



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Klinische Forschung unter dem Dach einer Medizinischen Fakultät: Wer macht was?

Steffen P. Luntz

Heidelberg, 13. März 2013



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Rückrufe von Publikationen – Mehr als einer pro Tag!



12

a-t extra

RÜCKRUF VON PUBLIKATIONEN – MEHR ALS EINER PRO TAG

Rückrufe wissenschaftlicher Veröffentlichungen scheinen heutzutage zum Alltag von Fachzeitschriften zu gehören: Im Schnitt trifft es täglich mindestens eine Arbeit. 2011 wurden mindestens 391 wissenschaftliche Veröffentlichungen zurückgezogen, bis Dezember 2012 bereits 322. Weitere werden für den Jahrgang 2012 hinzukommen, da einige Fachzeitschriften Rückrufe erst mit reichlicher Verzögerung bekannt geben.¹

Bei zwei Drittel (67,4%) von 2.047 seit den 1970er Jahren zurückgezogenen Arbeiten liegt wissenschaftliches Fehlverhalten eines oder mehrerer Autoren vor, einschließlich Fäl-



© Steffen Luntz, 2013

UniversitätsKlinikum Heidelberg

The screenshot shows the Nature journal website. The main headline is "Scandalous behaviour" with the sub-headline "Austria's most serious report of scientific misconduct: memory must be handled properly." The article text begins: "The academic community in Austria often seems to be a especially in the sphere of medicine. The power and influ professor are hard to understand from the outside, and it the academic system has been hard to dismantle from th reformers' best efforts. The upper echelons of that community also seem to know".



© Steffen Luntz, 2013

3

UniversitätsKlinikum Heidelberg

The screenshot shows the ÄrzteZeitung website. The article headline is "Gefälschte Studie: Chefarzt aus Ludwigshafen verliert seinen Job". The text states: "Eine Strafanzeige, den Verlust des Jobs und Ermittlungen der Ärztekammer - all das hat sich der Chefarzt der Anästhesie am Klinikum Ludwigshafen eingebrockt. Er soll eine Studie veröffentlicht haben, die er wohl nie durchgeführt hat. Die zuständige Fachgesellschaft ist empört." Below the text is a photo of the clinic building.



© Steffen Luntz, 2013

Reputationsverlust für

... Verursacher

aber auch für

... Klinik / Universität

... alle Mitarbeiter

... alle an den Studien/
Publikationen Beteiligten

... viele unbeteiligte Dritte

Ausschluss (AMG §42 (2) 4)

4

Übersicht

Sponsor-Funktion in IITs

- Definition & Gültigkeit
- Chancen & Herausforderungen
- Strukturen & Abgrenzungen



Sponsor

§ 40 Arzneimittelgesetz (AMG)

Allgemeine Voraussetzungen der klinischen Prüfung

(1) ... Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange

1. ein Sponsor oder ein Vertreter des Sponsors vorhanden ist, der seinen Sitz in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union ... hat, ...



Definition

§ 4 AMG, Sonstige Begriffsbestimmungen, Abs. 24

SPONSOR ist

- eine natürliche oder juristische Person, die die **Verantwortung** für
 - die **Veranlassung**
 - die **Organisation** und
 - die **Finanzierung** ... einer klinischen Prüfung beim Menschen übernimmt.

EU-Richtlinie 2001/20/EG (Art. 2 e)

- **SPONSOR**: Person, Unternehmen, Institution oder Organisation, die bzw. das die **Verantwortung** für die **Einleitung**, das **Management** und/oder die **Finanzierung** einer klinischen Prüfung übernimmt.

ICH-GCP 1.53/

- **SPONSOR**: Eine Person, eine Firma, eine Institution oder eine Organisation, die die **Verantwortung** für die **Initiierung**, das **Management** und / oder die **Finanzierung** einer klinischen Prüfung trägt.



Ziele der Sponsorrolle

- Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohls der Prüfungsteilnehmer
- Glaubwürdigkeit und Nachvollziehbarkeit der erhobenen Daten

=> Konkrete Handlungen folgen ICH-GCP E6, Kap. 5



Industrie vs. Akademia

Ob die Prüfung kommerziell oder nicht-kommerziell ist, ist für die Charakterisierung als klinische Prüfung nicht von Bedeutung
(RL 2001/20/EG Art. 2a; § 4.23 1 AMG)

Nach § 40 Abs. 1 AMG müssen zum Schutz des Menschen bei jeder klinischen Prüfung mit Arzneimitteln die Regeln der Guten Klinischen Praxis eingehalten werden. Das gilt somit auch für die nicht-kommerziellen ... klinischen Prüfungen.

Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, des Paul-Ehrlich Instituts und des Bundesministeriums für Gesundheit, 21. Oktober 2009
Nicht-kommerzielle klinische Prüfungen
Zusammenfassung der regulatorischen Voraussetzungen



© Steffen Luntz, 2013

9

Sponsor für alle Studien

- siehe BMBF/DFG-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, ...**“



© Steffen Luntz, 2013



10

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



© Steffen Luntz, 2013

*UKL - Universitätsklinikum 11

Spannungsfeld Sponsor Medizinische Fakultät/ UKL

Forschung...

- ... erlauben (Studienleiter, -zentrum)
- ... sinnvoll unterstützen
- ... Rahmenbedingungen schaffen

aber auch

- ... überwachen
- ... kontrollieren
- ... Fehlverhalten verhindern



© Steffen Luntz, 2013

12

Sponsor bei IITs

- Studienleiter** als Person im Sinne seines Dienstauftrages
- Sponsor GmbH** gegründet von z. B. Studiengruppen
- Einrichtung** des Studienleiters, z.B. die Universität / UKL
- > Delegation der konkreten Sponsoraufgaben an
- den Studienleiter
- sowie Partner wie
- KKS / ZKS / CRO
 - einzelne Prüfzentren
 - Apotheke
 - Zentrallabor

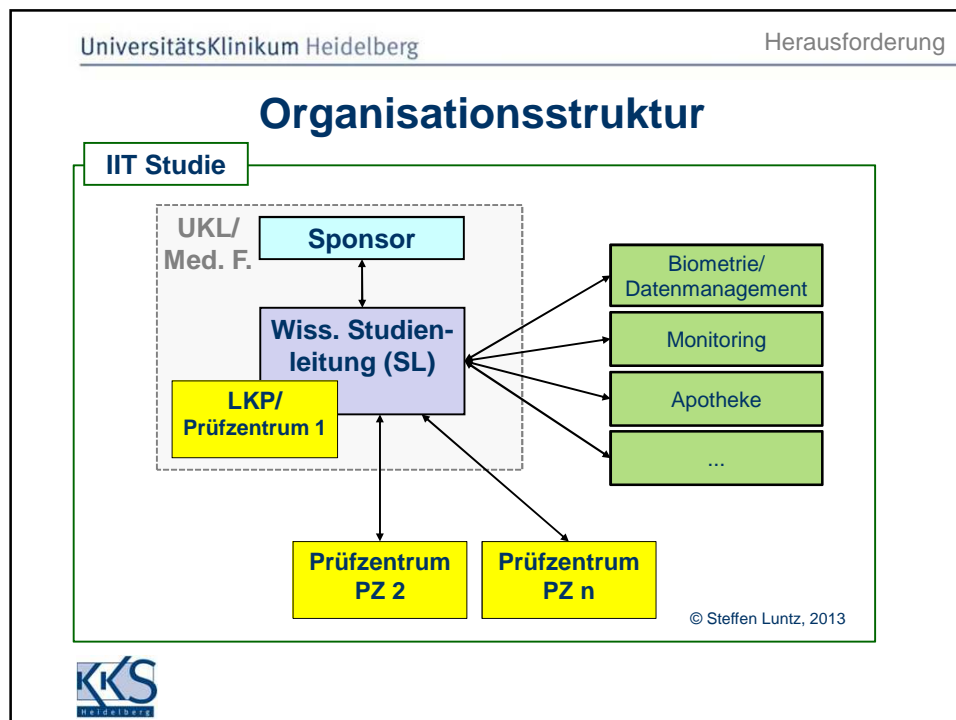


Sponsoraufgaben

Auszug:

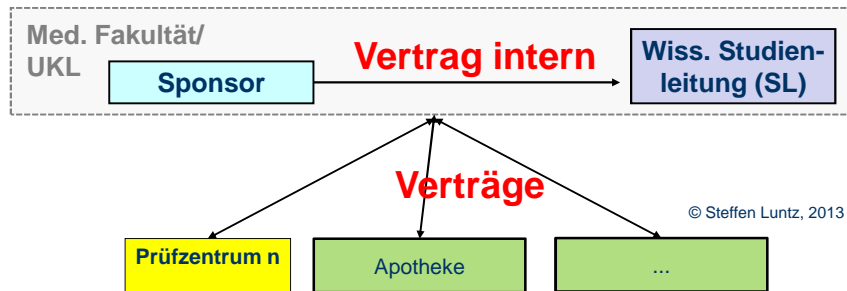
- Finanzierung (AMG §4.24)
- Qualitätssicherung (ICH-GCP 5.1)
- Genehmigungen EK & BOB (AMG §40.1, ...)
- Prüfung der Eignung der Zentren (AMG §40(1) 5,...)
- Herstellung Prüfpräparat (GCP-V §4.2)
- Monitoring (ICH-GCP 5.18)
- Pharmakovigilanz (GCP-V §13.1-6, ...)
- ...





Delegationsverfahren

Lückenlose, klar definierte Weitergabe der Aufgaben



Delegationsausschluss

Nicht delegierbar sind:

- Auswahlverantwortung
- Organisationsverantwortung
- Kontrollverantwortung

=> Übernahme der Sponsorrolle bedingt entsprechende Strukturen

Mögliche Versäumnisse

Sponsor

- Unklare Delegation & Vertragsstrukturen
- Fehlende Standards
- Mangelnde Überwachung

Studienleitung

- Fehlende Organisation
- Abweichungen Prüfplan
- Kein Training & Überwachung
- Inadäquate Verblindung
- Kein Überblick zu Zentren bzw. Patienten (Anzahl, Verläufe, Probleme, SAE)
- Unvollständige Dokumentation

Prüfzentrum

- Lückenhafte Zuständigkeiten
- Fehlendes EK Votum für Prüfer & Stellvertreter
- Keine wirksame Einwilligung
- Unklare Zuordnung Pat. & Therapie
- Implausible Daten



Diverse Partner

In- und extern

-> Standardisierung sinnvoll

- Auftragsdetails
- Umsetzung (SOPs), Verfahrensanweisungen
- Verträge
- Leistungsbelege (Berichtswesen)



(Interne) Standards

- zu erarbeiten
 - gemeinsam mit den davon Betroffenen
- Implementierung
- Schulung
- regelmäßige Revisionen



Studienleitung/ LKP

- Festlegung Studiendesign, -details
- Genehmigungsverfahren
- Wiss.-/ medizinische Aufsicht
 - inkl. Nutzen/ Risiko Bewertung
- Erfahrenes Projektmanagement
- Auswahl der Partner
 - Reaktion auf Probleme
- Aufgabendelegation
 - Umfang, Details,
- Zeit- und Budgetverantwortung
- ...



Budgetaspekte

Realistisches Budget für

- Laufende Projektkoordination
- Zeitgerechte Durchführung
- Erfüllung der Verträge/ Absprachen
- Einhaltung der Regularien
 - inkl. interner Regeln (Overhead etc.)

Controlling im Verlauf

- Verbrauch gemäß Planung & Regeln der Drittmittelgeber



© Steffen Luntz, 2013

Prüfzentren

- Verfügbarkeit von Infrastruktur, Personal & Patienten
- Rekrutierung, Aufklärung & Einwilligung
- Protokoll-konforme Studiendurchführung
- Prüfprodukt, sorgsamer Umgang
- Dokumentation
- AE-Erfassung, SAE-Meldung
- ...



© Steffen Luntz, 2013

KKS / ZKS / CRO / ...

z.B. zuständig für Genehmigungsverfahren, Monitoring, Datenmanagement, Biometrie, Sicherheitsberichte

- Kenntnis der vereinbarten Aufgaben im Detail
- Standardisierung eigener Prozesse
 - situationsgerechte Anwendung
- validierte Systeme
- Erledigung der Aufgaben
 - inkl. umfassender Dokumentation
- ...



© Steffen Luntz, 2013

Klin. Forschung: Wer macht was?

Partner

- Bekommen schriftlich spezifische Aufgaben zugewiesen
- Erledigung wird erwartet, aber auch kontrolliert

Studienleitung (SL)

- Definiert die Studienprojekte
- Handelt innerhalb der Strukturen seiner Fakultät
- Übernimmt die Projekt-spezifische Organisation

Sponsor (UKL)

- Übernimmt die Sponsorschaft
- Definiert die Spielregeln
- Unterstützt die Umsetzung
- Überwacht die Einhaltung



© Steffen Luntz, 2013

26

UniversitätsKlinikum Heidelberg

**Herzlichen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit!**



27