



UniversitätsSpital Zürich
Clinical Trials Center (CTC)

GCP-Update 2018

Dr. Jürg Lustenberger,
Leiter QM CTC; Leitung QM DFL
6./11. Dezember 2018

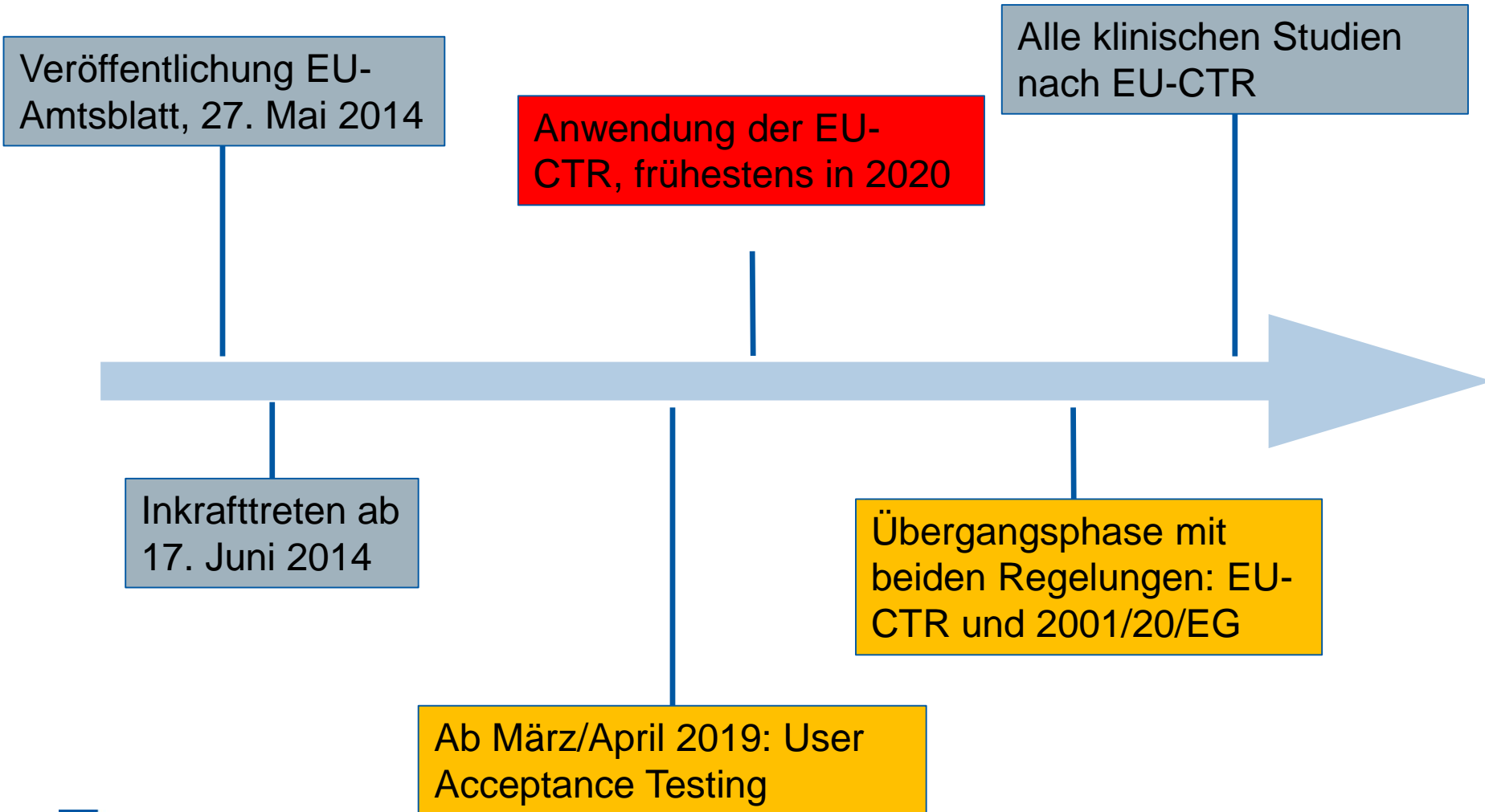


UniversitätsSpital
Zürich



- International Council for Harmonisation (ICH) hat mittlerweile 16 Mitglieder und 28 Beobachter
- Die Modernisierung der ICH-Richtlinie E8 (Considerations Clinical Trials, 1997) ist der erste Schritt zur geplanten GCP-Renovation
- ICH-Richtlinie E8 reflektiert nicht mehr den aktuellen Stand der Wissenschaft
- ICH-GCP Richtlinie E6(R2) soll danach aktualisiert werden
- Renovation soll bis 2021 abgeschlossen sein

Clinical Trial Regulation 536/2014 EU-Verordnung (EU-CTR)





MHRA GxP Data Integrity Guide, März 2018

- Entwickelt von MHRA Inspektoren und Partnern, inclusive einer öffentlichen Vernehmlassung
- Es geht um die Datenintegrität und damit um das
 - Datenmanagement
 - Datenrisiko
 - Kritikalität der Daten
 - Lebenszyklus der Daten
 - Kontrolle der Daten

ALCOAC+

Originaldokumente:
Krankengeschichten,
Laborberichte,
Patiententagebuch etc.



CRF und
Datenbank;
Studiendaten

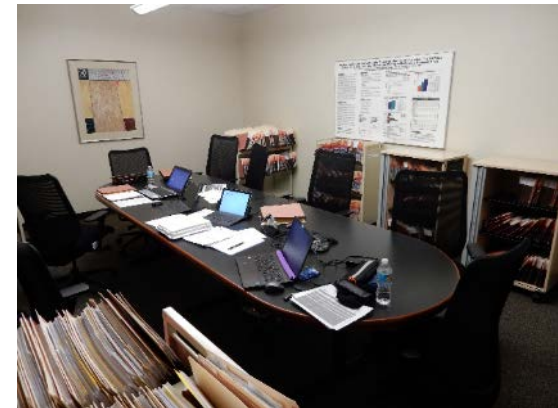
Müssen

- zuordenbar (attributable)
- leserlich (legible)
- zeitnah (contemporaneous)
- original (original)
- genau (accurate)
- komplett (complete)

plus

- konsistent (consistent)
- überdauern (enduring)
- verfügbar (available)

sein!





MHRA: Inspektionen bezüglich Sponsor-Oversight

- Sponsor (Sponsor-Investigator) hat die Gesamtverantwortung für die Durchführung und Berichterstattung bei klinischen Studien
- Delegation/Auslagerung von Tätigkeiten möglich
- Gesamtverantwortung verbleibt beim Sponsor
- Systeme und Prozesse beim Sponsor, die die Sponsorenaufsicht sicherstellen



MHRA: Inspektionen bezüglich Sponsor-Oversight

- Verträge und Vereinbarungen
 - GCP-Vorgaben verpflichtend, Untervertragsaufgabe, Eskalationsprozesse bei schwerwiegenden Verstößen gegen GCP/Gesetze
- Aufsichtsmechanismen
 - Lieferantenbeurteilung, Projekt-, Kommunikationsplan, Leistungsbeurteilung bei Fehlern, Status-Reports, Telefonkonferenzen, Meetings, Abnahme und Überprüfung von Studiendokumenten, Co-Monitorings, CAPA-Management, Eskalationsprozesse etc.



MHRA: Inspektionen bezüglich Sponsor-Oversight

- Dokumentation
 - Kontrolle TMF, Dokumentation Oversight
- MHRA-Inspektionen (2015 – 2017): vier kritische, sechzehn schwerwiegende Befunde bezüglich Sponsor-Oversight bei IITs



MHRA: Inspektionen bezüglich Sponsor-Oversight

- Beispiele für kritischen Befund:
 - Qualitätsmanagementsystem (QMS) ohne Prozesse um die Studienaufsicht sicherzustellen
 - Audits durch unerfahrene Person
 - Keine oder unzureichende Verträge, Vereinbarungen mit Dienstleistern
 - Delegation von Aufgaben unvollständig dokumentiert
 - Sponsor hatte keine Einsicht in die wichtigsten Dokumente und Änderungen



Grundlage für effizientere Versorgung von Mensch und Tier

- Qualitativ hochstehende, sichere, wirksame Heilmittel
- Leichter Zugang zu Arzneimitteln
- Arzneimittelsicherheit
 - pädiatrisches Prüfkonzept bei Zulassungsgesuch
 - Verlängerung von Schutzzertifikaten/Unterlagenschutz
 - vom Markt genommenen Arzneimittel für Kinder: Verkauf der Zulassungsdokumentation oder kostenlos zur Verfügung stellen
- Eingriffe in die Wirtschaftsfreiheit ausschliesslich in Bereichen mit hohem Risikopotenzial für die Patienten und einem kleinem Marktvolumen
- Inkrafttreten: ab 01. Januar 2019 (grösstenteils)

EU-Datenschutzgrundverordnung – Auswirkungen auf die Schweiz



- DSGVO ab 25. Mai 2018 in Kraft in Europa
- Gilt für Schweiz Unternehmen sobald ...
 - ein Schweizer Unternehmen eine Niederlassung in der EU hat, die Personendaten in der EU bearbeitet, findet die Verordnung Anwendung.
 - Unternehmen von der Schweiz aus Produkte und Dienstleistungen an Personen in der EU anbieten
 - Verhalten von Personen in der EU über ihre Website beobachten

EU-Datenschutzgrundverordnung – Auswirkungen auf die Schweiz



Unternehmen

- Rechenschaftspflicht (Art. 5)
- Beweislastumkehr (Art. 24, 25, 30, 35)
- Sicherheit der Bearbeitungsvorgänge (Art. 32)
- Meldepflicht bei Verletzungen des Schutzes personenbezogener Daten (Art. 33, 34)
- Benennung von Datenschutzbeauftragten (Art. 37)
- Erstellen von Verhaltensregeln zur ordnungsgemässen Umsetzung (Art. 40, 41, 55)

EU-Datenschutzgrundverordnung – Auswirkungen auf die Schweiz



Betroffene Personen

- Recht auf Information (Art. 13, 14)
- Auskunftsrecht (Art. 15)
- Recht auf Berichtigung (Art. 16)
- Recht auf Löschung resp. Recht auf „Vergessenwerden“ (Art. 17)
- Recht auf Einschränkung der Bearbeitung (Art. 18)
- Recht auf Mitteilung (Art. 19)
- Recht auf Datenübertragbarkeit (Art. 20)
- Widerspruchsrecht (Art. 21)
- Recht auf Verzicht auf eine automatisierte Entscheidung im Einzelfall (Art. 22)
- Recht auf Benachrichtigung über Datenschutzverletzungen (Art. 34)

EU-Datenschutzgrundverordnung – Auswirkungen auf die Schweiz



Information von Swissethics

- Aktuell ist eine Kommunikation an Patient/innen zu den Änderungen des Datenschutzrechts in der EU nicht zwingend notwendig (in der Schweiz!)
- Abwarten bis Revision CH Datenschutzgesetz (2019/2020)
- Bei Anwendung in der Schweiz:
 - Verantwortung des Sponsors, Sponsor-Investigators, Spitäler
 - Gewährleistung, dass die zusätzlich eingeräumten Rechte um- und durchsetzbar sind

EU-Datenschutzgrundverordnung – Auswirkungen auf die Schweiz



Information von Swissethics – Forts.

- Möglichkeit, Studienteilnehmer/innen Addendum zusätzlich zur Einwilligung abzugeben
- Zu Kenntnisnahme von Studienteilnehmer/innen (keine Unterschrift notwendig)
- EKs nehmen Addendum zur Kenntnis
- <https://www.swissethics.ch/>

EU-Datenschutzgrundverordnung – Auswirkungen auf die Schweiz



- Sponsoren klinischer Studien, die nicht in der EU ansässig sind und
- Daten von Studienteilnehmern an Standorte außerhalb der EU übertragen wollen
 - für jeden EU-Mitgliedsstaat, in dem sich ein Prüfzentrum befindet und in dem folglich personenbezogene Daten von Studienteilnehmern verarbeitet werden, einen Datenschutzbeauftragten benennen



Investigator Brochure / Fachinformation

→ Grundlage der Beurteilung der Expectedness

- ab Januar 2019: separates Kapitel «RSI» entsprechend der Anforderungen der CTFG (EMA) in der IB
- listet tabellarisch «expected» SARs (= Reaktionen, die bereits mehr als einmal als «suspected» gemeldet wurden)
 - lebensbedrohliche und tödliche SARs immer als «**unexpected**» einstufen

➤ Dokument mit detaillierten Anforderungen unter:
<http://www.hma.eu/ctfg.html> > Key document list > Clinical Trial Safety

Neues Reglement: Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten in der Forschung am Menschen

- Das Reglement gilt für folgende Personen am USZ, die wissenschaftliche Forschung am USZ betreiben:
 - Forschung im Geltungsbereich des Humanforschungsgesetzes (klinische Forschung, HFV Forschungsprojekte und/oder Weiterverwendung von Daten und Proben)
 - Forschung mit anonymisiertem biologischem Material und/oder mit anonym erhobenen und anonymisierten gesundheitsbezogenen Daten

- Siehe auch KlinV Art. 3, HFV Art. 2

1) Als wissenschaftliches Fehlverhalten gilt jeder vorsätzliche oder fahrlässige Verstoss gegen die anwendbare gute wissenschaftliche Praxis

bei der Durchführung und Veröffentlichung

- Verletzung von Rechtsvorschriften
- Fälschung, Erfindung oder Zurückhaltung von Forschungsdaten oder -ergebnissen
- Verletzung von geistigem Eigentum anderer
- Unbefugte Anmassung oder Weglassung oder die Bestimmung der unangemessenen Reihenfolge der Autorschaft

USZ – News

- Unbefugte Veröffentlichung und/oder sonstige unbefugte Weitergabe von Forschungsdaten oder -ergebnissen
- Verbreitung unrichtiger Angaben über den Publikationsstatus
- Ungerechtfertigte Be- oder Verhinderung von Forschungstätigkeiten anderer Personen

Bei der Begutachtung wissenschaftlicher Forschungstätigkeit

- Verschweigen von Interessenkonflikten
- Verletzung von Diskretions- und Schweigepflichten
- Vorsätzliche oder fahrlässige Fehlbeurteilung von Projekten, Programmen oder Manuskripten

- 2) Teilnahme am wissenschaftlichen Fehlverhalten Anderer
- 3) Verhinderung oder Sanktionierung der Aufdeckung von wissenschaftlichem Fehlverhalten

Verfahren

- Beratung, Vermittlung, Vorabklärung durch **USZ Vertrauensperson wissenschaftliches Fehlverhalten** (Leiterin/der Leiter Klinische Ethik); bei Vorabklärungen Miteinbezug des Corporate Compliance Officers
- Weiterverfolgung durch **Ausschuss Wissenschaftliche Integrität** (Vorsitzender SDI, Leiter/in Direktionsstab, Direktorin DFL) mit z.B.
- Untersuchung durch **Untersuchungskommission** (Zusammensetzung durch Ausschuss bestimmt), Empfehlung an Panel
- **Panel Wissenschaftliche Integrität** (Ausschuss, drei vom Ausschuss bezeichnete Klinik- oder Institutsdirektor/innen) entscheidet über Vorliegen von wissenschaftlichem Fehlverhalten

Ausgewählte Befunde aus den DFL-Audits 2014 – 2018

**Fehlendes oder unvollständiges
Qualitätsmanagementsystem
(QMS) für Forschung**

Ausgewählte Befunde aus den DFL-Audits 2014 – 2018

- Was sind die rechtlichen Grundlagen?
- Was ist denn eigentlich ein QMS?
- Nutzen?

Rechtliche Grundlagen

- KlinV, Artikel 5 und Anhang 1 (Regeln über die Gute klinische Praxis)

Rechtliche Grundlagen

Investigator E6, 4.2.5-6

- New tasks: supervision of party to whom they delegated tasks
- Ensure that service providers are qualified adequately
- **Ensure integrity of data and study tasks performed**

QM E6, 5.0-1

- **Implementation of Quality Management System proportionate to the study's risks by sponsor**
- **Risk-based approach by sponsor (e.g. risk assessment)**
- **QA and QC with written SOPs**

Oversight E6, 5.2.2

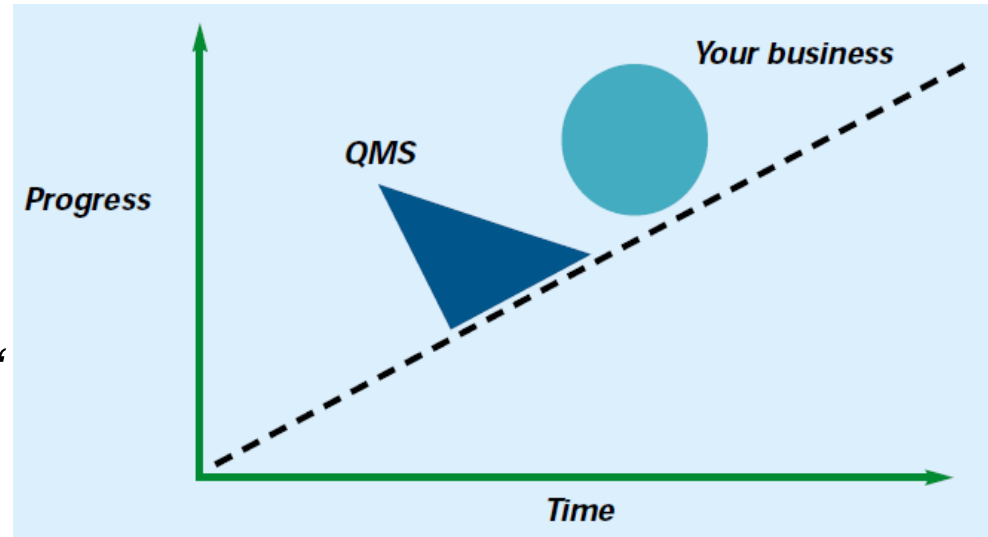
- **Ensure oversight of any trial-related activities and vendors by sponsor**
- Documentation of any approval of any subcontracting of any trial-specific activities by sub-contractor by sponsor

QMS – Was ist das?

Satz zusammenhängender oder sich gegenseitig beeinflussender Elemente einer Organisation, um Politiken, Ziele und Prozesse bezüglich Qualität, zum Erreichen dieser Ziele festzulegen (EN ISO 9000:2015).

„A set of co-ordinated activities to direct and control an organisation in order to continually improve the effectiveness and efficiency of its performance.“

Quelle: www.dti.gov.uk



Qualitätsmanagementsystem in der Forschung

Struktur (Organigramm), Qualitätsziele, SOPs
(Prozesse), Training

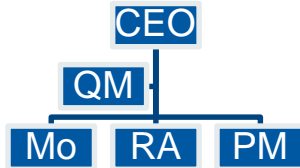
Klinische Forschung

Qualitätskontrolle

Qualitätssicherung

Werkzeuge eines QMS

Organigramm



DMS



Training



Risikomanagement



Qualitätskontrolle



Qualitätssicherung



Fehlermanagement



Unterstützung CTC

Forschung

- Unterstützungsangebot für Forschende am USZ
- Zugang zu Informationen über die Forschungsaktivitäten am USZ



Mitteilungen

Datum

- 12.12.2017 Der Innovationspool unterstützt sieben innovative Projekte
- 11.12.2017 CTC Newsletter Nr. 6
- 11.12.2017 Freie Plätze "Writing a Research Paper for Publication" aufgeschaltet

1-3 (9) ▶

Fragen und Feedback zur neuen Seite
Forschung: intranet@usz.ch

Wegweiser Forschung am Menschen



[Einführung](#) [Zuletzt geänderte Dokumente](#) [Newsletter](#) [Glossar](#) [Kontakt](#)


Mitgeltende Richtlinien des USZ

- [Auftragsforschung am USZ \(gesponserte klinische Studien\): Vorgaben und Ablauf](#)
- [Formulare und Rechtstexte für Klinische Forschung](#)
- [Generalkonsent at USZ \(GC@usz\) - Arbeitsanleitungen und Formulare](#)
- [Pauschalzertifikat Versicherung für Forschungsprojekte nach HFG am USZ](#)
- [Pflegeforschung: Ablauforganisation von Forschungsarbeiten im Bereich Pflege und MTTB](#)
- [Schnittstelle Kantonale Ethikkommission KEK](#)

QMS – Nutzen?



Ausgewählte Befunde aus den DFL-Audits 2014 – 2018



**Fehlende und unvollständige
Studiendokumentation**

Ausgewählte Befunde aus den DFL-Audits

Auswahl von Befunden:

Prüfzentrum

- Fehlende Dokumente (Patienten-Identifizierungsliste, Delegation Log etc.)
- Unvollständige Dokumente (Seiten fehlen, unvollständige Delegation Logs, nicht unterschriebene Dokumente, z.B. Prüfplan, CRF widerspiegelt nicht den Prüfplan etc.)

Sponsor

- Fehlende, nicht unterschriebene Monitoringberichte, fehlender Nachweis für Studien-Oversight, Verträge nicht unterschrieben, fehlende Trainingsnachweise etc.

Rechtliche Grundlagen

- KlinV, Artikel 5 und Anhang 1 (Regeln über die Gute klinische Praxis), Abschnitt 6 (Aufbewahrung gesundheitsbezogener Personendaten und biologischen Materials)
- HFV, Artikel 5 (Aufbewahrung gesundheitsbezogener Personendaten und biologischen Materials)

Rechtliche Grundlagen

- E6(R2), Kapitel 4.9.0, Records and Reports ([bezogen auf Prüfperson](#))
 - **ALCOAC** **A**tributable **O**riginal
 Legible **A**ccurate
 Contemporaneous **C**omplete
- E6(R2), Kapitel 5.5, Trial Management, Data Handling, and Record Keeping ([bezogen auf Sponsor](#))

Rechtliche Grundlagen

- E6(R2), Kapitel 8, Essential documents for the conduct of a clinical trial
 - ...Essential Documents are those documents which individually and collectively permit evaluation of the conduct of a trial and the quality of the data produced. These documents serve to demonstrate the compliance of the investigator, sponsor and monitor with the standards of Good Clinical Practice and with all applicable regulatory requirements...

Grundsatz der Studiendokumentation

Nachvollziehbarkeit / Transparenz / Datenintegrität

- immer **schriftlich** festhalten, was warum weshalb gemacht bzw. nicht gemacht werden konnte (GCP-Grundsatz)

Was nicht schriftlich dokumentiert ist, ist nie passiert !

ALCOAC+

- zuordenbar (attributable)
- leserlich (legible)
- zeitnah (contemporaneous)
- original (original)
- genau (accurate)
- komplett (complete)

Plus

- konsistent (consistent)
- überdauern (enduring)
- verfügbar (available)



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit**

Fragen?