

Standard Operating Procedure

SP04-H Version V05

Investigator Site File (ISF)



© Lizenzbedingung und Copyright für Arbeitsmaterialien der TMF: Dieses Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Die Rechte liegen, sofern nicht anders angegeben, bei der TMF. Eine Gewähr für die Richtigkeit der Inhalte kann die TMF nicht übernehmen. Eine Vervielfältigung und Weiterleitung ist ausschließlich innerhalb Ihrer Organisation oder Firma sowie der TMF-Mitgliedschaft erlaubt, sofern keine anders lautende Vereinbarung mit der TMF besteht. Aus Gründen der Qualitätssicherung und der Transparenz bzgl. Verbreitung und Nutzung der TMF-Ergebnisse erfolgt die weitergehende Verbreitung ausschließlich über die TMF-Website oder die Geschäftsstelle der TMF.

Dieses Werk wurde als Arbeitsmaterial konzipiert, weshalb Änderungen an Ausdrucken sowie an umbenannten Kopien der Originaldatei vorgenommen werden können, sofern diese angemessen gekennzeichnet werden, um eine Verwechslung mit dem Originaldokument auszuschließen. **Diese Nutzungsbedingungen sowie das TMF-Logo dürfen aus den geänderten Kopien entfernt werden.** Die TMF empfiehlt, als Referenz stets das gedruckte Originaldokument oder die schreibgeschützte Originaldatei vorzuhalten. Auch die Vervielfältigung und Weiterleitung geänderter Versionen ist ausschließlich innerhalb Ihrer Organisation oder Firma sowie der TMF-Mitgliedschaft erlaubt, sofern keine anders lautende Vereinbarung mit der TMF besteht.

Sofern geänderte Kopien oder mit Hilfe dieses Werks von Ihnen erstellten Dokumente in der Praxis zum Einsatz kommen, sollen diese per Email an die TMF Geschäftsstelle (info@tmf-ev.de) gesandt werden. Diese zugesandten Dokumente werden von der TMF ausschließlich zum Zweck der Weiterentwicklung und Verbesserung der TMF-Ergebnisse genutzt und nicht publiziert.



Standard Operating Procedure

SP04-H

Investigator Site File (ISF)

Version: V05 Gültig ab: 15.09.2015
Ersetzte Version: V04 vom: 15.03.2012

Autor:
Dr. Christiane Blankenstein
MSZ München

30.7.15
Datum

Unterschrift

Freigabe I:
Sprecher FG-PM

30.7.15
Datum

Unterschrift

Freigabe II:
Sprecher Vorstand KKS N

06.08.15
Datum

Unterschrift

Zielgruppen: Projektmanagement, Monitoring

Status der SOP: verbindlich

Status der Anlage

Anlagen: SP04-H-A1 Muster: Fehldokumentennotiz
SP04-H-A2 Muster: Inhaltsverzeichnis ISF
SP04-H-A3 Muster: Checkliste ISF

Muster
Muster
Muster

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Ziel	4
2 Geltungsbereich der SOP	4
3 Hintergrund	4
4 Prozesse	4
4.1 Erstellung des ISF	4
4.1.1 Wann wird der ISF erstellt	4
4.1.2 Inhalt des ISF	4
4.1.3 Kontrolle und Freigabe des ISF	5
4.1.4 Übergaben des ISF	5
4.1.5 Pflege des ISF	6
5 Referenzen	7
6 Änderungen	7

1 Ziel

Ziel der SOP ist die Festlegung eines Qualitätsstandards des KKS-Netzwerkes für die Erstellung von Investigator Site Files (ISF) sowie die einheitliche, ordnungsgemäße und vollständige Ablage studienrelevanter Dokumente im ISF.

2 Geltungsbereich der SOP

Diese SOP gilt für alle klinischen Studien (AMG, MPG, non-AMG/ non-MPG).

Voraussetzung für die Übernahme der beschriebenen Tätigkeiten durch das KKS ist eine schriftliche Legitimierung im Vorfeld (z.B. Vertrag, Vollmacht), die entsprechenden Verpflichtungen im Rahmen der klinischen Studien für den Sponsor/Auftraggeber wahrzunehmen.

3 Hintergrund

Bei der Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien werden essentielle Unterlagen erzeugt, die es erlauben, den Ablauf der klinischen Studie sowie die Qualität der erhobenen Daten zu bewerten. Anhand dieser Unterlagen muss sich die Einhaltung von ICH-GCP und allen geltenden gesetzlichen Grundlagen belegen lassen (Richtlinie der EU Kommission 2005/28/EC Kapitel 4 Artikel 16 [1], ICH-GCP Guideline E6 Kapitel 8 [2] und ISO 14155:2011[E] Kap. 7.4 sowie Annex E [3]).

Die Verfügbarkeit der Dokumente beim Prüfer dient dem Nachweis der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Studie. Dabei enthält der ISF alle Dokumente, die während des Verlaufs der klinischen Studie beim verantwortlichen Prüfer im Prüfzentrum eingehen, erstellt und ergänzt werden.

Diese Unterlagen können von unabhängigen Auditoren und von Inspektoren der zuständigen Behörden im Rahmen der Prüferüberwachung kontrolliert werden.

Die beteiligten Prüfzentren sind jeweils für die Verfügbarkeit und, wo zutreffend, für die Aktualisierung/Vollständigkeit sowie für die Archivierung der Studiendokumente vor Ort zuständig.

4 Prozesse

4.1 Erstellung des ISF

4.1.1 Wann wird der ISF erstellt

- Der Muster ISF wird zwischen Genehmigung (z. B. Ethik und Behörden) und Beginn der klinischen Studie in den Prüfzentren erstellt.
- Vor der Übergabe an das Prüfzentrum wird der ISF für das jeweilige Prüfzentrum aktuell erstellt und an die lokalen Gegebenheiten angepasst. Dieser kann bei Bedarf aus mehreren Teilen bestehen.

Projekt-
manager

4.1.2 Inhalt des ISF

Vor Erstellung des ISF muss festgelegt werden, welche Dokumente im ISF benötigt werden und welche Dokumente anderweitig abzulegen sind. Dies muss in Absprache mit dem Sponsor/Auftraggeber erfolgen, falls so vereinbart.

Projekt-
manager

Die Dokumente, die in der Regel im ISF abzulegen sind, sind in der „Muster-Checkliste ISF“ in Anlage A3 der vorliegenden SOP aufgelistet. Auf der Checkliste kann vermerkt werden, welche Rubriken für die klinische Studie

zutreffend sind und welche nicht. Die zutreffenden Rubriken können dann in das Inhaltsverzeichnis in Anlage A2 eingefügt werden.

Die Kapitel 8 und 9 in der Checkliste existieren drei Mal. Je nach Studientyp (AMG-, MPG- oder non-AMG/non-MPG-Studie) können die überzähligen Kapitel aus der Checkliste gelöscht werden.

Für einzelne Formulare, die für die Erstellung des ISFs gebraucht werden, gibt es teilweise Vorlagen bei den Anlagen anderer SOPs, z.B. SOP PP01-H Prüfpräparate „Formular zu Lieferung und Rückgabe von Prüfpräparaten“ oder „Formular zur Bestandsführung/ Drug Accountability“.

Jeder ISF hat einen einheitlichen Aufbau und eine einheitliche studienspezifische Beschriftung:

- a. Inhaltsverzeichnis (siehe Anlage A2 dieser SOP)
- b. Rückenschild
- c. Register

Auf dem Rückenschild der ISF-Ordner befinden sich z.B. folgende Angaben:

- i. Studientitel
- ii. Freifelder für Prüfzentrum, Zentrums-Nr., Prüfername
- iii. Ggf. Logo des KKS
- iv. Studienkürzel (Auftraggeber und/oder KKS)
- v. Studien-ID (Sponsor/Auftraggeber, intern...)
- vi. EudraCT-/EUDAMED-Nummer (bei klinischen Prüfungen nach AMG/MPG)
- vii. Nummerierung des ISF-Teils (Ordner-Nummer)
- viii. Bezeichnung des ISF-Teils
- ix. weitere Angaben können je nach Vereinbarung mit dem Sponsor/Auftraggeber ergänzt werden

4.1.3 Kontrolle und Freigabe des ISF

Nach der Erstellung des Muster-ISF für eine multizentrische klinische Studie ist der ISF, die vollständige Checkliste ISF (Anlage A3) sowie das Inhaltsverzeichnis durch die (KKS-spezifisch) verantwortliche Person zu kontrollieren und freizugeben.

Projekt-
manager,
Monitor,
Projekt-
assistent

(Wenn vom KKS für sinnvoll erachtet, sollte auch vom Sponsor/Auftraggeber die Genehmigung für den Inhalt des ISF eingeholt werden.)

Die Freigabe ist durch die/den Verantwortliche/n auf der Checkliste ISF sowie auf dem Inhaltsverzeichnis des Muster-ISFs mit einem Vermerk „Freigabe“ und Kürzel sowie Datum zu dokumentieren und im TMF abzulegen. Es wird hiermit die Anlage der Kapitel bzw. Unterpunkte im Ordnerverzeichnis frei gegeben. Erst nach Freigabe sollen die ISF für die Zentren erstellt werden.

4.1.4 Übergaben des ISF

- Der ISF wird in der Regel vor Beginn der klinischen Studie im Prüfzentrum an das Studienpersonal übergeben. Dies kann im Rahmen des Initiierungsbesuchs, während eines Prüfertreffens oder auch per Post erfolgen.

Projekt-
manager

- In jedem Fall wird der Erhalt durch das Prüfpersonal schriftlich bestätigt.
- Die Kopie der Empfangsbestätigung und ggf. die Versanddokumentation werden im TMF abgelegt.

4.1.5 Pflege des ISF

Die Pflege, Aufbewahrung und soweit zutreffend die Aktualisierung des ISF obliegt dem jeweiligen Studienteam im Prüfzentrum, wobei der Monitor, wie ggf. vertraglich vereinbart, die Vollständigkeit/Aktualität und Aufbewahrung des ISF überprüfen und ggf. fehlende Dokumente ergänzen kann.

Prüfer,
Monitor

Aufbewahrung

- Geschützt vor dem Zugriff von Dritten. Studienpersonal sowie Auditoren und Inspektoren ist stets Zugang zu gewähren

Korrespondenz

- Korrespondenz wird grundsätzlich chronologisch abgelegt
- Ablage möglichst nach Sachbezug

Elektronische Dokumente

- In der Regel werden elektronisch erstellte Dokumente ausgedruckt und im ISF entsprechend abgelegt. Bei elektronischen CRFs sollte ein gedruckter Muster-CRF vorliegen, z. B. durch die Erstellung eines Screenshots.
- Elektronische CRFs sollten einmal als Muster ausgedruckt abgelegt werden, dieser Ausdruck ist durch das zuständige Datenmanagement zur Verfügung zu stellen. Nach Beendigung der klinischen Studie sollte das Datenmanagement eine CD/DVD aller elektronisch gespeicherten CRF-Daten dem Prüfzentrum zur Ablage im ISF zur Verfügung stellen oder den Zugang zu den elektronischen Daten ermöglichen.

Befristete Entnahme von Dokumenten

- Grundsätzlich muss die Dokumentation im ISF verbleiben und darf nicht entfernt werden.
- Bei notwendiger befristeter Entnahme einzelner Dokumente oder Ablage außerhalb des ISF (z.B. Vertrag) muss an der entsprechenden Stelle im ISF die Entnahme unter Verwendung des Musters „Fehldokumentennotiz“ (Anlage 1) vermerkt werden. Nach Rückführung wird der Vermerk entfernt und vernichtet.
- Werden Hauptregister des Inhaltsverzeichnisses aufgrund der Angaben der Checkliste nicht befüllt, so ist ebenfalls eine Fehldokumentennotiz anzulegen.
- Hierzu muss den Prüfern ein entsprechendes Blanko-Formular gemäß Anlage A1 im ISF zur Verfügung gestellt werden.
- Fehldokumentennotizen müssen von dem verantwortlichen Projektmanager oder dem Prüfer unterschrieben werden. Die Verantwortlichkeit kann delegiert werden. Dies wird entsprechend in der Unterschriftenliste dokumentiert.

Archivierung

- Die Archivierung des ISF erfolgt in der Regel im Prüfzentrum entsprechend den vertraglichen Vereinbarungen (Prüfzentrumsvertrag). Der Monitor weist den Prüfer während des Abschlussbesuchs oder eines telefonischen Close-outs auf die Länge des Aufbewahrungszeitraumes und die Art der Archivierung

hin (siehe SOPs MO04-H „Abschlussbesuch (Close out Visit)“ und GE02-H „Archivierung von Unterlagen aus klinischen Prüfungen“).

5 Referenzen

- [1] Richtlinie der EU Kommission 2005/28/EC Kapitel 4 Artikel 16
- [2] ICH Topic E6, Note for Guidance on Good Clinical Practice (GCP) (CPMP/ICH/135/95), 1997
- [3] ISO 14155:2011(E): Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice

Querverweise zu bestehenden SOPs

SOP-ID	Titel
MO04-H	Abschlussbesuch (Close out Visit)
GE02-H	Archivierung von Unterlagen aus klinischen Prüfungen
PP01-H	Prüfpräparate

6 Änderungen

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
Allgemein	Da die SOP sich nicht ausschließlich auf AMG/MPG-Studien bezieht, wurde der Begriff „Klinische Prüfung“ einheitlich in „Klinische Studien“ geändert
Allgemein	Der Begriff „Sponsor“ wurde einheitlich durch „/Auftraggeber“ ergänzt
4.1.2	Hinweis auf MPG, EUDAMED-Nr. eingefügt, Formulierungsänderung
4.1.3.	Projektassistent als verantwortliche Person ergänzt
4.1.5	Präzisierung der Monitoring-Aufgaben nach vertraglicher Vereinbarung
4.1.5	Fehldokumentnotiz bei Nichtbefüllen eines Hauptregisters (anstelle von „Register“) im ISF Inhaltsverzeichnis
4.1.5	Umbenennung des „Liste der Verantwortlichkeiten bzw. im Signature Log“ in „Unterschriftenliste gemäß „Policy FG-QM“ umbenannt
Anlagen	A1 Änderung Kopfzeile
	A2 Kleinere Korrekturen
	A3 Inhaltliche Überarbeitung