

BfArM im Dialog
„Klinische Prüfungen / GCP“
17. Juni 2005
Wissenschaftszentrum Bonn

***GCP-ANFORDERUNGEN AN
PRÜFER-INITIIERTE STUDIEN (IITs)***

Gabriele Schwarz
Leiterin des FG Klinische Prüfungen-GCP-Inspektionen
g.schwarz@bfarm.de

Die Verpflichtung zu GCP - Konsequenzen aus der EU-Gesetzgebung

Kommissionsrichtlinie 2001/20/EU Art.1(4):

“All clinical trials, including bioavailability and bioequivalence studies, shall be

- *designed*
- *conducted*
- *reported*

in accordance with the principles of good clinical practice.“

Kommentare zur RL 2001/20/EU und zu GCP Zwischen „Scylla und Charybdis“

EORTC

The Lancet Oncology 2003;4:717-19

“...increase in the amount of administration ...without any notable improvement in patient safety“

R. Gray, University of Birmingham/UK,

DIA Multi-Track Meeting 29-30 Nov 2004, Paris

“Universities and hospitals do not all have the experience or expertise to judge what constitutes good scientific and ethical conduct of clinical trials“

Gute Klinische Praxis

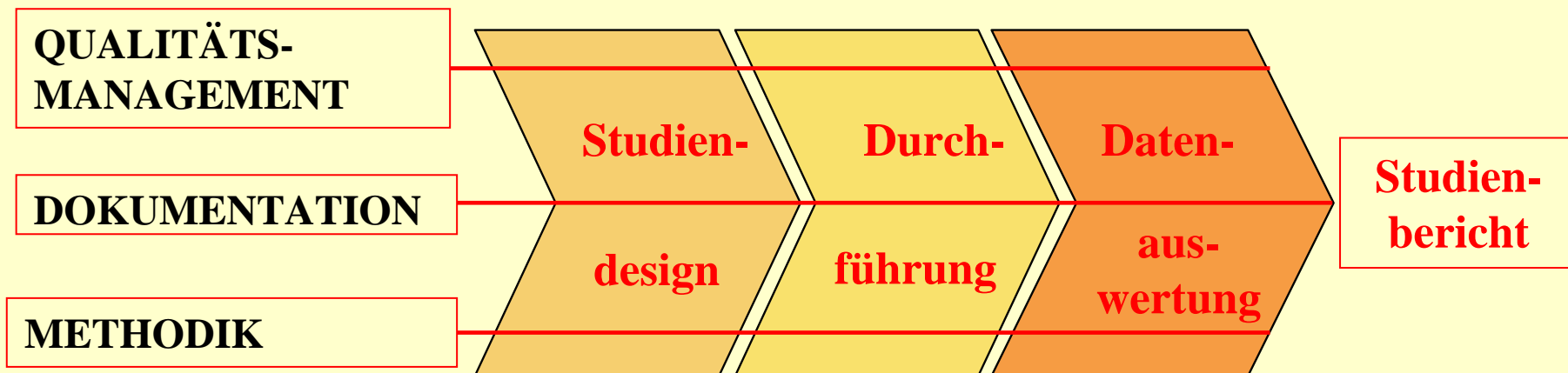
Herausforderung in einem dynamischen Forschungsumfeld

Kommissionsrichtlinie 2001/20/EU Art.1(2):

„Die gute klinische Praxis umfasst einen Katalog

- *ethischer und*
- *wissenschaftlicher*

Qualitätsanforderungen...“



Abweichungen von GCP ***Fallbeispiel - exemplarisch***

Prüfer-initiierte Therapieoptimierungsstudie:

- *Offen, zweiarmig, randomisiert*
- *Standardtherapie versus Therapieschema aus Teilen der Standardtherapie unter Einbeziehung eines in Europa nicht zugelassenen Arzneimittels*
- *ca. 550 Patienten in ca. 50 Prüfzentren (1- ca. 140 Pat. /Prüfzentr.)*
- *Rekrutierung von 09/2001 bis 09/2004*
- *GCP- Inspektion: Frühjahr 2005*

Abweichungen von GCP

Fallbeispiel (Fortsetzung)

- **Dokumentation im Prüfzentrum des „Sponsor-Investigator“**
- *Doku erfolgt überwiegend in großem zeitlichen Abstand zur Behandlung der Studienteilnehmer anhand der Patientenakten durch nicht an der Behandlung Beteiligte.*
- *I.d.R. fehlt die systematische und zeitnahe Bewertung und Dokumentation von Nebenwirkungen durch die behandelnden Ärzte*
- *Bei Delegation von Teilen der Studienbehandlung an externe Ärzte und Krankenhäuser sind die Schwere und Dauer aufgetretener Nebenwirkungen unvollständig dokumentiert*
(z.B. fehlen exakte Aufzeichnungen zu Dosisreduktion, Abbruch, medikamentöse Behandlung der Nebenwirkungen etc.)

Abweichungen von GCP ***Fallbeispiel (Fortsetzung)***

- **Durchführung der Studie in einem der Prüfzentren**
 - *Votum der für den Prüfarzt zuständigen Ethik-Kommission fehlt*
 - *Einverständniserklärung fehlt bei einem Teil der Patienten*
 - *Die CRFs der Patienten wurden mit einer Verzögerung von ca. 1 Jahr ausgefüllt*
 - *AEs und SAEs einschließlich eines Todesfalls wurden dem Sponsor erst mit erheblicher Zeitverzögerung gemeldet*

Abweichungen von GCP

Fallbeispiel (Fortsetzung)

➤ **Sicherheitsmonitoring:**

- *Dem „Sponsor-Investigator“ fehlt der zeitnahe Überblick zur Anzahl der sich zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Prüfung befindlichen Patienten (Studienausschlüsse, Todesfälle, Therapieversager) und deren Status gem. Behandlungs- und Visitenplan*
- *Zwischenauswertungen gem. Prüfplan zu den aufgetretenen unerwünschten Ereignissen und zum Umfang von Therapieversagen pro Therapiearm wurden nicht vorgenommen.*
- *Das im Prüfplan vorgesehene unabhängige „Data and Safety Monitoring Board (DSMB)“, das eine Bewertung der Sicherheit der Studienteilnehmer vornehmen sollte, wurde nicht initiiert.*

Abweichungen von GCP

Fallbeispiel (Fortsetzung)

➤ **Weitere Aspekte:**

- *Wegen der unzureichenden Datenlage beim Sponsor-Investigator erfolgte eine Nachrekrutierung von 100 weiteren Patienten.*
- *Ein Teil der Patienten wurde parallel in weitere Studien und Zusatzprotokolle eingeschlossen.*
- *Die Dokumentation zu Erhalt und Verbleib des nicht zugelassenen Prüfartzeimittels ist unzureichend*

Die Verpflichtung zu GCP- Sponsorverantwortung

- *Studiendesign*
- *Prüferauswahl*
- *Finanzierung*
- *Probandenversicherung*
- *Haftpflicht*
- *Verträge*

- *Genehmigung durch die
zust. Behörde*
- *zust. Bewertung
durch die federf. EK*
- *Anzeige nach § 67AMG*
- *Nachträgliche Änderungen*



- *Studien- und Datenmanagement*
 - *QA and QC incl.
Monitoring, Auditing*
 - *Bereitstellung und
Handhabung des IMP*
 - *Laufende
Sicherheitsevaluierung*
- *Melden von SUSARs*
- *Jahresberichte zur
Sicherheit*
- *Datenauswertung*
- *Prüfberichterstellung*
- *Archivierung wesentlicher
Dokumente und Aufzeichnungen*

Die Verpflichtung zu GCP

Positive Reaktionen auf die Herausforderung

➤ **Sponsorfunktion in IITs:**

Unter Beteiligung des KKS entwickeltes Konzept der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg/Medizinische Fakultät :

- *Rahmenvereinbarung zwischen Kanzler der Universität und Dekan der Med. Fakultät zur Übernahme der Sponsorfunktion in IITs*
- *Studienspezifische Vereinbarung zwischen Dekan und LKP zur Übertragung von Sponsorpflichten: der LKP muss dem Forschungsprodekanat schriftlich aufzeigen, wie die Sponsorpflichten in seiner geplanten Studie abgedeckt werden können*
- *Bevollmächtigung des LKP als Vertreter des Sponsors*

Die Verpflichtung zu GCP Monitoring

- **Monitoring ist grundsätzlich erforderlich, um**
 - *den Überblick über den Verlauf der klinischen Prüfung zu haben*
 - *sicherzustellen, dass die klinische Prüfung unter Einhaltung*
 - *der gesetzlichen Vorschriften*
 - *des Prüfplans*
 - *der SOPs und sonstigen Arbeitsanweisungen*
 - *der Standards von GCP im Hinblick auf Datenqualität und Patientensicherheit*
- durchgeführt, dokumentiert und berichtet wird.*

Die Verpflichtung zu GCP Monitoring

Faktoren, die bei der Entscheidung über Art und Umfang des Monitorings eine Rolle spielen, sind u.a.:

➤ **Prüfplan**

- *zeitliche Dauer der klinischen Prüfung*
- *Komplexizität und Robustheit der Ein-, Ausschlusskriterien und Zielparameter*
- *Methoden, die zu deren Erfassung eingesetzt werden*

➤ **Studienpopulation**

- *Größe*
- *Morbidität*
- *Minderjährige oder nicht einwilligungsfähige Erwachsene*

Die Verpflichtung zu GCP Monitoring

➤ **Prüfzentren**

- *Anzahl und geographische Lage (multinational, Drittlandbeteiligung)*
- *GCP-Training und - Erfahrung des Personals*

➤ **Prüfarzneimittel**

- *Phase der klinischen Prüfung*
- *Zulassungsstatus*
- *Prüfarzneimittel, das besondere Transport- und Lagerungsbedingungen oder Handhabung erfordert*

➤ **Datenerfassung**

- *elektronisch oder Papierform*

Die Verpflichtung zu GCP

Positive Reaktionen auf die Herausforderung

➤ **Monitoring in IITs:**

Initiierung eines Forschungsprojekts durch mehrere Kompetenznetze und Koordinierungszentren für klinische Studien in 2005:

- *wissenschaftlich valide Untersuchung, wie GCP-konformes on site Monitoring bei nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen unter Optimierung der vorhandenen Ressourcen durchgeführt werden kann.*
- *Entwicklung und Validierung von geeigneten Monitoring- Modellen*

Die Verpflichtung zu GCP

Sicherheit der Prüfungsteilnehmer

- **Auch IITs erfordern eine elektronisch gestützte laufende Sicherheitsevaluierung:**
 - *Dokumentation und geeignete Nachverfolgung von unerwünschten Ereignissen durch die Prüfarzte*
 - *Bewertung hinsichtlich Schwere, Kausalität und Erwartetheit durch Prüfarzte und Sponsor*
 - *Einhaltung der jeweiligen Meldepflichten gegenüber der/den zuständigen Behörde(n) und EK(en)*
 - *Zwischenauswertungen zur Nutzen-Risikoabschätzung in geeigneten Abständen, ggf. unter Einbeziehung eines DSMB*
 - *Jahresberichte zur Sicherheit und ggf. Aktualisierung der Prüferinformation*

Die Notwendigkeit für GCP Schlussfolgerungen (1)

- Durch **Publikationen in medizinischen Fachzeitschriften** und durch **Präsentationen auf Symposien** werden die medizinischen Fachkreise fortlaufend über neue Studienergebnisse informiert, **ohne die Möglichkeit beurteilen zu können**, ob diese Daten wissenschaftlich valide erhoben wurden!
- Ergebnisse klinischer Prüfungen, einschließlich IITs, bilden die wissenschaftliche Basis für **Änderungen etablierter Therapiestandards** und für die **Zulassung oder Erweiterungen bestehender Zulassungen!**

Die Notwendigkeit für GCP Schlussfolgerungen (2)

“...It is our contention that valid scientific outcomes, positive or negative, can not be obtained from a study you have indicated is poorly designed or poorly conducted.”

Schreiben des Vizekanzlers einer medizinischen Fakultät im Nachgang zur GCP-Inspektion einer an seiner Einrichtung durchgeführten IIT.

Die Notwendigkeit für GCP Schlussfolgerungen (3)

***GCP STANDARDS
MÜSSEN EIN SCHLÜSSELELEMENT JEDER
KLINISCHEN FORSCHUNG SEIN!***

Für die **sachgerechte Interpretation** und **Weiterentwicklung von GCP** bedarf es im Hinblick auf die limitierten personellen und finanziellen Ressourcen der **aktiven Beteiligung aller involvierten Parteien** bei der **wissenschaftlichen Auseinandersetzung** mit den Anforderungen an **Art, Umfang und Methodik der Qualitätsstandards**.