

# **Relevanz der Änderungen für IITs und deren Auswirkungen auf die KKS**

**Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die klinische Forschung in Deutschland - Bilanz nach einem Jahr**

**Workshop der Paul-Martini-Stiftung**

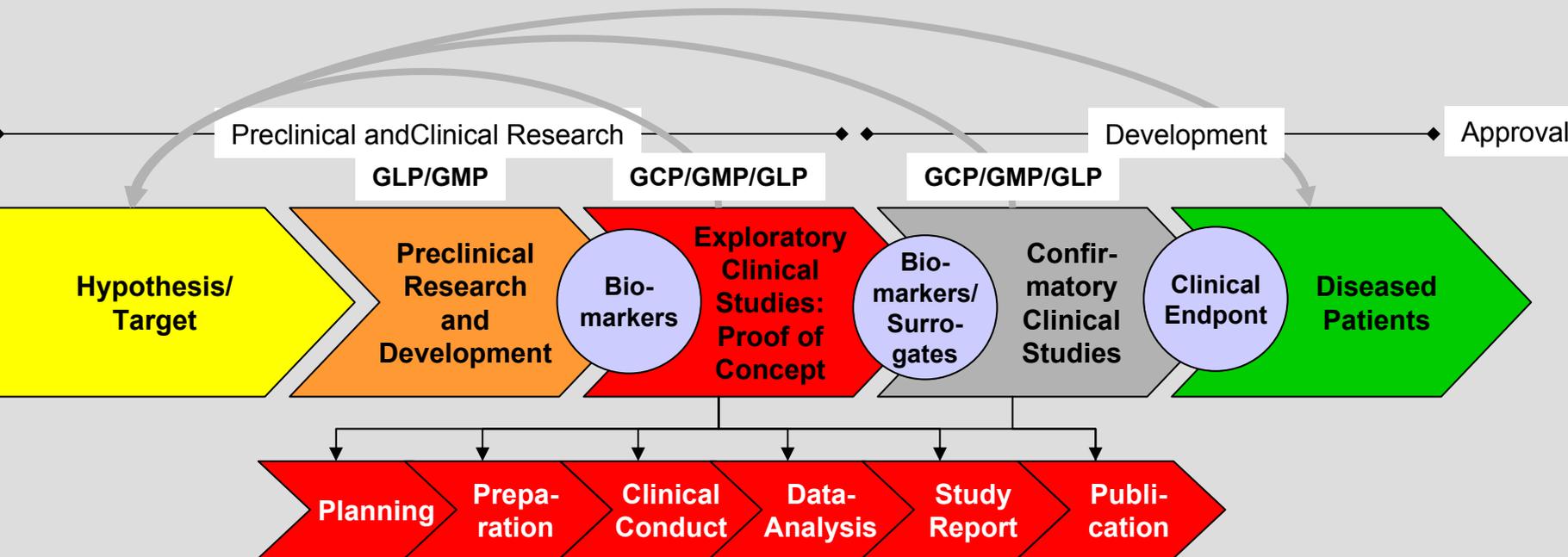
**29. September 2005**

**M. Seibert-Grafe**

- Förderung durch BMBF und Medizinische Fakultäten: Infrastruktur
  - Qualität
  - Patientenrekrutierung
  - Stellenwert Klinischer Forschung
- 12 Standorte: 11 universitäre Einrichtungen, 1 gGmbH
- Paediatrisches Netzwerk mit Modulen an 5/6 Standorten
- Degressive BMBF-Förderung bei 5 KKS im Jahr 2005 beendet
- Geschäftsstelle seit 2004
- KKS AG mit Vorstand bestehend aus 2 Mitgliedern pro Standort
- Seit 2005 KKS Netzwerk ([www.kks-netzwerk.de](http://www.kks-netzwerk.de))
  - Konsortium aus 12 KKS + assoziiert SDGC (Stud.zentr. DG Chir.)
  - Vorstand: gewählter Sprecher + 2 Stellvertreter
  - Mitgliederversammlung
  - Aufnahme von weiteren Mitgliedern möglich und gewünscht

- Mitglied der TMF e.V. (Telematik Plattform der Medizinischen Forschungsverbände): Beteiligung an den Arbeitsgruppen
- Arbeitsgruppen des KKS Netzwerks:
  - Qualitätsmanagement
  - Aus-, Fort- und Weiterbildung
  - Biometrie und Datenmanagement
  - Bei Bedarf Task Forces
- RDE-Tools
- Etablierte Funktionen in den KKS
  - ✓ Monitoring
  - ✓ Biometrie und Datenmanagement
  - ✓ IT, Projektmanagement
  - ✓ Sitemanagement (Studienassistenz)
  - ✓ Wissenschaftlich-medizinischer sowie operativer Studiensupport
  - **Arzneimittelsicherheit**
  - **DRA**
  - **Archivierungskonzept**

# Beitrag der KKS zur Klinischen Forschung



- Konsequenz der Definition *Klinische Prüfung*  
➔ **alle** interventionellen, prospektiven klinischen Prüfungen, **auch IITs**, unterliegen den Anforderungen des AMG und der GCP-V
- Ausnahme: Nicht-interventionelle Prüfungen (...Erkenntnisse... gemäß in der Zulassung festgelegter Anwendung... Analysierung mit epidemiologischen Methoden... Behandlung nicht nach vorab festgelegten Prüfplan) ➔ AWB

# Für IIs relevante Änderungen und Anforderungen mit Auswirkungen auf KKS



- Definition: ...natürliche oder juristische Person ...Verantwortung für Veranlassung, Organisation und Finanzierung
- Hürden
  - Definition (entspricht industriellen Arzneimittelstudien)
  - Fehlende Berücksichtigung der nicht-kommerziellen Studien, in denen regelhaft die *Finanzierung* von der *Veranlassung* und *Organisation* getrennt ist oder sich an der Finanzierung mehrere *Personen* beteiligen
  - Legaldefinition (gesetzlich definierte Pflichten, Straf- und Bußgeldvorschriften)
  - Kenntnis von Definition und Pflichten des Sponsors bei den Klinikern
  - Multinationale Prüfungen (Verantwortung einer Universität für Prüfzentren in anderen Ländern nach anderen Gesetzen?)
- Lösungsansätze unter Einbeziehung der KKS
  - ✓ Schulung, Informationsveranstaltungen (TMF-Projekt)
  - ✓ Projektnahe, konkrete Beratung
  - ✓ Checklisten/Arbeitspläne (TMF-Projekt)
  - ✓ Universität oder universitäre Institution übernimmt Sponsorverantwortung, Regelung der Zuständigkeiten durch Delegationsvereinbarungen mit KKS und Prüfer
  - Mehrere Sponsoren in multinationalen IITS?

- **Hürden**
  - **ICH-GCP (ICH E6)** konformer Prüfplan
  - Informationen/Unterlagen für Antragsformular und IMPDs
    - Pharmazeutische Qualität und Herstellung (Wirkstoff + Prüfpräparat)
    - IB
    - Informationen über bereits genehmigte Prüfungen
    - Verstehen der Fragen im Antragsformular
  - 90 Tage Frist für die Bearbeitung von BOB Einwänden
- **Lösungsansätze unter Einbeziehung der KKS**
  - ✓ Erfahrung generieren durch Antragsstellung mit oder durch das KKS
  - ✓ Vorhandene Templates nutzen und weitere, notwendige entwickeln
  - ✓ Beratungsangebot von BOB und EK nutzen!
  - Einstellung von Ressourcen durch die Universität ⇒ Etablierung „DRA“-Funktion im KKS

- Art
  - Amendment/nachträgliche Änderungen
  - Zwischenberichte
  - Jährliche Sicherheitsberichte/Pharmakovigilanz (siehe Extrapunkt)
  - Abbruch/Beendigung
  - Abschlussbericht
- Hürden
  - Kenntnis (z.B. Notwendigkeit und Unterscheidung von genehmigungs- und nicht-genehmigungspflichtigen, *substantial und non-substantial* Amendments, z.B. Änderung der Prüfzentren)
  - Umsetzung
  - **Klinisches** Studienmanagement hat andere Prioritäten
- Lösungsansätze unter Einbeziehung der KKS
  - ✓ **Logistisches und administratives** Studienmanagement mit Fokussierung auf die o.g. Anforderungen und Einhaltung der Fristen

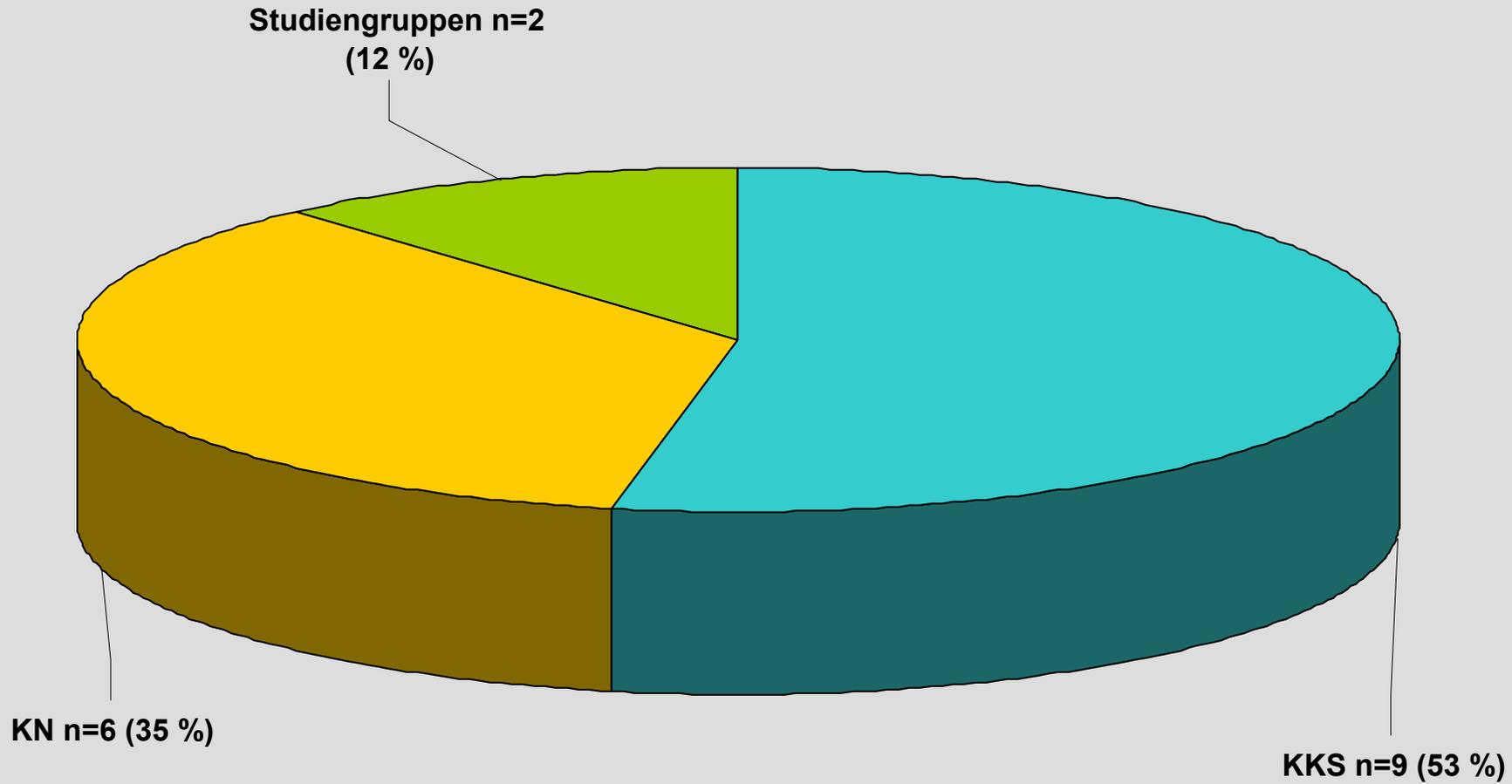
- Hürden
  - Kenntnis
  - Finanzierung
  - Bisher keine Festlegung der Mindestanforderungen
- Lösungsansätze unter Einbeziehung der KKS
  - ✓ Minimalmonitoring der Kerndaten durch das KKS für jede Studie (Patientenexistenz, Informed Consent, AE/SAE/SUSAR-Management, primäre Zielkriterien)
  - An die Studie adaptiertes Monitoring durch das KKS (in Abhängigkeit von Ziel, Patientensicherheit, Komplexität des Prüfplans, Schwierigkeit der Studiendurchführung, Erfahrung des Prüfzentrums, Studienpopulation, etc.)
  - TMF-Projekt in Planung: Auswirkungen verschiedener Monitoringstrategien auf die Studienqualität

- **Hürden**
  - GMP!
  - Umpacken, verpacken, labeln und umlabeln: Herstellungsschritte
  - Versand von Prüfmedikation an andere Prüfstellen
  - Herstellungserlaubnis (für intravenöse und orale Zubereitungen)
  - Multizentrische Studien
  - Aufwand
  - Zeit
  - Kosten
  
- **Lösungsansätze (unter Einbeziehung der KKS)**
  - ✓ Kooperation im Netzwerk (es existieren Klinikumsapotheken mit Herstellungserlaubnis an KKS Standorten, z.B. Mainz und Heidelberg)

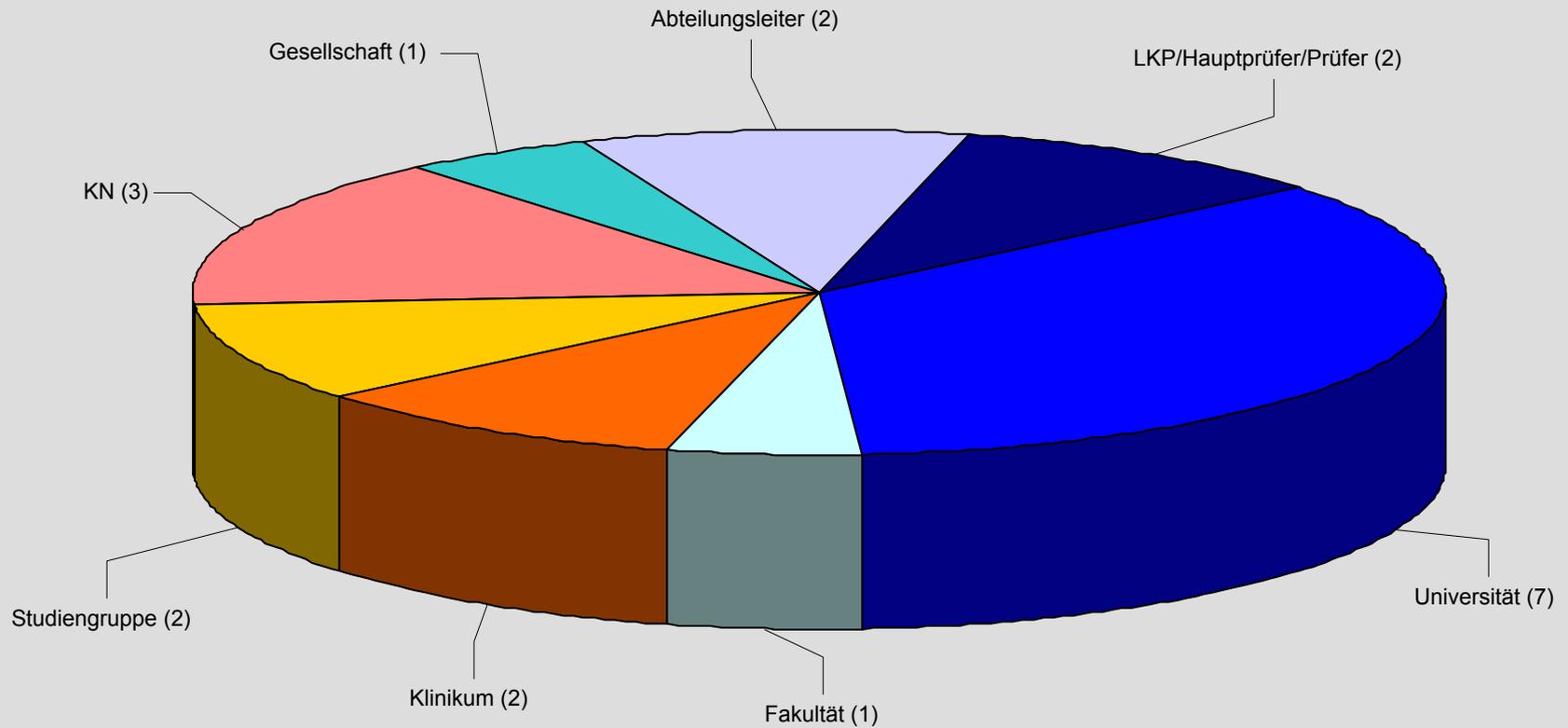
- **Hürden**
  - Präzise Beschreibung im Prüfplan! oder im Safety Manual
  - Meldefristen für SUSARs
  - Zweitbewertung SAE/SUSAR
  - Datenbank mit den geforderten Informationen und Aufbau entsprechend den Anforderungen von DSUR (annual reports)
  - MedDRA Lizens/Kodierungs Know-How
  - Änderung der Nutzen-Risiko-Bewertung und deren Meldung
  - Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr (Stopp, on-hold, Änderungen?)
  - In universitären Strukturen bisher weder Erfahrung noch Strukturen für Pharmakovigilanz sowie keine SOPs
- **Lösungsansätze unter Einbeziehung der KKS**
  - Für Studien, die mit Beteiligung des KKS durchgeführt werden, Übernahme der Melde- und Mitteilungspflichten durch KKS
  - Erweiterung der Studien-DB um Pharmakovigilanz Aspekte bzw. „pragmatische Safety-DB“
  - ✓ TMF-Projekt: SAE-Management (Abschluss 2005 und danach?)
  - ✓ NEU: Keine elektronische Meldung (§3 Verordnungsentwurf)

*Umfrage  
zur Umsetzung der 12. AMG-Novelle bei  
KKS  
und  
KOMPETENZNETZEN  
im August 2005*

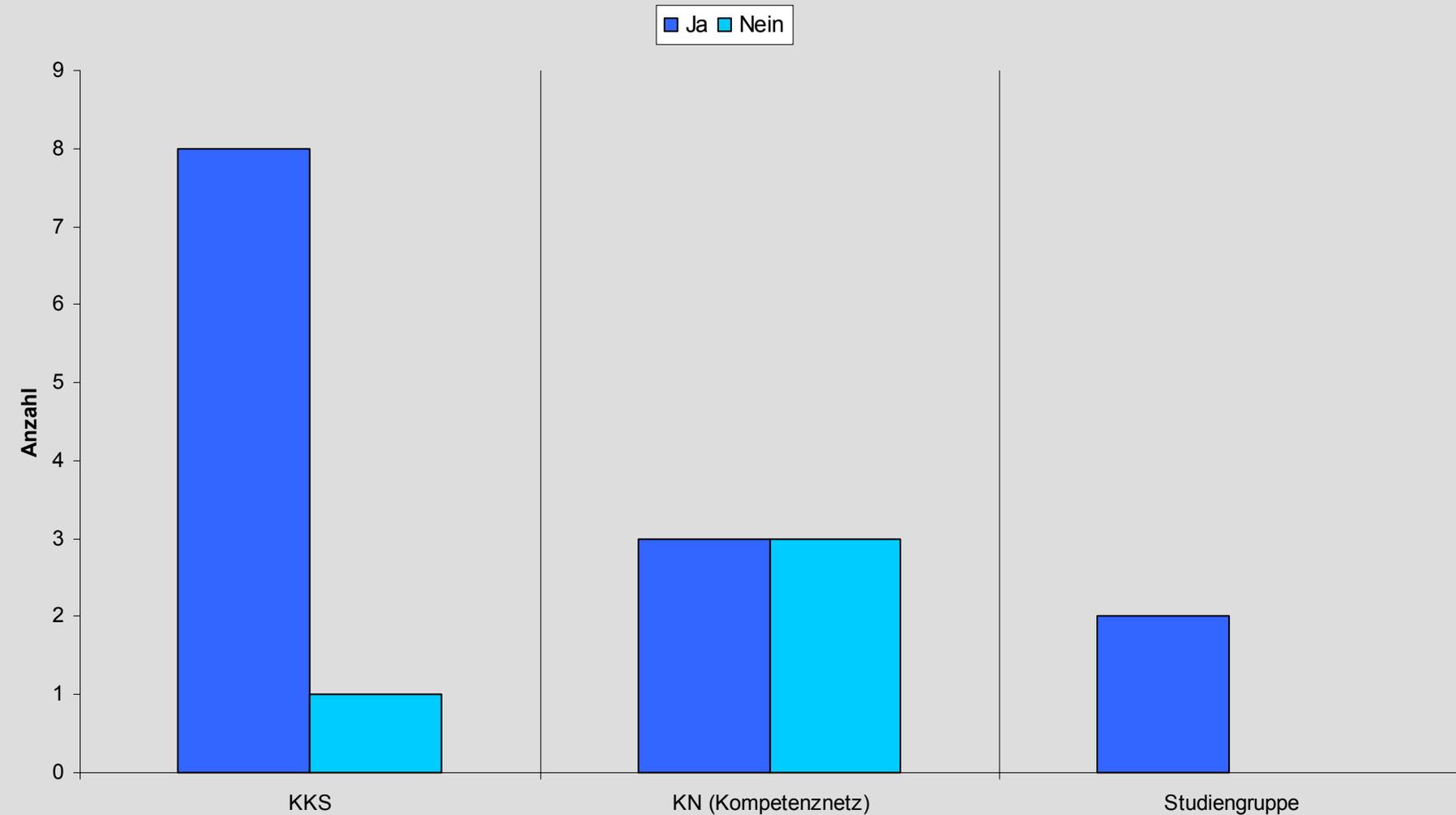
# Beantwortete Fragebögen: n=17



# Übernahme der Sponsorverantwortung

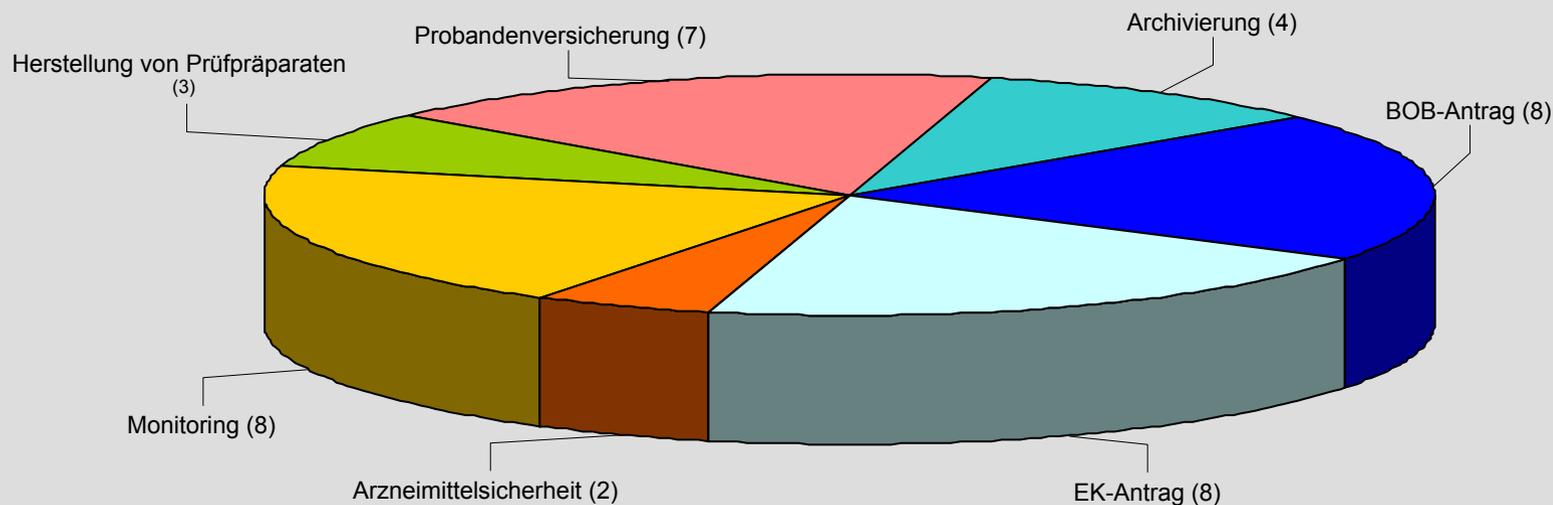


# Beteiligung an einer neu initiierten IIT seit August 2004

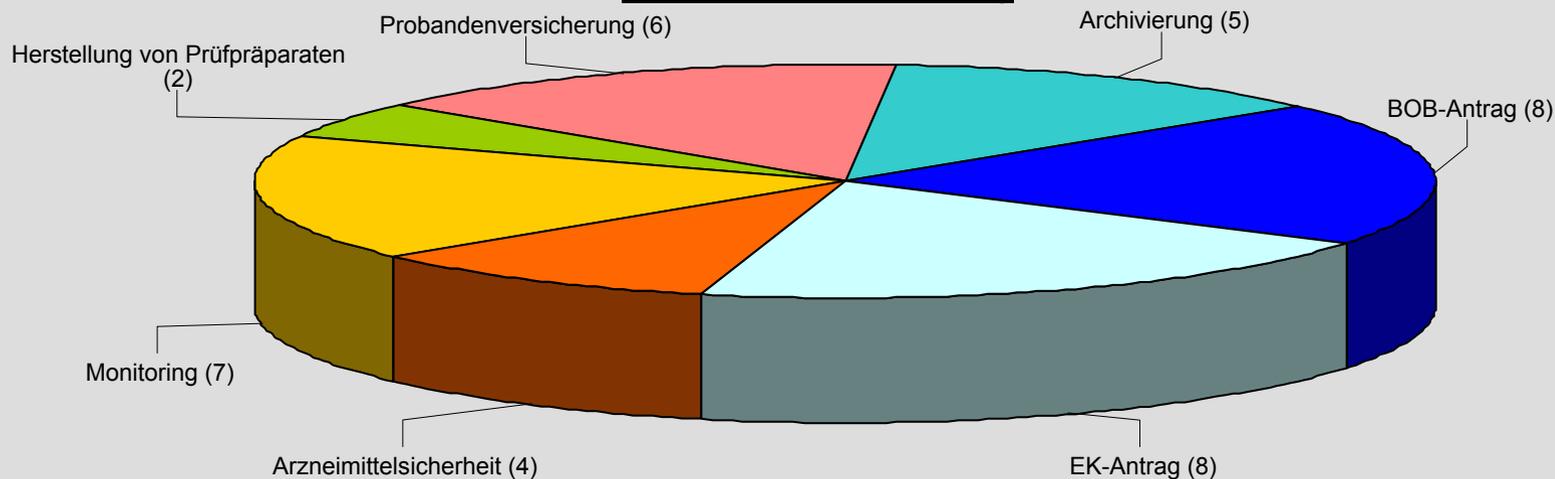


# Übernahme von Aufgaben in IITs durch KKS

## Industriefunding

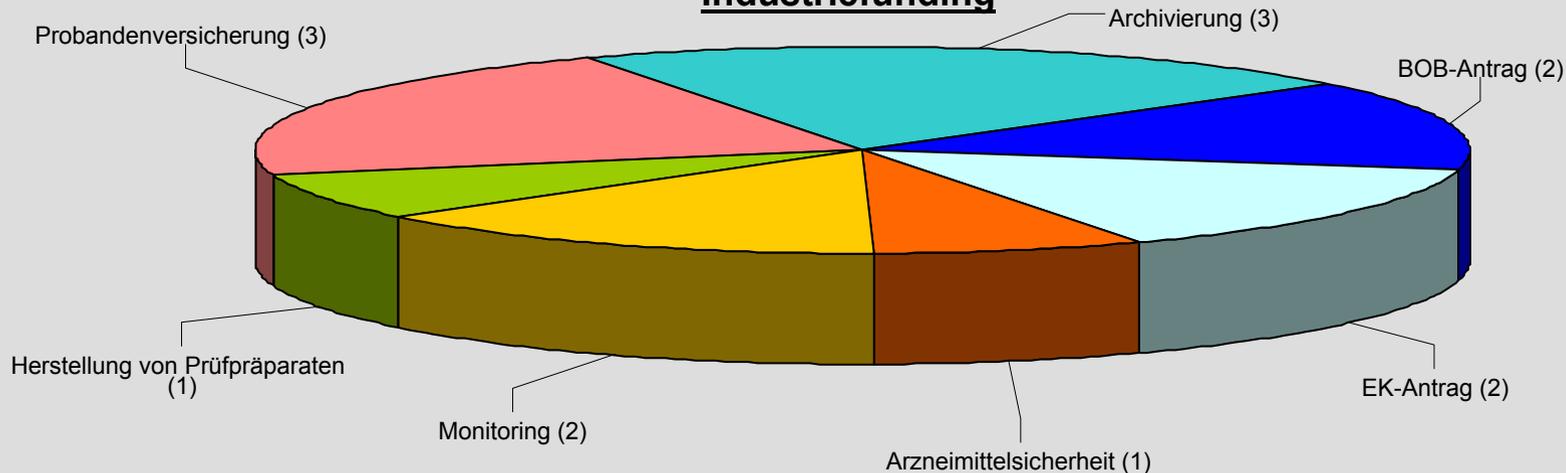


## Öffentliche Förderung

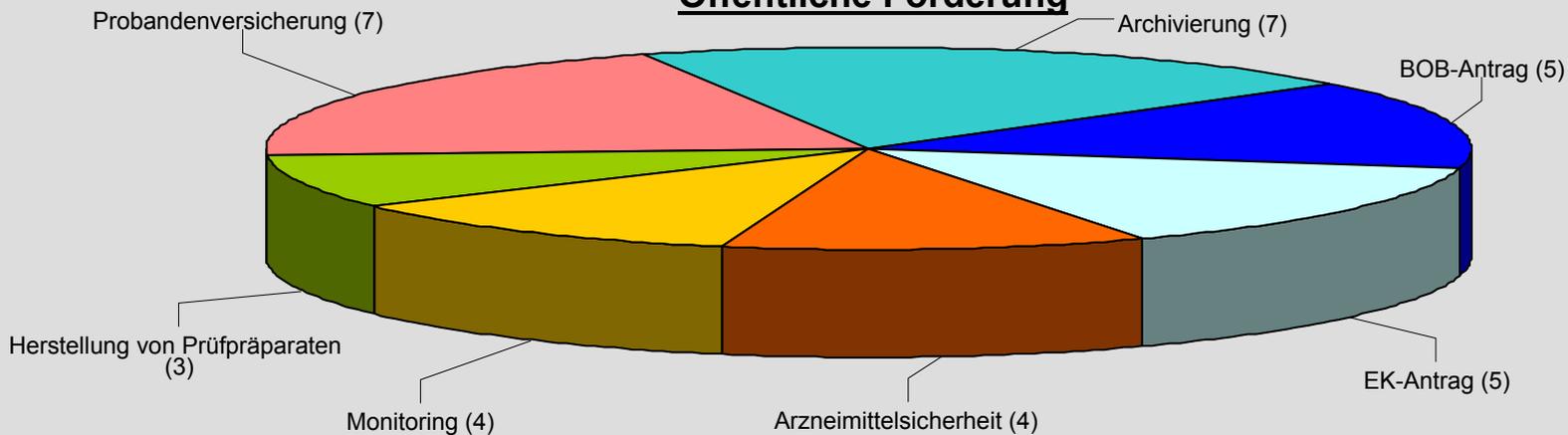


# Übernahme von Aufgaben in IITs durch KN/StuGrp

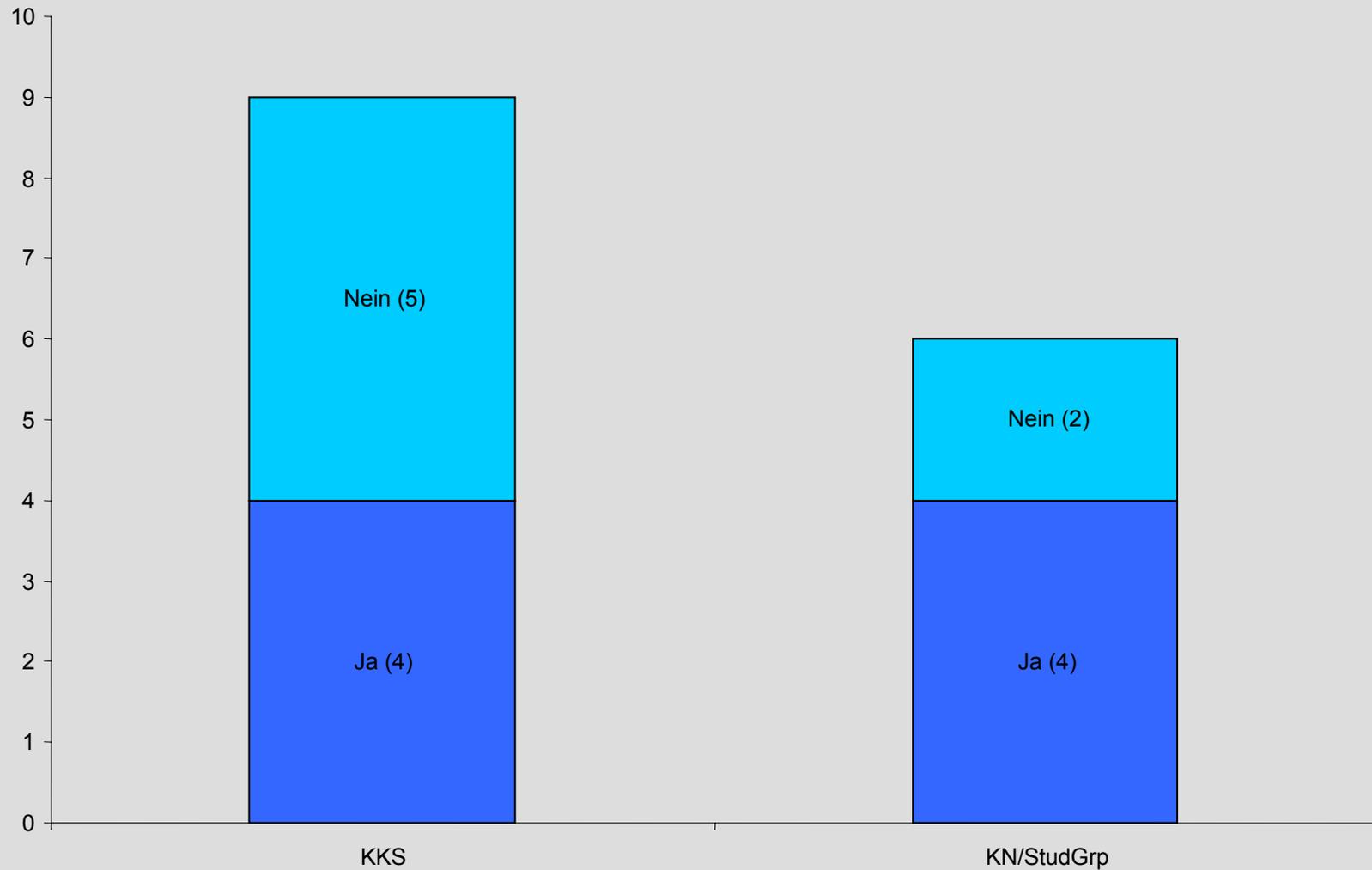
## Industriefunding



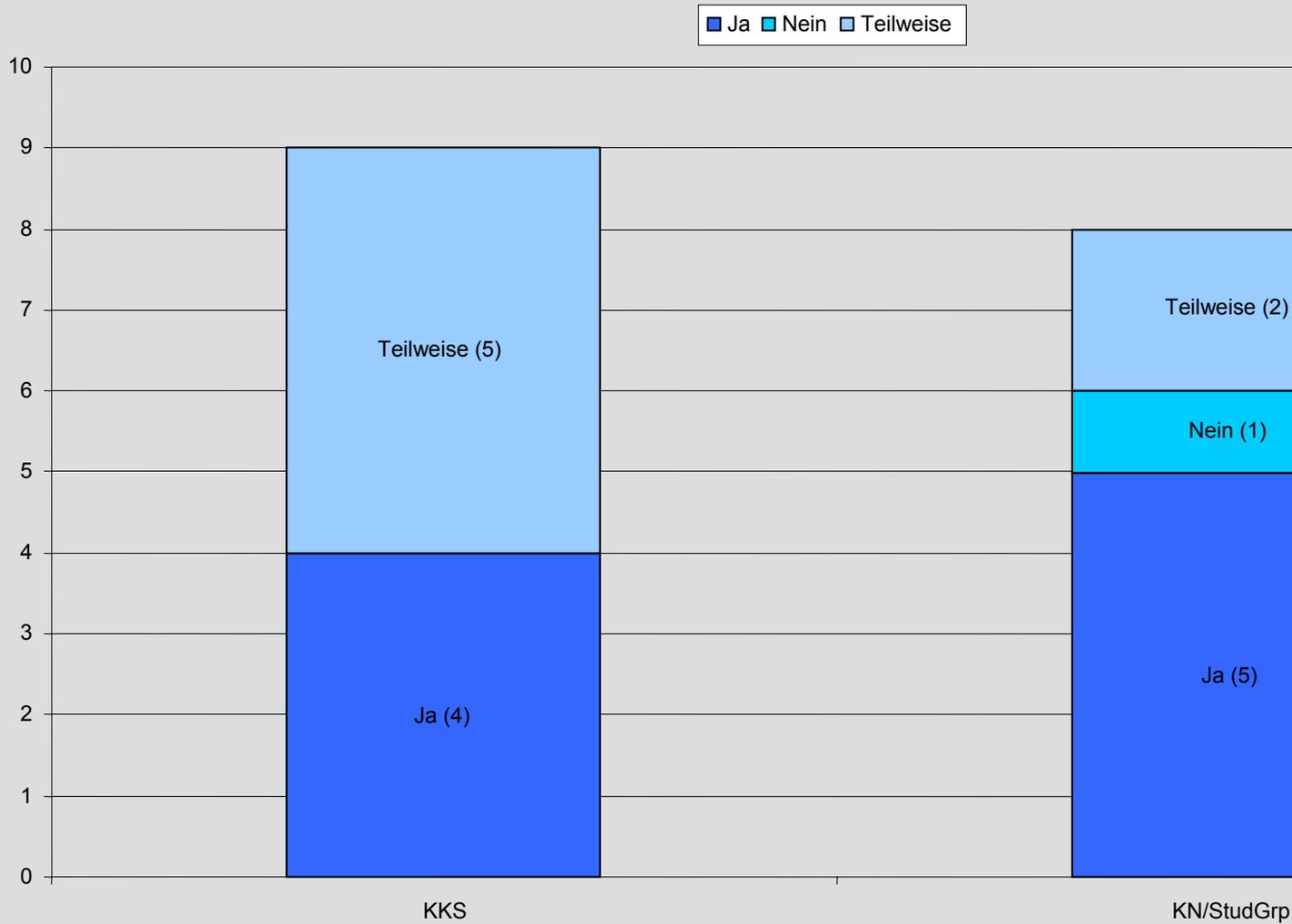
## Öffentliche Förderung



# Apotheke mit Herstellungserlaubnis vorhanden?



# Sind die Sponsoraufgaben bekannt?



- Defizite in der Kenntnis der Sponsor-Pflichten/Aufgaben bei Entscheidungsträgern
  - Sponsordefinition und Verantwortung
  - GCP, AMG, Meldeverpflichtungen
  - Notwendige Unterlagen
  - Notwendigkeit von Dokumenten
- Welche Unterlagen sind für BOB/EK schwierig zu beschaffen/zu erstellen?
  - IB/IMPD, besonders Dokumentation zur pharmazeutischen Qualität
  - Nachweis der Qualifikation der Zentren
- Was sind die Probleme in der Umsetzung
  - Ressourcen, Mittel, Organisation, Wissen, Erfahrung, fehlende Dokumente, fehlende Ansprechpartner und fehlendes Verständnis in der Universität
  - Beantragung BOB/**EK (umfangreich, organisatorisch, Unklarheiten)**
  - Sponsorverantwortung, Herstellung, keine SOPs für viele Sponsorpflichten
  - AMS, Archivierung
- Gründe für Nachreichungen
  - Patienten Information, formale Mängel, fehlendes financial disclosure
  - Genaue Auflistung der einzelnen Prüfpräparate

***ALLEN KKS,  
KOMPETENZNETZEN UND  
STUDIENGRUPPEN,  
DIE DIE FRAGEBÖGEN BEANTWORTET  
HABEN***

***HERZLICHEN DANK***

# Konsequenzen für das Funding von IITs durch den Pharmazeutischen Unternehmer

---

- KOOOPERATION
- Bereitstellung aktualisierter Informationen und Unterlagen
- Bereits vorhandenes Antragsformular aus früheren Studien
- Möglichkeit der Kommunikation zwischen Beteiligten in der Universität und DRA-/Pharmakovigilanz-Mitarbeitern des PU
- Zweit-Bewertung und Meldung von SUSARs durch den PU? (insbesondere bei multizentrischen, multinationalen Studien)
- Ausreichendes Budget, um Erfüllung der gesetzlichen Anforderungen zu ermöglichen
- In Gesprächen und Vertrag mit den Prüfern auf die Verpflichtungen aktiv hinweisen und Aufwand erklären
- Einbindung von zentralen Studienzentren wie KKS fördern und fordern

# Konsequenzen für das Funding von IITs durch Öffentliche Förderer

---

- In der Ausschreibung auf Pflichten und Kooperation mit zentralen Studienstrukturen hinweisen
- Im Antragstemplate entsprechende Kapitel einfügen
- Templates für die Beantragung der Mittel sollten die zu erfüllenden Sponsorpflichten auflisten. Zur Zeit fehlen:
  - Beantragung BOB/EK
  - Melde- und Mitteilungspflichten
  - Pharmakovigilanz
  - Archivierung
- Mittel für diese Aufgaben zur Verfügung stellen
- Öffentlicher Förderer als SPONSOR?

- Keine Herstellungserlaubnis notwendig bei zugelassenen Arzneimitteln, wenn der Sponsor bis auf die Kennzeichnung keine weiteren Herstellungsvorgänge unternimmt (GCP-V §4 Abs. 2)
- Kennzeichnung von Prüfpräparaten nicht erforderlich bei zugelassenen Arzneimitteln, die ohne Herstellungsmaßnahmen in der klinischen Prüfung verwendet werden, soweit es das Konzept der klinischen Prüfung erlaubt (z.B. bei offenen Studien)
- Verständnis und Bewußtsein für die Probleme der IITs bei den Partnern
- Beratung und praktische Hilfe für IIT-Beteiligte bei BOB, EK, PU und deren Verbänden sowie CRO`s

# Erleichterungen für IITs in der Zukunft (?)

- Keine elektronische Anzeige von SUSARs gemäß des Entwurfs der Verordnung vom 29.06.05 (Abhängigkeit von der Zahl?)
- Ergänzende GCP-RL 2005/28/EG vom 08. April 2005
  - Spezifische Modalitäten für nicht-kommerzielle Prüfungen
    - Dokumentation
    - Archivierung
    - Herstellungsgenehmigung: Keine Herstellungserlaubnis erforderlich bei
      - Zubereitung eines Prüfpräparates kurz vor Verabreichung (Wer darf es?)
      - Verpackung, wenn Anwendung in der Einrichtung, die von der Apotheke versorgt wird
    - Import von Prüfpräparaten
  - Umsetzung ins deutsche Gesetz?
- Leitlinie der EU Kommission für nicht-kommerzielle Prüfungen?
- 14. AMG-Novelle
  - *Umlabeln* in der Prüfstelle möglich bei Änderung der Haltbarkeit
  - Krhs.apoth. ohne Herstellungserlaubnis dürfen Prüfpräparate ab/umfüllen
  - Kostenerstattung des Versorgungsanteils bei stationären Patienten durch GKV/PKV