organismen und die entsprechenden Vorgaben aus RiLi 2001/18/EC und GCP-V §12(7) wurden berücksichtigt.  *(Hier gilt RiLi 2001/18/EC; GVO-AM [§12 (7) GCP-V])* | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Die besonderen Vorgaben bei der Rekonstitution, Verabreichung und Entsorgung sind im Prüfplan beschrieben. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Gentherapeutikum mit einem bakteriellen oder viralen Vektor: Die Risiken sind für das Umfeld des Patienten beschrieben (Shedding).  *(Sollte in der Einwilligungserklärung beschrieben sein; Guidelines on GCP specific to ATMPs C(2019) 7140 final, 5.2)* | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
|  | | |
| **2. Anforderungen an das Prüfzentrum** | ☐ nicht inspiziert ☐ nicht zutreffend |  |
| Das Personal ist nach einer schriftlichen SOP geschult und die Schulung entsprechend dokumentiert (Inhalt: ATMP Applikation, differenzierte AE Meldungen, ATMP Lagerung/Handhabung/ Rückgabe/Vernichtung). | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Das Personal ist in der Applikation des IMP von einem Repräsentanten des Sponsors geschult worden. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Es liegt eine Begründung für die Anwesenheit (fachliche Unterstützung) des Sponsors bei der Anwendung im Prüfplan oder der IB vor.  *(Einwilligung des Prüfungsteilnehmers muss vorliegen - Guidelines on GCP specific to ATMPs C(2019) 7140 final, 6.2)* | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Im PZ erfolgt eine Rekonstitution entsprechend des Prüfplans, bei der einer oder mehrere der folgenden Schritte ausgeführt werden, u. a.: Auftauen, Waschen, Pufferaustausch, Entfernung von Konservierungsmitteln, Resuspension, Dilution, Dispersion, Mischen mit eigenen Zellen des Patienten/Adjuvantien/Matrices, Aufteilen des Produkts in Einzeldosen, Einfüllen in ein Anwendungssystem. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Es finden zusätzliche Rekonstitutionsschritte statt, die nicht im Prüfplan genannt sind. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Der Prüfer ist in der Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products C (2019) 7140 final geschult. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Sofern die Entnahme von Zellen/Gewebe Teil der klinischen Prüfung ist: Der Prüfer hat einen Nachweis über eine Schulung zur EC VO 1394/2007 (ATMP)? | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Autologe ATMPs mit Zell-/Gewebe-Entnahme im PZ: Der Prüfer hat die Vorgaben des Systems zur Rückverfolgbarkeit umgesetzt. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Der Prüfer hat Vorkehrungen für die Aufbewahrung sämtlicher für die Rückverfolgbarkeit notwendiger Dokumentation getroffen (siehe auch Punkt 8).  *(Archivierungszeitraum 30 Jahre)* | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
|  | | |
| **3. Abgrenzung der Verantwortlichkeiten** | ☐ nicht inspiziert ☐ nicht zutreffend |  |
| Die Gesamtverantwortung für die Rückverfolgbarkeit vom Spender zum Empfänger liegt beim Sponsor: Dies ist vertraglich geregelt. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Die Langzeitnachverfolgung ist durch den Sponsor sichergestellt. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
|  | | |
| **4. Genehmigungen oder Erlaubnisse anderer Behörden** | ☐ nicht inspiziert ☐ nicht zutreffend |  |
| Der Patient ist über die Unumkehrbarkeit der Therapie aufgeklärt. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Der Patient ist über die Langzeitnachverfolgung aufgeklärt (auch im Hinblick auf ein Verlassen der Studie, ohne Rücknahme seines Einverständnisses). | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Der Patient hat eine Notfallkarte erhalten, auf der sein Name, die Therapie (Hinweis ATMP!) und die Kontaktdaten der PZ aufgeführt sind. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Der Patient ist auf die (begründete) Anwesenheit des Sponsors bei der Entnahme von Zellen/Gewebe und/oder Anwendung des Prüfpräparates hingewiesen worden und einverstanden. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Ggf. bei Gentherapeutika: Eine Einverständniserklärung des Umfelds des Patienten (Angehörigen) hinsichtlich der Risiken liegt vor. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Bei Gentherapeutika mit bakteriellem oder viralen Vektor: Die Patienten sind über Vorsichtsmaßnahmen informiert. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
|  | | |
| **5. Meldungen von Vorkommnissen** | ☐ nicht inspiziert ☐ nicht zutreffend |  |
| Meldeformulare sind den speziellen Gegebenheiten zur Kausalität angepasst (ATMP, OP-Verfahren, MP, Zusatzmedikationen wie z. B. Immunsuppressiva). | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Meldeformulare sind den speziellen Eigenschaften des ATMPs angepasst (bspw. Migration von Zellen, ektopische Gewebebildung). | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Meldeformulare erwähnen potentiell assoziierte (S)AE mit hämatologischem, immunologischem, neurologischem oder onkologischem Hintergrund. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Meldungen im Rahmen der Langzeitnachverfolgung sind geregelt. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
|  | | |
| **6. Monitoring** | ☐ nicht inspiziert ☐ nicht zutreffend |  |
| Eine Langzeitnachverfolgung (Art, Ausmaß) ist im Rahmen des Prüfplans oder in einem separaten Prüfplan der Follow-Up Studie beschrieben und im Monitoring Plan umgesetzt. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Es gibt einen Remote-Follow-Up im Rahmen der Langzeitnachverfolgung. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Im Rahmen des Monitorings wird die (Teil-)Verblindung geprüft. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Es gibt ein verblindetes und unverblindetes Monitoring. Die Vorgehensweise ist klar beschrieben und wird umgesetzt. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Bei Zell-/Gewebe-Entnahme als Teil der KP: Im Rahmen des Monitorings wird das Vorliegen bzw. die Zugänglichkeit der Entnahme-Dokumentation geprüft (Spenderakte vorhanden). | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Die Langzeitarchivierung aller für die Rückverfolgbarkeit relevanten Dokumente wird geprüft. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Im Rahmen des Monitorings werden die Lagerbedingungen und die maximale Lagerdauer des IMP geprüft (kurze Haltbarkeitsdauer der ATMPs). | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Die Angaben auf der Notfallkarte werden überprüft. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Die Schulung im PZ hinsichtlich der Besonderheiten von ATMPs wird geprüft. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
|  | | |
| **7. Rückverfolgbarkeit** | ☐ nicht inspiziert ☐ nicht zutreffend |  |
| Die Verantwortlichkeiten bezüglich der Rückverfolgbarkeit zwischen Hersteller, PZ und Sponsor sind vertraglich geregelt | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Das Rückverfolgungssystem ermöglicht eine vollständige Rückverfolgbarkeit vom Spender bis zum Empfänger durch ein anonymes Kodierungssystem.  *(Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products C(2019) 7140 final, 7)* | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Der Sponsor hat dem Prüfer detaillierte Anweisungen zur Verfügung gestellt, um die Rückverfolgbarkeit der im IMP enthaltenen Zellen/Gewebe sicherzustellen. | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Anwendung des IMP im PZ: Der Sponsor hat sich überzeugt, dass das PZ ein System etabliert hat, das die Rückverfolgbarkeit ermöglicht.  *(Bei Sponsorinspektion)* | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
|  | | |
| **8. Dokumentation und Archivierung** | ☐ nicht inspiziert ☐ nicht zutreffend |  |
| Vor Beginn der KP liegen folgende Dokumente vor:  Verantwortlichkeiten, Prozesse, Rückverfolgbarkeit für alle Akteu-re (EE, Hersteller, Sponsor, PZ). | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |
| Während der KP: Neuerungen zum Herstellungsprozess, zur Risikobeurteilung, Verantwortlichkeiten, Dokumentation und Rückverfolgbarkeit, Nachverfolgungsstrategie im TMF sind nachvollziehbar.  *(Bei Sponsorinspektion)* | ja  nein  nicht inspiziert  nicht zutreffend |  |

Abkürzungen:

ATMP Advanced Therapy Medicinal Product MP Medizinprodukt

EE Entnahmeeinrichtung OOS Out of Specification

IB Investigator’s Brochure PZ Prüfzentrum

IMP Investigational Medicinal Product (S)AE (Serious) Adverse Event

ISF Investigator Site File SOP Standard Operating Procedure

KP Klinische Prüfung TMF Trial Master File