

Leitlinie zur GCP-konformen Mitarbeit von Krankenhausapotheken ohne Herstellungserlaubnis an der Durchführung von klinischen Studien im Krankenhaus

Leitlinie der Arbeitsgruppe „Klinische Studien“ der Österreichischen Krankenhausapotheker im Auftrag des Krankenhausapothekerausschusses der Österreichischen Apothekerkammer, Version 2016

Expertenteam:

Aretin, Bernadette; Ernst, Marlies; Graninger, Günther; Grimm, Sigrid; Hinterreiter, Kathrin; Horvath, Ulrike; Idinger, Gernot; Kasai, Denata; Müller, Sarah, Öttl; Christine; Rigler, Kerstin; Rinner, Alexander; Rust, Silke; Schnürer, Maria; Söllinger, Petra; Wolfsberger, Andrea; Wolkersdorfer, Martin; Wunder, Claudia; Kirchdorfer, Karin (Leitung)

1 Leitlinienentwicklung

Diese Leitlinie wurde von der Arbeitsgruppe „Klinische Studien“ ausgearbeitet und vom Krankenhausapotheker-Ausschuss der Österreichischen Apothekerkammer beschlossen. Leitlinien sind systematische entwickelte Feststellungen und beschreiben den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft. Sie sind in regelmäßigen Abständen auf ihre Gültigkeit zu überprüfen und sollen durch Aktualisierungen regelmäßig angepasst werden. Eine Leitlinie ist eine empfehlende Handlungsanweisung ohne bindenden Charakter. Sie spiegelt allgemein akzeptierte Standards wider.

Da diese Leitlinie durch ein Expertenteam erstellt wurde, stellt sie nach dem AWMF Konzept eine S1 Leitlinie dar.

2 Einleitung und Ziele der Leitlinie

Die **Gute Klinische Praxis (GCP, Good Clinical Practice)** ist ein internationaler, ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation, Monitoring, Auditing, Auswertung und Berichterstattung von klinischen Prüfungen an Menschen. Die Einhaltung dieser Standards schafft Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und dass die bei der klinischen Prüfung erhobenen Daten glaubwürdig und korrekt sind.

Krankenhausapotheker sind in die Durchführung klinischer Studien im Krankenhaus involviert und bringen ihr Fachwissen und ihre Erfahrung in die Abwicklung klinischer Studien sinnvoll ein.

Da sowohl die Sicherheit und das Wohlergehen der Prüfungsteilnehmer, sowie die Glaubhaftigkeit und Nachvollziehbarkeit der Daten aus klinischen Studien nach GCP sicher gestellt werden müssen, ist die Mitarbeit der Krankenhausapotheke eine logische Konsequenz.

Die Mitarbeit der Apotheke an der Durchführung von klinischen Studien im Krankenhaus bietet sowohl für Sponsor als auch für den Prüfer eine Reihe von Vorteilen:

- Patient, Sponsor und Prüfer haben die Gewähr, dass die Prüfmedikation nach validierten und qualitativ hochwertigen Kriterien hergestellt wird.
- Der Krankenhausapotheker bringt seine Expertise bezüglich Arzneimittellogistik, Herstellung, Dokumentation und Qualitätssicherung in die Durchführung der Studie ein
- Der Prüfer kann dadurch seine Tätigkeit auf die Prüfung des Arzneimittels und die Einhaltung des Prüfprotokolls konzentrieren.

Die Leitlinie dient als Grundlage für eine einheitliche Umsetzung der regulativen Grundlagen zur Durchführung von klinischen Studien in österreichischen Krankenhausapotheken ohne Herstellererlaubnis nach §63 AMG. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass gemäß GMP Annex 13 die reine Prüfungsteilnehmerbezogene Rekonstitution eines Prüfmedikaments (IMP = Investigational Medicinal Product) nicht als Herstellung gilt, die einer Herstellerlaubnis bedarf

3 Regulative Grundlagen

Internationale Richtlinien sind:

- **Die Deklaration von Helsinki** in der aktuellen Fassung ist eine Deklaration des Weltärztebundes zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen. Sie wurde von der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes in Helsinki im Juni 1964 verabschiedet.
- Im Rahmen der ICH (International Conference on Harmonization) wurde 1996 die detaillierte **ICH-GCP-Guideline E6** fertiggestellt und durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMEA als europäische Leitlinie verabschiedet. Zielsetzung dieser ICH-GCP Leitlinie ist es, für die EU, Japan und die USA einen einheitlichen Standard zu schaffen.

auf **EU-Ebene:**

- die „**Clinical Trials Directive“ 2001/20/EG**: ist eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (**EU-GCP Richtlinie**)
- die durch die **Richtlinie 2005/28/EG** ergänzt wurde („ **Good Clinical Practice Directive“**)
- **Eudralex, volume 4, annex 13**, ‘GMP guideline for investigational medicinal products’
- **Eudralex, volume 10**, ‘clinical trials guidelines’

Das gesamte Arzneimittelrecht der EU ist in der EudraLex Datenbank zugänglich.
(<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex>)

Nationale gesetzliche Grundlagen für die Sicherstellung der Qualität von Klinischen Studien bilden:

- das **Arzneimittelgesetz (AMG)**
- das **Krankenanstellen- und Kuranstaltengesetz (KAKuG)**
- das **Medizinproduktegesetz (MPG)**
- die **Apothekenbetriebsordnung (ABO)**

In Österreich wird die Einhaltung der GCP durch das Arzneimittelgesetz und die ICH-GCP-Guideline **rechtsverbindlich** geregelt.

4 Aufgaben der Krankenhausapotheke im Rahmen der klinischen Prüfung

Folgende Auflistung ist beispielhaft, erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Die tatsächlichen Aufgaben sind von Studie zu Studie unterschiedlich und müssen jeweils vertraglich festgelegt werden.

- Ansprechperson für Sponsor oder CRO (Clinical Research Organization)
- Sammeln aller erforderlichen Studienunterlagen
- Vertragsabschluss mit dem Sponsor
- Teilnahme an Pre-Study-Visits
- Teilnahme an Studieninitiierung
- Einarbeiten in alle relevanten Studiendokumente
- Erstellen interner SOPs für die Durchführung von klinischen Studien
- Erstellen anderer, relevanter Dokumente für klinische Studien
- Schulung der eingebundenen Apothekenmitarbeiter
- Dokumentation der Warenbewegung
- Einpflegen des Studienmaterials und der Therapieprotokolle in elektronische Online, -Bestell- und Zubereitungsprogramme
- Anlegen von Stammdaten zum Prüfpräparat, wie zB. Dosierung, Stabilität, Konzentration, Lagerbedingungen und Haltbarkeit
- Lagerung mit Temperaturmonitoring
- Rekonstitution und/oder Abgabe des Prüfpräparats
- Sicherstellung des korrekten Transports zum Prüfer
- Dokumentation (vom Wareneingang über die Lagerung, Prüfungsteilnehmerbezogene Rekonstitution bis zur Abgabe)
- Kommunikation mit Monitoren, Studienkoordinatoren und Prüfer (telefonisch, elektronisch, vor Ort)
- Studienverwaltung in Online-Datenbanken des Sponsors (IRS = Interaktive Response Systems)

- Teilnahme an Studien-Monitoring, Audits und Inspektionen
- bei Studienende Rücksendung oder Vernichtung der restlichen Studienmedikation
- Archivierung der Studienunterlagen
- Rechnungslegung

5 Empfehlungen der Leitlinie

5.1. Verantwortlichkeiten

Der Principal Investigator (PI, verantwortliche Prüfer) ist für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einer Prüfstation verantwortlich.

Der Prüfer kann seine Verantwortung für die Prüfpräparate an der Prüfstation ganz oder teilweise an einen geeigneten Apotheker übertragen.

Jede an der Durchführung einer klinischen Prüfung beteiligte Person muss durch Aus- und Weiterbildung sowie berufliche Erfahrung für die Ausführung ihrer jeweiligen Aufgaben qualifiziert sein. Die studienspezifische fachliche Qualifizierung ist durch einen aktuellen Lebenslauf und entsprechende Zertifikate nachzuweisen.

Der Prüfer muss eine Liste der entsprechend qualifizierten Personen führen, an die er wichtige prüfungsbezogene Aufgaben delegiert hat. Für die Durchführung der klinischen Prüfung muss qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl zur Verfügung stehen.

Eine Liste aller in die Studiengestaltung eingebundenen Mitarbeiter muss in der Apotheke vorliegen.

Es ist ein hauptverantwortlicher Apotheker zu nennen. Im jeweiligen Studienordner werden die verantwortlichen Mitarbeiter der Apotheke im Delegation of Authority Log eingetragen. Dort sind auch ihre Tätigkeiten im Rahmen der Studie festgelegt.

Der hauptverantwortliche Apotheker schult alle in die Studiendurchführung eingebundenen Mitarbeiter fortlaufend über die regulatorischen Grundlagen wie GCP und über die studienspezifischen Einzelheiten der jeweiligen klinischen Studie ein. Die Aufzeichnungen über diese Schulungen sind aufzubewahren und für mindestens 15 Jahre zu archivieren.

5.2. Vorbereitungen vor der Initiierung

Ein Mitarbeiter des Studiensponsors prüft bei einem Erstbesuch in der Apotheke, ob bestimmte Grundvoraussetzungen gegeben sind.

Es müssen geeignete Lagerorte, Zubereitungsräume und Personal in der Apotheke vorhanden sein.

Seitens der Apotheke sind beispielsweise folgende Punkte zu klären:

- handelt es sich um Rekonstitution oder Bereitstellung des IMP
- gibt es überwachte Lagermöglichkeiten (Temperatur, Zutritt, Lagerkapazität)
- wie ist die Stabilität des IMP vor und nach Rekonstitution
- passen die Dienstzeiten der Apotheke und
- gibt es ausreichend Personalkapazitäten für die Abwicklung der Studie.

Dem verantwortlichen Apotheker ist vom Sponsor ein Prüfplan zu übermitteln.

(siehe Evaluierungsbogen im Anhang)

5.2.1. Vertrag

Auf Basis des Prüfplanes und gemäß der Vorevaluierung werden die Aufgaben, Verantwortlichkeiten und die Vergütungen der erbrachten Leistungen vertraglich festgelegt.

Es wird empfohlen einen Standardmustersvertrag zu verwenden oder den vom Sponsor vorgelegten Vertrag von einem Juristen prüfen zu lassen

(siehe auch Apotheken-Annex als Mustervertrag im Anhang, der entweder als Annex zum Gesamtstudienvertrag oder als eigenständiger Vertrag aufgesetzt werden kann).

Vor Initiierung der Studie müssen die Vertragsverhandlungen zwischen Apotheke, Prüfer und Sponsor abgeschlossen sein.

5.3. Initiierung

Vor Beginn der Studie führt der Studiensponsor beziehungsweise die beauftragte CRO eine Studieninitiierung in der Apotheke durch.

Bei diesem Termin wird dem verantwortlichen Apotheker ein Studienordner mit allen studienrelevanten Unterlagen wie Prüfplan, Pharmacy Manual, Investigator`s Brochure und Dokumentationsformblätter (z.B. drug accountability log, inventory log, etc.) übergeben.

Der Mitarbeiter des Sponsors hat den Apotheker genau über den Prüfplan, alle relevanten Daten zum Prüf-Arzneimittel, wie Stabilitätsdaten, Zubereitung und Lagerung, und über alle Aufgaben der Apotheke im Rahmen der Studie zu informieren.

Es empfiehlt sich eine studienspezifische Checkliste mit der Sammlung aller wichtigen Details zu erstellen.

5.4. Vorbereitungen für den Studienbeginn

Nach Erhalt aller notwendigen Unterlagen und Informationen, arbeitet sich der zuständige Apotheker in die Studie ein.

Über den Ablauf der klinischen Studie werden spezifische Arbeitsanweisungen für jede Studie erstellt, damit alle Vorgaben der Studie protokollgemäß und gesichert umgesetzt werden.

Diese Arbeitsanweisungen enthalten kurz und übersichtlich die wichtigsten Fakten zur Abwicklung der Studie in der Apotheke.

Diese Dokumentation wird allen in die Studie involvierten Mitarbeitern vor dem Start nachweislich zur Kenntnis gebracht.

5.5. Prüf-Arzneimittel (IMP = Investigational Medicinal Product))

„Prüfpräparat“ ist eine pharmazeutische Form eines Wirkstoffes oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung getestet oder als Referenzsubstanz verwendet wird; ferner eine zugelassene Arzneyspezialität, wenn sie in einer anderen als der zugelassenen Form verwendet oder bereitgestellt oder für ein nicht zugelassenes Anwendungsgebiet eingesetzt oder zum Erhalt zusätzlicher Informationen über die zugelassene Form verwendet wird. (AMG § 2 (14))

Für die richtige Kennzeichnung und die Lieferung der Studienware an das Zentrum ist der Sponsor verantwortlich.

Mit Inkrafttreten der Änderungen des Arzneiwareneinfuhrgesetzes am 03.08.2013 sind Prüfpräparate, hergestellt im EWR oder in der Schweiz, im Sinne des Arzneiwareneinfuhrgesetzes nicht mehr meldepflichtig. Diesbezüglich ist keine Klinikanforderung mehr vorzulegen und die Verwendung des Formblattes "Klinikanforderung für Prüfpräparate für klinische Studien" ist nicht mehr notwendig.

Wenn nach Anordnung des Sponsors die Kennzeichnung von Prüfpräparaten bezüglich der Dauer der Verwendbarkeit auch am Prüfzentrum geändert werden muss, hat dies durch einen Apotheker (im Vier-Augen-Prinzip) gemäß Vorgabe im Studienprotokoll zu erfolgen.

5.5.1. Logistik

Bei Wareneingang von Studienmaterial in die Apotheke sind Lieferscheine und Ware auf Richtigkeit zu prüfen.

Die Unversehrtheit der Studienware und die richtige Transporttemperatur sind, durch Auslesen der mitgeschickten Temperaturlogger bzw. der Temperaturlaufzeichnung des temperaturkontrollierten Transportes, festzustellen und zeitnah zu dokumentieren.

Abweichungen sind zu dokumentieren und die Studienware unter Quarantäne zu stellen (gemäß interner SOPs).

Der Erhalt der Studienware soll dem Sponsor zeitnah rückgemeldet werden. Häufig sind die Warenbewegungen einem elektronischen Warenverwaltungssystem (IVRS/IWRS) einzugeben.

Nachbestellungen von Studienware werden entweder durch diese elektronischen Verwaltungssysteme automatisch ausgelöst oder müssen durch aktive Bestellungen erfolgen, dabei ist sicherzustellen, dass bei Bedarf genügend Studienware zur Verfügung steht.

Alle Warenbewegungen sind in entsprechenden Formblättern (drug accountability logs) chronologisch festzuhalten.

Gemäß ICH GCP Art. 4.6.3. ist zuzüglich zu Lieferdokumentation, zu probandenbezogenen accountability logs und zur Retournierungsdokumentation auch eine **Inventaraufzeichnung** (inventory log) gefordert. Unter Inventar ist ein genaues und

ausführliches Bestandsverzeichnis zu verstehen, das zu jedem Zeitpunkt im Verlauf der Studie einen Überblick über erhaltene und verwendete Prüfmedikation gibt, und aus dem ersichtlich ist, welche und wie viel Medikation zu einem bestimmten Zeitpunkt am Zentrum vorliegt.

Apothekeninterne standardisierte Formulare zu o.g. Aufzeichnungen sollen verwendet werden.

Korrekturen bei Fehleintragungen sind nachvollziehbar und leserlich zumindest mit Datum und Paraphe durchzuführen.

5.5.2. Lagerung

Die Lagerung der Studienmedikamente erfolgt nach den Vorgaben des Studienprotokolls, zulässige Lagertemperaturen, Lagerbedingungen (z.B. Schutz vor Lichteinwirkung), Lagerzeiten müssen berücksichtigt werden.

Die Lagerung der Studienware muss gesichert und getrennt von anderen Medikamenten an klar gekennzeichneten Lagerplätzen erfolgen.

Für die Lagerung von Prüfpräparaten wird eine dokumentierte und nachvollziehbare Temperaturverlaufskontrolle durchgeführt.

Bei Temperaturabweichungen müssen die Studienpräparate unter Quarantäne gestellt und der Sponsor verständigt werden.

5.6. Rekonstitution

Der Begriff der Rekonstitution ist im deutschen Arzneimittelgesetz in Anlehnung an die GMP Annex 13 für Prüfpräparate definiert als „Überführung eines Fertigarzneimittels in seine anwendungsfähige Form unmittelbar vor seiner Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage“. Wie bei der Rezepturerstellung brauchen Apotheken und Ärzte dafür **keine Herstellungserlaubnis**.

(Rekonstitution entspricht im österreichischen AMG dem Gebrauchsfertig machen)

Vor Rekonstitution des Prüfpräparats ist die Verordnung auf Plausibilität zu prüfen und eventuelle Abweichungen vom Prüfplan sind mit dem Prüfer zu besprechen.

Die Zubereitung des Prüfpräparats hat gemäß den Angaben des Prüfplans zu erfolgen.

Die Herstellung ist zu dokumentieren.

Essentielle Angaben der Dokumentation sind die Bezeichnung der Studie, Datum und Uhrzeit der Rekonstitution, Bezeichnung und Stärke des Prüfpräparats, Chargennummer, Prüfungsteilnehmernummer und Paraphe des Zubereiters und/oder des verantwortlichen Apothekers.

Die internen Arbeitsanweisungen sind einzuhalten.

Die Endproduktkontrolle muss nach dem Vier-Augen-Prinzip erfolgen.

Nach Vorgabe der GCP-Guidelines sind die Primärverpackungen und gegebenenfalls Packungen mit Restvolumen unmittelbar zu entsorgen (Arbeitnehmerschutz).

Die Herstellungsräume und Werkbänke, die für die Rekonstitution von Studiensubstanzen genutzt werden, müssen einwandfrei funktionsfähig und gewartet sein, um die Qualität der

Prüf-Arzneimittel gewährleisten zu können.
Apothekeninterne SOPs zur Herstellung und Qualitätssicherung sind zu befolgen.

5.7. Transport auf die Station

Der Transport der Studienmedikation erfolgt in adäquaten Transportbehältnissen.
Die geforderten Transportbedingungen müssen gesichert eingehalten werden.
Das Transportpersonal muss geschult sein.

5.8. Monitoring, Audits, Inspektionen

Der Sponsor kontrolliert die Mitarbeit der Apotheke an der Studie durch regelmäßiges Monitoring. Das Augenmerk des Monitors richtet sich dabei insbesondere auf die richtige Lagerung der Studiensubstanzen, die Übereinstimmung von Lagerstand und Inventory Log, die Dokumentation der Zubereitung und Aufzeichnungen der Lagertemperatur.
Audits oder Inspektionen von der Behörde dienen der Überprüfung der Einhaltung rechtlicher Grundlagen.

5.9. Studienende und Archivierung

Am Ende einer Studie führt der Monitor ein abschließendes Monitoring durch „Close-out-Visit“. Es wird nochmals die Dokumentation überprüft. Verbliebene Studienware wird entweder an den Sponsor retourniert oder in der Apotheke zur Vernichtung freigegeben. Die Vernichtung muss im Formular ´drug destruction log´ dokumentiert werden.
Mit Abschluss der Studie wird gemäß Vertrag eine Endabrechnung gestellt.
Der Studienunterlagen müssen gemäß AMG §46 zumindest 15 Jahre aufbewahrt werden. Je nach Übereinkunft mit dem Sponsor erfolgt die Lagerung dieser Unterlagen im Prüfzentrum, in der Apotheke oder beim Sponsor.

MERKUNG: Bei allen personenbezogenen Bezeichnungen gilt die gewählte Form für beide Geschlechter.

Anhang:
Evaluierungsbogen
Apotheken-Annex bzw. Mustervertrag klinische Studien

Quellen:
Österreichisches Arzneimittelgesetz
ICH-GCP-Guideline E6
„Clinical Trials Directive“ 2001/20/EG
Eudralex, volume 10
ADKA Leitlinie Studien 2012