

12. AMG-Novelle

***SPONSOR - INVESTIGATOR VERANTWORTUNG
GCP-INSPEKTIONEN
BEI INVESTIGATOR- INITIIERTEN STUDIEN***

Gabriele Schwarz
g.schwarz@bfarm.de

Mainz , 05. Juni 2004

Sponsorfunktion bei IITs

Definition in § 4 Nr. 24 AMG

- ***„Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für***
 - ***Veranlassung***
 - ***Organisation und***
 - ***Finanzierung******einer klinischen Prüfung trägt“***

- ***Sitz innerhalb der EU/EWR***
ggf. Rechtsvertreter, bei Sitz des Sponsors außerhalb der EU/EWR

Sponsorfunktion bei IITs

Grundsätzliche Verpflichtungen

§ 40 Abs.1 AMG

- ***Beginn erst nach***
 - ***zustimmender Bewertung der zuständige EK***
 - ***Genehmigung durch die zuständige BOB***
- ***Einhaltung der Anforderungen der guten klinischen Praxis GCP***

§ 11 Abs. 1, GCP-V (2. Entw.)

- ***Verantwortung zur Einleitung aller gebotenen Maßnahmen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer vor unmittelbarer Gefahr, insbesondere bei neu bekannt werdenden Risiken***

Sponsorfunktion bei IITs

Grundsätzliche Verpflichtungen

§ 4 Abs. 2, GCP-V (2. Entw.)

- ***Verantwortung, dass die Herstellung und Prüfung der Prüfpräparate unter***
 - ***Einhaltung des Dossiers der Genehmigung erfolgt***
 - ***durch Herstellbetriebe und Prüflaboratorien erfolgt, die geeignet und hierzu berechtigt sind.***

Sponsorfunktion bei IITs

Grundsätzliche Verpflichtungen

§ 13 GCP-V (2. Entw.)

- ***Verantwortung für die laufende Dokumentation und Bewertung aller von Prüfern gemeldeten SAEs***
- ***Mitteilungspflichten bei SUSARs und Todesfällen gegenüber zuständiger BOB und EK in den vorgegebenen Fristen***
- ***Erstellung eines Jahresberichtes über die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und einer Auflistung aller SSADRs***

Sponsorfunktion bei IITs

Grundsätzliche Verpflichtungen

§ 13 GCP-V (2. Entw.)

- ***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 od. Unterbrechung***
- ***Verpflichtung zur Übermittlung einer Zusammenfassung des Studienberichtes an die zuständige BOB, spätestens innerhalb von 1 Jahr nach (Gesamt-) Abschluss der Studie***

Sponsorfunktion bei IITs

Grundsätzliche Verpflichtungen

§ 13 GCP-V (2. Entw.)

➤ ***Pflicht zur Archivierung der Studiendokumentation:***

- ***mind. 5 Jahre für CRFs/TMF***
- ***andere Rechtsvorschriften zur Aufbewahrung medizinischer Unterlagen bleiben hiervon unberührt***

Bspe.:

Verordnung über Führung, Inhalt und Aufbewahrung von Krankengeschichten in Krankenhäusern

(Krankengeschichtenverordnung - KgVO)

Bundesgesetz über die Ausübung des ärztlichen Berufes und die Standesvertretung der Ärzte (ÄrzteG)

Sponsorfunktion bei IITs

Sponsor-Investigator

ICH-GCP 1.54 Sponsor - Investigator

- ***„An individual who both initiates and conducts, alone or with others, a clinical trial, and under whose immediate direction the investigational product is administered to, dispensed to, or used by a subject.***
- ***The term does not include any person other than an individual (e.g., it does not include a corporation or an agency).***
- ***The obligations of a sponsor-investigator include both those of a sponsor and those of an investigator“***

Definition greift nur für monozentrische IITs??!

Sponsorfunktion bei IITs

ICH-GCP Kapitel 5

5. Sponsor

- 5.1 Quality assurance and quality control***
- 5.2 Contract research organization (CRO)***
- 5.3 Medical expertise***
- 5.4 Trial design***
- 5.5 Trial management, data handling, and record keeping***
- 5.6 Investigator selection***
- 5.7 Allocation of responsibilities***
- 5.8 Compensation to subjects and investigators***
- 5.9 Financing***
- 5.10 Notification/submission to regulatory authority(ies)***
- 5.11 Confirmation of review by IRB/IEC***

Sponsorfunktion bei IITs

ICH-GCP Kapitel 5

- 5.12** *Information on investigational product(s)*
- 5.13** *Manufacturing, packaging, labelling, and coding investigational product(s)*
- 5.14** *Supplying and handling investigational products(s)*
- 5.15** *Record access*
- 5.16** *Safety information*
- 5.17** *Adverse drug reaction reporting*
- 5.18** *Monitoring*
- 5.19** *Audit*
- 5.20** *Noncompliance*
- 5.21** *Premature termination of a trial*
- 5.22** *Clinical trial/study reports*
- 5.23** *Multicentre trials*

Sponsorfunktion bei IITs

Delegierung von Aufgaben und Pflichten an Dritte

➤ ***Der Sponsor kann Teilaufgaben an Drittparteien delegieren!***

ICH-GCP 5.2

- ***Transfer should be described in writing***
- ***The contract shall specify each obligation to be transferred to and assumed by a CRO***
- ***Any obligation not covered by the contract are retained by the sponsor***

CRO: „A person or an organization (commercial, academic or other) contracted by the sponsor to perform one or more of a sponsor’s trial-related duties and functions“

Sponsorfunktion bei IITs

Delegierung von Aufgaben und Pflichten an Dritte

ICH-GCP Kapitel 5

➤ *Trial design*

- ***Entwicklung des Prüfplans unter Berücksichtigung der Vorgaben in ICH-GCP Kap. 6 hinsichtlich Fragestellungen und Aufbau***
- ***Entwicklung der CRFs, so dass alle wesentlichen Informationen, die zur wissenschaftlich validen Auswertung der Studie benötigt werden abgebildet sind u.a.***
 - ***prim. und sek. Zielparameter***
 - ***Sicherheitsparameter***
 - ***Prüfmedikation***
 - ***Begleitmedikation***

Es sollte überlegt werden, in wieweit die Expertise Dritter erforderlich ist!

Sponsorfunktion bei IITs

Delegierung von Aufgaben und Pflichten an Dritte

ICH-GCP Kapitel 5

➤ ***Notification/submission to Regulatory Authority(ies)***

- ***Erstellung des Genehmigungsantrags***

bei Notwendigkeit eines IMPD und einer IB sollte geprüft werden, in wieweit eine Delegierung an Dritte (CRO/PU?) notwendig und sinnvoll ist

➤ ***Review by / favourable opinion of EC/ IRB***

- ***Probanden-/Patientenversicherung***
- ***Kompilierung des Antrags***

Sponsorfunktion bei IITs

Delegierung von Aufgaben und Pflichten an Dritte

➤ *Investigational Medicinal Product IMP*

Der Sponsor hat sicherzustellen, dass die Prüfpräparate

- *unter Einhaltung der Anforderungen der guten Herstellungspraxis GMP (Herstellung, Verpackung, Kennzeichnung, Prüfung, Freigabe, Dokumentation etc.) hergestellt werden*
- *entsprechend ihrem Entwicklungsstadium ausreichend charakterisiert sind.
(Delegierung an PU möglich?)*

Sponsorfunktion bei IITs

Delegierung von Aufgaben und Pflichten an Dritte

(Fortsetzung)

- *Der Sponsor hat für geeignete Lagerung der Prüfartzeimittel (Temperatur, lichtgeschützt?, Überprüfung der Verwendbarkeit, Zugriffskontrolle etc.) und ggf. Bereitstellung geeigneter Rekonstitutionsmittel u. Applikationshilfen Sorge zu tragen.*
- *Der Sponsor hat schriftliche Anweisungen (SOPs) zu erstellen, die eine sichere Handhabung der Prüfartzeimittel gewährleisten und dafür Sorge zu tragen, dass diese von den involvierten Parteien (Prüfer, Apotheker, Monitore usw.) befolgt werden.*

Diese Vorgänge sind zu dokumentieren!

Sponsorfunktion bei IITs

Delegierung von Aufgaben und Pflichten an Dritte

(Fortsetzung)

- ***In Abhängigkeit von der Studienkomplexizität und Studienorganisationorganisation sollten SOPs insbesondere zu folgenden Themen erstellt werden:***
 - ***Erhalt der Prüfarzneimittel im Prüfzentrum***
 - ***Handhabung***
 - ***Lagerung***
 - ***Vergabe (s.a. “drug accountability” ICH-GCP 4.6.3)***
 - ***Rücknahme nicht verbrauchter Prüfarzneimittel von den Studienteilnehmern***
 - ***Rückführung unverbrauchter Prüfmedikation zum Sponsor und ggf. Vernichtung***

Sponsorfunktion bei IITs

Delegierung von Aufgaben und Pflichten an Dritte

➤ ***Trial Management, Data Handling and Record Keeping***

es ist sicherzustellen, dass die Daten

- *vollständig*
- *exakt*
- *glaubwürdig*
- *die angewendeten Methoden, die zu ihren Erhebung verwendet werden, wissenschaftlich valide*

sind.

Sponsorfunktion bei IITs

Delegierung von Aufgaben und Pflichten an Dritte

➤ **Monitoring**

ICH-GCP 5.18

“in general there is a need for on-site monitoring, however in exceptional circumstances the sponsor may determine that central monitoring in conjunction with procedures such as investigator’s training and meetings and extensive written guidance can assure appropriate conduct of the trial in accordance with GCP”

Die sprachliche Formulierung zeigt bereits, dass eine gewisse Flexibilität in der Umsetzung gegeben ist, solange das Monitoring die Datenerhebung sowohl

- *qualitativ als auch*
- *quantitativ*

absichert.

Sponsorfunktion bei IITs

Delegierung von Aufgaben und Pflichten an Dritte

- ***Safety Information and Safety Reporting***
- *laufende Evaluierung der von den Prüfern berichteten SAEs/SADRs/SUSARs*
 - *Erstellen des Jahresberichts zur Sicherheit*
 - *Updaten der IB (mindestens einm. jährlich)*
 - *Wahrnehmung der Berichtspflichten (s.o.)*

Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use
(<http://pharmacos.eudra.org>)

Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudrovigilance-Clinical Trial Module) (<http://pharmacos.eudra.org>)

Delegierung dieser Sponsorpflichten ist eher problematisch!

Sponsorfunktion bei IITs

Gute klinische Praxis GCP

- *Der im Leitfaden der guten klinischen Praxis niedergelegte Katalog international anerkannter ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen umschreibt die Standards, die bei der Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung einer klinischen Prüfung sicherzustellen sind.*
- *Wie alle Leitfäden ist auch der GCP- Leitfaden nicht im Wortlaut bindend und somit nie schematisch anzuwenden, sondern erlaubt eine gewisse Flexibilität in der Umsetzung, soweit der Patientenschutz und die Validität der angewendeten wissenschaftlichen Methoden zur Datenerhebung sichergestellt sind und insbesondere die Glaubwürdigkeit der ermittelten Daten und Befunde auf Basis der ohnehin obligatorisch sorgfältig zu führenden klinischen Dokumentation (Patientenakten) und sorgfältig geführter CRFs ausreichend belegt werden kann.*

INSPEKTION

Begriffsbestimmung

(2. Entwurf der GCP-Verordnung § 3 Nr.5)

Inspektion ist die von der zuständigen Behörde durchgeführte Überprüfung von

- *Räumlichkeiten*
- *Ausrüstungen*
- *Unterlagen*
- *Aufzeichnungen*
- *Qualitätssicherungssysteme*
- *sonstige nach Beurteilung der Behörde relevanter Ressourcen*

INSPEKTION

Begriffsbestimmung

... die sich in

- ***der Prüfstelle***
- ***den Einrichtungen des Sponsors od des Auftragsforschungsinstituts (CRO)***
- ***den Laboratorien***
- ***den Herstellungsstätten von Prüfpräparaten***
- ***in sonstigen Einrichtungen***

befinden,

INSPEKTION

Begriffsbestimmung

mit dem Ziel

- *die Einhaltung der Regeln der Guten Klinischen Praxis (GCP)*
 - *die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis (GMP)*
- festzustellen.*

Inspektionen im Zusammenhang mit der Überprüfung der Angaben und Daten aus den Antragsunterlagen zur Zulassung von Arzneimitteln gem. § 25 Abs. 5 AMG und zur Genehmigung klinischer Prüfungen und substantieller Änderungen gem. § 9 Abs. 5 GCP-V (2. Entw.) sollten noch in die Definition aufgenommen werden.

GCP-INSPEKTIONEN NACH AMG
GCP- INSPEKTIONEN IM RAHMEN DER ÜBERWACHUNG
§ 64 Abs. 1 AMG

Inspektion erfolgen

- *i.d.R. system-, seltener prüfplanbezogen*
- *in laufenden klinischen Prüfungen*
- *routinemäßig oder anlassbezogen (‘triggered’)*

ZIELE:

- **Schutz der Probanden/Patienten durch**
 - *Überprüfung der Übereinstimmung mit den nationalen Rechtsvorschriften*
 - *stichprobenweise Originaldatenprüfung*
 - *Interface GMP (Annex 13) /GCP*

GCP-INSPEKTIONEN NACH AMG
GCP- INSPEKTIONEN IM ZULASSUNGSVERFAHREN
§ 25 Abs. 5 Satz 2 AMG

Inspektionen erfolgen

- *retrospektiv*
- *vorwiegend anlassbezogen('triggered')*
- *pre-/post approval*

ZIELE:

- *Überprüfung der Einhaltung der GCP-Grundsätze*
- *Überprüfung der Einhaltung nationaler und europäischer Rechtsvorschriften*

GCP-INSPEKTIONEN NACH AMG
GCP- INSPEKTIONEN IM ZULASSUNGSVERFAHREN
§ 25 Abs. 5 Satz 2 AMG

Fortsetzung

- *Verifizierung von Daten des Part IV (Klinik) des Zulassungsdossiers*
- *Überprüfung der Validität von Daten in Bezug auf Erhebung und Auswertung*
- *Überprüfung der Berichterstattung*

GCP-Inspektionen im Zulassungsverfahren BEISPIELE FÜR SPEZIFISCHE FRAGESTELLUNGEN (‘SCOPE’) IN ZULASSUNGSVERFAHREN

„The inspection should confirm the following items“:

- *Source data verification on baseline and endpoints*
- *The availability of informed consent for each patient in the study*
- *Enrolment process, adherence to eligibility criteria*
- *The availability of individual patient data listings*
- *That the patients participated in the study (screening process, registration)*
- *That the patients received the study medication and to confirm the reported dose*

GCP-Inspektionen im Zulassungsverfahren BEISPIELE FÜR SPEZIFISCHE FRAGESTELLUNGEN (‘SCOPE’) IN ZULASSUNGSVERFAHREN

(Fortsetzung)

- *The response to treatment by determination of ... at the specified time-points*
- *The methodology and validation of ... determination, including standardisation of the methodology throughout the study*
- *The final outcome and patient status*
- *The reporting of SADRs*
- *The reporting of deaths in particular causes of death*
- *Appropriate source data verification for a patient sample size, selected by the inspectors*

GCP-Inspektionen im Zulassungsverfahren **INSPEKTIONSDURCHFÜHRUNG-SPONSOR**

- *Überprüfung des Trial Master Files*
- ◆ *Administrativer Teil der Studie*
 - *Genehmigung / Vorlage gem. den nationalen Rechtsvorschriften*
 - *Zustimmendes Votum der Ethikkommission (EK)/ des Institutional Review Boards (IRB)*
- ◆ *Dokumente zu der klinischen Prüfung*
 - *Prüfplan inkl. aller 'Amendments'*
 - *Prüferinformation inkl. aller Ergänzungen oder Überarbeitungen*

GCP-Inspektionen im Zulassungsverfahren **INSPEKTIONSDURCHFÜHRUNG-SPONSOR**

- *Ethikvotum und weiterer Schriftverkehr mit der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen EK*
- *Liste der teilnehmenden Prüfzentren und Prüfärzte*
- *Liste der teilnehmenden Labore*
(externe Qualitätskontrollen, Methodenbeschreibung Referenzwerte usw.)
- *SOPs*
- *Überprüfung der Durchführung der Studie*
- *Definierung und vertragliche Regelung von Zuständigkeiten und Verantwortungsbereichen*
- *Vorhandensein eines QMS*

GCP-Inspektionen im Zulassungsverfahren INSPEKTIONSDURCHFÜHRUNG-SPONSOR

- ***Überprüfung der Handhabung der Prüfmedikation
(‘drug accountability’)***
 - ***Kennzeichnung, Verblindung, Lagerung***
 - ***Dokumentation zu Anforderung, Versand, Empfang,
Rücknahme durch Prüfzentrum, Rückgabe und
Vernichtung***
- ***Überprüfung von Monitoring und Auditing***
 - ***SOPs***
 - ***Monitorbesuchsliste, Monitorberichte, Queries und
Folgemaßnahmen***

GCP-Inspektionen im Zulassungsverfahren INSPEKTIONSDURCHFÜHRUNG-SPONSOR

- ***Überprüfung der Datenhandhabung und
Berichterstellung***
 - ***‘Data Collection Guidelines’ und ‘Evaluation
Guidelines’ od. insb. bei Einbindung von CROs oder
anderen Drittparteien***
 - ***SOPs oder andere ‘implemented procedures’***
 - ***‘Data Handling’, Validierung von Computern, Audit
Trails etc.***
 - ***Datenverifizierung von Daten des Studienberichtes
anhand der „individual patient data listings“***

GCP-Inspektionen im Zulassungsverfahren **INSPEKTIONSDURCHFÜHRUNG-PRÜFZENTRUM**

- *Überprüfung des Investigational Trial Master Files
(siehe Inspektiondurchführung Sponsor)*
- *Überprüfung der Durchführung der Studie*
 - *Studienorganisation, Einbeziehung des 'Studienteams'*
 - *Patientenrekrutierung und Patientenaufklärung*
 - *Einhaltung von Ein-und Ausschlusskriterien*
 - *Einhaltung der vorgesehenen Besuchs- und
Untersuchungsvorgaben des Prüfplans*
 - *Behandlung der Patienten mit dem Prüf Arzneimittel,
Einhaltung des Prüfplans hinsichtlich
Dosierungsschema und notwendiger
Dosisanpassungen*

GCP-Inspektionen im Zulassungsverfahren **INSPEKTIONSDURCHFÜHRUNG-PRÜFZENTRUM**

- *‘safety monitoring’, Dokumentation von AEs /ADRs, Meldung von SUSARs bzw. SAEs/SADRs entsprechend dem Prüfplan und den nationalen Vorschriften*
- *Dokumentation von Begleittherapien und -medikation*
- *Handhabung der Prüfmedikation*
- *Bezug vom Sponsor, Lagerung, Vergabe an oder Anwendung am Patient / Prüfungsteilnehmer*
- *Einhaltung der Verblindung*
- *Überprüfung der ‘compliance’ der Patienten*
- *Dokumentation*

GCP-Inspektionen im Zulassungsverfahren **INSPEKTIONSDURCHFÜHRUNG-PRÜFZENTRUM**

- *Dokumentation der Studiendaten*
 - *Handhabung der CRFs (zeitnah, exakt, vollständig, lesbar?), Vornahme von Änderungen*
 - *Überprüfung der Bewertung von Zielparametern entsprechend den Protokollvorgaben*
 - *Überprüfung der Bewertung von AEs/SAEs entsprechend den Protokollvorgaben und den Informationen in der Prüferinformation*
 - *Datenverifizierung der Eintragungen in den CRFs gegen Krankenakten und andere Quelldaten*
 - *Labordaten durch freigegebene Laborberichte gestützt*

GCP-Inspektionen im Zulassungsverfahren

INSPEKTIONSBERICHT

- *wird dem Inspizierten und im Geltungsbereich des AMG der für ihn zuständigen Überwachungsbehörde zur Verfügung gestellt*
- *wird dem Sponsor zur Verfügung gestellt werden, wobei jedoch der Schutz vertraulicher Aspekte sicher zu stellen ist*
- *kann gem. RL 2001/20/EU Art.15 (2) auf einen mit Gründen versehenen Antrag*
 - *den übrigen Mitgliedsstaaten*
 - *der Ethik-Kommission*
 - *der Agentur**zur Verfügung gestellt werden.*

Grading of Inspection Findings: CRITICAL

➤ ***Definition:***

Condition, practices or processes that adversely affect the rights, safety or well being of the subjects and/or the quality and integrity of data. Critical observations are considered totally unacceptable.

➤ ***Possible consequences:***

rejection of data and/or legal action required

➤ ***Remark:***

Observation classified as critical may include a pattern of deviations classified as major, bad quality of the data and/or absence of source documents. Fraud belongs to this group.

CASE STUDY

Investigator Initiated Trial

GCP inspection outcome

Brief summary of the study conduct

- ***the clinical trial was prospectively conducted as a single center, open-label, not controlled study in patients with advanced cancer disease***
- ***patients had visits at the University Hospital several times per year as individually agreed upon with the investigator.***
- ***during the time intervals between visits at the University Hospital patients were cared for by their local physicians (duties of sub-investigators), but there was no regular schedule recommended for interim history and physical examinations by these sub-investigators.***
- ***designed CRFs were not maintained and ongoing monitoring was not performed.***

CASE STUDY

Investigator Initiated Trial

GCP inspection outcome

Publication of the study results

- ***The investigators' group summarised results of this study in publications in peer-reviewed journals, using a different study population, their own database and their own modified response criteria.***
- ***The Pharmaceutical Company issued a study report based on an independently performed retrospective data collection and evaluation using a different database and different modified response criteria.***
This study report is not signed by the Principal Investigator.

CASE STUDY

Investigator Initiated Trial

GCP inspection outcome

Reviewed sample size

- ***11% of the study population***
- ***33% of all classified responder***

The sample size is considered to be representative regarding the overall quality of the study data

All available medical charts have been extensively audited during the inspection with focus on the following issues:

- ***Eligibility, inclusion and exclusion criteria***
- ***IMP dosing, treatment interruption and changes***
- ***Concurrent therapy/medication***
- ***Response Assessment***
- ***Progression of disease***
- ***AEs/SAEs***
- ***Study conduct***

CASE STUDY

Investigator Initiated Trial

GCP inspection outcome

Study population

- ***Regarding the disease status the study protocol requested for inclusion that all patients must have a confirmed diagnosis of previously treated, active disease. As a result from this wide ranging eligibility criterion the study population was in fact very heterogeneous.***
- ***Most patients had relapse or progression disease at baseline. However a considerable number of patients received the IMP as maintenance therapy after response to previous treatment lines.***

CASE STUDY

Investigator Initiated Trial

GCP inspection outcome

Adherence to eligibility, inclusion and exclusion criteria

- ***66% of the reviewed patients did not meet the eligibility criteria***
- ***an investigator's decision to make an exemption from the eligibility criteria was not documented.***
- ***most of these deviations have or might have interfered with the evaluation of response to the IMP treatment.***

Almost all of these deviations were not reported in the study report.

CASE STUDY

Investigator Initiated Trial

GCP inspection outcome

IMP dosing, treatment interruption and changes

- ***dosing information was provided by the University Pharmacy in form of dispensing records***
- ***Data collection guidelines „dosing information does not need to be verified or collected, unless it pertains to an adverse event“***
- ***many documented treatment interruptions and changes of the dosing due to severe AEs/ SAEs/SADRs , retrievable from the medical charts, were not taken into consideration and not reported***

The reported doses are not reliable

CASE STUDY

Investigator Initiated Trial

GCP inspection outcome

Concurrent therapy

- ***The study period was determined as phase of IMP monotherapy***
- ***However for 72% of the audited patients clues were found about concurrent medication during the study period, which was supposed to interfere with the response determination of the IMP treatment and which was not reported in the study report***
- ***study report***
“patients who received concomitant therapy were counted as treatment failures in the response analysis”

The assessment of patients, who received concomitant anti-cancer therapy, as responder to a IMP- mono-therapy is scientifically incorrect, the reported data are not reliable

CASE STUDY

Investigator Initiated Trial

GCP inspection outcome

Response assessment (primary endpoint)

- ***The response criteria of the protocol have been modified for the evaluation by reducing them to one of four parameters.***
- ***This modification was made “because few patients had documentation of follow-up of the other parameters”.***
- ***There was no scientific justification given for the appropriateness of the modified response criteria***

CASE STUDY

Investigator Initiated Trial

GCP inspection outcome

Progression free survival (secondary endpoint)

- ***In case of relapse or progression of disease, most patients were not withdrawn from the study, but maintained on IMP therapy and second treatment lines were added.***
- ***The reported overall and progression-free survival data cannot clearly attributed to the effects of the IMP monotherapy, since most patients received additional anti-cancer therapies***
- ***For 39% of the reviewed responder the date of progression retrievable from the medical charts was not at all or incorrectly reported.***

The reported progression free survival data are not reliable

CASE STUDY

Investigator Initiated Trial

GCP inspection outcome

Safety data

1. Collection of safety data

- ***One of the objectives of the study protocol was to determine toxicities associated with the IMP. However, the toxicity monitoring of the patients acc. to the protocol criteria was not adequately performed***
- ***CRFs and ongoing monitoring were not maintained, not at the University Hospital nor at the sites of the sub investigators (home physicians). Thus it must be assumed that many AEs and SAEs are missing in the documentation.***

CASE STUDY

Investigator Initiated Trial

GCP inspection outcome

2. Reporting of safety data

- *for almost all of the audited responders there are notes for AEs or ADRs in the medical charts that have not or not correctly been reported in the study report.*
- *for 44% of the audited responders there were several SAEs per patient not reported in the study report.*

CASE STUDY

Investigator Initiated Trial

GCP inspection outcome

Summary of the inspection outcome of this investigator initiated study:

- ***poorly designed and conducted***
- ***many deviations from protocol***
- ***a large number of sub investigator inadequately involved***
- ***no CRFs, no ongoing monitoring***
- ***bad quality of the trial data, many data missing***

CASE STUDY

Investigator Initiated Trial

GCP inspection outcome

OVERALL CONCLUSIONS

- ***The GCP inspection revealed a critical number of significant deviations from the principles of Good Clinical Practice.***
- ***The conduct of the trial at the University Hospital and the retrospective collection and evaluation process was such inadequately performed that the reliability of the reported dose-response, efficacy (response and progression free survival) and safety results of the clinical trial is not given.***
- ***It is the inspectors opinion that this clinical trial and the related study report is not suitable to support any marketing authorisation for XXX in the indication YYY.***

Sponsorfunktion bei IITs

Gute klinische Praxis GCP

Die zwei Hauptziele der guten klinischen Praxis, einerseits

- *der Schutz der Rechte, Sicherheit und des Wohlergehens der Teilnehmer an einer klinischen Prüfung und andererseits*
- *die Gewährleistung der Glaubwürdigkeit der Ergebnisse durch Einhaltung wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen an Planung, Durchführung, Aufzeichnung, und Berichterstattung*

gelten in vollem Umfang auch für hochschulinitiierte Studien, unabhängig von der Frage, ob

- *die betreffenden Studien in Zulassungsverfahren Eingang finden oder*
- *durch Publikation in den Fachkreisen zur Etablierung neuer Therapiestandards*

beitragen.

