

GCP-konformes Monitoring in nicht-kommerziellen klinischen Studien – ein Projekt der TMF e.V.

Brosteanu O¹, Pfistner B², Gökbuget N³, Houben P¹, Koch A⁴, Meyer S⁵, Ohmann C⁶, Paulus U⁷, Schwarz G⁴, Strenge-Hesse A², Zettelmeyer U²

¹Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig, Universität Leipzig, Deutschland

²Kompetenznetz Maligne Lymphome, Universität Köln, Deutschland

³Kompetenznetz Akute und Chronische Leukämien, Universität Frankfurt, Deutschland

⁴Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, Deutschland

⁵Kompetenznetz Hepatitis, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

⁶Koordinierungszentrum für Klinische Studien Düsseldorf, Universität Düsseldorf, Deutschland

⁷Koordinierungszentrum für Klinische Studien Köln, Universität Köln, Deutschland

oana.brosteanu@kksl.uni-leipzig.de

Einleitung und Fragestellung

Die ICH Leitlinie zur „Good Clinical Practice“ (ICH-GCP)[1] verfolgt zwei wesentliche Ziele:

- Rechte, Sicherheit und Wohl der Prüfungsteilnehmer
- Glaubwürdigkeit und Nachvollziehbarkeit der erhobenen Daten und Ergebnisse.

Um diese Ziele zu erreichen, werden qualitätssichernde Maßnahmen, wie zum Beispiel das Monitoring, in allen Teilen einer klinischen Prüfung gefordert. Mit der 12. und 14. AMG-Novelle ist die Forderung nach Qualitätssicherung in Deutschland auch für nicht-kommerzielle, sogenannte investigator initiated trials (IITs) gesetzlich verankert, sofern es um die Untersuchung von Arzneimitteln geht. Es ist zudem zu erwarten, dass auch bei solchen IITs, die nicht in den Geltungsbereich des AMG fallen, von öffentlichen Förderern zukünftig qualitätssichernde Maßnahmen gefordert werden.

So klar diese Forderung ist, so bleibt der benötigte Umfang der Überwachungsmaßnahmen offen. Die ICH-GCP Leitlinie legt dazu fest: „Der Sponsor stellt sicher, dass die klinische Prüfung angemessen überwacht wird. Der Sponsor legt Umfang und Art des Monitorings fest, basierend auf Überlegungen zu z.B. Zielsetzung, Zweck, Design, Komplexität, Verblindung, Umfang und Zielparameter der klinischen Prüfung.“ In industriell gesponserten klinischen Prüfungen wird im Allgemeinen ein sehr intensives Monitoring vor Ort durchgeführt (häufige Zentrumsbesuche, 100% Quelldatenverifikation zumindest aller Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter bei 100% Patienten). Dies hat zur Folge, dass Monitoring in der Budgetplanung einen der größten Kostenfaktoren darstellt. Die Finanzierung von IITs erfolgt häufig über öffentliche Mittel (z.B. DFG, BMBF aber auch Stiftungen wie z.B. Krebshilfe), und es gilt dabei immer, die knappen Ressourcen optimal einzusetzen. Daher ist die Frage, wie viel Monitoring notwendig ist, um das Einhalten der ICH-GCP Ziele zu gewährleisten, von hoher Relevanz und Lösungen dieser Frage würden zur Effizienz der Gesundheitsforschung beitragen sowie die zukünftige Durchführbarkeit vieler IITs beeinflussen.

Darstellung des Projekts

Das derzeit laufende vorbereitende Projekt, welches von der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF) e.V. gefördert wird, befasst sich mit dem Thema on site Monitoring in IITs und beinhaltet Vorarbeiten für eine prospektive, wissenschaftlich fundierte Untersuchung zu der Frage, wie GCP-konformes Monitoring vor Ort bei IITs unter Optimierung der vorhandenen Ressourcen durchgeführt werden kann. Die Arbeitshypothese ist, dass eine intelligente und gezielte Monitoring-Strategie, die im Hinblick auf die spezifischen kritischen Aspekte der einzelnen Studie adaptiert ist, den Anforderungen von ICH-GCP genügt und kosteneffektiv durchgeführt werden kann.

Folgende Arbeitspakete werden derzeit bearbeitet:

- Durchführung einer Hintergrundrecherche zu Monitoring- und Auditstrategien sowie zur Daten- und Prozessqualität in klinischen Studien mit schriftlicher Ausarbeitung der Ergebnisse
- Durchführung eines internationalen Workshops in Kooperation mit dem EU-geförderten europäischen Netzwerk ECRIN. Der Workshop dient dem Austausch über unterschiedliche Strategien für studienangepasstes Monitoring in Europa sowie über bisherige Erfahrungen damit, und bringt sowohl Vertreter von Institutionen, die nicht-kommerzielle Studien fördern und durchführen (z.B. Medical Research Council (MRC), Association Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), EORTC), als auch Vertreter der Inspektionsabteilungen nationaler Behörden zusammen.
- Entwicklung einer adaptiven Monitoring-Strategie, die sich spezifisch an den Charakteristika der einzelnen Studie und der damit verbundenen Wahrscheinlichkeit für eine potentielle Gefährdung der ICH-GCP-Ziele orientiert. Es sollen detaillierte Empfehlungen für die spezifische Analyse derjenigen Aspekte des Studiendesigns und der Studiendurchführung formuliert werden, die für das Einhalten der GCP-Ziele in der jeweiligen Studie besonders kritisch sind, und hierzu jeweils angepasste qualitätssichernde Maßnahmen vorgeschlagen werden.
- Ausarbeitung eines Untersuchungsprotokolls für eine prospektive, wissenschaftlich fundierte Untersuchung zum randomisierten Vergleich der adaptiven Monitoring-Strategie mit einem industrie-üblichen vollen Monitoring. In die Untersuchung sollen nicht-kommerzielle klinische Prüfungen einbezogen werden. Die jeweils teilnehmenden Prüfzentren sollen randomisiert werden, und je nach Randomisationsergebnis entweder entsprechend der adaptiven Strategie oder nach Industrie-Standard monitort werden. Zum Abschluss der Studie soll in jedem randomisierten Prüfzentrum ein unabhängiges Audit durchgeführt werden. Im Rahmen der Untersuchung soll geprüft werden, ob die beiden Strategien in Bezug auf kritische und schwerwiegende Fehler und Mängel, die beim Audit festgestellt werden, äquivalent sind.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Hintergrundrecherche, die adaptive Monitoring-Strategie sowie die Grundzüge des Untersuchungsprotokolls werden im September verfügbar sein und sollen vorgestellt werden.

Literatur

- [1] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceutical Products for Human Use: ICH Harmonized Tripartite Guideline, „Guideline for Good Clinical Practice“. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 1 May 1996. www.ich5e.html#GCP