

Diese SOP ist im Zusammenhang mit folgenden SOPs zu lesen:
Änderungen gegenüber der letzten Fassung: keine

farbiger Stempel des QMK

1 Zweck und Ziel

Kriterien und Verfahren für die Auswahl geeigneter Prüfzentren und/oder Prüfer.

2 Einleitung

Für klinische Prüfungen müssen geeignete Prüfzentren und Leiter der klinischen Prüfung gefunden werden, welche in der Lage und bereit sind, die Prüfung in Übereinstimmung mit dem Prüfplan GCP-gerecht durchzuführen. Dabei ist zu bedenken, daß die GCP-Richtlinien bisher unzureichend in nationales Recht umgesetzt wurden. Klinische Prüfer sind darum in der Regel nicht in der Lage, das volle Ausmaß ihrer Verantwortung und die tatsächliche Arbeitsbelastung in Zusammenhang mit einer GCP-gerechten Durchführung einer klinischen Studie zu überblicken. Es ist die Aufgabe des Monitors, vor Beginn der Zusammenarbeit zwischen Sponsor und klinischem Prüfer, die Grundlagen dieser Zusammenarbeit entsprechend den GCP-Richtlinien zu strukturieren.

Etwas anders verhält es sich bei Phase I-Studien, insbesondere Bioäquivalenzprüfungen. Prüfungen dieser Art werden in der Regel von Auftragsforschungsinstituten (Contract Research Organisation = CRO) durchgeführt, welche sich oft schon dem GCP-Standard verpflichtet haben. Die Verfahren in Bioäquivalenzprüfungen sind weitgehend standardisierbar. So lassen sich relativ einfach Standardprüfpläne formulieren, und in den Prüfungen werden nur wenige, gut validierte Methoden angewendet.

Bei der Rekrutierung einer CRO läßt sich darum die Einhaltung der GCP-Richtlinien anhand klarer Kriterien überprüfen.

Auch wenn GCP bislang nicht in der nationalen Gesetzgebung der BRD verankert ist, tut ein Sponsor gut daran, Prüfungen nach GCP-Standard durchführen zu lassen. Das BfArM hat erklärt, daß in Zukunft an alle klinischen Prüfungen GCP-Standards als Beurteilungskriterien herangezogen werden, zumal die Qualität der Prüfungen nicht an den zur Zeit der Durchführung geltenden Maßstäben, sondern an den Maßstäben gemessen wird, welche zum Zeitpunkt der Begutachtung durch die Behörde nationales Recht bzw. state of the art sind.

3 Beschreibung

3.1 Suche eines Prüfentrums für Prüfungen Phase I

Die Erfahrung eines Sponsors bzw. einer in seinem Auftrage handelnden CRO zeigt sich in der Ausgestaltung der Standard Arbeitsanweisungen (SOP's), welche das Gerüst der strukturellen Qualitätssicherung in dieser Organisation sind.

Standard Arbeitsanweisungen sollten mindestens für folgende Arbeiten vorliegen:

- vor einer Prüfung zu erfüllende administrative Vorbedingungen
- Erstellung eines Prüfplans
- Änderung und Genehmigungsverfahren des Prüfplans
- Verfahren zur Aufklärung/Einwilligung eines Probanden
- Abschluß einer Probandenversicherung
- Meldung der Prüfung bei lokalen Behörden
- Genehmigung der Prüfung durch eine Ethikkommission
- alle relevanten Arbeiten in der Probandenstation (Voruntersuchung, Medikation, Blutentnahmen Dokumentation in Case Reports)
- alle relevanten Arbeiten im Labor (Gerätewartung und Handhabung, spezielle Analysemethoden, Methodvalidierung)
- Datenerfassung und Datenauswertung

- Erstellung eines Prüfberichts
- Archivierung der Prüfungsunterlagen
- Dokumentation über den Vergleich der Prüfsubstanzen

Die Beurteilung eines Auftragsforschungsinstituts kann anhand einer Checkliste (Anhang 1 dieser SOP) erfolgen.

3.2 Auswahl von Prüfern für Prüfungen Phase II-IV

Die Auswahl eines klinischen Prüfers kann nicht anhand so klarer Kriterien wie die Auswahl einer CRO erfolgen, da der klinische Prüfer für Phase II-IV in der Regel nicht Mitarbeiter einer CRO, sondern eines großen Krankenhauses ist. Es kann darum keine Kenntnis der GCP und GLP-Philosophie vorausgesetzt werden. SOP's für die Verrichtungen im Rahmen der Prüfung liegen in der Regel nicht vor, sondern müssen vom Sponsor der Prüfung erst vorgegeben werden, sei es in Form eines Handbuches mit SOP's für den Prüfer oder sei es in einer detaillierten Beschreibung der Arbeitsabläufe im Prüfplan.

Bei der Auswahl kompetenter klinischer Prüfer stehen dem Sponsor folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

- Literaturrecherchen nach Autoren, die auf dem Spezialgebiet tätig sind
- eigene Dateien von kompetenten Prüfern
- Beratungsunternehmen
- Befragung von Experten auf dem Spezialgebiet
- Empfehlungen bereits involvierter oder potentieller klinischer Prüfer

Der Monitor soll bei der Auswahl des Prüfers bedenken: Der berühmteste Forscher ist nicht immer der Beste. Aber sein Rat und seine Empfehlungen sind sehr wertvoll, um einen genauso gut qualifizierten, aber bisher weniger bekannten Untersucher zu finden, der mehr Zeit hat, um sich den Einzelheiten der klinischen Prüfung widmen zu können. Es gibt von der FDA eine Liste disqualifizierter klinischer Prüfer, die selbstverständlich nicht für eine klinische Prüfung ausgewählt werden.

3.3 Erstkontakt mit dem Klinischen Prüfer

Durch eine vorherige Anmeldung soll sichergestellt sein, daß der potentielle klinische Prüfer genügend Zeit für ein erstes persönliches Gespräch reserviert. Ziel des Besuches ist es herauszufinden, ob der klinische Prüfer ein hinreichendes, nach Möglichkeit auch wissenschaftliches Interesse an der klinischen Prüfung mitbringt, und ob er über die nötigen Voraussetzungen verfügt, diese GCP-gerecht durchzuführen. Dazu führt der Monitor mit dem Prüfer ein Gespräch folgenden Inhalts:

- Die Prüfsubstanz und das Ziel der Untersuchung wird erläutert
- Das geplante Prüfdesign der Studie wird erklärt, wobei die Eckdaten der Prüfung (Zahl der Patienten, Alter, Geschlecht, Indikation, Prüfdauer, Therapiekontrolle durch Standardtherapie oder Placebo, einfache oder doppelte Blindung der Therapie) berücksichtigt werden

Das Gespräch kann zwei Zielrichtungen haben: Entweder der Prüfer soll von dem Sinn eines bereits fertiggestellten Prüfplans überzeugt werden, oder die Erfahrung des Prüfers soll für eine essentielle Verbesserung des Prüfplans nutzbar gemacht werden. Der Monitor muß sich über die Zielrichtung dieses Gespräches unbedingt im Klaren sein. Wenn eine Änderung des Prüfplans nicht erwünscht ist, was insbesondere bei multizentrischen Prüfungen der Fall ist, muß dem Prüfer deutlich vermittelt werden, daß die Verantwortung für den Prüfplan ausschließlich beim Sponsor liegt. Andernfalls wird es nicht möglich sein, bei divergierenden Ansichten verschiedener Prüfer zum Prüfplan einen Konsens herbeizuführen

Wenn seitens des Untersuchers ein überzeugendes Interesse an der klinischen Prüfung vorliegt, muß herausgefunden werden, ob er tatsächlich in der Lage ist, in dem vorgesehenen Zeitrahmen die nötige Anzahl von Patienten zu rekrutieren und zu betreuen. In diesem Zusammenhang ist zu evaluieren:

- die Stellung des klinischen Prüfers in der Krankenhaushierarchie
- wieviel Personal für die praktische Durchführung der Prüfung zur Verfügung steht.

Wenn der Monitor zu dem Ergebnis gekommen ist, daß der klinische Prüfer und das Zentrum geeignet sind, werden dem klinischen Prüfer der Prüfplan und weitere Informationen, wie 'investigator brochure', die GCP-Richtlinie oder die Durchführung der Studie betreffende SOP's überlassen. In diesem Stadium sollte nur soviel Know how transferiert werden, wie erforderlich ist, um das Interesse des Leiters der klinischen Prüfung zu wecken

Durch einen Telefonkontakt vergewissert sich der Monitor nach einer angemessenen Zeit, daß der klinische Prüfer nach dem Studium der Unterlagen sein Interesse an der Prüfung aufrecht erhält

4 Dokumentation

Der Erstkontakt mit dem klinischen Prüfer wird in einem Formblatt (Anlage 2 dieser SOP) protokolliert.

5 Zeitbedarf

6 Hinweise und Anmerkungen

Erfahrungsgemäß ist der Erstkontakt besonders empfindlich: hier sollte immer ein in der Hierarchie hochstehender den Kontakt aufnehmen. später kann man die Tätigkeit des Monitorings auch auf eine Hilfskraft verlagern.

7 Mitgeltende Unterlagen

8 Zuständigkeiten

Monitor: Verantwortung für Auswahl

CRA: Beuschdurchführung

9 Begriffe

10 Anlagen

Anlage 1: Checkliste für die Bewertung eines Auftragsforschungsinstitutes

Anlage 2: Checkliste und Berichtbogen über Erstkontakt mit einem klinischen Prüfer

Das Original der SOP ist bei dem QM-Koordinator archiviert unter dem Dateinamen F:\QMH\IQ\KLIFO\KLIFO\MON03.DOC. Die SOP wird im 2-Jahres-Intervall - wenn nicht vorher Bedarf besteht - überprüft. Eingezogene Versionen der SOP sind für 10 Jahre zu archivieren. Änderungsvorschläge sind schriftlich an den Autor oder an den QM-Koordinator zu richten.

Diese SOP wurde heute in das Verzeichnis der Standard-Arbeitsanweisungen aufgenommen und ist damit gültig.

Freigabevermerk: Hamburg, Datum

(Autor)

(Geschäftsführer)

(QM-Koordinator)

Verteiler

Original: QM-Koordinator

Kopie: GF, weitere Abteilungen: