

## **Verpflichtungen des Sponsors bei Klinischen Prüfungen nach neuem Recht**

12. Symposium des BVMA am 12. November 2004, München

Gabriele **Schwarz**, Fachgebiet Klinische Prüfungen-GCP-Inspektionen

g.schwarz @ bfarm.de

### **Definition des Sponsors** in § 4 Nr. 24 AMG

Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt mit Sitz innerhalb der EU/EWR

### **Delegierung von Aufgaben an Dritte**

Bei Delegierung von Teilaufgaben an Drittparteien verbleibt beim Sponsor die Organisationsverantwortung, d.h.

- die Eignung (z.B. Personal, Ausstattung, Erfahrung, Qualitätsmanagementsystem)
- und ggf. die Berechtigung (z.B. Herstellerlaubnis, Importerlaubnis) der Drittpartei im Hinblick auf die wahrzunehmende Aufgabe vorab zu überprüfen.

Die Delegierung der Aufgabe muss durch einen schriftlichen Vertrag geregelt sein, wobei Art und Umfang der Aufgabe ausreichend zu präzisieren ist. Insbesondere Schnittstellen zwischen den involvierten Drittparteien bedürfen einer sorgfältigen vertraglichen Ausgestaltung.

Die Aufgabenwahrnehmung der Drittparteien ist vom Sponsor durch Verfahrensanweisungen zu regeln sowie vor, während und nach Abschluss der klinischen Prüfung zu überprüfen (Monitoring, Audit).

Nicht per schriftlichen Vertrag delegierte Aufgaben verbleiben beim Sponsor!

### **Sponsorvertreter** (§ 40 Abs.1 AMG)

Bei Sitz des Sponsors außerhalb der EU/EWR bestimmt der Sponsor für die betreffende klinische Prüfung einen Vertreter in der EU:

- der Vertreter übernimmt die zivil- und strafrechtliche Haftung des Sponsors sowie die Verantwortung des Sponsors für die Einhaltung der einschlägigen Rechtsvorschriften innerhalb der EU/EWR.
- die Vertreterfunktion kann von einer natürlichen oder juristischen Person (z. B. von einem Auftragsforschungsinstitut, einem Lizenznehmer, einer Hochschule oder einer sonstigen Einrichtung mit entsprechendem Rechtsstatus) übernommen werden.
- Aufgaben und Pflichten aller involvierten Parteien sind durch Abgrenzungsverträge zu regeln!

### **Grundsätzliche Verpflichtungen des Sponsors**

Beginn einer klinischen Prüfung kann erst erfolgen nach:

- zustimmender Bewertung der zuständige EK
- Genehmigung durch die zuständige BOB

### **Zu den grundsätzlichen Verpflichtungen gehören:**

Einhaltung der Anforderungen der Guten Klinischen Praxis (GCP) und der Guten Herstellungspraxis (GMP) für die Prüfpräparate

Durchführung der klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit den Details der zustimmenden Bewertung der EK sowie der Genehmigung durch die zuständige BOB:  
z.B. bzgl.

- Prüfplan und Prüferinformation
- Dossier zum Prüfpräparat
- Involvierten Prüfzentren, Prüfärzte, Prüflabore

Die Standards der Guten Klinischen Praxis gelten grundsätzlich für jede klinische Prüfung

> unabhängig von der „Art“ des Sponsors

> unabhängig von der Intention der klinischen Prüfung, also unabhängig von der Frage, ob die betreffenden Studien in Zulassungsverfahren Eingang finden oder • ob sie durch Publikation in den Fachkreisen zur Etablierung neuer Therapiestandards beiträgt.

### **Sponsorverpflichtungen Versicherungen**

Der Sponsor hat bei einem zum Geschäftsbetrieb innerhalb der EU/EWR-Staaten zugelassenen Versicherer eine Versicherung abzuschließen für Schäden oder Tod von Prüfungsteilnehmer, die auf die klinische Prüfung zurückzuführen sind.

Der Versicherungsumfang basiert auf der Risikoabschätzung und erfolgt mit einer Mindestversicherungssumme von 500 000 € pro Prüfungsteilnehmer.

Sponsor und Prüfer müssen eine Versicherung abschließen zur Deckung der Haftung („liability“).

### **Sponsorverpflichtungen Entwicklung des Prüfplans**

Der Sponsor verantwortet die Entwicklung des Prüfplans und der Prüfbögen unter Berücksichtigung der Standards in ICH-GCP Kap. 6 hinsichtlich Fragestellungen und Aufbau unter Involvierung unterschiedlicher Expertisen, z.B.:

- > Pharmakologen
- > Fachärzte mit klinischer Erfahrung und Erfahrung in der Durchführung von klinischen Prüfungen
- > Biometriker
- > Pharmazeuten
- > Mitarbeiter aus dem Qualitätsmanagementbereich

### **Sponsorverpflichtungen Datenqualität**

Der Sponsor trägt die Verantwortung dafür, dass die Daten

- vollständig und glaubwürdig sind,
- unter Einhaltung des Prüfplans erhoben werden,
- die Methoden, die zu ihrer Erhebung verwendet werden, wissenschaftlich valide sind.

Der Sponsor sorgt für ein ausreichendes Monitoring und der klinischen Prüfung, u.a.:

- Kommunikation zwischen Sponsor und Prüfzentren
- räumliche und personelle Ausstattung des Prüfzentrums
- Einhaltung der regulatorischen Vorgaben und der Standards der Guten Klinischen Praxis

- Einhaltung des Prüfplans und sonstiger Verfahrensanweisungen des Sponsors
  - Abgleich der Eintragungen in den Prüfbögen mit den Original- Befunden ("source data verification")
- Aufzeichnung und Meldung von unerwünschten Ereignissen
- vollständige Datenerhebung (Bearbeitung von "queries")
- Dokumentation zur Prüfmedikation ("drug accountability")

Der Sponsor sorgt für ein ausreichendes Auditing vor, während und nach Auswertung der klinischen Prüfung bezüglich Durchführungs- und Datenqualität:

- Abgleich von Rohdaten) Prüfbögen und den dazugehörigen Angaben im Studienbericht.
- Überprüfung, ob über den Abschlussbericht hinausgehende Informationen in den Prüfzentren vorliegen, die im Hinblick auf das Gesamtergebniss hätten bewertet werden müssen.

### **Sponsorverpflichtungen Qualität der Prüfpräparate**

Der Sponsor stellt sicher, dass die Prüfpräparate

- entsprechend ihrem Entwicklungsstadium
- ihre Herstellung und Prüfung unter
  - Einhaltung des genehmigten Dossiers zum jeweiligen Prüfpräparat erfolgt.
  - durch Herstellbetriebe und Prüflaboratorien erfolgt, die geeignet und hierzu berechtigt sind, unter Einhaltung der Anforderungen der guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice GMP) bezüglich z.B. Herstellung, Verpackung, Kennzeichnung, Prüfung, Freigabe, Dokumentation erfolgt.

### **Schnittstelle GCP / GMP**

Freigabe der Prüfpräparate in einem 2-Schritt-Verfahren (Dokumentation!):

1. Zertifikat der „Qualified Person“ des Herstellers/Importeurs, dass die GMP-Standards und die Details der behördlichen Genehmigung eingehalten wurden.
2. Erfüllung der Anforderungen des Art.9 der RL 2001/20/EU („zustimmender Bewertung durch die zuständige EK und Genehmigung durch die zuständige Behörde“).

Der Sponsor ist verantwortlich für die Kohärenz zwischen

- dem Inhalt des „Product Specification File PSF“ des Prüfpräparates beim Hersteller / Importeur und den Details der behördlichen Genehmigung:
  - Hersteller / Importeur
  - Dossier zum Prüfpräparat

Wesentliche Änderungen sind systematisch zu erfassen!

Erstellung von Verfahrensanweisungen für die Handhabung der **Prüfmedikation** zu:

- Transportbedingungen z.B. Kühlkette?
- Erhalt (CRO, Prüfzentrum)
- Lagerungsbedingungen z.B. beschränkter Zugriff, gekühlt? lichtgeschützt?

- Vorgaben zur Rekonstitution vor Anwendung z.B. Rekonstitutionslösungen, -verfahren, Applikationshilfen
- Vergabe im Prüfzentrum
- Rücknahme unverbrauchter Prüfmedikation
- Dokumentation („drug accountability“)
- Rückgabe (CRO, Hersteller, Importeur, Sponsor?) und Vernichtung einschl. Dokumentation

Erstellung einer Verfahrensanweisung für die Handhabung von **Reklamationen**:

- Diskussion der Reklamation im Hinblick auf potentielle Auswirkungen:
  - auf die Studienteilnehmer
  - die pharmazeutische Entwicklung des betreffenden Prüfpräparates
  - das Ergebnis der klinischen Prüfung
- Dokumentation der Reklamation, Diskussionsergebnisse und angetroffenen Maßnahmen
- Unterrichtung der zuständigen Überwachungsbehörde, der zuständigen Bundesoberbehörde, der zuständigen Behörden anderer betroffener EU-/EWR- Staaten und der zuständigen Ethik-Kommission

Erstellung einer Verfahrensanweisung für den **Rückruf von Prüfpräparaten**:

- Die Verfahrensanweisung ist mit dem Hersteller | Importeur abzustimmen
- Die Prüfärzte und Monitore müssen über ihre Verpflichtungen im Falle eines Rückrufs ausreichend informiert sein
- Rückrufe von Vergleichspräparaten oder sonstiger Medikation sind vom Sponsor ebenfalls zu regeln

Erstellung einer Verfahrensanweisung für die **Entblindung in Notfällen**:

- es ist ein System zur kurzfristigen Identifizierung von verbündeten Prüfpräparaten einschließlich der Chargenbezeichnung vor Verblindung zu etablieren,
- Studienteilnehmer, Prüfärzte, Monitore und alle weiteren involvierten Parteien sind über den Ansprechpartner (Name, Adresse, Telefonnummer) für den Notfall zu informieren.

### **Laufende Sicherheitsevaluierung**

Der Sponsor hat die Verantwortung für

- > die laufende Dokumentation und Bewertung aller von Prüfern gemeldeten AEs , SAEs,
- > die Mitteilung von SUSARS und Todesfällen gegenüber zuständiger BOB, zuständiger Behörden anderen betroffener EU/EWR-Staaten und zuständiger EK in den vorgegebenen Fristen sowie Unterrichtung der beteiligten Prüfer,
- > die Erstellung eines Jahresberichtes über die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie einer Auflistung aller aufgetretenen Verdachtsfälle von SADRs,
- > die Einleitung aller gebotenen Maßnahmen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer vor unmittelbarer Gefahr, insbesondere bei neu bekannt werdenden Risiken.

### **Mitteilung über Beendigung der Studie**

Der Sponsor hat die Pflicht zur Mitteilung der Beendigung der Studie

- in allen beteiligten deutschen Prüfzentren
- der Studie weltweit innerhalb von 90 Tagen bei regulärer Beendigung innerhalb von 15 Tagen bei Abbruch oder Unterbrechung.

Die Festlegung des regulären Endes der klinischen Prüfung ist Teil des Prüfplans.

Innerhalb eines Jahres nach (Gesamt-) Abschluss der klinischen Prüfung muss der Sponsor eine Zusammenfassung des Studienberichtes an die zuständige BOB.

Die Standards zur Studienberichterstellung sind in der Leitlinie 3CC2a „Structure and content of clinical study reports“ dargestellt.

### **Archivierung der Studiendokumentation**

Der Sponsor trägt die Verantwortung für die Archivierung der Studiendokumentation:

- mind. 5 Jahre für Originaldaten, Prüfbögen, und sonstige wesentliche Dokumente („Trial Master File“)
- andere Rechtsvorschriften zur Aufbewahrung medizinischer Unterlagen bleiben hiervon unberührt

EU Clinical Trials Directive

Status Quo der Implementierung