

Klinische Studien unter der 14. AMG Novelle (06.08.2004)

GCP-Workshop im Rahmen des
17. NZW 2009

Was ist:

ICH?

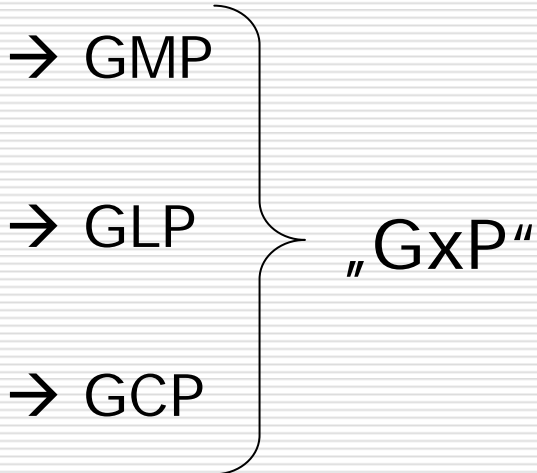
Wozu dient es / sollte es dienen?

EU-Regularien

- ICH – **I**nternational **C**onference on **H**armonisation
- Harmonisierung der technischen Anforderungen für Vermarktungsrechte der 3 ICH-Regionen („Triade“)
 - USA
 - Japan
 - Europa
- Ziel(e)
 - Erleichterung der Zulassung
 - Neue Behandlungsmethoden früher für die Patienten
 - Reduktion der Anzahl klinischer Prüfungen – Ressourcenschonung

ICH – International Conference on Harmonisation

ICH-Themen

- Qualität
 - Pharmazeutische → GMP
 - Sicherheit
 - Präklinische Studien → GLP
 - Wirksamkeit
 - Klinische Studien → GCP
 - Multidisziplinarität
 - Engl.: **QSEM** (**Q**uality-**S**afety-**E**fficacy-**M**ultidisciplinary)
- 
- „GxP“

EU Gesetzgebung

1. Priorität	Regulation	EU-Law Gesetz
2. Priorität	Directive	Muss in nationales Recht überführt werden
3. Priorität	Note for Guidance / Guideline / Guide	„Soft Law“ mit „Öffnungsklauseln“, Abweichungen sind zu begründen; Nationale Gesetze gehen vor. Stand-der-Technik wird wider gegeben

Note for Guidance /Guideline /Guide

- „Soft Law“ mit „Öffnungsklauseln“
 - Abweichungen sind zu begründen
 - Wird als „antizipierendes Gutachten“ herangezogen
- Stand-der-Technik wird wider gegeben
 - „*State-of-the-Art*“
- Nationale Gesetze gehen vor.
- ICH-GCP ist in der EU als Note for Guidance puliziert!

Richtlinien - Leitlinien

Merke:

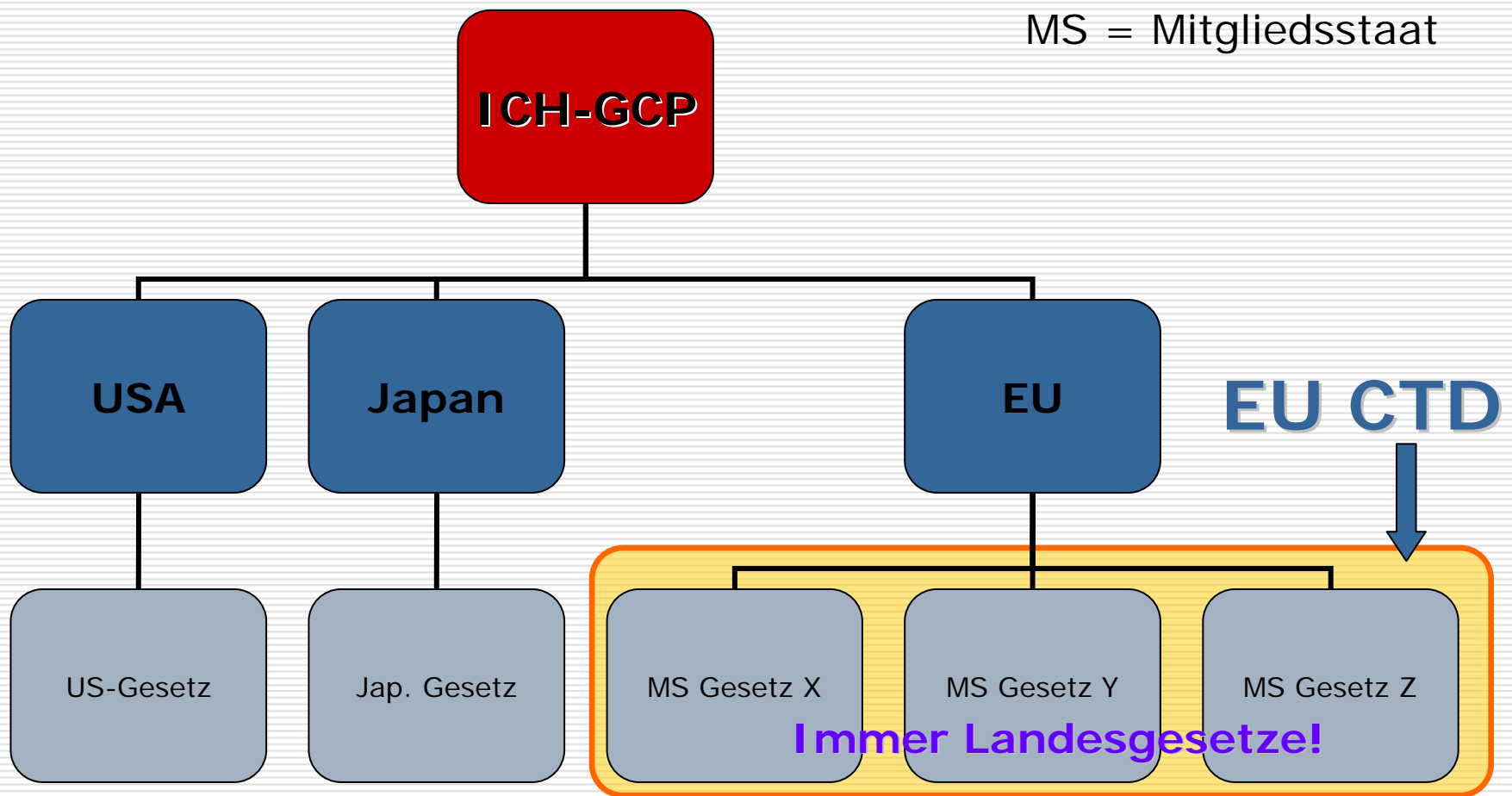
- Richtlinien sind sanktionsbewährt (justiziabel)
- Leitlinien sind Empfehlungen von z.B. Fachorganen
 - Sie dienen im Rechtsfall der Orientierung
 - Antizipierende Gutachten

Studie = Studie

Verbindlichkeit (von Dokumenten)

- Nationale Gesetze (AMG)
 - Gesetzlich bindend
- Bei Verstoß
 - Straftatbestand
- Verordnungen (GCP-V)
 - Gesetzlich bindend
- Berufsordnung(en)
 - Standesrecht, im Zweifelsfall zweitrangig
- Ordnungswidrigkeit (i.d.R.)
 - Berufsrecht

ICH-GCP und EU Clinical Trial Directive (CTD)



Rechtliche Rahmenbedingungen klinischer Studien in der EU

Deklaration von Helsinki (1964, letzte Aktualisierung 2008)

ICH-GCP (1995)

EU Clinical Trials Directive (2001)

Nationales Gesetz im EU Mitgliedstaat (2004)

Worum geht es bei der ICH-GCP und EU CTD?

RICHTLINIE 2001/20/EG

RICHTLINIE 2001/20/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 4. April 2001

Artikel 1

- (2) Die gute klinische Praxis umfasst einen Katalog international anerkannter **ethischer** und **wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen**, die bei der Planung, Durchführung und Aufzeichnung klinischer Prüfungen an Menschen sowie der Berichterstattung über diese Prüfungen eingehalten werden müssen.
- Die Einhaltung dieser Praxis gewährleistet, dass die **Rechte**, die **Sicherheit** und das **Wohlergehen** der Teilnehmer an klinischen Prüfungen geschützt werden und dass die Ergebnisse der klinischen Prüfungen glaubwürdig sind.

Datenintegrität & Patientenschutz

AMG und GCP

- § 40 (1) macht GCP als nationales Recht bindend
 - „Ermächtigungsgrundlage“
 - Der Sponsor, der Prüfer und alle weiteren an der klinischen Prüfung beteiligten Personen haben bei der Durchführung der klinischen Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen die Anforderungen der guten klinischen Praxis nach Maßgabe des Artikels 1 Abs. 3 der Richtlinie 2001/20/EG einzuhalten.
 - Verstoß: **Straftatbestand**
-

Klinische Prüfungen §§ 40-42a

Neues AMG – neues „wording“

Kommerzielle Studien

- Industrieller Sponsor
- Am Ende:
 - Zulassung oder
 - Zulassungserweiterung

Nicht-kommerzielle Studien

- Nicht-industrieller Sponsor
- Medizinisch-wissenschaftliche Fragestellung
- Syn.:
 - IIT
 - Investigator Initiated Trial
 - CRT
 - Clinical Research Trial

RICHTLINIE 2001/20/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 4. April 2001

Aus der Präambel (14)

- **Nichtkommerzielle klinische Prüfungen**, die von Wissenschaftlern **ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie** durchgeführt werden, ***können einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten haben.***
- Daher sollte die Richtlinie die besondere Situation der Prüfungen berücksichtigen, deren Konzept **keine besondere Herstellung oder Verpackung erfordert**, falls diese Prüfungen mit Arzneimitteln, für die im Sinne der Richtlinie 65/65/EWG eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt wurde und die gemäß den Vorschriften der Richtlinien 75/319/EWG und 91/356/EWG hergestellt oder importiert wurden, durchgeführt werden, und zwar **bei Patienten mit denselben Merkmalen wie die, die von dem in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Anwendungsgebiet abgedeckt sind.**
- **Die Kennzeichnung der Prüfpräparate für derartige Prüfungen sollte den vereinfachten Bestimmungen unterliegen**, die in den Leitlinien über gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten und in der Richtlinie 91/356/EWG niedergelegt sind.

RICHTLINIE 2005/20/EG - 4 Jahre später

Aus der Präambel (11)

- **Nichtkommerzielle klinische Prüfungen**, die von Wissenschaftlern **ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie** durchgeführt werden, **können einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten haben**.
- In der Richtlinie 2001/20/EG wird die besondere Situation dieser nichtkommerziellen klinischen Prüfungen anerkannt.
- Insbesondere sollten, falls **Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln** und **bei Patienten mit denselben Merkmalen** durchgeführt werden, wie die, **die von dem zugelassenen Anwendungsgebiet abgedeckt sind**, Anforderungen im Hinblick auf Herstellung oder Einfuhr, die von diesen zugelassenen Arzneimitteln bereits erfüllt werden, **berücksichtigt werden**.
- Aufgrund der spezifischen Bedingungen, unter denen nichtkommerzielle Prüfungen durchgeführt werden, könnte es jedoch erforderlich sein, dass die Mitgliedstaaten, um den Anforderungen der vorliegenden Richtlinie insbesondere im Hinblick auf die Bedingungen für die Genehmigung der Herstellung oder Einfuhr und die für die als fortlaufende Akte zu führende Dokumentation (Trial Master File) vorzulegenden und zu archivierenden Dokumente zu entsprechen, nicht nur dann spezifische Modalitäten für diese Prüfungen vorsehen, wenn sie mit zugelassenen Arzneimitteln und bei Patienten mit denselben Merkmalen durchgeführt werden.
- Aufgrund der Bedingungen, unter denen die nichtkommerziellen Prüfungen von der öffentlichen Forschung durchgeführt werden und der Orte, an denen diese Prüfungen stattfinden, **ist die Anwendung bestimmter Einzelheiten der guten klinischen Praxis unnötig oder durch andere Mittel sichergestellt**.
- Die Mitgliedstaaten gewährleisten in diesen Fällen, wenn sie spezifische Modalitäten vorsehen, die Einhaltung der Ziele des Schutzes der Rechte der Patienten, die an der Prüfung teilnehmen sowie generell die korrekte Anwendung der Grundsätze der guten klinischen Praxis.
- Die Kommission erarbeitet einen Entwurf mit diesbezüglichen Leitlinien.

Modalitäten für nicht-kommerzielle Studien (Entwurf)

Schlüsselkriterien (Auswahl)

- Keine Vereinbarungen zwischen Sponsor und Dritten (pharm. Ind.), die den Gebrauch der Daten für regulatorische oder marketing-Zwecken erlauben.
 - Datenverkauf verboten!
- Studie darf kein Bestandteil eines Entwicklungsprogramms für eine Marktzulassung eines Produktes sein.

Modalitäten für nicht-kommerzielle Studien (Entwurf)

Unterstützung durch Industrie

- Studienmedikation wird gestellt oder zu reduziertem Preis verkauft.
- Weitere Unterstützung soll „limitiert“ sein/bleiben.
 - Keine Konkretisierung derzeit außer
- Soll der Ethikkommission und/oder der Zulassungsbehörde angezeigt/“zur Kenntnis gebracht werden“ werden.

Rechtlicher Rahmen in Deutschland

EU CTD

2001/20/EC



14. AMG Novelle

06.08.2004

Mittlerweile noch Konsolidierungen



GCP-V

14.08.2004

Folgeverordnung resultierend aus § 42 (3) AMG

Neues AMG mit Konsolidationen

- Arzneimittelgesetz - Konsolidierte Fassung nach der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005
 - vom 14. August 2006 (BGBl. I S. 1869, 1870), in Kraft getreten am 18. August 2006
 - vom 21. Dezember 2006 (BGBl. I S. 3294, 3314), in Kraft getreten am 28. Dezember 2006
 - vom 21. Dezember 2006 (BGBl. I S. 3367, 3373), in Kraft getreten am 29. Dezember 2006
 - vom 26. März 2007 (BGBl. I S. 378, 461), in Kraft getreten am 01. April 2007
 - vom 14. Juni 2007 (BGBl. I S. 1066, 1068), in Kraft getreten am 30. Juni 2007
 - vom 20. Juli 2007 (BGBl. I S. 1574, 1585), in Kraft getreten am 01. August 2007
 - vom 24. Oktober 2007 (BGBl. I S. 2510), in Kraft getreten am 01. November 2007

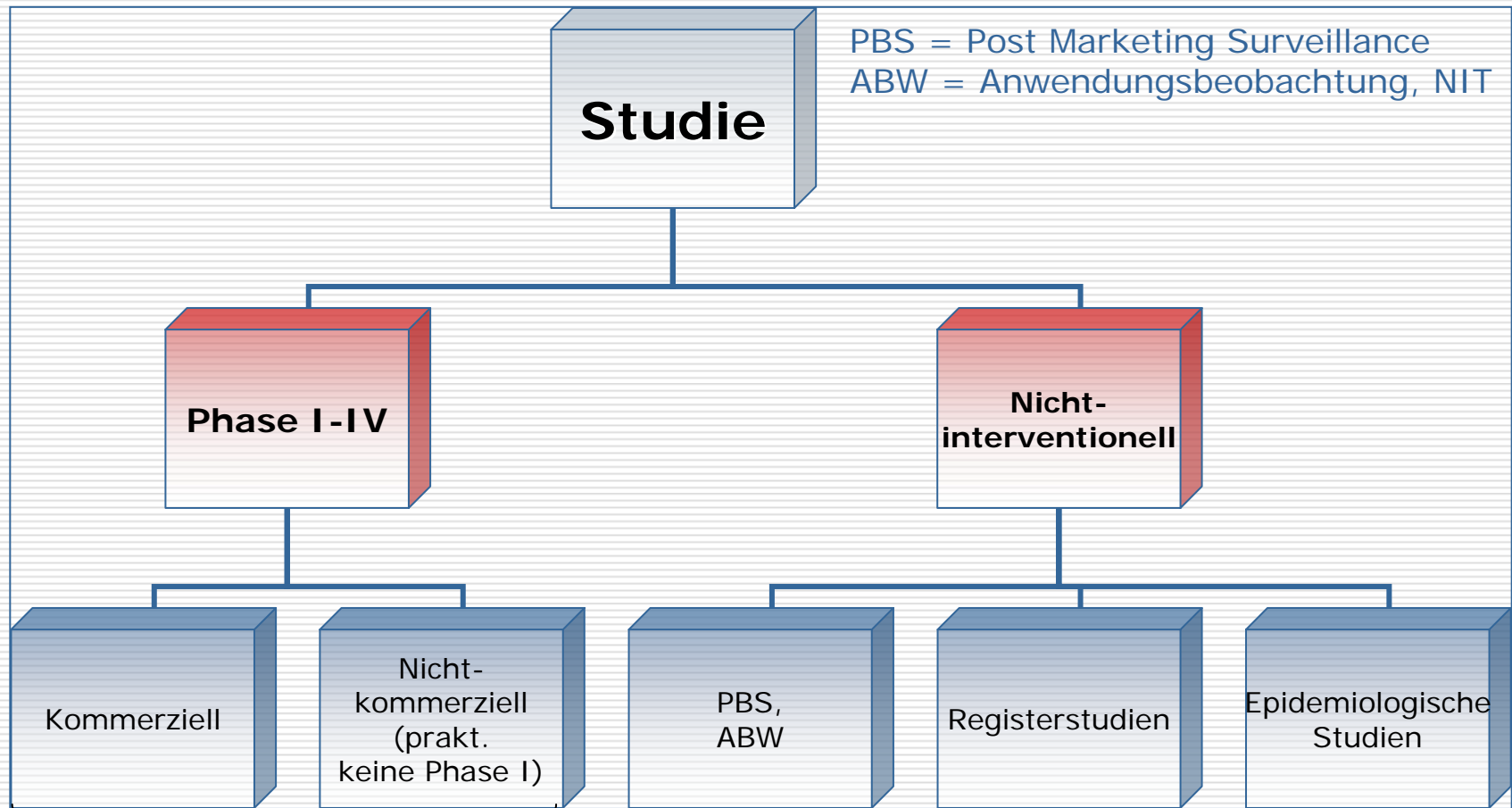
Interventionelle vs. nicht-interventionelle Studie I von III

- „Nicht-interventionelle Prüfung“:
eine Untersuchung, in deren Rahmen die betreffenden Arzneimittel auf übliche Weise unter den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Bedingungen verordnet werden.
- Die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie auf den Patienten wird nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt, sie fällt unter die übliche Praxis, und die Entscheidung zur Verordnung des Arzneimittels ist klar von der Entscheidung getrennt, einen Patienten in eine Untersuchung einzubeziehen.
- Auf die Patienten darf kein zusätzliches Diagnose- oder Überwachungsverfahren Anwendung finden, und zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewandt.

Interventionelle vs. nicht-interventionelle Studie II von III

- Jede andere klinische Studie ist interventionell
- Die Intervention ist in einem Protokoll dargelegt
- Der Prüfer muss sich an das Protokoll halten und darf nur davon abweichen um Gefahr oder Schaden vom Patienten abzuhalten
- CAVE: Randomisation ist eine Intervention!
 - Head-to-head-Vergleich 2er Medikamente in ihrer zugelassenen Indikation
 - ACE-Hemmer vs. β -Blocker

Interventionelle vs. nicht-interventionelle Studie III von III



EU CTD gilt

Behördliche Zuständigkeiten

Bundesoberbehörden (BOB)

2 BOBs (§ 77 AMG)

BfArM

- Arzneimittel
- Medizinprodukte

PEI

- Sera
- Impfstoffe
- Blutzubereitungen
- Knochenmarkzubereitungen
- Gewebezubereitungen
- Allergene
-

§ 40 (5) AMG

- Jede BOB verfügt über eine Kontaktstelle für Patienten resp. Probanden
- Diese Kontaktstelle muss mit voller Adresse (+ Telefonnummer) in einer Patienteninformation angegeben werden

Neue/geänderte Begrifflichkeiten

- Neues Wording
 - LKP = Coordinating Investigator (CI); (nicht bei monozentr. Studien)
 - Medizinisch-verfahrenstechnische Aufsicht
 - nicht mehr die Rechtsverantwortung → SPONSOR
 - Hauptprüfer (an e. Zentrum) = Principal Investigator
 - PI
 - Prüfer = Subinvestigator
 - SI

Sponsor §4 (24)

- Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation **und** Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt.
- Sponsor hat die **Rechtsverantwortung** !
- Sponsor reicht die Studie ein
- Sponsor kann ALLES delegieren. Er bleibt der Studienverantwortliche
 - S. Folie 30

Sponsor II

- Der Sponsor hat die Hauptverantwortung für die Qualität der Studiendaten!
 - → Apothekendokumentation!
 - Herstellung der Prüfmedikation etc.
 - Beauftragt Prüfärzte
 - Wählt Zentren aus
 - + Institutionen (Apotheke)
 - EIGNUNGSPRÜFUNG & NACHWEIS
 - Verpflichtung zur Qualitätssicherung
 - Stichprobenartige Audits
 - Seinerseits selber überwacht
-

Frage

- Multizentrische, onkologische Studie
- Zytostatikaabteilung der Apotheke eines Prüfzentrums stellt Prüfmedikation her
- Wer ist dem Sponsor gegenüber für die „Güte“ der Apotheke verantwortlich?
 - a) Apothekenleiter?
 - b) Leiter der Zytostatikaabteilung?
 - c) PI?
 - d) CI?

Frage

- Multizentrische, onkologische Studie
- Zytostatikaabteilung der Apotheke eines Prüfzentrums stellt Prüfmedikation her
- Wer ist für die „Güte“ der Apotheke verantwortlich?
 - a) Apothekenleiter?
 - b) Leiter der Zytostatikaabteilung?
 - c) PI?
 - d) CI?

Delegationsmöglichkeiten

- Der Sponsor kann **alles** delegieren
- Er bleibt der Verantwortliche
- Der Prüfarzt (Hauptprüfer) kann **alles** delegieren
 - AM Herstellung als Delegation
 - An weitere SI
- Er bleibt der Verantwortliche
- Konsequenzen wenn an „ungeeignete“ Institutionen/Personen delegiert wurde
 - Unqualifiziert
 - Personen, Institution (Equipment)

Eignung der Prüfstelle

- Prüfer sollte darlegen können dass die erforderliche Zahl geeigneter Patienten im vereinbarten Zeitraum rekrutierbar sind
 - Retrospektive Analyse
 - Geeignete Patienten: Ein- und Ausschlusskriterien?
 - Konfliktierende Studien vor Ort?
 - Prüfer sollte ausreichend Zeit haben um die Prüfung innerhalb des vereinbarten Zeitraums *ordnungsgemäß durchzuführen* und *abzuschließen*.
 - Zu viele Studien führen zum „*Lack of investigator oversight*“ ein „*Major Finding*“ bei Audits
 - Gilt auch für **A**potheken!
 - Z. B. Verwechslung von Prüfpräparaten
 - Machbarkeitsbewertung auch durch Sponsor
-

Teilnahme an klinischen Prüfungen

Wer braucht was?

Was muss sein?

ICH-GCP

- *„Each individual involved in the trial process should be qualified by education, training and experience“*
- Studienteam
 - Ärzte
 - Study Nurses/Dokumentatoren
 - Pharmazeutisches Personal
 - ...
- Kontinuierliche FoBis und Training
 - Kann auch eigen-initiiert sein
 - Abteilungsinterne FoBi
 - Bestandteil von Berufsordnungen (Kammern)
 - Ärzte
 - Apotheker
- GCP-Schulungen
 - **Heute & hier**



Datenintegrität & Patientenschutz

- Einverständniserklärung
- Pseudonymisierung
- Prüfungsteilnehmer
 - Heute & hier: Patienten, keine gesunden Probanden
- Prüfplan
- Prüfpräparat

Einverständniserklärung

- Einverständniserklärung muss vollumfänglich sein
- BfArM**: Datum von Arzt- und Patientenunterschrift muss identisch sein
 - Auch wenn Patient Einverständniserklärung zur Bedenkzeit mitgenommen hat
 - Pat. Paraphe auf jeder Seite als Nachweis dass er alles gelesen hat / alles besprochen wurde?
 - Realistisch? Praktikabel?

Pseudonymisierung § 40 (2a) AMG

- Patientendaten müssen nur pseudonymisiert werden wenn sie weiter gegeben werden.
 - Weitergabe eines CTs zur gutachterlichen Beurteilung
 - Gutachter nicht Mitglied des Studienteams
- Pseudonymisierung ≠ Anonymisierung!
- Es handelt sich um eine abgeschwächte Form der Anonymisierung
 - Im Gegensatz zur Anonymisierung bleiben bei der Pseudonymisierung Bezüge verschiedener Datensätze, die auf dieselbe Art pseudonymisiert wurden, erhalten.
 - Eine Zusammenführung von Person und Daten ist noch möglich/muss möglich sein!
 - Keine vollen Geburtsdaten + Initialen

Prüfungsteilnehmer I

- ❑ Benachrichtigung der Studienteilnahme an Hausarzt
 - Einverständniserklärung des Patienten
- ❑ Bei Verneinung seitens des Patienten:
 - In Akte vermerken
 - Verneinung auf Einverständniserklärung unterschreiben lassen
 - Patient **MUSS** Stellung nehmen!
- ❑ Pat.-(Notfall-)Karte über Studienteilnahme sinnvoll?
 - SAE

Prüfungsteilnehmer II

- Patient bricht Studie ab:
 - Gründe erfragen unter Wahrung seiner Rechte
 - Z.B. Patient gibt keine Auskunft:
 - Dokumentieren, dass er von seinem Aussageverweigerungsrecht gebrauch macht.
 - **Wichtig: DOKUMENTIEREN**

Problempunkt

- ❑ Wunsch zur Asservierung von Patientenblut oder Gewebe für retrospektive Fragestellungen
- ❑ „Tumorbank“
- ❑ Gute Formulierung notwendig
- ❑ Oft Bedenken der Ethikkommissionen (EK) bzw. von Datenschützern
- ❑ Muss in die Einwilligungserklärung eingearbeitet sein, EK muss diese abgeseget haben

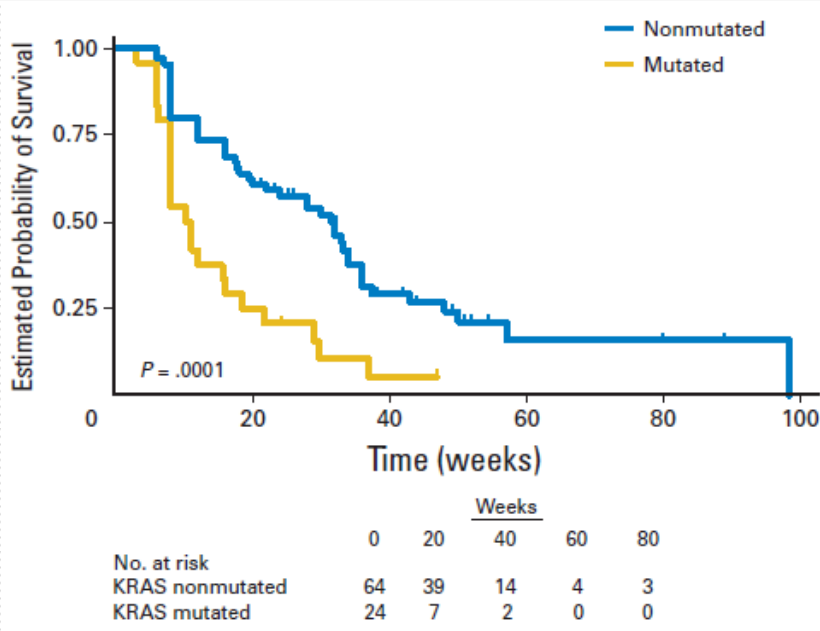
Beispiel:

Nutzen einer Gewebeasservierung - Beispiel

K-RAS Status und Survival in Kolorektal-CA

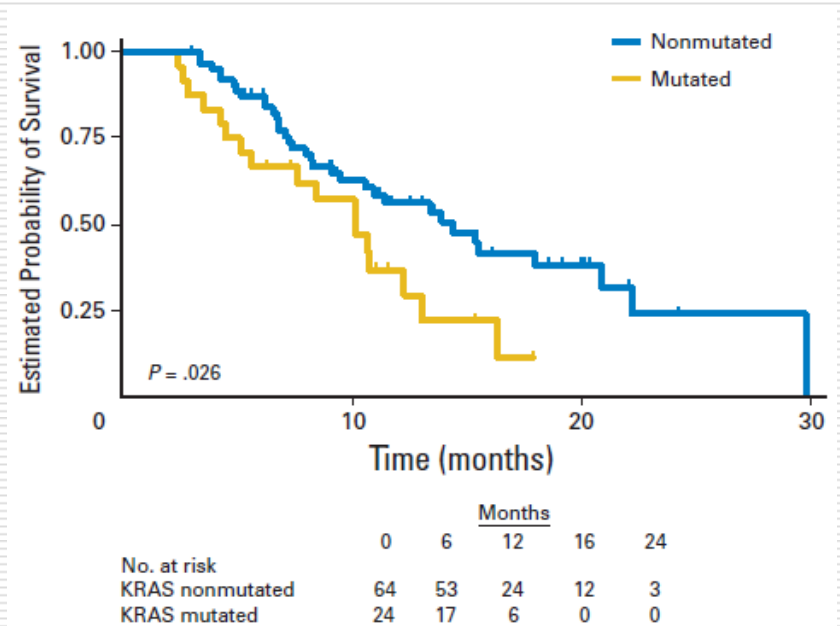
Rat Sarcoma Proto-Onkogen

PFS (n = 88 Pat.)



31,4 vs 10,1 Wochen

OS (n = 88 Pat.)



14,3 vs 10,1 Monate

Lievre et al., J Clin Oncol 2008

K-RAS-Mutationen

- 40% aller KRK zeigen eine Mutation des Onkogens *K-RAS*
- Vermindertes Ansprechen auf anti-EGF-R-Antikörper
 - Cetuximab
 - Panitumomab
 - Von vorn herein Anwendungsbeschränkung auf Wild-Typ *K-RAS*

K-RAS-Mutationen

- Ohne die Möglichkeit der nachträglichen Untersuchung von Patientengewebe aus der CRYSTAL und OPUS Studie wäre die Bestätigung des Phänomens ausgeblieben
 - Folge: Cetuximab auch nur noch für Patienten mit Wild-Typ *K-RAS*
- Ethisch:
 - Verminderte Nebenwirkungen für 40% der Patienten bei fehlender Wirkung
 - Verminderte Kosten für die Solidargemeinschaft

Results of CRYSTAL

	Overall Results		Wild Type K-RAS Patient Results		Mutant K-RAS Patient Results	
	FOLFIRI (N = 599)	Cetuximab + FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 176)	Cetuximab + FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 87)	Cetuximab + FOLFIRI (N = 105)
Response rate (%)	39	47	43	59	40	36
Significance	$P = .0038$		$P = .0025$		$P = .46$	
Progression-free survival (mo)	8.0	8.9	8.7	9.9	8.1	7.6
Significance	HR = 0.85 $P = .048$		HR = 0.68 $P = .017$		HR = 1.07 $P = .75$	

Van Cutsem et al. Proc Am Soc Clin Oncol. 2007;25:164s. Abstract 4000.

Results of OPUS

	Overall Results		Wild Type K-RAS Patient Results		Mutant K-RAS Patient Results	
	FOLFOX4 (N = 169)	Cetuximab + FOLFOX4 (N = 168)	FOLFOX4 (N = 73)	Cetuximab + FOLFOX4 (N = 61)	FOLFOX4 (N = 47)	Cetuximab + FOLFOX4 (N = 52)
Response rate (%)	35.7	45.6	37.0	60.7	48.9	32.7
Significance	P = .063		P = .011		P = .106	
Progression-free survival (months)	7.2	7.2	7.2	7.7	8.6	5.5
Significance	HR = 0.93 P = .62		HR = 0.57 P = .016		HR = 1.83 P = .0192	

Bokemeyer et al. Proc Am Soc Clin Oncol. 2008;26:178s. Abstract 4000.

Einhaltung des Prüfplans

- „Amok-Paragraph“ von Behörden
 - „WAIVER Paragraph“ →
<http://www.emea.europa.eu/Inspections/GCPQaA.html>
 - *Waiver* = nachträglicher Qualitätsverzicht
 - Keine Abweichung vom Prüfplan ohne Zustimmung
 - Des Sponsors
 - Vorherige Überprüfung und dokumentierte Genehmigung der zuständigen Behörden
 - Ausnahme:
 - Gefahr
 - Nur logistische oder verwaltungstechnische Änderungen
 - Wechsel des Monitors
 - Änderung einer Telefonnummer
-

Prüfpräparat I

Aufzeichnungen

- Lieferscheine

- DA

- Datum

- Menge

- Charge

- Verfall

- Ggf. Code

Bei Wareneingang: Temperaturkontrolle

- Abweichungen dokumentieren, im Zweifelsfall zurück schicken

Prüfpräparat II

- Vom Prüfpräparat gibt es auch „Handelsware“
 - Vertauschen dokumentieren
 - ISF, Krankenakte, DA
 - Erklären → Monitoring Bericht, File Note
 - Sonst: PROTOKOLLVERLETZUNG
-

Kennzeichnung von Prüfpräparaten

- Geregelt in § 5 GCP-V
 - Aber: Vereinfachung bei Prüfpräparaten zugelassener Medikamente § 5(8)
 - (8) Bei Prüfpräparaten, die durch die zuständige Bundesoberbehörde **zugelassene Arzneimittel** sind oder für die die Kommission der Europäischen Gemeinschaften oder der Rat der Europäischen Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 3 Abs. 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. EU Nr. L 136 S. 1) erteilt hat, **und die ohne zusätzliche Herstellungsmaßnahmen zur Verwendung in der klinischen Prüfung bestimmt sind, kann auf besondere Kennzeichnungen auf den Behältnissen und den äußeren Umhüllungen nach den Absätzen 2 bis 7 verzichtet werden, soweit es das Konzept der klinischen Prüfung erlaubt.** Angaben nach Absatz 1 können auch in einem Begleitdokument aufgeführt werden.
-

Herstellung von Prüfpräparaten in der Apotheke

□ § 13 (2a) AMG

- (2a) Einer Erlaubnis nach Absatz 1 bedarf ferner nicht der Inhaber einer Krankenhausapotheke oder einer Krankenhaus versorgenden Apotheke für die Herstellung von Arzneimitteln zur klinischen Prüfung bei Menschen, soweit es sich um das Umfüllen, Umpacken oder Umkennzeichnen von Arzneimitteln handelt, die in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union zugelassen sind, und die Arzneimittel zur Anwendung in den von diesen Apotheken versorgten Einrichtungen bestimmt sind.
-

Hinweis zum Vertriebsweg § 47 (1) AMG

- Pharmazeutische Unternehmer und Großhändler dürfen Arzneimittel, deren Abgabe den Apotheken vorbehalten ist, außer an Apotheken nur abgeben an
 1. andere pharmazeutische Unternehmer und Großhändler,
 2. Krankenhäuser und Ärzte, soweit es sich handelt um...[]... a) – f)

g) Arzneimittel, die mit dem Hinweis „Zur klinischen Prüfung bestimmt“ versehen sind, **sofern sie kostenlos** zur Verfügung gestellt werden, ...[]...
-

Probandenversicherung

- „Neu“: Anzahl der Anbieter ist sehr klein geworden
 - ~3 – 5
 - für IITs!
- Aber: Ethikvotum nur, wenn Probandenversicherung vorliegt
- Und: Probandenversicherung nur, wenn Ethikvotum vorliegt
- Ausweg: Versicherungszusage für den Fall, dass Ethikvotum positiv

Studieneinreichung

- 1) Zuständige BOB
 - 2) Ethikkommission
 - a. Federführende Ethikkommission
 - b. Zustimmende Ethikkommission(en) bei multizentrischen Studien
-

- 1) Formuliert eine Stellungnahmen im Benehmen mit 2)
 - 2) Prüft Qualifikation der Prüfer + Eignung der Prüfstelle
-

Besonderes Augenmerk von Inspektoren

- ICH-GCP-Kernthemen
 - Aufklärung und Einwilligung der Patienten
 - Prüfmedikation
 - Kein Vertauschen bei zugelassener Ware
 - Gleiches Prüfpräparat bei verschiedenen Studien
 - Wirkung / Nebenwirkung
 - Quelldaten
 - Essential Documents
 - ICH-GCP Sektion 8
 - Qualifikation von Prüfarzt + Team (Study Nurses) + Apotheken + Labore
-

„Findings“ bei Audits

- Beeinträchtigung der Sicherheit der Studienteilnehmer und/oder der Qualität und Integrität der Daten:
 - ernsthaft **Critical**
 - möglicherweise **Major**
 - wahrscheinlich nicht **Minor**
- Beispiele:
 - **Critical finding:** Fehlen von Quelldaten; Fehlen von Originaleinverständniserklärungen; Betrug
 - **Minor finding:** fehlende Unterschriften im Prüfplan
 - **NO GO:** fehlende Unterschriften in der Pat-Info



Herzlichen Dank fürs Zuhören

