

Durchführung von IITs unter neuem AMG im Kompetenznetz Leukämien

N. Gökbuget, K. Ihrig



**GMALL-Studienzentrale und Studienzentrale der
Medizinischen Klinik II
J.W.Goethe Universität
Frankfurt a.M.**

Begriffsbestimmung: IITs

IITs = investigator-initiierte Studien

= Wissenschafts-gesteuerte Studien

= Nicht kommerzielle Studien

= Therapieoptimierungsstudien (TOP) (optimal-use-trials)

Definition der DGHO: Studien,

- die von **klinisch tätigen Ärzten** initiiert (IITs) sind,
- prospektiv zur **Optimierung therapeutischer Strategien**
- unter Verwendung von zugelassenen Arzneimitteln.

Plus Draft guidance zur Richtlinie 2005/28/EG:

- Teilfinanzierung durch die pharmazeutische Industrie ist möglich

Bedeutung von IITs in der Primärbehandlung von Leukämien

- Qualitätssicherungsfunktion im Gesundheitssystem
- Standardisierte Versorgung: Gleichzeitigkeit von Behandlung und Forschung (wichtig bei seltenen Erkrankungen)

Geringe Finanzierung

(öffentliche Mittel, Teilsupport Pharma)

- Kein/geringes Honorar für Prüfzentren
- Eingeschränkte personelle Ressourcen

Hohe potentielle Kosten

- Multizentrisch, viele Prüfzentren (bis 400)
- hohe Fallzahl
- Langzeitbeobachtung

12. AMG-Novelle

Unter den Geltungsbereich fallen jetzt:

- **Investigator Initiated Trials / Therapieoptimierungsstudien**
- **Studien mit zugelassenen Arzneimitteln in zugelassener Indikation**
- **Phase IV-Studien**

▶ **Der Gesetzgeber macht zur Zeit keinen Unterschied zwischen IITs mit zugelassenen Medikamenten und Zulassungsstudien der Pharmaindustrie !**

Lösungsansatz des Kompetenznetz Leukämien: Projekt AG Studienzentralen

Verbesserung der Studieninfrastruktur im KL:

- **Gründungstreffen Frankfurt (10/2005) und anschließende Antragstellung beim BMBF**
- **Förderbeginn: 11/2006**
- **Zusammenarbeit der großen Studiengruppen im KL**
- **Kooperationen (DGHO, GPOH/KPOH, TMF e.V., andere Kompetenznetze)**
- **Dreiphasiges Projekt:**
 - **Vorarbeiten Qualitätsmanagement (QM)**
 - **Umsetzung des QM in Studienzentralen**
 - **Monitoring-Pilotprojekt**

Problemschwerpunkte bei Leukämiestudien nach AMG

Schnittstelle Prüfarzt/Sponsor

1. Beantragungsverfahren bei der federführenden EK

2. Safety-Management

3. Monitoring

Beatragung bei der Ethik-Kommission

Beantragung bei der federführenden Ethik-Kommission und parallele Einreichung bei allen lokalen beteiligten Ethik-Kommissionen

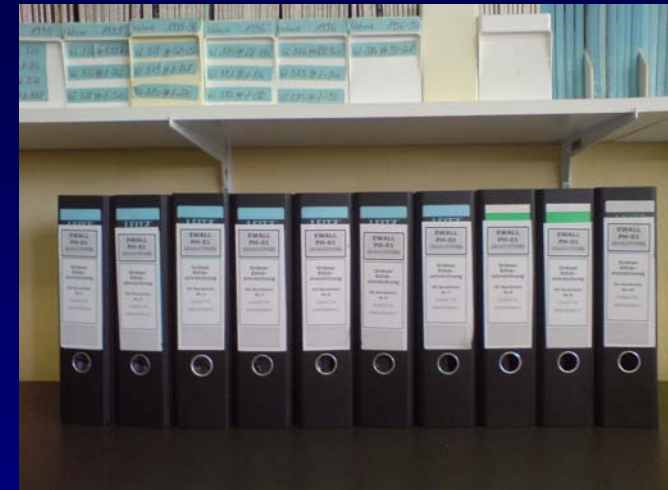
- **Qualifikationsnachweise**

- Lebensläufe
- Teilnahme an Fortbildungen (z.B. Prüfarzt-kurse)
- Kenntnisse der geltenden gesetzlichen Bestimmungen und Leitlinien
- Qualifikation der Prüfstelle, Machbarkeitsbewertung, Notfallversorgung

- **Art/Umfang der gesamten Unterlagen**

Beispiel: Erhöhung des organisatorisch/ logistischen Aufwands in IITs

- **Art der Unterlagen (Ordner/CDs)**
- **Einscannen der Lebensläufe, etc.**
- **Kopien der Prüfprotokolle, Patienteninformation, Einwilligung zum Datenschutz, Dokumentationsbögen, etc.**



Lösungsansatz des Kompetenznetz Leukämien: Projekt AG Studienzentralen

**Beantragung bei der federführenden Ethik-Kommission
und parallele Einreichung bei allen lokalen beteiligten
Ethik-Kommissionen**

- **Qualifikationsnachweise**

- Lebensläufe
- Teilnahme an Fortbildungen (z.B. Prüfarzturse)
- Kenntnisse der geltenden gesetzlichen Bestimmungen und Leitlinie
- Qualifikation der Prüfstelle, Machbarkeitsbewertung, Notfallversorgung

- **Einreichung/Anzahl der Unterlagen**

- **Aktivierung einer großen Zahl von Zentren**

**Eingabe bei dem zentralen Arbeitskreis der EK –
praktische Erleichterung**

Problemschwerpunkte bei Leukämiestudien nach AMG

Schnittstelle Prüfarzt/Sponsor

1. Beantragungsverfahren bei der federführenden EK

2. Safety-Management

3. Monitoring

Safety Management

Maßnahmen, welche die Gefährdung eines Patienten durch die Prüfmedikation kontrollieren

Neu:

SUSAR: „Suspected unexpected serious adverse reaction“:

SAR welches

- nicht in der IB/Fachinformation aufgeführt ist
- und ein Zusammenhang des Ereignisses mit der Prüfmedikation mindestens möglich ist

Fristen: 7 Tage (lebensbedrohlich/tödlich)
15 Tage (andere)

Adressaten: Alle Prüfer, ffEK, BOB

Safety Management - SUSAR Meldungen

Prüfer:

- Bewertung von AEs hinsichtlich
 - Schwere (→ SAE)
 - Kausalität (→ SAR;
häufige Angaben: gesichert, wahrscheinlich oder möglich
seltene Angaben: unwahrscheinlich, nicht zu beurteilen)

Sponsor:

- SUSAR-Bewertung
 - Abgleich mit Fachinfo/IB
 - nicht auf Grundlage eines einzelnen Falles
(Gesamtkontext aller bekannten Informationen)

→ Aufgrund von Unsicherheiten bei der Bewertung durch den Prüfarzt /Sponsor entsteht eine Flut von SUSARs an alle (!) Adressaten
→ Lösungsansatz: Die Möglichkeit „not assessable“ nutzen!
Information zu SARs geht nicht verloren: Safety-Berichte des Sponsors an ffEK und BOB: Zwischenauswertungen, Jahresberichte und ggf. sofortige Meldungen!

Problemschwerpunkte bei Leukämiestudien nach AMG

Schnittstelle Prüfarzt/Sponsor

1. Beantragungsverfahren bei der federführenden EK

2. Safety-Management

3. Monitoring

Monitoring

Ziele des Monitorings:

Überprüfen der

- Durchführung der Studie gemäß Prüfplan und Regularien,
- Wahrung der Rechte des Patienten,
- Validität der Daten.

Rahmenbedingungen:

- Art und Umfang des Monitorings nicht vorgegeben
- Umsetzung durch Beauftragten des Sponsors (vor-Ort-Monitoring) und andere Maßnahmen des Sponsors (zentrales Monitoring)

Monitoring in IITs: Vor-Ort-Monitoring

Anzahl der Besuche:

Vorbesuch, Initiierungsbesuch, Erste Visite – regelmäßige Visiten, Abschlußbesuch

Tätigkeiten vor Ort :

- Überprüfen der Abläufe
- Source Data Verification (SDV): Abgleich CRF/Quelldaten
 - Monitoring-Tiefe: alle Daten oder ausgewählte Daten (Eckdaten)
 - Monitoring-Breite: alle Patienten oder Anteil der Patienten

Besonderheit in IITs: Viele Prüfzentren, viele Monitoring-Besuche, geringe Finanzierung (bei 8 Visiten pro Zentrum bei 25 Zentren: ca. 100.000 €)

Lösung:

→ Reduziertes vor-Ort-Monitoring und zentrales Monitoring

Monitoring in IITs: Zentrales Monitoring

Studienbeginn: Erfüllt die Aufgaben eines Vorbesuchs/Initiierung

- Initiierung telefonisch, per online-Demonstration oder Videokonferenz
- Bereitstellung aller notwendigen Dokumente incl. Flow-chart auf Webseite und per e-mail
- Elektronischer Prüfarztordner
- Studienhandbuch (Beschreibung der praktischen Studiendurchführung)
- Schulungen, Studientreffen

Während der Studie: Erfüllt Teil-Aufgaben regelmäßiger Besuche

Telefonisches Monitoring

- Patientenstatus, Nebenwirkungen, SAEs, Nachverfolgung aller Drop-outs und Todesfälle
- Führung des Prüfarztordners

Einsendung von Kopien der Originaldokumente

- Ethik-Votum
- Meldung bei Überwachungsbehörde
- Einwilligungserklärung
- Befunde zu Einschlußkriterien z.B. Histologie und Zielkriterien z.B. Remissionsbeurteilung

Kontrollmechanismen in der Studienzentrale

- Prüfung der CRFs auf Vollständigkeit, Konsistenz u. Plausibilität
- Prüfen der Einhaltung der Meldefristen
- EDV-basierte Plausibilitätskontrolle und statistische Datencheckroutine
- Abgleich zugesandter Original-Dokumente mit CRFs

Mahnwesen

Begleitende Maßnahmen:

- Qualitätsmanagement-System in Studienzentralen
- ggf. Beratungsangebot für Studienzentren
- Pflege bereits vorhandener Beziehungen zwischen Studienzentrale und Studienzentren

Monitoring in IITs: Vor-Ort-Monitoring

Grundlagenpapier der TMF Projekt-Gruppe „ADAMON-Monitoring in IITs“

- **Einstufung des Risikopotentials der Studie bezüglich**
 - Gefährdung von Patientensicherheit, Patientenrechte u.
 - Validität der Daten
- **Angebot verschiedener Modelle für Häufigkeit und Umfang von vor-Ort-Monitoring Visiten**
- **Festlegen eines adaptiertes vor-Ort-Monitoring**
 - ➔ bei gegebenen Qualitätsmanagement und
 - ➔ zentralem Monitoring

Monitoring in IITs: ADAMON-Klassifizierung

Monitoring-Intensität für Vor-Ort-Monitoring (Stand November 2006)

| | K1 geringer Monitoringbedarf | K2 mittlerer Monitoringbedarf | K3 erhöhter Monitoringbedarf | K4 sehr hoher Monitoringbedarf |
|------------------------|---|--|---|--|
| Vorbesuch | - | Telefonkontakt/ Onlineunterlagen | Telefonkontakt/ Onlineunterlagen | obligatorisch |
| Initiierung | Prüfertreffen + schriftl. Anleitung | obligatorisch | obligatorisch | obligatorisch |
| regelmäßige Besuche | <u>10-20%</u> Prüfzentren/ Jahr | <ul style="list-style-type: none"> • erster Besuch nach 2ten Pat. • weitere Besuche: nach jedem 25.ten Pat., jedoch mind. <u>einmal/Jahr</u> | <ul style="list-style-type: none"> • erster Besuch: nach 2ten Pat. • weitere Besuche: nach jedem 10ten Pat., jedoch mind. <u>3/Jahr</u> | <ul style="list-style-type: none"> • erster Besuch: nach jedem 1ten Pat. • weitere Besuche: nach jedem 5ten Pat., jedoch mind. <u>6/Jahr</u> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • 100% Eckdaten bei 20% der Pat. (besuchte Prüfzentren) • 100% weiterer Daten bei mind. 1 Pat. | <ul style="list-style-type: none"> • 100% Eckdaten bei 20% der Pat. • 100% weiterer Daten bei mind. 1 Pat. | <ul style="list-style-type: none"> • 100% Eckdaten bei 50% der Pat. • 100% weiterer Daten bei mind. 1 Pat. | <ul style="list-style-type: none"> • 100% Eckdaten bei 100% der Pat. • 100% weiterer Daten bei mind. 50% |
| Telefon/email-kontakt | bei Bedarf | mind. alle 8 Wochen | mind. alle 8 Wochen | bei Bedarf |
| Close out | Entfällt | 10% der Zentren | 25% der Zentren | obligatorisch |

Prof. Ohmann, Modelle des Monitorings, Workshop des GFR, Nov. 2006

Klassifizierung wurde seitdem überarbeitet; Vorprojekt steht kurz vor dem Abschluß

AG Studienzentralen

Ausblick:

→ Neue Strukturen wurden und werden geschaffen

→ Politische Anstrengungen werden weiter verfolgt

→ Unterstützung der Studienzentren

- Fortbildungen für Studienpersonal (Qualifikationsnachweise)
- Motivation von Studienzentren zur Teilnahme
- Finanzierungsmöglichkeiten von IITs (Honorare/Reisedokumentare)

AG Studienzentralen - beteiligte Studiengruppen

| Abkürzung | Ort | Leiter | Vertreter in AG |
|-----------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| AMLCG | Münster / München | Büchner / Hiddemann | Kug |
| AMLSG + CMPD | Ulm | Döhner / Schlenk | Schlenk |
| DSIL | Dresden | Ehninger | Schaich |
| CML + CMPD | Mannheim | Hehlmann / Hochhaus | Saussele (Berger) |
| GMALL | Frankfurt | Hoelzer / Gökbuget | Gökbuget, Ihrig |
| Deutsche MDS | Duisburg / Hannover | Aul / Ganser | Lohrbacher |
| OSHO | Leipzig | Niederwieser | Otto |
| | | | |
| IT-Plattform | München | Hasford | Fischer, Schmidberger |

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!