Please enter the SEQ-ID in the screening log

Regulatorische Hürden bei der Durchführung einer multizentrischen randomisierten Studie in Europa

Stefanie Lerch, PhD
Neuro-clinical trial unit, NCTU

CTU lecture 13.12.2016

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Übersicht

- Trial
- Aktueller Stand
- Regulatorische Ausgangslage
- **Regulatorische Hürden**
- Zwischenbilanz

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

SWITCH Trial

- Schweizerische, internationale Studie (IIT)
- Patienten mit tiefer Hirnblutung
- Vergleich: chirurgisches Verfahren (dekompressive Hemikraniektomie) mit bestmöglichen medikamentösen Therapie (BMT) vs. BMT alleine

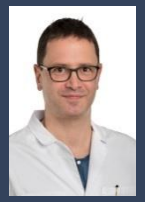
Hauptfragestellung:

Reduktion der Sterblichkeit und des Behinderungsgrades bei Patienten mit Hemikraniektomie im Vergleich zu BMT alleine?

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

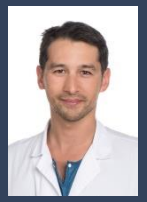
Trial Core Team

- Sponsor-Investigators:
  Urs Fischer, Neurologie
  Jürgen Beck, Neurochirurgie
- Studienarzt: Christian Fung
- Studienmanagement und –koordination:
  Neuro Clinical Trial Unit (NCTU)



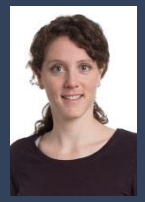
Jürgen Beck

Urs Fischer



Christian Fung

Stefanie Lerch, NCTU



Jenny Bressan, NCTU

Lena Burkhardt, NCTU

Trial support

Zusammenarbeit mit:

- CTU Bern (Database, Monitoring)
- Unitectra (Verträge)
- Insel Fachstelle für Versicherungen
- Insel Bilddokumentation
- Neurologie study nurses

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Trial design

- Multicenter randomisierte chirurgische klinische Studie
- Trial duration: 4 years; start: Oct. 2014, end: Oct. 2018
- Primärer Endpunkt: modified Rankin Score nach 6 Monaten (Telefoninterview)
- Sample size: 300 patients
- Participating sites in CH, D, A, Finland, NL, ES
- Observational arm

→ Ursprünglich als CH-Studie angedacht

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

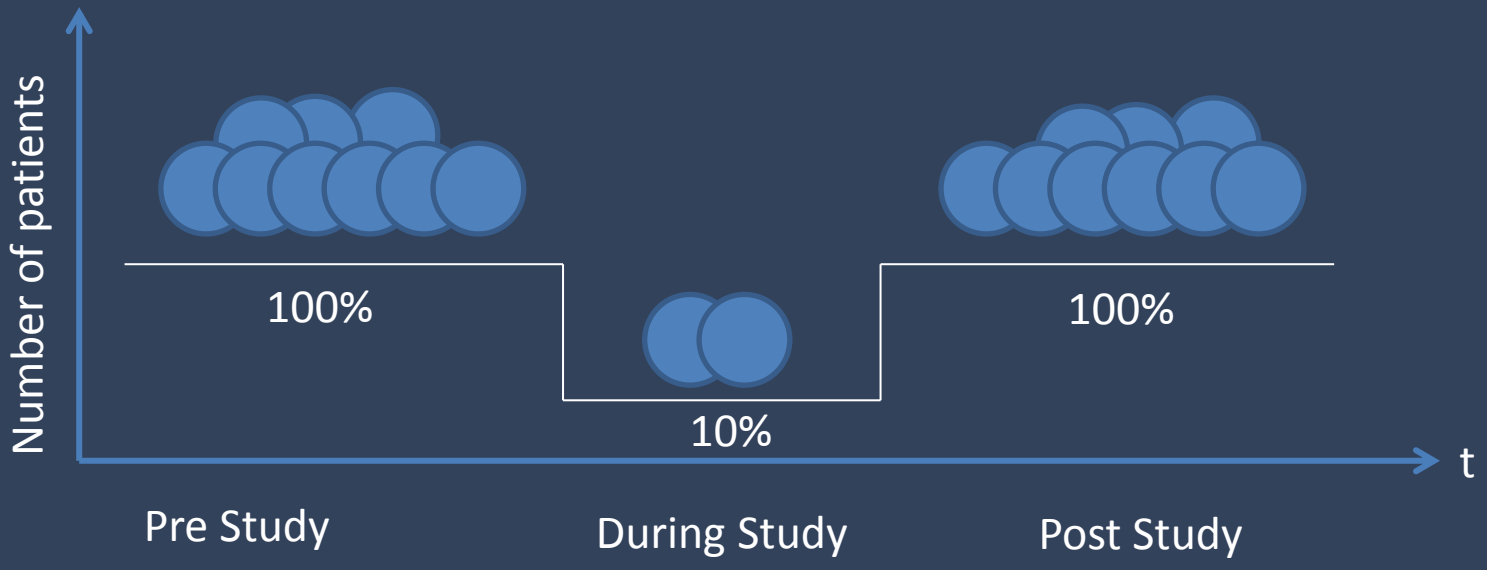
Expected patient numbers

- Helsinki stroke registry
- All haemorhages within 5 years
- 1013 non-traumatic ICH cases
- SWTICH criteria applied: 25 patients

→ ≈2.5% of all ICH patients

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Recruitment difficulties



Louis Lasagna's "law"

A well recognized phenomenon which states that as soon as a clinical trial begins all the subjects who were thought to be suitable for the study disappear

Lasagna L. *Problems in publication of clinical trial methodology*. Clin Pharmacol Ther. 1979;25:751–3

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Studiennetzwerk

1. Erstkontakt durch Sponsor-Investigators
2. Weiterführung durch NCTU
    - Feasibility questionnaire und commitment
    - Studien Set-up
        - EK-Anträge
        - Verträge
        - Versicherungen
        - Initiierung

Insgesamt 56 Sites (in 8 Länder) kontaktiert

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Trial sites

24 recruiting sites

Austria	Innsbruck
Finland	Helsinki
Germany	Berlin, Bonn, Düsseldorf, Erlangen, Erfurt, Essen, Frankfurt, Freiburg, Giessen, Göttingen, Mainz, Mannheim, München, Münster, Lübeck, Würzburg
Netherlands	Utrecht, Amsterdam
Switzerland	Bern, Geneva, Lucerne, Lugano

Upcoming: Aachen, Kassel, Tübingen, Sevilla, Madrid, Paris, Feldkirch, Klagenfurt, Antwerpen

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Regulatorische Ausgangslage

Chirurgische Interventionsstudie, Notfallsituation, z.T. urteilsunfähige Patienten

CH: KlinV, Art 60 ff., «übrige klin. Versuche», Kat. B

D: Studie fällt weder unter das AMG noch MPG
Anwendbares Recht

- GCP
- Datenschutzgesetze (Bundesland-spezifisch)

6 Länder mit unterschiedlicher Regulation

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Regulatorische Hürden

CH: keine (Forschungsgesetz regelt alle «gesundheitsbezogenen» Interventionen); Leit-EK-Konzept; 4 Sites innerhalb knapp 3 Monate eröffnet

D: heterogene EK-Prozedere
«Satzungsfreiheit»
Interpretationsspielraum
Unklarheiten

} 16 (-20) Sites

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Heterogene EK Prozedere
Voten können so aussehen…

, 22.12.2015 / he

Unser Zeichen: **2015-648N-MA**

Studientitel: Chirurgische Entfernung des Schädelknochens (dekompressive Hemikraniektomie) versus bestmögliche medikamentöse Therapie bei spontanen Hirnblutungen: eine randomisiert-kontrollierte Studie

LKP:

Studienleiter:

Prüfstelle: Neurochirurgische Klinik, Universitätsmedizin

Eingang 21.12.2015

Sehr geehrter Herr Professor I

die Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät hat unten genannte Unterlagen erhalten und schließt sich ohne eigene Detailprüfung dem positiven Votum der Ethik-Kommission der Leitethik der Technischen Universität München vom 02.10./02.12.2014 an.

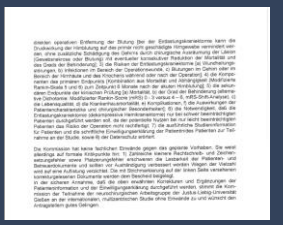
Die EK II geht davon aus, dass die Patienteninformation und Einwilligungserklärung unverändert - auf I Verhältnisse umgeschrieben - übernommen werden.

Einreichung: 21.12.2015
Positives Votum: 22.12.2015

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

…oder so

Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2). ff.



«In der sicheren Annahme, dass die oben erwähnten Korrekturen….durchgeführt werden stimmt die Kommission…. der Studie ohne Einwände zu…»

Einreichung: 19.01.2015
EK-sitzung: 05.02.2015
Positives Votum: 30.04.2015 } ≈ 2 Monate

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Entscheide nach erstvotierender EK

Viele Deutsche EKs schliessen sich an, aber aufgrund Satzungsfreiheit…..

Individuelle Bedürfnisse/Anpassungen

- Anpassung Study visit schedule (1/16)
- EK hält keine Einsicht in Patienten Daten (keine Überprüfung durch Behörden – non AMG/MPG; nicht geregelt) (3/16)
- Stellungnahme Datenschutzbeauftragter gefordert (4/16)
- Formulierungen die dem Schweizerischen Sprachgebrauch entsprechen sollte an den in Deutschland üblichen Sprachgebrauch angepasst werden (1/16)

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Notfallsituation/temp. Urteilsunfähigkeit

Schwerkranke Patienten die schnell randomisiert werden müssen

CH: HFG Art. 24, 30

D: EK Beurteilung (Varianten!)

1. «Giessener Modell» → Einschluss nur mit dem unabhängigen Arzt, post-hoc Einwilligung zwingend (Notfall)
2. «Heidelberger Modell» → Einschluss durch vertretungsberechtigte Person gerichtlich bestätigt innerhalb 48h (urteilsunfähig)

A: Einschluss ohne Einwilligung (Notfall) , post-hoc Einwilligung zwingend

Anpassungen Datenbank erforderlich

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Angehörig vs vertretungsberechtigt

- CH: HFG, Art 24 Angehörige = Vertretungsberechtigt
- D/A: Angehörige = Vertretungsberechtige Person nur falls gerichtlich bestätigt (Zeit?)
- (NL/Fin/ES: analog CH)

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Consenting procedure

	Consent before trial inclusion			Post-hoc consent	
	Patient	Next of kin / Legal representative	Independent physician	Patient	Next of kin / Legal representative
Switzerland	(✓)	✓*	✓*	(✓)	
Germany	(✓)	✓*	✓*	(✓)	(✓)**
Austria	(✓)			✓*	✓*
Finland	(✓)	✓*	✓*	(✓)	
Netherlands	✓*	✓*		(✓)	
Spain	✓*	✓*		(✓)	

✓ mandatory

(✓) if possible

* either or is the minimal requirement for trial inclusion or post-hoc consent

** if patient remains unable to give post-hoc consent and if ante-hoc only independent physician was involved

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Versicherung

- CH: Versicherungspflicht (HFG); Insel Versicherung deckt alle CH-Sites ab
- D/A: keine Versicherungspflicht (non AMG/MPG)
- NL/ES: Versicherungspflicht (Kosten)

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Keine Versicherungspflicht D

Erstvotierende EK zusammen + Rechtsdienst des Klinikum:

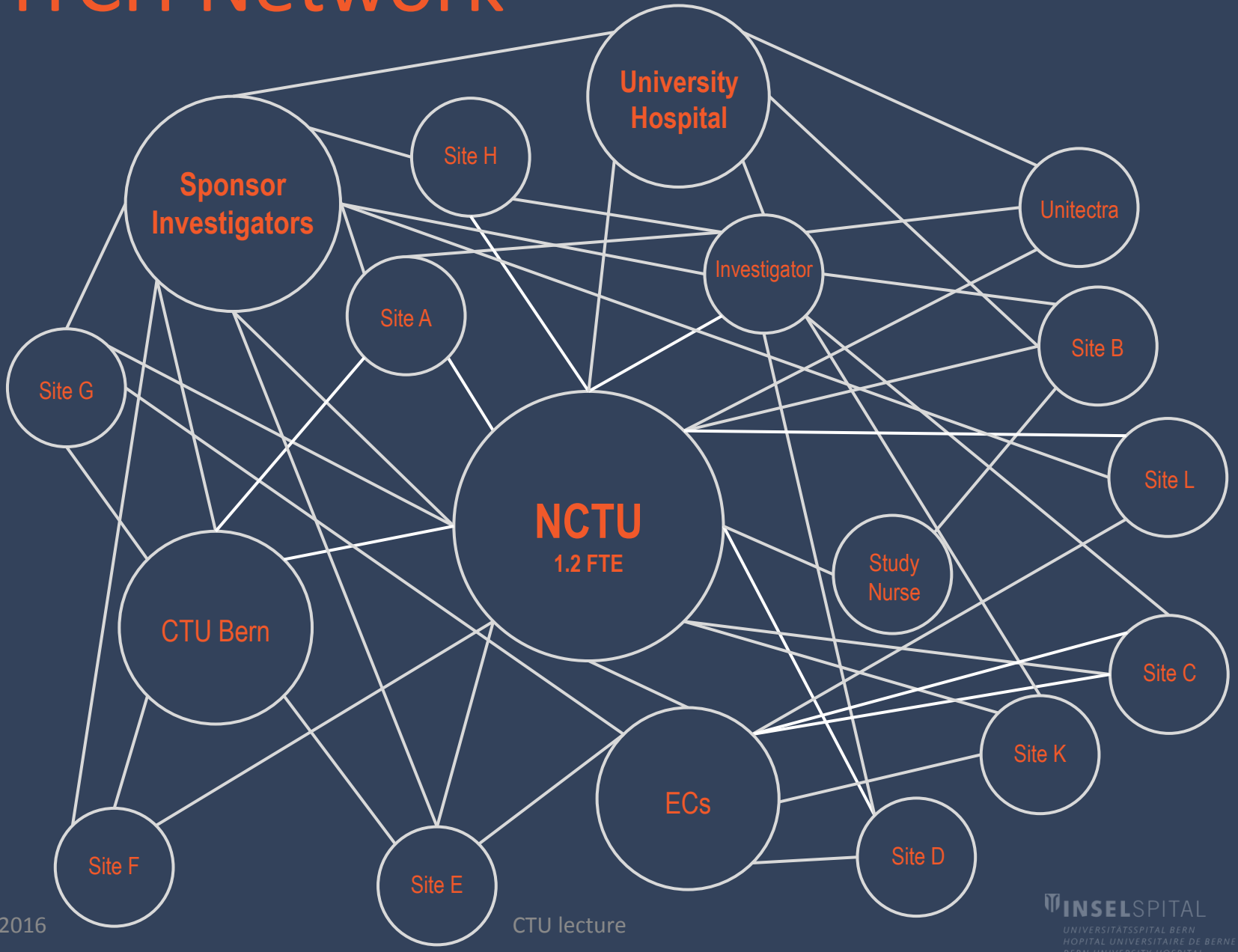
Versicherungsschutz über allgemein gültigen Behandlungsvertrag der jeweiligen Klinik bzw. über die normale Haftpflichtversicherung des jeweiligen Klinikums gewährleistet (keine studienspezifische Versicherung notwendig).

→ 14/16 Sites schliessen sich dem Votum an

2 Sites verlangen eine studienspezifische Police

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

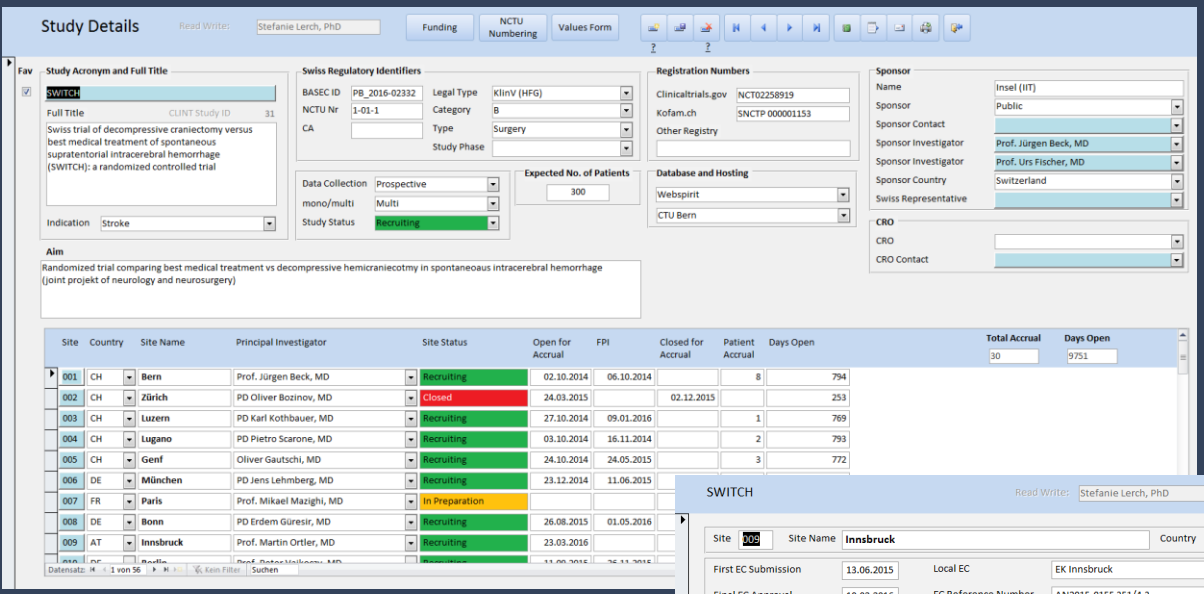
SWITCH Network

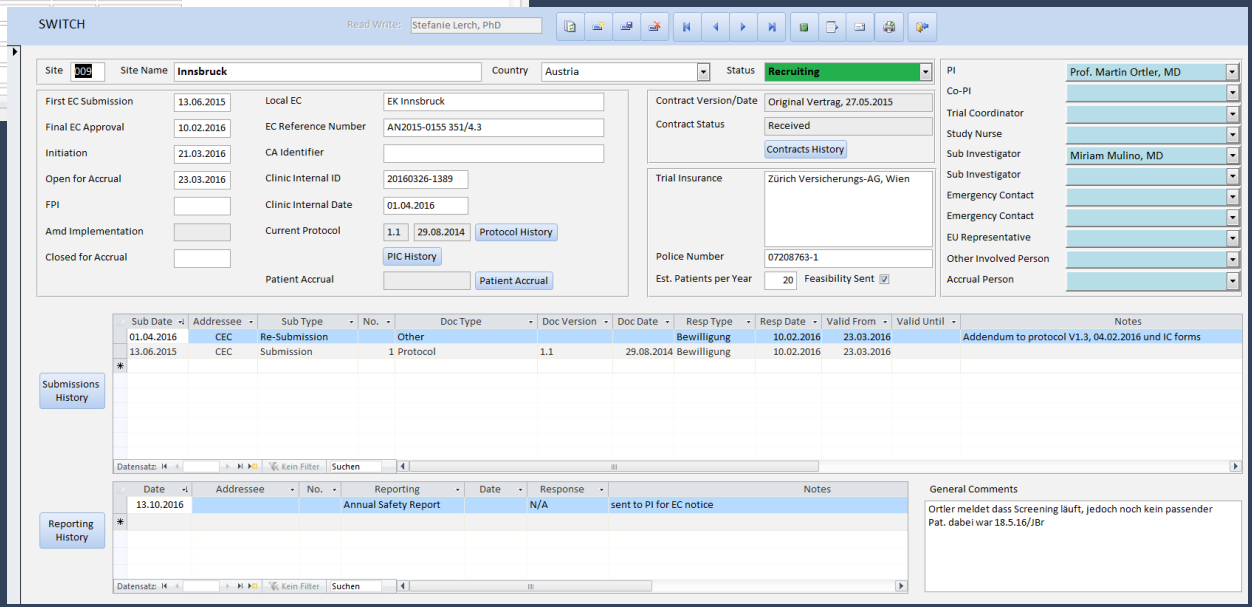


INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

CLINT

NCTU Studienmanagementsystem (Access based)





Zwischenbilanz

Gute Klinische Forschung erfordert ein **gleichberechtigtes Nebeneinander** von relevanten medizinisch-wissenschaftlichen Fragestellungen und von formalen Rahmenbedingungen für die Durchführung von Studien…

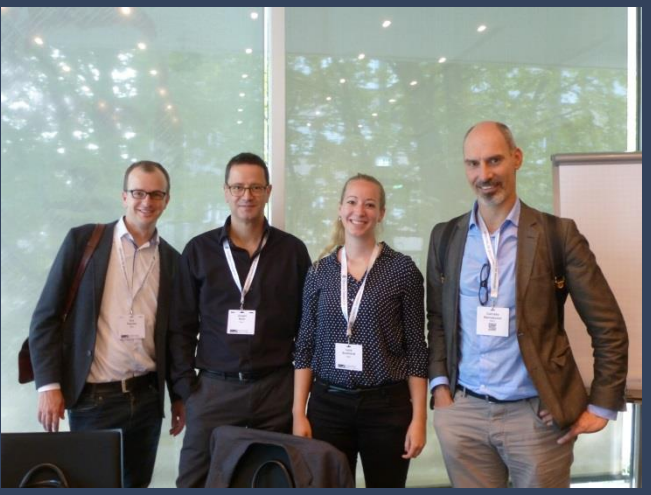
bulletin SAMW 3/15; *Prof. Christiane Pauli-Magnus, Basel, Prof. Gregor Zünd, Zürich*

…und Kompetenz, Ausdauer, Geduld, Hartnäckigkeit, Selbstkritik und Hingabe…

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

switch

Vielen Dank



www.switch-trial.ch