



AGAH - Study Nurse Forum

Neuerungen in der ICH-GCP Guideline

Dr. med. Martin Coenen

Studienzentrale
Studienzentrum Bonn (SZB)

Wo bin ich und warum?

good clinical practice (GCP)

Deklaration von Helsinki

ICH-GCP

GCP-V

Arzneimittelgesetz (AMG)

Ethikkommission (EK)

12. AMG-Novelle

Bundesoberbehörde (BOB)

BfArM / PEI

Medizinproduktegesetz (MPG)

European Medicines Agency (EMA)

EC-Directive 2005/28/EC

FDA (US-Food and Drug Administration)

EC-Directive 2001/20/EC



Was bedeutet **GCP**?

- steht für → Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis)
- meist gemeint → ICH Guideline E6
- bedeutet → Ablauf einer ordnungsgemäßen klinische Prüfung

Was bedeutet **ICH**?

- steht für → International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
- gegründet → gemeinsame Initiative von **Behörden** und pharmazeutischer **Industrie** für USA, Europäische Union und Japan
- Themen → Pharmazeutische Qualität (**Quality**) = GMP
Präklinische Prüfungen (Sicherheit; **safety**) = GLP
Klinische Prüfung (Wirksamkeit; **efficacy**) = GCP-Guideline (E6) **GxP**
- bedeutet → dadurch entfällt das Wiederholen von klinischen Prüfungen und erleichtert eine internationale Zulassung



Ziel *Harmonisierung* der **Beurteilungskriterien** von Arzneimitteln auf der Basis der **Arzneimittelzulassung** in den 3 ICH-Regionen

ICH-Efficacy Topics (E-Guidelines)

Clinical Safety (E1, E2)

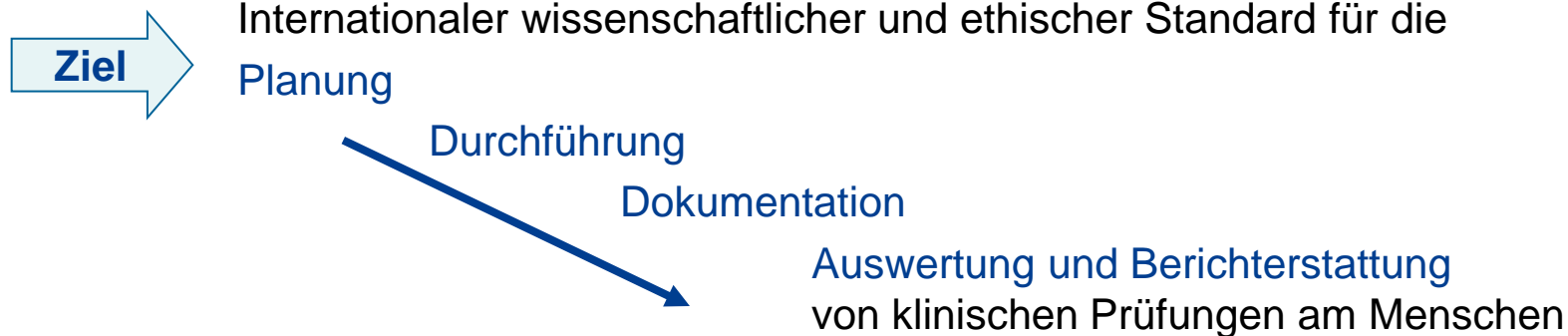
Clinical Study Report (E3)

Dose-Response Studies (E4)

Ethnic factors (E5)

Good Clinical Practice (E6) seit 1997 in Kraft

Clinical Trials (E8-11)



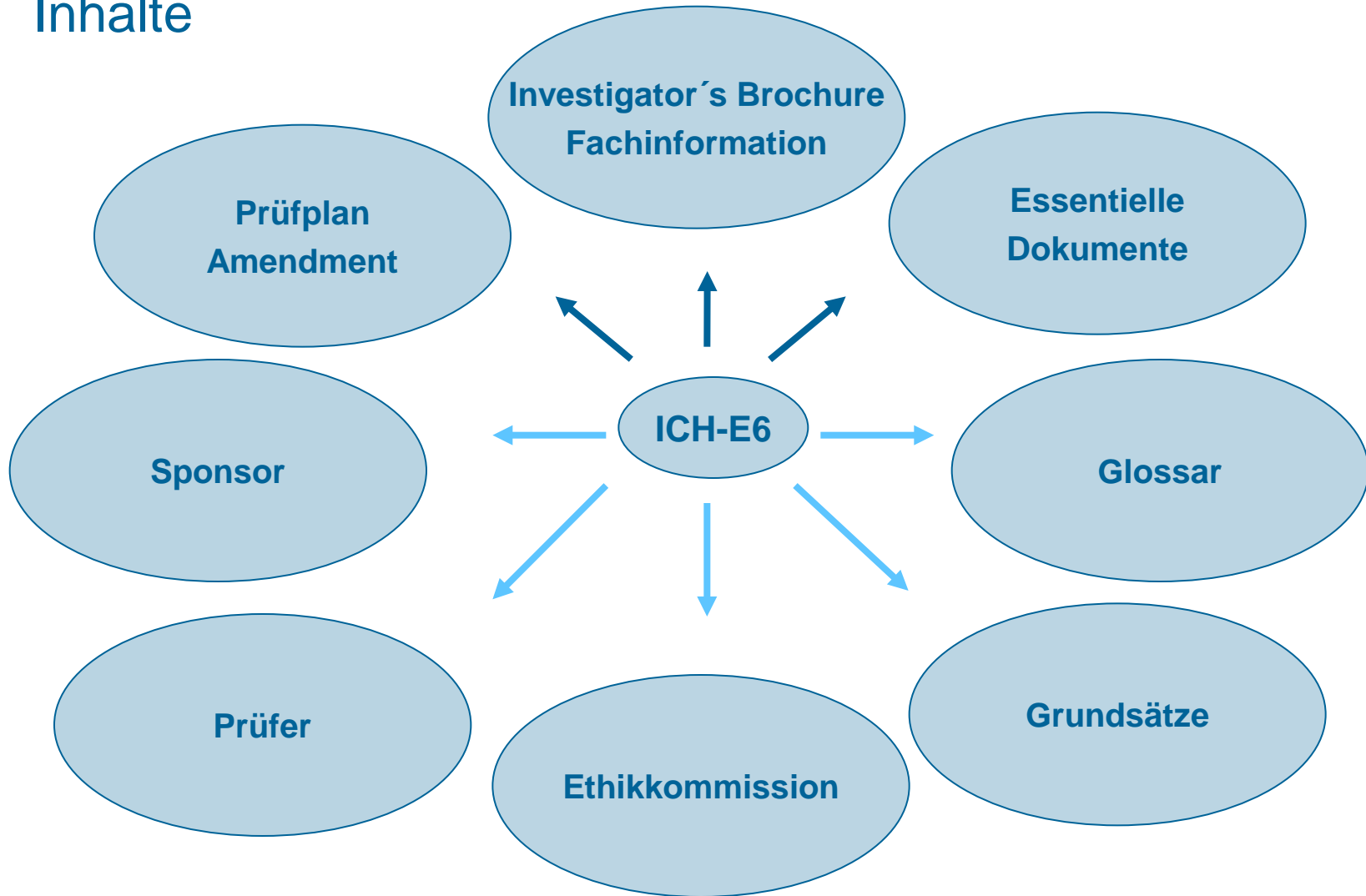
Rechtliche Verbindlichkeit für Prüfer

- Im **AMG** wird die Einhaltung der **Good Clinical Practice-Guideline (E6)** als ***Standard von Wissenschaft und Technik*** verankert
- **GCP-Inspektoren** der Landesbehörden prüfen die **Prüfstelle** und die **Tätigkeiten** der die klinische Prüfung durchführenden Personen
 - nach den Vorgaben von ICH-E6 / GCP-Guideline!

Ziele der GCP

1. Schutz der Studienteilnehmer
2. Datenqualität
3. Transparenz der Studiendurchführung

Inhalte



1. Glossar

→ Begriffserläuterungen

2. ICH-Grundsätze

→ Zusammenfassung

3. Ethik Kommission

→ Aufgaben und Verantwortungsbereich

4. Prüfer

→ Aufgaben und Verantwortungsbereich

5. Sponsor

→ Aufgaben und Verantwortungsbereich

6. Prüfplan und Prüfplanänderungen

→ Pflichten und Abläufe in einer Studie

7. Prüferinformation

→ Aufgaben und Verantwortungsbereich

8. Essentielle Dokumente

→ Zugehörige Dokumente

- Studiendurchführung nach ethischen Grundsätzen (Deklaration von Helsinki, weitere regulatorische Anforderungen)
- Studien sollen nur statt finden, wenn die zu erwartenden Vorteile die zu erwartenden Risiken überwiegen
- Rechte, Sicherheit und Wohlergehen der Teilnehmer haben absoluten Vorrang

- Ausreichende Qualifikation aller an der Durchführung beteiligten Personen
- Aufklärung und Einwilligung aller Prüfungsteilnehmer
- System und Maßnahmen zur Sicherung der Qualität

- seit der Verabschiedung der ICH-GCP 1996 haben sich klinische Studien weiterentwickelt
- die Bedingungen haben sich durch Globalisierung, technische Entwicklungen und Studienkomplexität relevant verändert
- GCP brauchte eine Modernisierung, um mit der Entwicklung Schritt zu halten und adäquate Lösungen gewährleisten zu können

- ICH E6 sollte Sponsoren ausreichende Flexibilität bieten, um innovative Ansätze zu implementieren, wurde aber missdeutet oder so umgesetzt, dass Innovation behindert wurde
- Novellierung und Modernisierung ergänzt um Empfehlungen soll daher breite und konsistente Umsetzung und Etablierung neuer Methodien ermöglichen unter Beibehaltung der Prinzipien von ICH-GCP



Prozess Revision

- 14 Vertreter von 6 ICH-Gründungsmitgliedern (4 aus USA, 4 von EMA/EU, 6 von Japan)
- 2 Experten: 1 je von den zwei neuen ICH-Mitgliedern (Health Canada and Swissmedic)
- 4 Beobachter: 1 je von ANVISA (Brasilien), DoH (Taiwan), MFDS (Südkorea) and WSMI

- Plan wurde vom ICH Steering Committee am 5. Juni 2014 aufgestellt
- Step 2 Guideline: Juni 2015
- Step 5 Guideline: Dezember 2016
- Inkrafttreten: 14.06.2017

1.61 Vulnerable Subjects

Individuals whose willingness to volunteer in a clinical trial may be unduly influenced by the expectation, whether justified or not, of benefits associated with participation, or of a retaliatory response from senior members of a hierarchy in case of refusal to participate. Examples are members of a group with a hierarchical structure, such as medical, pharmacy, dental, and nursing students, subordinate hospital and laboratory personnel, employees of the pharmaceutical industry, members of the armed forces, and persons kept in detention. Other vulnerable subjects include patients with incurable diseases, persons in nursing homes, unemployed or impoverished persons, patients in emergency situations, ethnic minority groups, homeless persons, nomads, refugees, minors, and those incapable of giving consent.

1.62 Well-being (of the trial subjects)

The physical and mental integrity of the subjects participating in a clinical trial.

ADDENDUM

1.63 Certified Copy

A copy (irrespective of the type of media used) of the original record that has been verified (i.e., by a dated signature or by generation through a validated process) to have the same information, including data that describe the context, content, and structure, as the original.

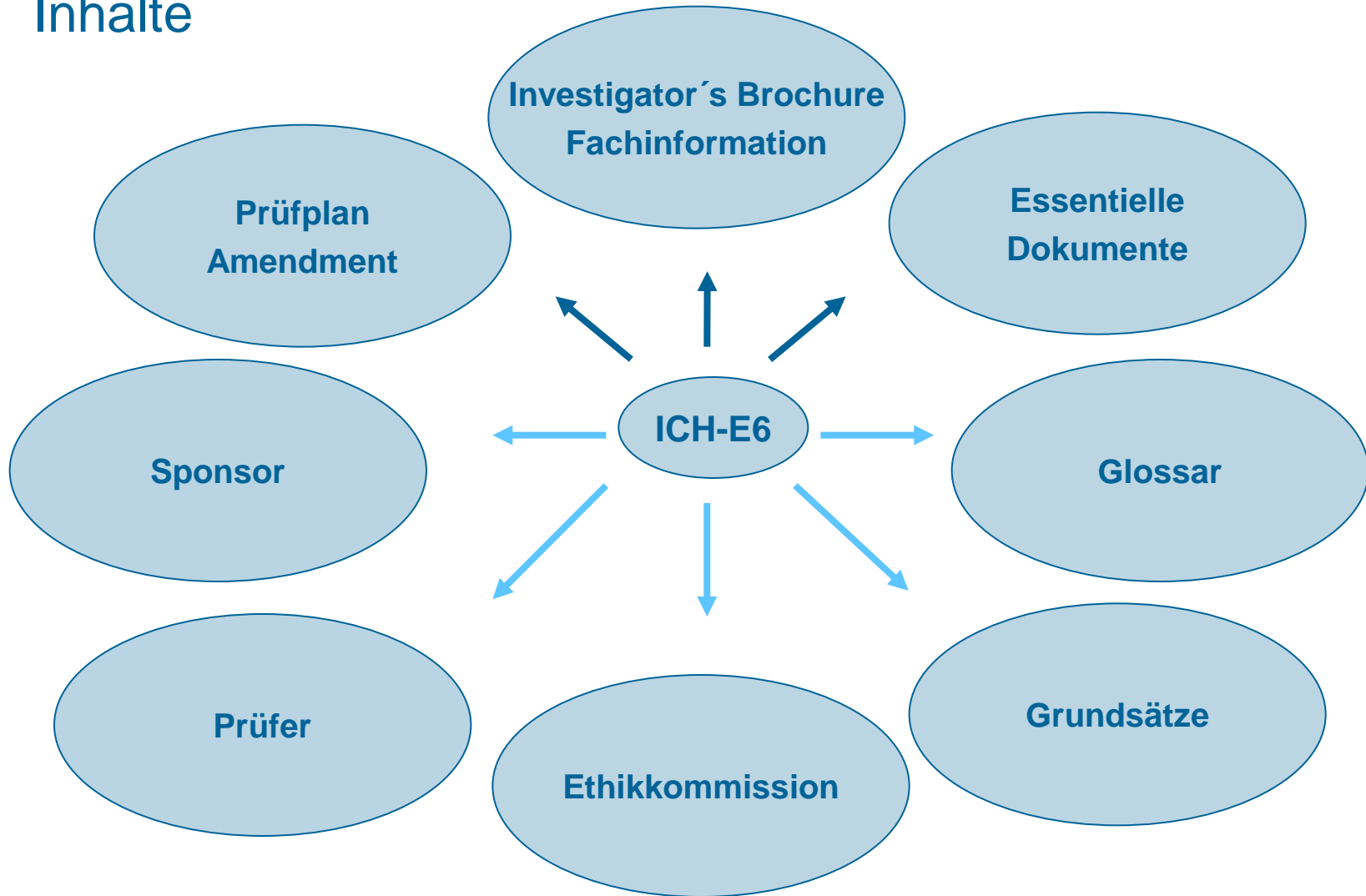
1.64 Monitoring Plan

A document that describes the strategy, methods, responsibilities, and requirements for monitoring the trial.

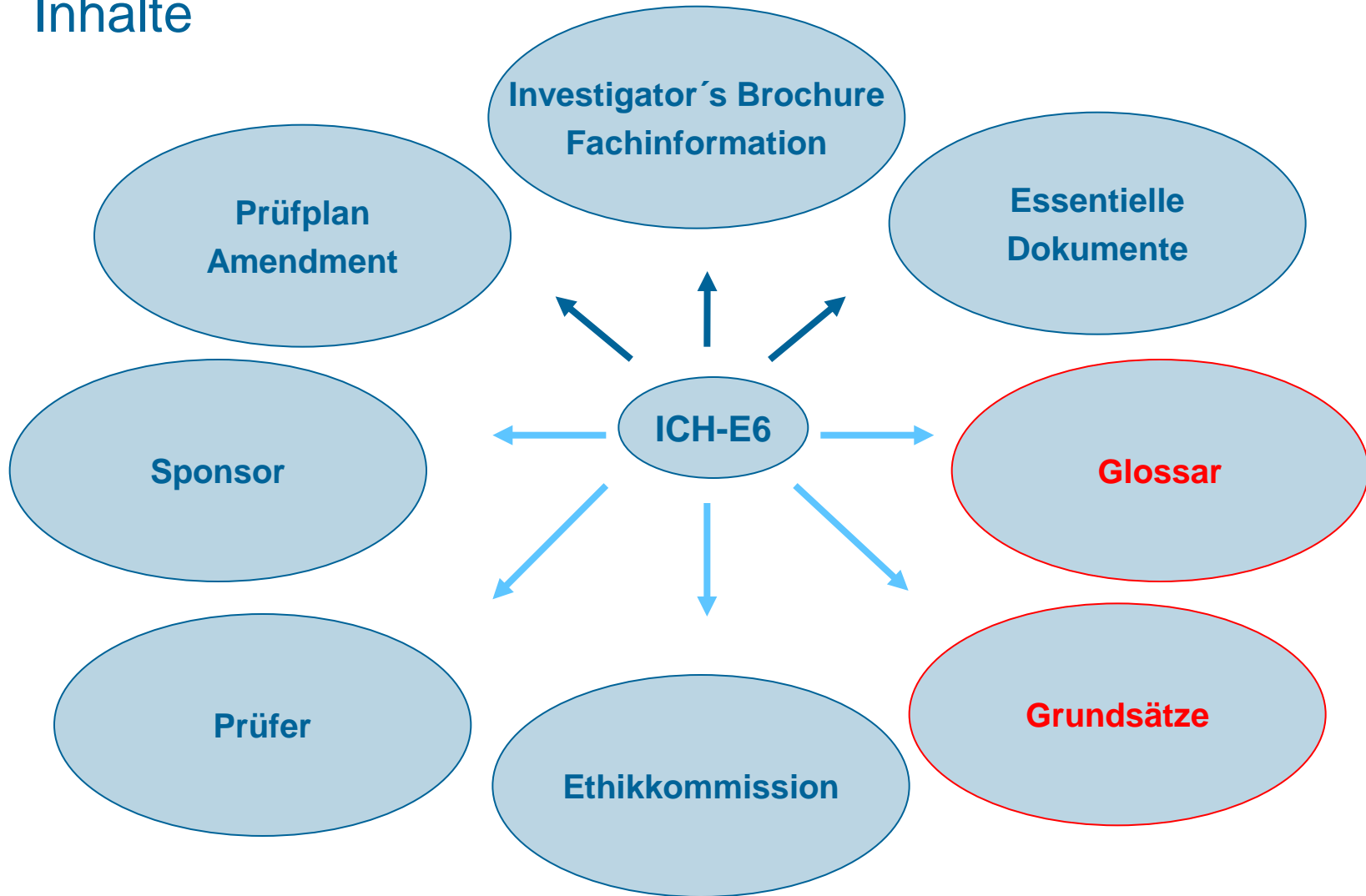
1.65 Validation of Computerized Systems

A process of establishing and documenting that the specified requirements of a computerized system can be consistently fulfilled from design until decommissioning of the system or transition to a new system. The approach to validation should be based on a risk assessment that takes into consideration the intended use of the system and the potential of the system to affect human subject protection and reliability of trial results.

Inhalte



Inhalte

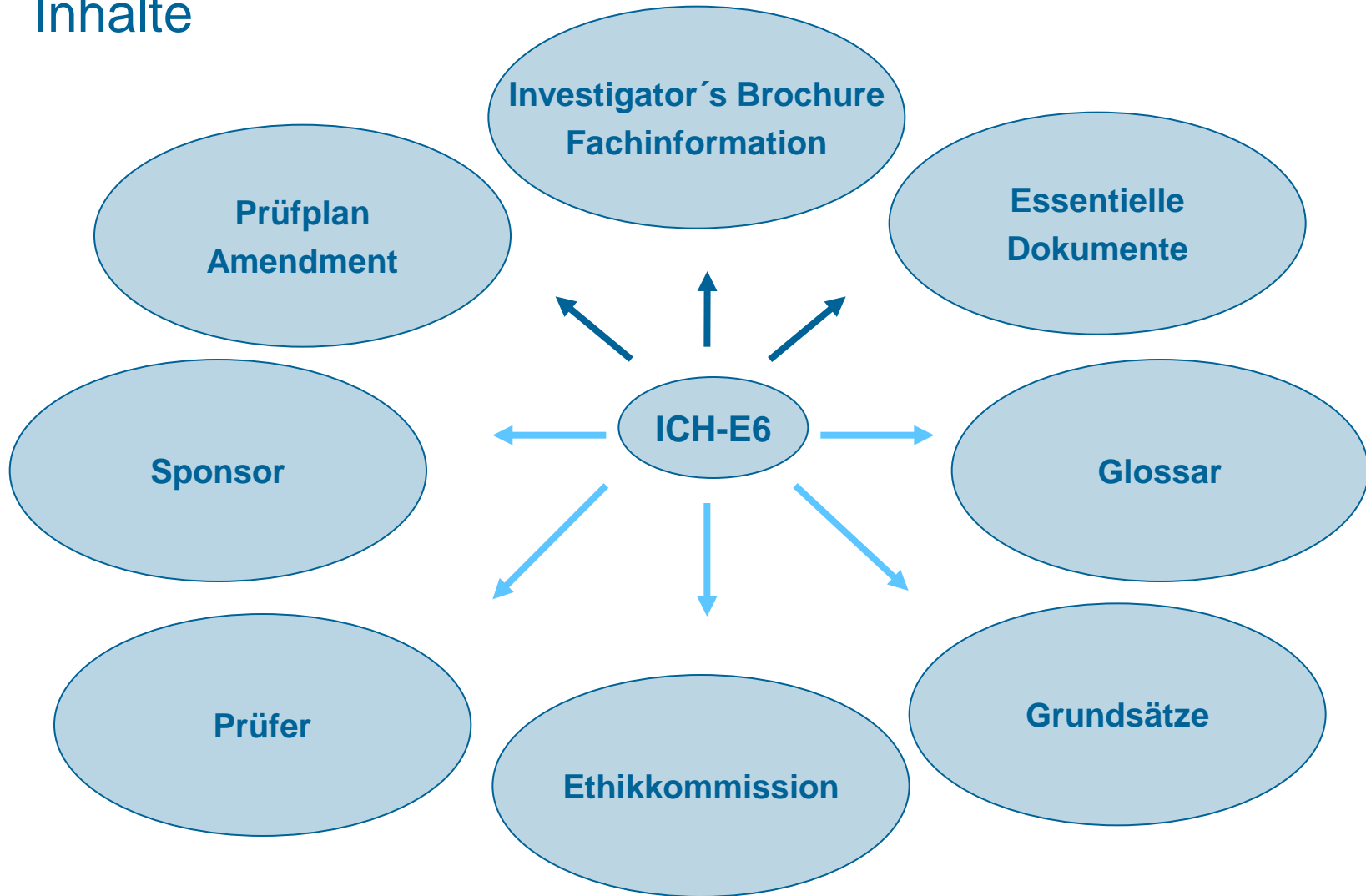




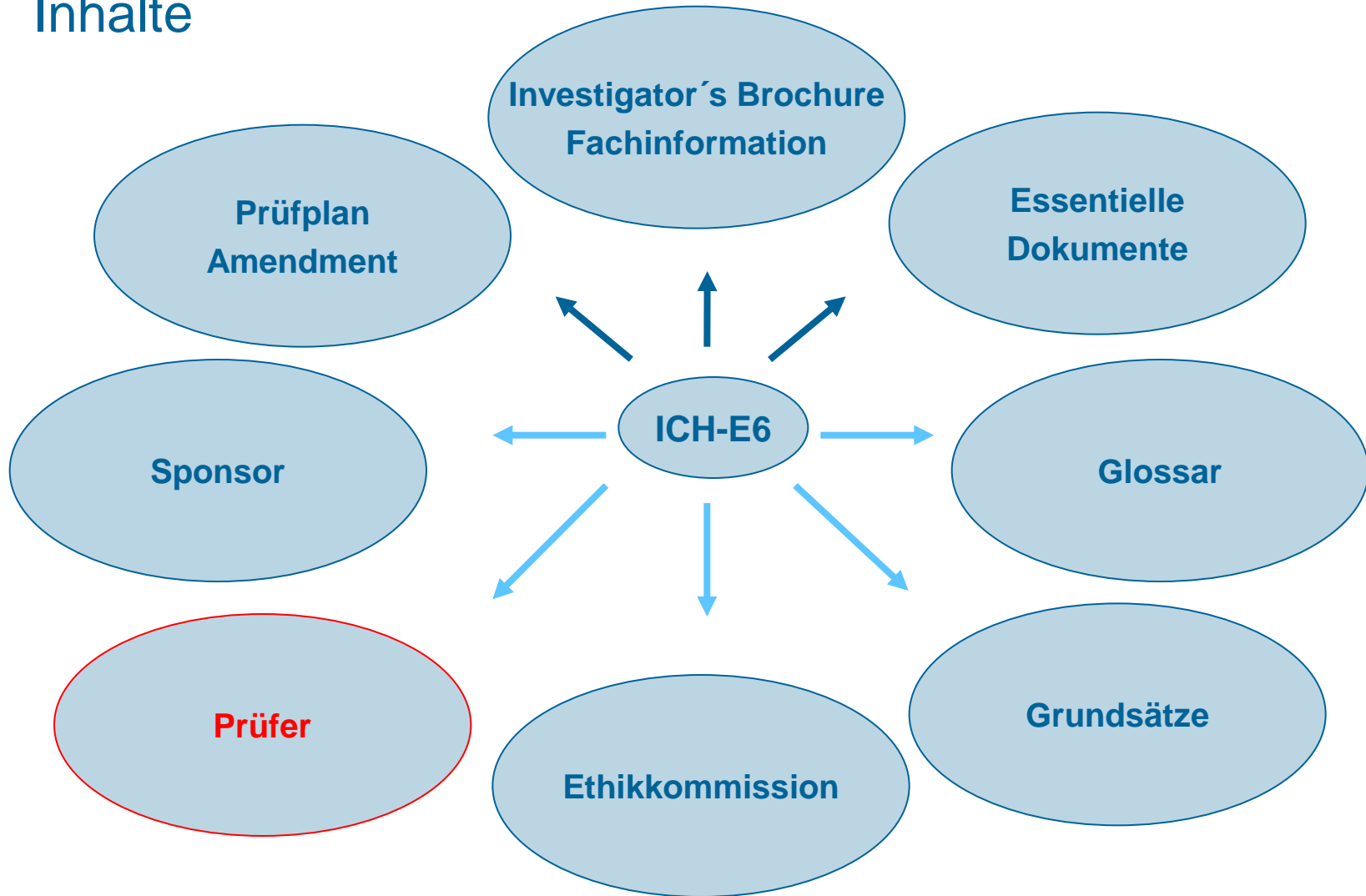
Inhalt Addendum

- Einleitung
- Glossar
 - certified copy,
 - monitoring plan,
 - validation of computerized systems
- GCP-Prinzipien
 - Anwendbarkeit ungeachtet der verwendeten Medien
 - QA soll auf Patientensicherheit und Datenqualität konzentrieren

Inhalte



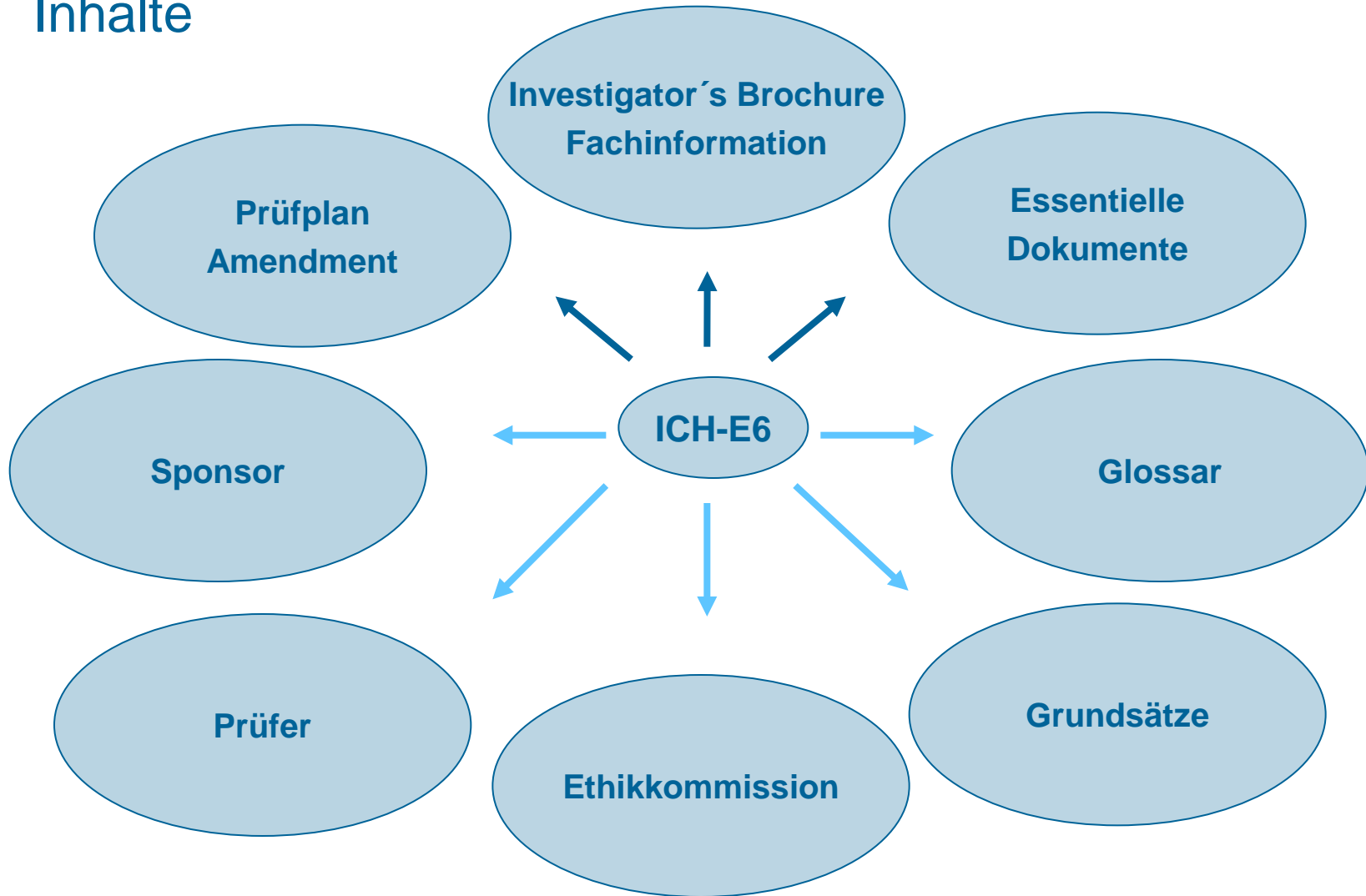
Inhalte



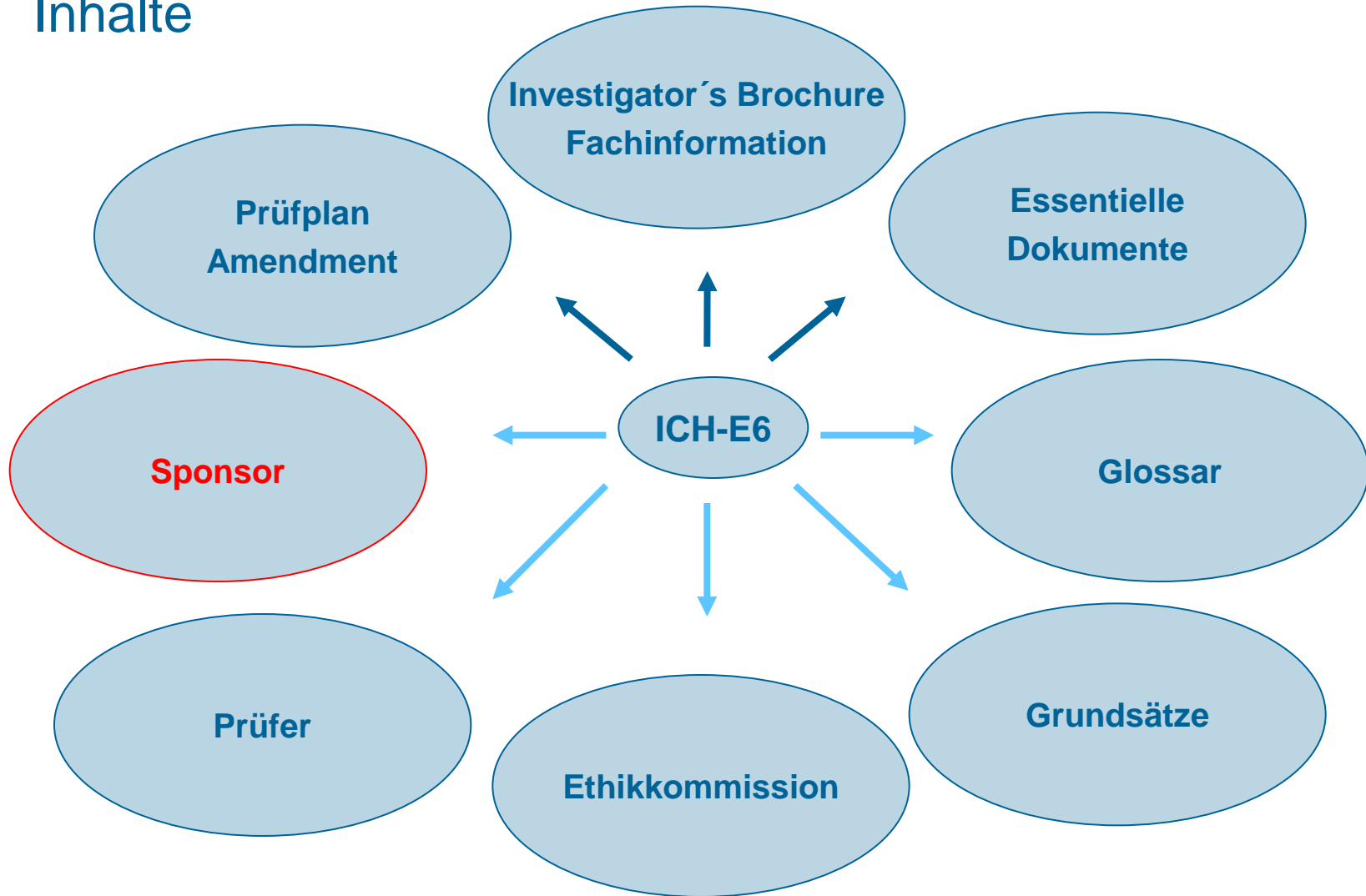


- Verantwortlichkeiten Prüfer:
 - Überwachung delegierter Tätigkeiten/Aufgaben
 - Sicherstellung angemessener Qualifikation und der Zuverlässigkeit dieser Tätigkeiten
 - Quelldokumente und Studienaufzeichnungen für jeden Studienteilnehmer
 - attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, complete (ALCOA)

Inhalte



Inhalte





- Verantwortlichkeiten Sponsor:
 - Qualitätsmanagement
 - Sponsor muss ein System zur Sicherung der Qualität während des gesamten Studienverlaufs (Planung, Durchführung, Dokumentation, Auswertung, Berichterstattung, Archivierung) etablieren
 - Sponsoren müssen sich auf die elementaren Studienaktivitäten fokussieren
 - die angewandten Methoden müssen den Risiken angemessen sein
 - es sollen unnötige Komplexität, Studienmaßnahmen und Datenerfassung vermieden werden



- Verantwortlichkeiten Sponsor:
 - Qualitätsmanagement
 - risk-based approach to quality management:
 - Identifizierung kritischer Prozesse und Daten (bei Protokollerstellung)
 - Risiko-Identifizierung (auf System- und Studienebene)
 - Risiko-Bewertung (likelihood, extent, impact)
 - Risiko-Kontrolle (to an acceptable level)
 - Risiko-Kommunikation
 - Risiko-Review
 - Risiko-Berichterstattung (deviations and remedial actions)

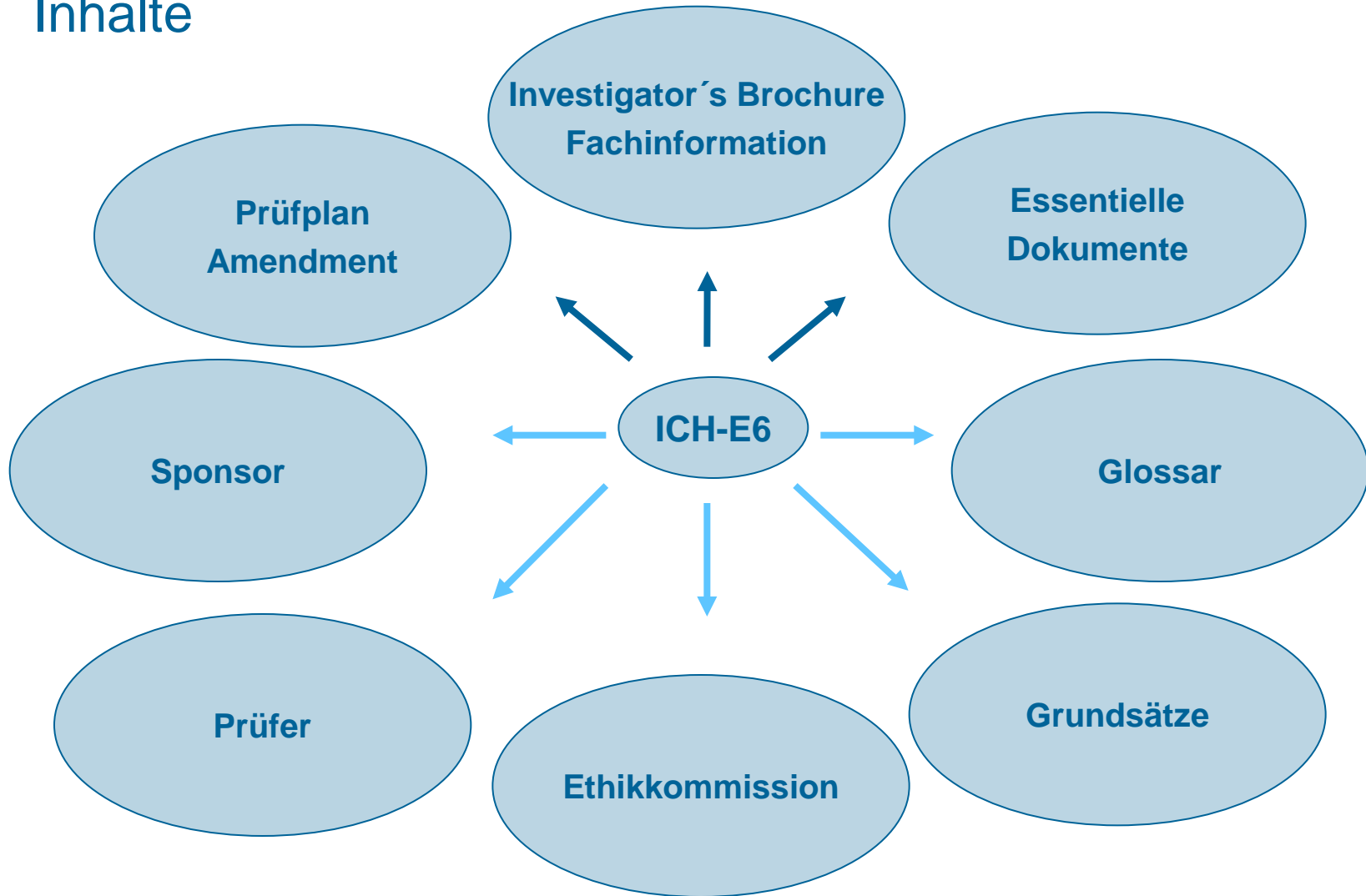


Inhalt Addendum

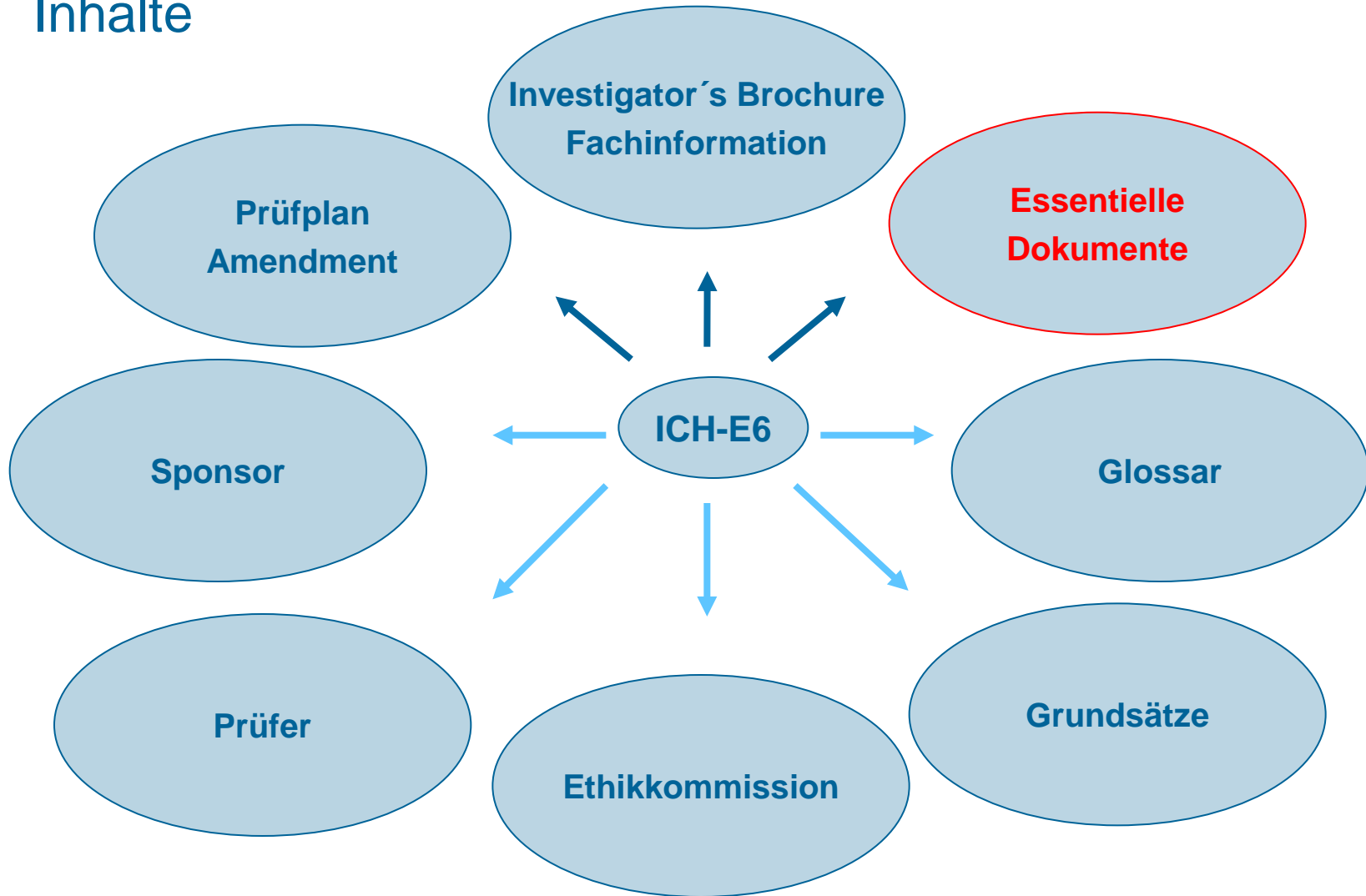
- Verantwortlichkeiten Sponsor:
 - Aufsicht/Überblick inkl. beauftragter von Contract Research Organization (CROs)
 - Nutzung Computer-gestützter Systeme (Validierung basierend auf Risiko-Einschätzung, SOPs für die Nutzung und Validierung)
 - Umgang und Nachverfolgung von Non-compliance (=> CAPA)

- Verantwortlichkeiten Sponsor:
 - Monitoring einschl. Risiko-basiertem, zentralisiertem und on-site-Monitoring
 - Sponsor muss einen systematischen, priorisierenden, Risiko-basierten Ansatz entwickeln
 - Erlaubnis unterschiedlicher Ansätze (on-site und zentralisiertes Monitoring oder Kombination), um Effektivität und Effizienz zu verbessern
 - Begründung der gewählten Strategie muss dokumentiert sein
 - zeitnahe und ausreichend detaillierte Monitoring-Berichte
 - Sponsor muss einen Monitoring-Plan zugeschnitten auf die jeweilige Studie und ihre Risiken für die Studienteilnehmer und die Datenintegrität entwickeln

Inhalte



Inhalte



- Essential Documents/(e)TMF
 - Sponsor und Prüfer müssen den Ort der entsprechenden Essential Documents und Quelldaten hinterlegen. Das Lagerungssystem sollte die Möglichkeit zur Dokumenten-Identifizierung, Suche und Abfrage bieten
 - Essential Documents können vor Studienbeginn in begründeten Fällen ergänzt oder reduziert werden
 - Sponsor muss gewährleisten, dass der Prüfer Kontrolle und Zugang zu den CRF-Daten hat, die er an den Sponsor weitergegeben hat
 - Sponsor darf nicht die ausschließliche Kontrolle über die CRF-Daten haben
 - sollten Kopien Originale ersetzen, müssen diese die Anforderungen einer certified copy erfüllen
 - Die Prüfstelle muss die Kontrolle über alle Essential Documents und Aufzeichnungen der Studie behalten

Fragen ???

Dr. med. Martin Coenen

Studienzentrale

Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie

Studienzentrum Bonn

Universitätsklinikum Bonn

www.studienzentrum-bonn.de