



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Klinische Studien – Erfahrungen im Umgang mit regulatorischen Anforderungen im Umfeld des KKS(N)

Steffen P. Luntz

Hannover, 25. März 2015

Potential Klinischer Studien



**Medizinprodukt
CE-zertifiziert**

Chirurgie: Neues Nahtmaterial
MPG-Studie
KKS Leistungen: PM – BM – DM – MO



First In Man

Chron.-entzündl. Darmerkrankungen:
AMG-Studie Phase I
KKS Leistungen: PM – BM – DM – MO – SN



Eckpunktepapier digitale Archivierung,
in enger Kooperation mit
Landes- und Bundesbehörden



**Überprüfung
etablierter Verfahren**

Chirurgie: Etablierte Operationstechniken
nonAMG/nonMPG-Studie
KKS Leistungen: MO



**Höhere
Therapiesicherheit**

Nierentransplantation: Therapeutic Drug Monitoring
AMG, Phase IV
KKS Leistungen: PM (regulatorisch) – MO



Konzept zur rechtssicheren Studien-
Beteiligung von niedergelassenen Ärzten



**Therapiestandard
geändert**

Neurologie: Op vs. konservatives Vorgehen
nonAMG/nonMPG-Studie
KKS Leistungen: (PM) – MO



**Individualisierte
Therapie**

Hämatologie: Höhere Sicherheit
durch gezielte Therapie
KKS Leistungen: (PM) – PV – MO

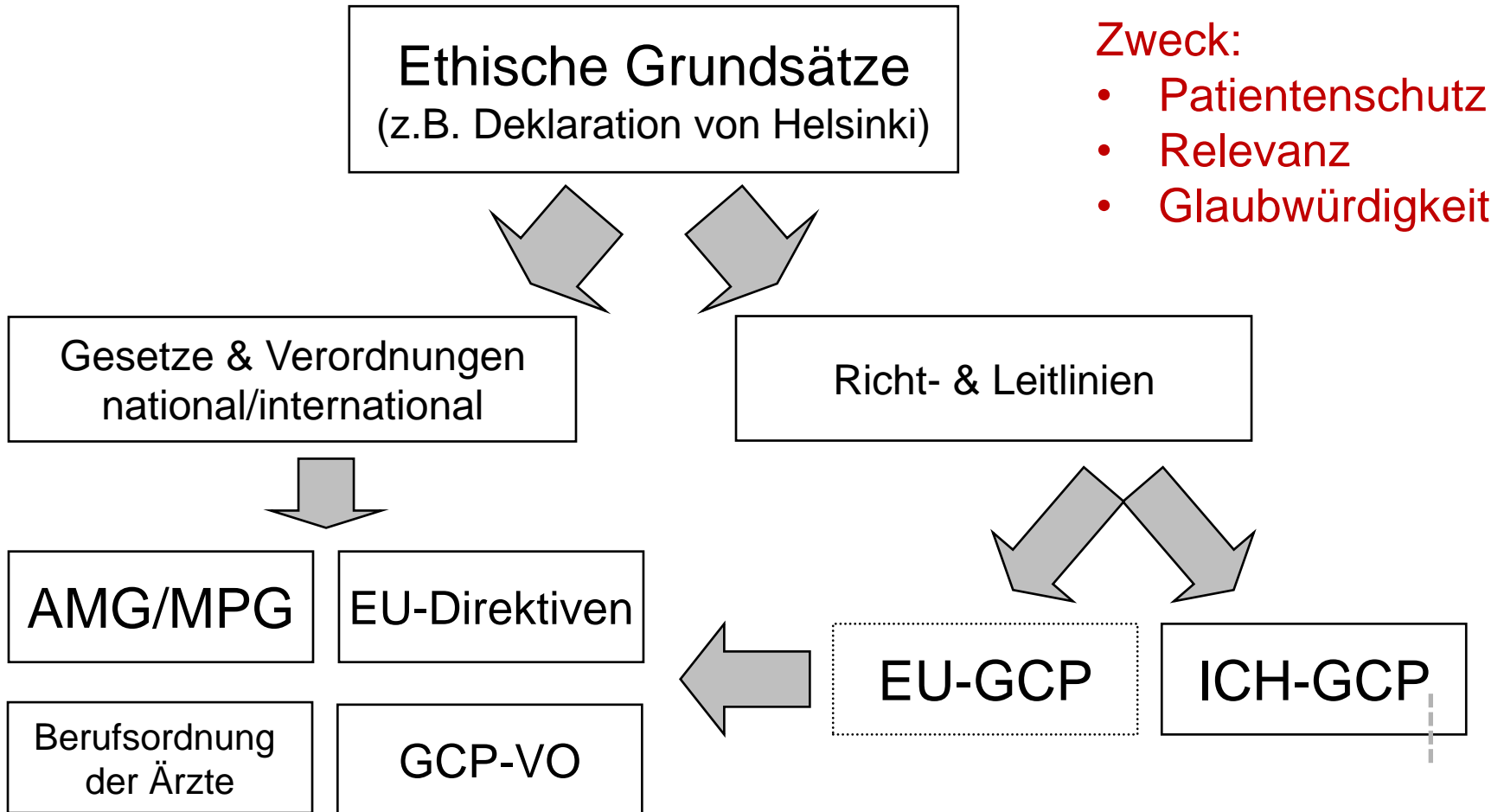


Buchbeitrag
Planung und Organisation
Klinischer Studien mit Medizinprodukten

Übersicht

- Regulatorische Erwartungen
- Klin. Forschung, betrachtet auf 3 Ebenen
 - National - übergeordnete Strukturen
 - Regional, lokal
 - Fakultät/ Klinikum
 - Projekt und Forscher
- Zusammenfassung

Ethik und Recht



Series



Research: increasing value, reducing waste 1

How to increase value and reduce waste when research priorities are set



Research: increasing value, reducing waste 2

Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research conduct, and

Lancet 2014; 383: 1
Published
January 8
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61612-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61612-1)

Klinische Forschung hat –trotz methodischer Probleme- mehr Input auf die Versorgung als Grundlagenforschung!

Research: increasing value, reducing waste 3

Reducing waste in biomedical research: addressing research and management



Research: increasing value, reducing waste 4

Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research



Research: increasing value, reducing waste 5

Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research

Paul Glasziou, Douglas G Altman, Patrick Bossuyt, Isabelle Boutron, Mike Clarke, Steven Julious, Susan Michie, David Moher, Elizabeth Wager

Deutschland führender Studienstandort

SAT-EU Study 2013, 19 Faktoren, u.a.

- Verfügbarkeit Studienpersonal
- Strukturen für klin. Forschung an den Standorten
- Interesse und Erfahrung
- Qualitätsprozesse
- Transparente & schnelle Genehmigungsverfahren
- Breiter Patientenpool, schnelle Rekrutierung

aber

nicht kommerzielle Studien in D nur 17,5 %
vs. EU-weit 20% (EudraCT 05.2004 –12.2013)

Lokale Bedeutung der Klin. Forschung

Bedarf

- Wichtiger Teil der medizinischen Forschung
 - „Bench to Bedside“
- Attraktivität für Wissenschaftler
 - auch zur MA-Anwerbung
- Früher Zugang zu innovativen Therapien
 - Auftragsforschung
- Reputation & Drittmittel

Investitionen

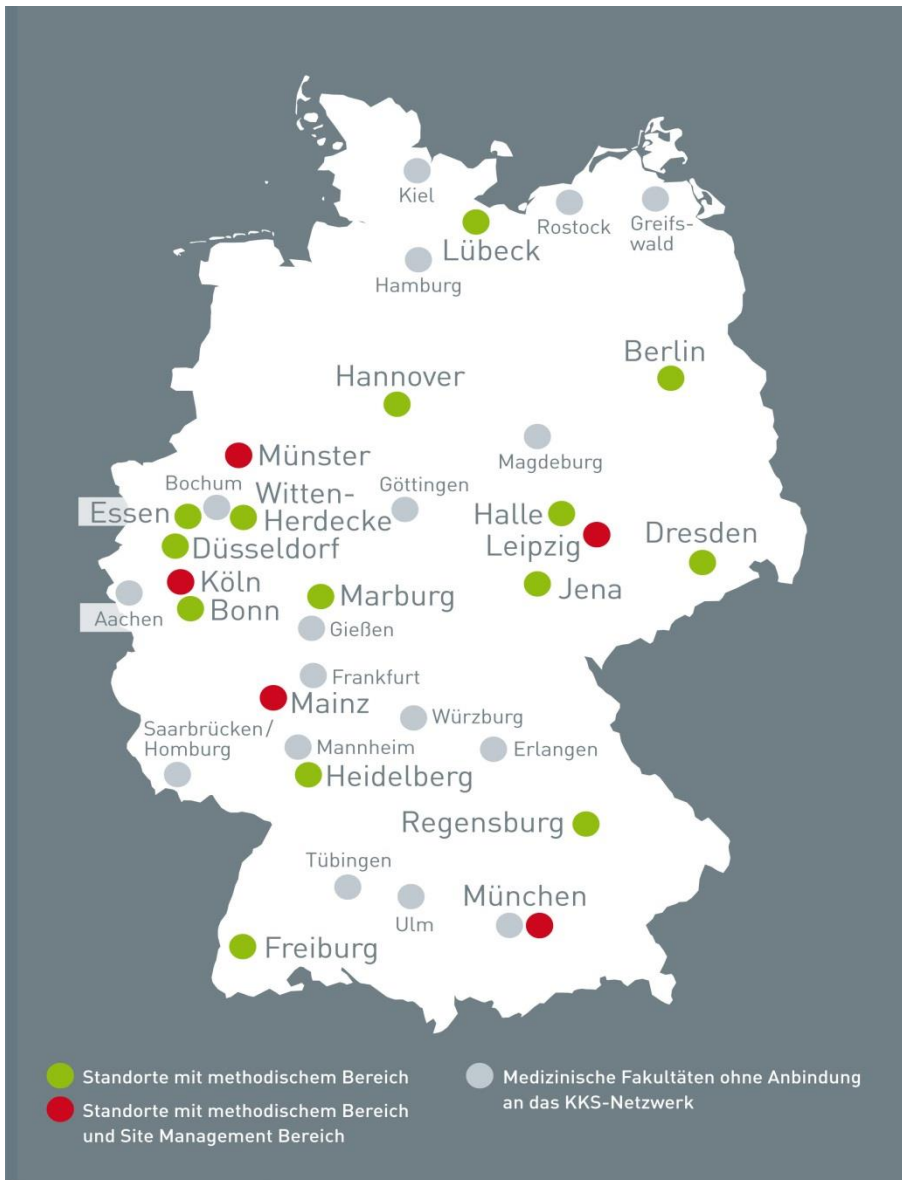
- Abdeckung der Sponsoraufgaben
 - z.B. Pharmakovigilanz, Regulatorisch, Monitoring etc.
- Zentrale Strukturen
 - Verwaltung
 - Koordinierende Einheit (KKS)
- Studienzentren
 - Raum, Technik, Personal, ...

Klin. Forschung im Fluss

- Regulativ – nicht nur durch Gesetze
- Thematisch
 - z.B. individualisierte Medizin
 - interdisziplinär
- Strukturell
 - Aufmerksamkeit
 - (flankierende) Infrastrukturen
 - methodischer Support



KKS-Netzwerk: 1998 - 2015



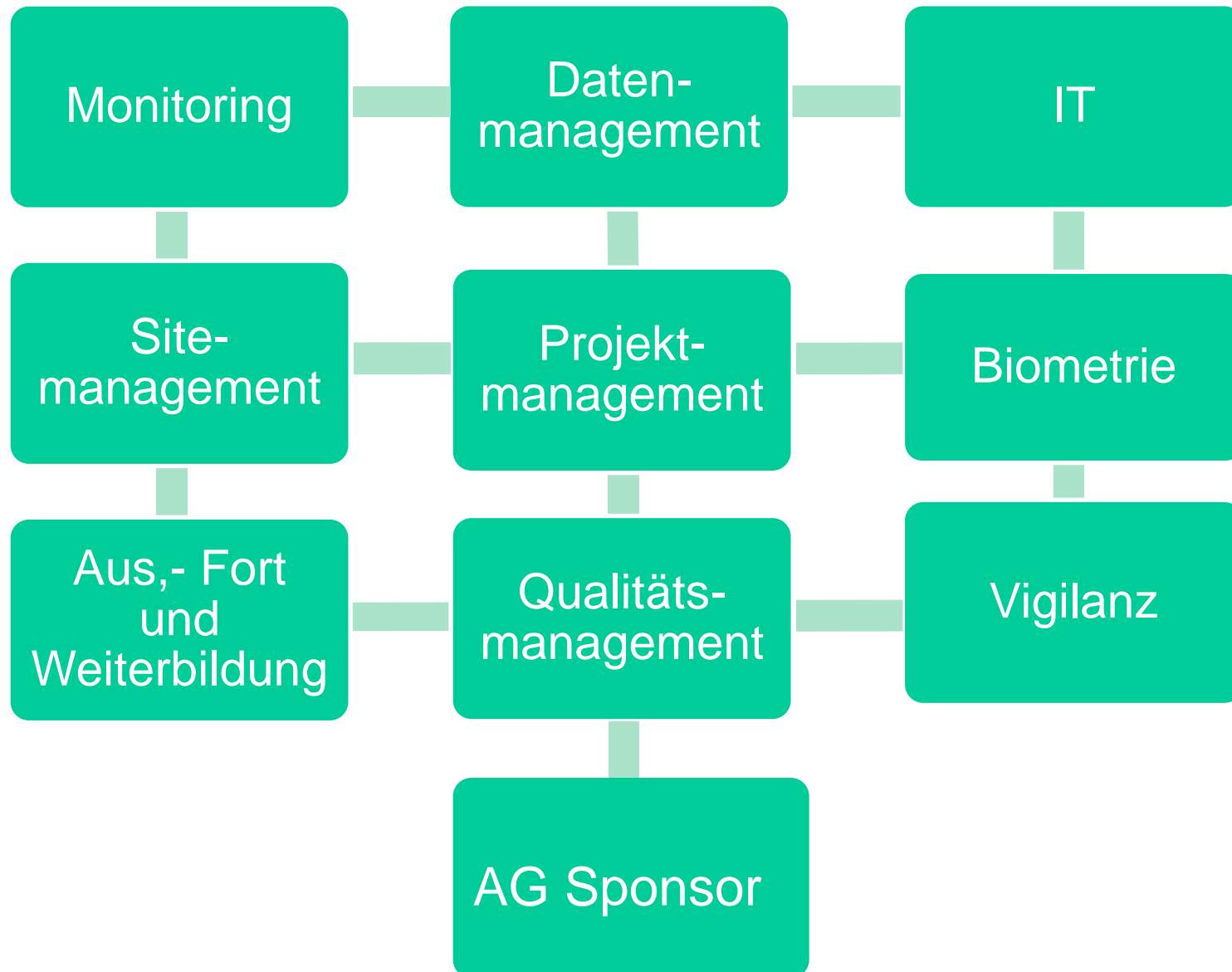
- **Anzahl Mitglieder:**
19 Mitglieder an universitären Standorten sowie das CHIR-Net mit 13 Regionalzentren
- **Anzahl Mitarbeiter:**
Rund 600 Mitarbeiter
- **Anzahl Fachgruppen:**
10 Fachgruppen

Zahlreiche Kooperationen, u. a. mit:



sowie:

Studiengruppen / Kompetenznetzen / DZG/
Krankenhaus- und Praxisnetzwerken



TMF-Schwerpunkte / AGs



- Aus der Community heraus motiviert
- Vielfältige Themen
- Produkte frei verfügbar
- Kontinuität und Aktualität

Generische Produkte – individuell nutzbar

TMF

English Site | Kontakt | Impressum | Sitemap | ZUR

Home
Über uns
Mitglieder
Arbeitsgruppen
Projekte
Produkte
Nutzungsbedingungen
Schriftenreihe
News
Presse
Termine
Komfort-Download
Arbeitsbereiche
Online-Forum
Stellenmarkt

Produkte & Services

Wir schaffen Lösungen.

Die TMF stellt Gutachten, generische Konzepte, Leitfäden und IT-Anwendungen für die medizinische Forschung bereit und bietet über ihre Arbeitsgruppen Schulungs- und Beratungsservices an. Die Produkte der TMF stehen öffentlich und gemeinfrei zur Verfügung.
Bitte beachten Sie die Filtermöglichkeiten rechts in der Box!

Pseudonymisierungs-Software

Software zur Nutzung einer spezialisierten IT-Infrastruktur der TMF zur symmetrischen Verschlüsselung einstufiger Pseudonyme

Software zur zweistufigen Pseudonymisierung medizinischer Daten für den Aufbau langfristig nutzbarer Forschungsdatenbanken. Nach Neukonzeptionierung und Reimplementierung seit Ende 2009 verfügbar. Ermöglicht in Kombination mit Tools zur Verwaltung einstufiger Pseudonyme den datenschutzgerechten Aufbau neuartiger Forschungsdatenbanken mit langfristiger Zusammenführung von Follow up-Datensätzen und personenbezogener Rückmeldung von Forschungsergebnissen.

Download | © | @ | ? | ! | URL | Produkt-Nr. P000011

Generische Datenschutzkonzepte 2.0

Leitfaden zum Datenschutz in medizinischen Forschungsprojekten. Generische Lösungen der TMF 2.0

Die neuen generischen Datenschutzkonzepte der TMF sind 2014 in der TMF-Schriftenreihe erschienen. Wie schon die erste Version aus dem Jahr 2003 wurde auch das überarbeitete Konzept ausführlich mit Datenschützern abgestimmt und im Ergebnis von der Konferenz der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder medizinischen Forschungsprojekten und Verbänden als Basis für die konkrete Ausarbeitung von Datenschutzkonzepten empfohlen. Das neue Konzept trägt der Vielschichtigkeit medizinischer Forschungsprozesse durch einen modularen Aufbau Rechnung und wurde zudem in einen umfassenden Leitfaden eingebettet.

Produktseite | Download | © | @ | ? | ! | URL | Produkt-Nr. P000022

Gutachten zur Sponsorverantwortung

Kurzgutachten zur Übernahme der Sponsorverantwortung in klinischen Studien

Kurzgutachten zur Übernahme der Sponsorverantwortung in klinischen Studien mit Musteranträgen für Prüfzentren und Auftragsnehmer samt Vorlagen für die internen

Gefördert vom
Bundesministerium für Bildung und Forschung

Produkte & Services

Standard Operating Procedures (SOPs) für klinische Prüfungen

→ [zur Übersicht](#)
→ [zum Download](#)

Im Rahmen einer Reihe von TMF- und BMBF-geförderten [Projekten](#) wurden harmonisierte, standardisierte Arbeitsanleitungen für die Durchführung klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln und Medizinprodukten für die Forschungsverbände der TMF entwickelt. Das Arbeiten entsprechend der SOP's soll es den Forschungsverbänden ermöglichen, insbesondere in wissenschafts-initiierten klinischen Prüfungen (IITs) den gesetzlichen Verpflichtungen wie AMG, MPG oder europäische Richtlinie 2001/20/EC und internationalen Anforderungen wie ICH-GCP zu genügen. Den nachhaltigen Fortbestand der SOPs und die turnusmäßigen Aktualisierungen werden unter Federführung der Fachgruppe Qualitätsmanagement des KKS-Netzwerks und mit Unterstützung der TMF sichergestellt.

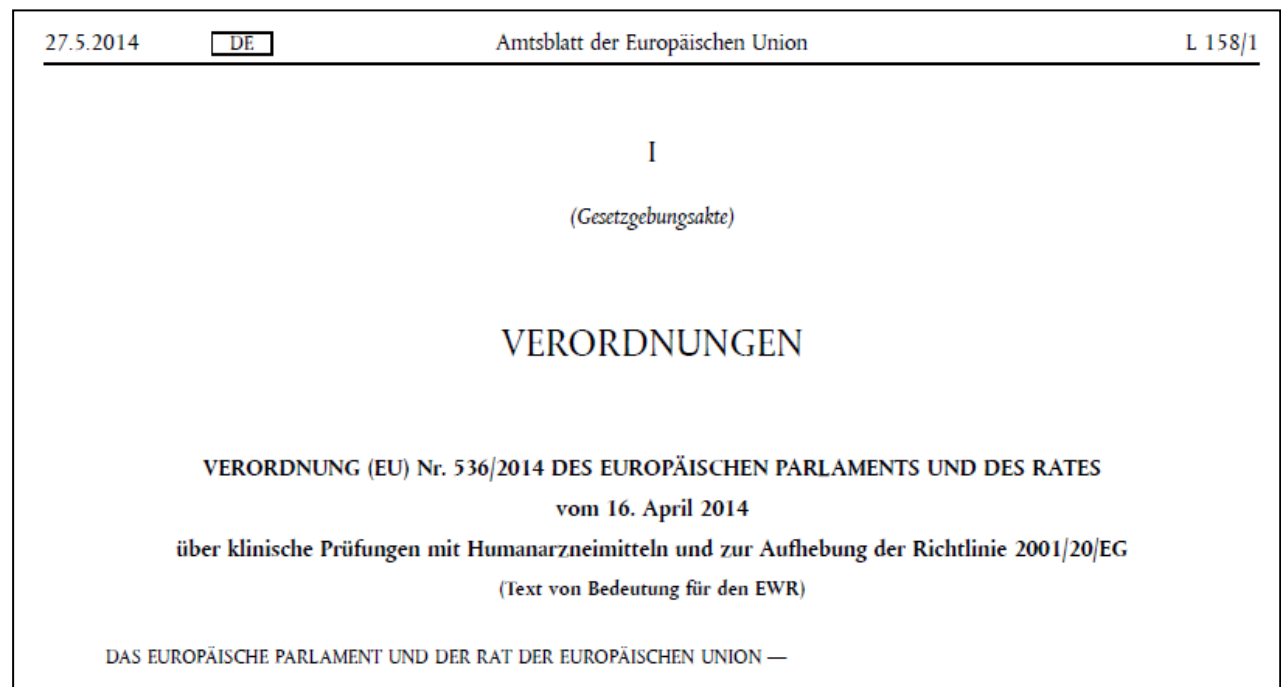
→ [Projekte](#)
→ [Lizenzbedingungen](#)

Ansprechpartner in der Geschäftsstelle:
Dr. Ulrich Gauger
Tel.: 030 / 22 00 24 744
[E-Mail](#)

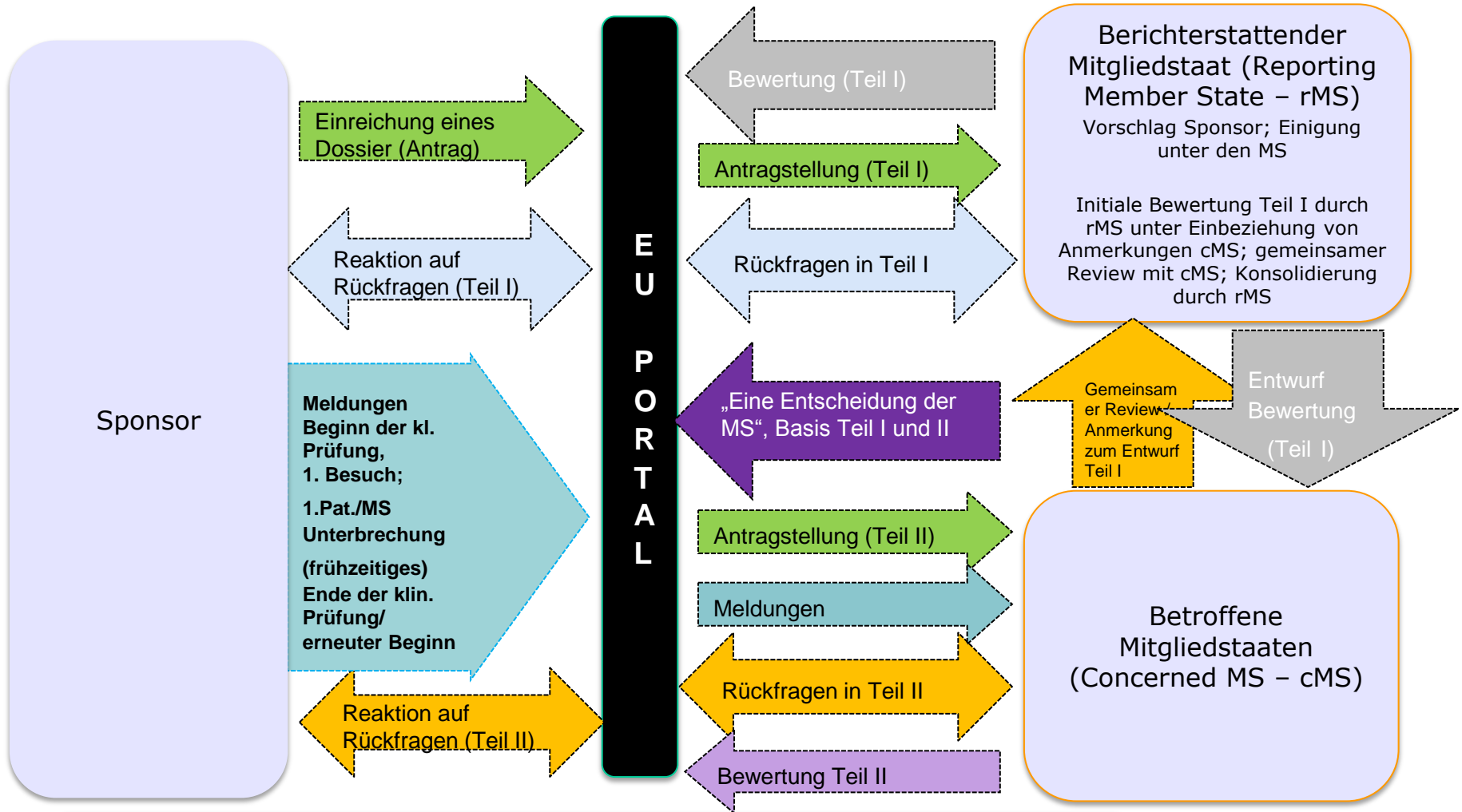
In Kooperation mit dem
KKS Netzwerk
Koordinierungszentren für klinische Studien

EU-V zu klinischen Prüfungen - Fluch oder Segen?

Es hängt davon ab, was aktuell daraus gemacht wird!



Antragstellung EU Portal



EMA (in Zusammenarbeit mit MS und Kommission): Aufstellung und Wartung des EU Portals (entry point) und der EU-Datenbanken (repository).

adaptiert nach Ruppert / vfa

EU-Portal:

- Z. T. wöchentliche AG-Meetings zu Details des Portals und der Datenbank sowie Telefonkonferenzen mit Unterarbeitsgruppen
- Konsultationen zur technischen Spezifikation und den Transparenzbestimmungen

Nationale Aspekte mit Gestaltungsspielraum durch EU-VO (z.B):

- Nationales Bewertungsverfahren
- Schnittstelle BOB / EKs
- Arztvorbehalt der Aufklärung
- Gruppennützige Forschung bei nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen
- Gebühren

Sowie weitere nationale Aspekte

- Genehmigungsverfahren Strahlenschutz
- Eignung Prüfer / Hauptprüfer

Nationale Ebene:

Bisher zwei Treffen zwischen Vertretern aus Ministerium, Behörden, AK EK, Industrie und akademischer Forschung:

August 2014; Themen:

- das nationale Genehmigungsverfahren
- Anforderungen an das Portal / Datenbank

Oktober 2014; Themen unter anderem:

- Bewertungsverfahren für Prüfer u. Prüfzentren
- Nachträgliche Änderungen (RMS/CMS-Rolle)
- Widerruf / Ruhen der Genehmigung
- „Safety-Assessment“
- Beteiligung am “Europäischen Worksharing“

Das KKSNetzwerk ist in die Diskussionen involviert

Darüber hinaus Einzeltreffen mit BOBs und EKs.

Referentenentwurf voraussichtlich vor der Sommerpause

Stakeholder-Treffen auf europäischer Ebene mit den MS und ausgewählten Partnern (z. B. Ethik-Kommissionen)

Die EMA hat mehrere Untergruppen gebildet, um verschiedene Fragen zu diskutieren und Anforderungen zu erstellen:

Sub group A: CT dossier submission process (including CT dossier creation) *

Sub group C: Validation, assessment and authorisation process

Sub group E : Registration process and user management *

Sub group D : Data reporting (operational and analytical reports)

Sub group H : Clinical trial safety reporting *

Sub group G: Inspection

z.T. wöchentliche Telefonkonferenzen

*** Beteiligung von Vertretern des KKS**

- Draft Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited (EMA/42176/2014)*
- Draft proposal for an addendum, on transparency, to the “Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited - EMA/42176/2014” (EMA/641479/2014)*

Kommentierung beider Dokumente durch KKS

Sponsor für alle Studien

BMBF - Programm zur Förderung klinischer Studien:

„Die Bewilligung von Mitteln wird daher daran geknüpft, dass **die medizinische Einrichtung am Standort des Studienleiters die Verantwortung, Funktionen und Pflichten des Sponsors** gemäß Kapitel 5 ICH-GCP Guideline E6 **voll inhaltlich wahrnimmt, ...**“

Herausforderungen innerhalb einer Med. Fakultät / UKL*

Studienleiter

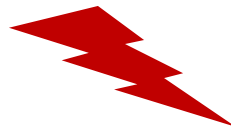
- unterschiedlich qualifizierte Forscher
- unterschiedliche Erfahrungen
- (kaum) Routine in klin. Studien
- kurz- und langfristige Verfügbarkeit

Projekte

- vielfältige Indikationen
- unterschiedliche Substanzen/ Produkte/ Verfahren
- unterschiedliche Entwicklungsphasen

Interessenskonflikt

Akademische Klinische Forschung (Fakultät)



Profitorientierte Krankenversorgung (Klinik)

Strukturelle Rahmenbedingungen der klinischen Forschung in der deutschen Universitätsmedizin

Stellungnahme der
Ständigen Senatskommission für Grundsatzfragen
in der Klinischen Forschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Juni 2014

THEMEN DER ZEIT

ASYMPTOMATISCHE KAROTISSTENOSEN

Eine verpasste Chance

Das Ende der SPACE-2-Studie ist ein Hinweis für die fehlende Fähigkeit deutscher Zentren, akademische Studien ohne finanziellen Anreiz erfolgreich zu gestalten.



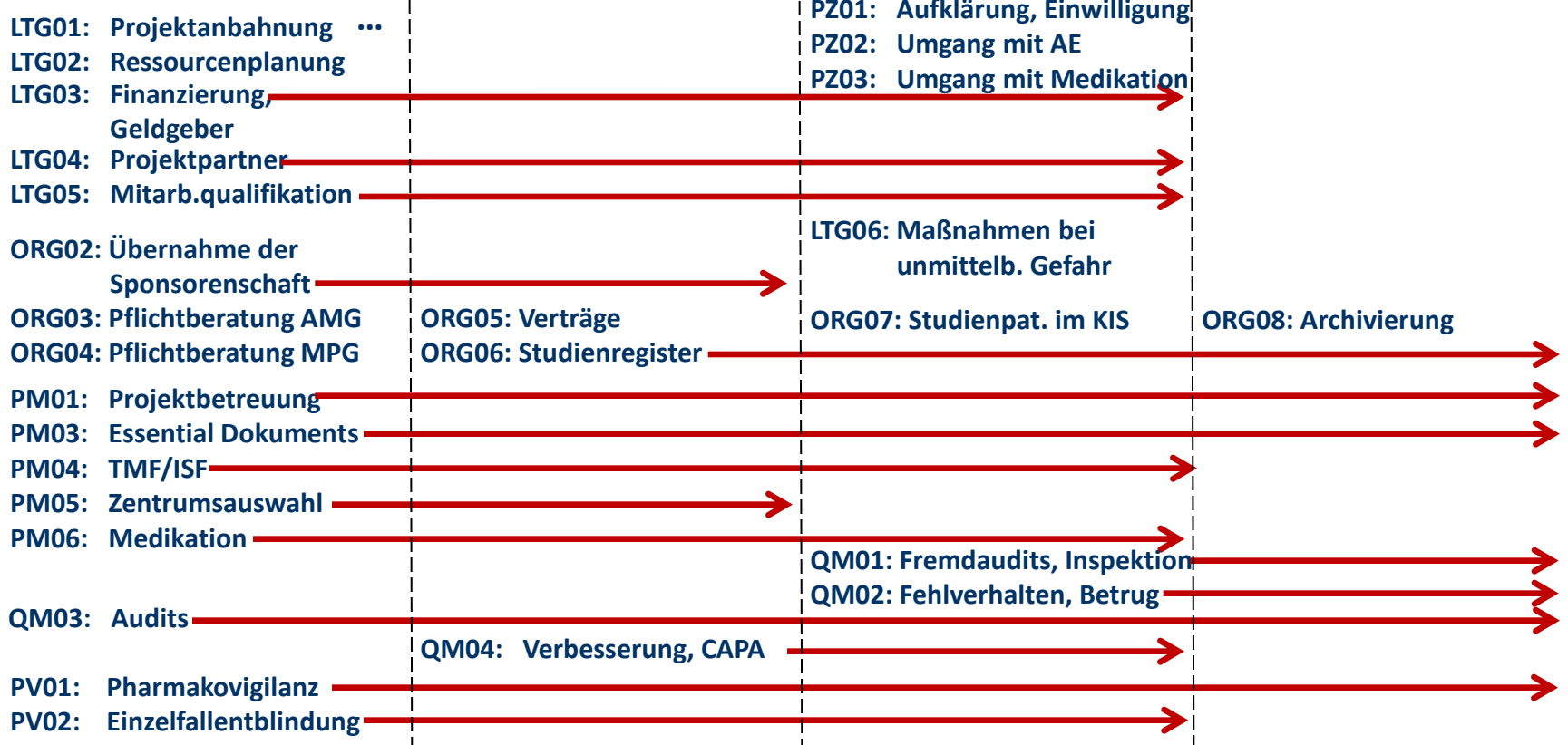
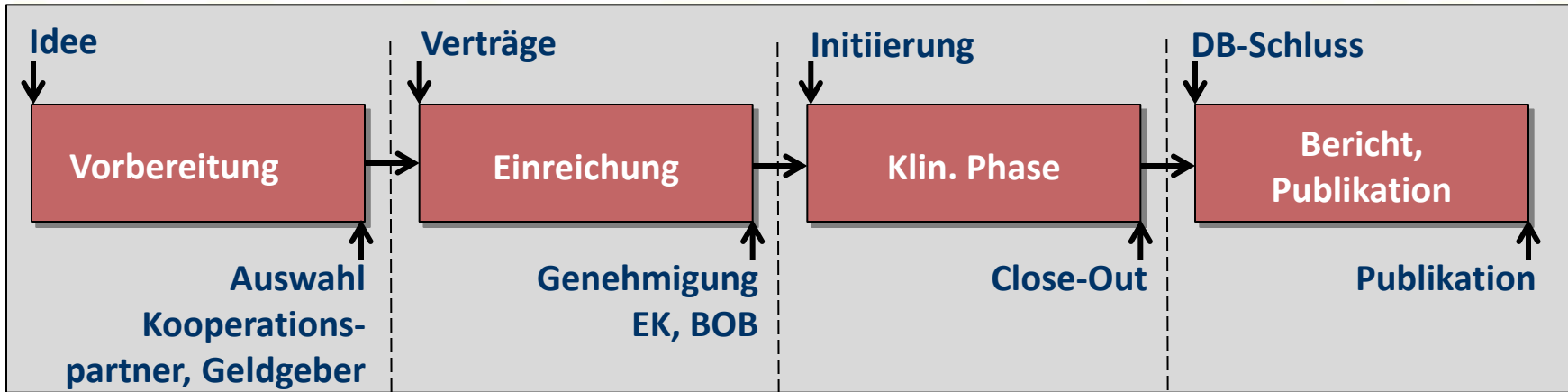
vs. CAS) geändert (7, 8). Dieses Studiendesign wird auch in der jetzt beginnenden vom National Institute of Health (NIH) geförderten amerikanischen Partnerstudie CREST-2 eingesetzt, die sich eng mit der SPACE-Gruppe über das Studiendesign und geplante gemeinsame Analysen abgestimmt hatte.

Leider musste die SPACE-2 Studie nach fast fünf Jahren Studiendauer auf Empfehlung der DFG gestoppt werden, da auch die Änderung des Studiendesigns nicht zu der notwendigen Steigerung der Einschlusszahlen geführt hatte. Bis zum Studienabbruch waren trotz ständiger Versuche, die Rekrutierungszahlen zu steigern, nur 503 Patienten in 36 aktiven Studienzentren eingeschlossen worden.

Viele Patienten kämen infrage
Von der DFG wurde bestätigt, dass die SPACE-2-Fragestellung extrem wichtig sei, da gelöst werden

Sponsor-SOP-System

- **Organisation**
 - Übernahme Sponsorenschaft, Pflichtberatung, Verträge, Archivierung, ...
- **Leiter Klinischer Prüfungen/ Studienleiter**
 - Projektanbahnung, Ressourcenplanung, Finanzierung, Projektpartner, Qualifikation, Zentrumsauswahl, Nutzen-Risikobewertung
- **Qualitätsmanagement**
 - Inspektionen und Fremdaudits, Umgang mit Betrug/Fehlverhalten, Audits
- **Projektmanagement**
 - Projektbetreuung, Meldeverfahren, Dokumente, TMF, ISF
Zentrumsauswahl, Medikation
- **Pharmakovigilanz**
 - Übergeordnete PV, Zweitbewertung von SAEs, Maßnahmen bei unmittelbarer Gefahr
- **Prüfzentren**
 - Aufklärung/Einwilligung, Umgang mit AEs, Umgang mit Medikation



Monitoring für Risikobasiertes QM (RBQM)



Prinzip der Flugsicherung:
Unfälle verhindern durch
„Real Time Monitoring“

Prinzip des eCRF:
Zentrale Datenschau als
Basis eines RBQM

Informationsfluss

2015:

Im Schnitt erfolgt erst 21 Tage nach einer Visite die Dokumentation der Daten im e-CRF*

1855:

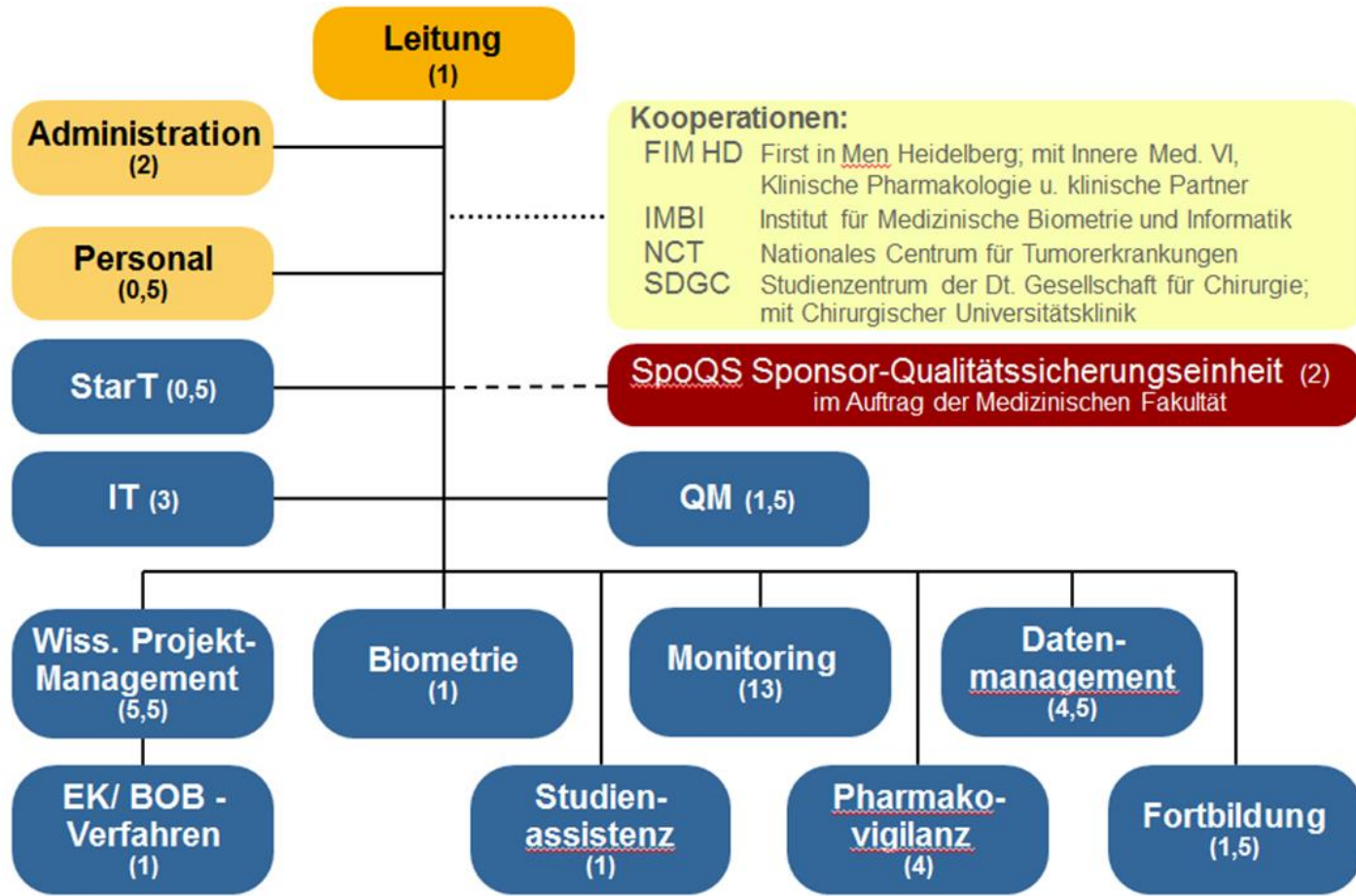
Neuigkeiten benötigten über den Großen Teich von Hamburg – New York die Dauer einer Schiffspassage 15 Tage



Studienebene

- Relevante Fragestellungen
- Realistische Zielvorgaben
 - Patienten, Endpunkte, Datenumfang, Zeit
- Kompetente Partner
 - Netzwerke
 - Zentren
 - unterstützende Strukturen, die bewährte Standards verwenden

Organigramm KKS HD



Fazit

Klinische Studien ...

... adressieren bedeutende Fragestellungen

... sind weitreichend „reglementiert“

- Methodische Qualität und -validität
- Patienten- und Datenschutz

... bleiben (nur) möglich im Verbund mit diversen Partnern:

- Wissenschaftler
- Kliniken (Prüfzentren)
- Methodisch unterstützenden Strukturen (KKS, ZKS etc.)

... brauchen den Austausch in nachhaltigen Netzwerken,
inkl. Verfügbarkeit derer Produkte (KKS, TMF, etc.)

Herzlichen Dank!

Dr. med. Steffen P. Luntz
Koordinierungszentrum
für Klinische Studien (KKS)
Voßstr. 2/ Gebäude 4410
69115 Heidelberg
Tel.: 06221 / 56-34500
www.kks-hd.de

