

Tutorials

Das erweiterte SOP-System für klinische Studien

November 2011

Die Veranstalter danken dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) für die Unterstützung.

Inhalt

Referenten

Ablauf

Tutorial 1: SOPs für Einrichtungen, die vom Sponsor/Auftraggeber mit dem Studienmanagement beauftragt sind

Einführung (2)

Entstehung des SOP-Katalogs (10)

Studienvorbereitung, Studienplanung (22)

Ethische und regulatorische Belange (34)

Qualitätssicherung (50)

Monitoring (62)

Adverse Events (74)

SOPs für Studien mit Medizinprodukten (102)

Biometrie (118)

Gastvortrag BfArM (134)

Zusammenfassung und Ausblick (154)

Tutorial 2: SOPs für Prüfzentren und Site Management Organisationen

Einführung (159)

Qualitätssicherung und Allgemeine SOPs (166)

Studienvorbereitung, Studienplanung (174)

Vertragsgestaltung (198)

Glossar

Referenten

Dorothee Arenz

ZKS Köln
dorothee.arenz@zks-koeln.de

Mathias Freudigmann

TMF – Technologie- und Methodenplattform
für die vernetzte medizinische Forschung e.V.
mathias.freudigmann@tmf-ev.de

Dr. Peggy Houben

ZKS Leipzig
peggy.houben@zks.uni-leipzig.de

Dr. Ursula Paulus

ZKS Köln
Ursula.Paulus@zks-koeln.de

Rita Pilger

KKS Charité
rita.pilger@charite.de

Anita Ripkens-Reinhard

ZKS Münster
anita.ripkens-reinhard@uk-muenster.de

Gabriele Schwarz

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
gabriele.schwarz@bfarm.de

Tutorial 1 | 30.11.2011 | 10 – 15 Uhr

SOPs für Einrichtungen, die vom Sponsor/Auftraggeber mit dem Studienmanagement beauftragt sind

Das Tutorial gibt einen Überblick über den Bestand an Muster-SOPs für Einrichtungen, die mit dem Studienmanagement beauftragt sind. Die SOPs werden in kurzen „Steckbriefen“ vorgestellt und die Hintergründe ihrer Entstehung erläutert. Es werden Empfehlungen zur Anpassung der Muster-Dokumente an die lokalen Gegebenheiten gegeben und Erfahrungen ausgetauscht.

Zeit	TOP	Referent	Inhalt
10.00	Begrüßung	Paulus, Freudigmann	Agenda-Übersicht Ziel des Tutorials Kurzvorstellung TMF, KKS-Netzwerk, Projektgruppe/Fachgruppe
10.15	Entstehung des SOP-Katalogs	Paulus, Freudigmann	Historie Projekte Arbeitsweise (SOP GE01) Rolle von SOPs im QM-System
10.30	Studienvorbereitung, Studienplanung	Ripkens-Reinhard	Steckbriefe zu: SP1b Prüfplantemplate PP01 Prüfpräparate GE03 Verträge GE02 Archivierung (weitere SP-SOPs sind verfügbar, wurden im Rahmen dieses BMBF-Projektes jedoch nicht aktualisiert und werden hier nicht besprochen: SP01: Prüfplanerstellung SP03: Trial Master File SP04: Investigator Site File SP05: Abbruch einer klinischen Prüfung SP07: Abschlussbericht in Arzneimittelprüfungen)
11.00	Ethische und regulatorische Belange	Paulus / Houben	Steckbriefe zu: ET01: Ethikkommission bei Arzneimittelprüfungen ET02: Schriftliche PatienteninFORMATION und Einwilligungserklärung ET03: Probandenversicherung ET04: Behördenmeldungen AMG ET07: Nachträgliche Änderung einer klin Prüfung Bzgl. ET05, ET06 siehe TOP unten zu Studien mit Medizinprodukten
11.30	Qualitätssicherung	Ripkens-Reinhard	Steckbriefe zu: QS01: Audits QS04: Site Audit QS02: Vor- und Nachbereitung von Audits und Inspektionen QS03: Betrug und Fehlverhalten
12.00	Mittagessen		

12.40	Monitoring	Paulus	Steckbriefe zu: MO01: Vorbesuch zur Auswahl von Studienzentren MO02: Initiierungsbesuch MO03: Regelbesuch MO04: Abschlussbesuch MO05: Monitoringplanung
13.00	Adverse Events	Pilger	Steckbriefe zu: AE01: Unerwünschte Ereignisse in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln* AE03: Entblindung im Einzelfall AE04: Data Monitoring Committee AE05: Annual Safety Report AE06: Dokumentation von Verlauf und Ausgang Schwangerschaft AE07: SAE-Zweitbewertung nach AMG AE08: Bearbeitung, Follow-up und Abschluss eines SAE-Falles nach AMG AE09: Pharmakovigilanzplanung AE10: Pharmakovigilanz-Dateneingabe AE11: MedDRA-Kodierung AE12: Datenbankabgleich *) zu Unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten siehe AE02 im nachfolgenden TOP zu Studien mit Medizinprodukten
13.30	SOPs für Studien mit Medizinprodukten	Pilger	Steckbriefe zu: ET05: Verfahren mit Behörden und Ethikkommissionen nach MPG ET06: Ethikkommission außerhalb von AMG und MPG oder gemäß §23b MPG AE02: Unerwünschte Ereignisse bei Medizinprodukteprüfungen SP08: Abschlussbericht in Medizinprodukteprüfungen
14.00	Biometrie	Paulus	Steckbriefe zu: BI01: Statistische Studienplanung BI02: Randomisation BI03: Statistischer Analyseplan BI04: Zwischenauswertungen BI05: SAS-Programmierung BI06: Validierung von SAS-Programmen BI07: Statistischer Bericht
14.20	Gastvortrag (BfArM)	Schwarz	SOPs in klinischen Studien – Erfahrungen und Empfehlungen aus Sicht einer Behörde
14.50	Zusammenfassung und Ausblick	Paulus	Nachhaltige Pflege des SOP-Bestands Weiterentwicklungsmöglichkeiten Webinar-Termine
15.00	Ende Tutorial 1 / Kaffeepause		

Tutorial 2 | 30.11.2011 | 15.30 – 17.30 Uhr

SOPs für Prüfzentren und Site Management Organisationen

Das Tutorial gibt einen Überblick über den Bestand an Muster-SOPs für Prüfzentren und Site Management Organisationen. Die SOPs werden in kurzen „Steckbriefen“ vorgestellt und die Hintergründe ihrer Entstehung erläutert. Es werden Empfehlungen zur Anpassung der Muster-Dokumente an die lokalen Gegebenheiten gegeben und Erfahrungen ausgetauscht.

Zeit	TOP	Referent	Inhalt
15.30	Einführung	Houben	Agenda-Übersicht Grundsätzliche Unterschiede zu SOPs der Studienzentralen
	Qualitätssicherung und Allgemeine SOPs	Houben	Steckbriefe zu: PZ-GE01: SOP-Erstellung PZ-GE02: Personalschulung
	Studienvorbereitung, Studienplanung	Arenz	Steckbriefe zu PZ-SD01: Studienvorbereitung PZ-SD05: Patientenaufklärung PZ-SD02: Studieneinschluss PZ-SD06: Umgang mit SAEs PZ-SD03: Dokumentation von Patientendaten PZ-SD07: Studienabbruch PZ-SD04: Archivierung von Unterlagen
	Vertragsgestaltung	Houben	Steckbriefe zu: PZ-VG01: Feasibility PZ-VG02: Studienkalkulation PZ-VG03: Vertragsgestaltung PZ-QS01: Vorbereitung von Audits und Inspektionen
17.30	Ende Tutorial 2		

Das erweiterte SOP-System für klinische Studien

Tutorial 1 – Berlin, den 30.11.2011 | 10 – 15 Uhr

SOPs für Einrichtungen, die vom Sponsor/Auftraggeber mit dem Studienmanagement beauftragt sind

Referenten:

M. Freudigmann | P. Houben | U. Paulus | R. Pilger | S. Reinecker | A. Ripkens-Reinhard | G. Schwarz



TMF - Technologie- und Methodensystem
für die vernetzte medizinische Forschung e.V.



Herzlich Willkommen!

Agenda

- Begrüßung
- Entstehung des SOP-Katalogs

- Studienvorbereitung, Studienplanung
- Ethische und regulatorische Belange
- Qualitätssicherung

Pause

- Monitoring
- Adverse Events
- SOPs für Studien mit Medizinprodukten
- Biometrie

- Gastvortrag: Erfahrungen und Empfehlungen aus Sicht einer Behörde
- Ausblick

Die ZKS / KKS im KKS Netzwerk

- Initiierung, Konzeption und Durchführung innovativer international konkurrenzfähiger Studien
- Unterstützung von wissenschaftsgesteuerten Studien aus der Fakultät sowie von Studien der Industrie
- Abgestimmtes Qualitätsmanagement zur Etablierung von international akzeptierten Qualitätsstandards
- Verbesserung der Aus-, Fort- und Weiterbildung zu wissenschaftlichen und organisatorischen Aspekten klinischer Studien



5

Die Fachgruppe Qualitätsmanagement (FG QM) im KKS Netzwerk

- Alle 16 KKS / ZKS haben ein Qualitätsmanagementsystem, dass die Anforderungen nach GCP, AMG, MPG etc. zur Durchführung von klinischen Studien erfüllt
- Mitglieder der FG QM sind die QualitätsmanagerInnen der KKS / ZKS
- Gruppe ist aktiv seit 2000, seit 2002 werden SOP erstellt und überarbeitet
- SOP sind unter den KKS / ZKS harmonisiert
- Weitere Aufgaben der FG QM:
 - Erfahrungsaustausch zu weiteren Aspekten des Qualitätsmanagementsystems
 - Eigene Fortbildung



6

Ziel des Tutorials

Überblick über Bestand an Muster-SOP
Kurzvorstellung der SOPs anhand von „Steckbriefen“
Hintergründe zur Entstehung
Hinweise zur lokalen Implementierung
Austausch von Erfahrungen

7



Platz für Notizen

Platz für Notizen

Entstehung des SOP-Katalogs

Agenda



- Begrüßung
- Entstehung des SOP-Katalogs

- Studienvorbereitung, Studienplanung
- Ethische und regulatorische Belange
- Qualitätssicherung

Pause

- Monitoring
- Adverse Events
- SOPs für Studien mit Medizinprodukten
- Biometrie

- Gastvortrag: Erfahrungen und Empfehlungen aus Sicht einer Behörde
- Ausblick

Warum Standard Operating Procedures?

- Gewährleistung der Ziele von ICH-GCP
 - Patientenschutz
 - Patientensicherheit
 - Glaubwürdigkeit der Daten

durch Qualitätsmanagementsystem → SOP sind integraler Bestandteil des QM-Systems

- Jeder Sponsor (auch Universität, Prüfarzt) braucht SOP (ICH-GCP, Kapitel 5.1)
- Auditoren / Inspektoren setzen SOP voraus
- SOP standardisieren komplexe Arbeitsabläufe
- SOP sind Arbeitserleichterungen, insbesondere bei seltenen Vorgängen (Gedächtnisstütze)
- SOP tragen dazu bei, dass Mitarbeiterausfälle keine Katastrophe werden

11

BMBF Projekt zum SOP System (Förderkennzeichen 01 EZ 0931)

Bereitstellung eines umfassenden und nachhaltigen SOP-Systems für wissenschaftsinitiierte klinische Studien

- Vorgeschichte:
 - KKS Netzwerk erstellt seit 2002 gemeinsame SOP
 - Seit 2005 Projektförderung durch TMF
- Aktualisierung der SOP
- SOP Vorlagen für Prüfzentren u. Site Management Organisationen
- Vervollständigung des SOP-Systems bezüglich
 - Pharmakovigilanz
 - Studien nach Medizinproduktegesetz
- Übersetzung von im Ausland relevanten SOP (z.B. Monitoring)
- Bereitstellung der SOP über TMF
- Nachhaltige Pflege der SOP über TMF und KKS-Netzwerk

12

Projektgruppe

Mitglieder der Projektgruppe SOP sind Qualitätsmanagementbeauftragte

- aller 16 KKS / ZKS des KKS Netzwerks
- einzelner Kompetenznetze

Leitung

- Dr. Ursula Paulus
Sprecherin der Fachgruppe Qualitätsmanagement
des KKS Netzwerks
Leiterin des ZKS Köln, Methodischer Bereich

13

Arbeitsweise

- Arbeitsweise in GE01 festgelegt
- Ein verantwortlicher Autor pro SOP, Einbeziehung von Experten
- Erstellung einer Draftversion
- Rückmeldungen durch die PG SOP Mitglieder
- Diskussion der Rückmeldungen in Telefonkonferenzen, Grundsätzliches in der PG SOP
- Verabschiedung der SOP im Konsens
- Freigabe durch SprecherIn der FG QM und Vorstand des KKS Netzwerks
- Bereitstellung der SOP auf den Internetseiten der TMF e.V.
- Regelmäßige SOP Überarbeitung (alle 2 Jahre)

Grundsätze der SOP Erstellung

- Nur Arbeitsanweisungen für eigene MitarbeiterInnen
- Konkrete Arbeitsanweisungen, die übergreifend für alle klinischen Prüfungen der Institution gelten
- Spezielles in studienspezifische Manuals

14

Struktur einer SOP

Hauptdokument mit den Kapiteln

- Ziel
- Hintergrund
- Prozesse
- Referenzen und Querverweise zu anderen SOP
- Änderungen gegenüber der letzten Version

Anlagen

- Definitionen
- Formblätter
- Checklisten

15

Übersicht über SOP System

- **GE:** Generelles
u.a. zu Archivierung, Verträgen
- **SP:** Studienvorbereitung, Studienplanung
u.a. zu Prüfplanerstellung, Trial Master File
- **AE:** Adverse Events
u.a. zum Umgang mit unerwünschten Ereignissen, Annual Safety Report
- **MO:** Monitoring
u.a. zu Monitoringbesuchen, Monitoring Manual
- **PP:** Prüfpräparate
- **ET:** Ethische und regulative Belange
u.a. zu Antrag an EK, Patienteninformation, Probandenversicherung, Behörtl. Genehmigungsverfahren
- **QS:** Qualitätssicherung
u.a. zu Audits, Umgang mit Betrug und Fehlverhalten
- **BI:** Biometrie
u.a. zu Statistische Studienplanung, Randomisierung
- **PZ:** Prüfzentrum
u.a. zu Maßnahmen zur Patientensicherheit, Dokumentation

Keine Muster-SOP zu Datenmanagement verfügbar

- Datenmanagementabläufe sehr unterschiedlich

16

Übersetzungen

Englische Übersetzungen verfügbar für

- Monitoring
- Data Monitoring Committee (DMC)
- Trial Master File
- Investigator Site File
- Prüfplaneltemplate

17

Implementierung der SOP

Selbstverpflichtung im KKS Netzwerk:

- KKS / ZKS übernehmen SOP **unverändert** (nur lokale Ergänzungen /Anpassungen möglich)

Andere Verbände müssen

- SOP-Inhalte an die Abläufe und Verantwortlichkeiten der eigenen Institution anpassen
- Mitglieder der eigenen Organisation als Verantwortliche benennen
- Besonderheiten in den Abläufen konkretisieren

18

Erfahrungen mit dem SOP-System

Nutzung der SOP für Studien der Kompetenznetze

- Sepsis
- Herzinsuffizienz
- HIV
- Parkinson
- und der Studiengruppe EuroNet (werden mit KKS durchgeführt)

Adaption der SOP durch Kompetenznetze

- Maligne Lymphome
- Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Regelmäßige Anfragen aus vielen weiteren Kliniken und KKS-ähnlichen Strukturen im In- und Ausland

Alle KKS /ZKS wurden bereits mehrfach auditiert

- große Akzeptanz der SOP

Zahlreiche Inspektionen in KKS und z.T. auch Kompetenznetzen

- keine Beanstandung der SOP

Hinweise von Auditoren, Inspektoren werden bei den zyklischen Aktualisierungen berücksichtigt

19

Kontakt

Download der SOP:

- <http://www.tmf-ev.de/Download.aspx>

Nutzer-Feedback:

- Geschäftsstelle Berlin
Mathias Freudigmann
mathias.freudigmann@tmf-ev.de
030 310119-52



Fachliche Fragen:

- Aktuell:
Dr. Ursula Paulus
ZKS Köln
Ursula.Paulus@zks-koeln.de
0221 47888120
- Ab 01/2012:
Dr. Xina Grählert
KKS Dresden
xina.graehlert@uniklinikum-dresden.de
0351 458-15161



20

Platz für Notizen

Studienvorbereitung, Studienplanung

Agenda

- Begrüßung
- Entstehung des SOP-Katalogs



- Studienvorbereitung, Studienplanung
- Ethische und regulatorische Belange
- Qualitätssicherung

Pause

- Monitoring
- Adverse Events
- SOPs für Studien mit Medizinprodukten
- Biometrie

- Gastvortrag: Erfahrungen und Empfehlungen aus Sicht einer Behörde
- Ausblick

Regulatorische Basis

- Die Überschriftentexte berücksichtigen die ICH-Guidelines E3 und E6
- Vorlage auf Basis deutscher Regularien für Arzneimittel, bei Prüfplänen für die klinische Prüfung von Medizinprodukten sollten die Vorgaben der ISO-Norm 14155 berücksichtigt werden

Prozess

- Diese Vorlage soll die Erstellung von Prüfplänen für Arzneimittelprüfungen der Phase II bis III und anderen interventionellen Studien sowohl im Bereich nicht-kommerzieller als auch kommerzieller Studien erleichtern
- Erläuterungen sind durch *kursive, grüne Schrift* hervorgehoben
- Beispieltexthe bzw. sinnstiftende Platzhalter sind *farbig blau gekennzeichnet*
- Die Richtigkeit der getroffenen Aussagen für die aktuelle klinische Prüfung sind zu verifizieren
- Die Beispieltexthe und viele Platzhalter sind im Hinblick auf die Durchführung einer multizentrischen IIT (Investigator Initiated Trial), bei der die Universität zu Köln Sponsor ist, formuliert

Phase: *Klinische Prüfung der Phase xxx (I bis IV)*
Handelt es sich um eine klinische Prüfung, die nicht unter die Bestimmungen § 40 ff. AMG fällt, sollten hier entsprechende Angaben gemacht werden, z. B. Anwendungsbeobachtung, nicht-interventionelle Prüfung, klinische Medizinprodukteprüfung etc.

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Ggf. anpassen für MPG entsprechend ISO-Norm 14155
- bei multinationalen Studien ggf. auf Landesrecht verweisen
- Evtl. als Anhang an eine Prüfplan SOP implementieren

Anmerkungen / Diskussion

- Template liegt in deutsch und englisch vor
- Teile des Prüfplanes (z.B. SAE-Management, Datenmanagement, Statistik etc.) sollten durch die jeweilige durchführende Stelle formuliert werden
- Input, Beteiligung und Kontrolle des Studienleiters auch für die nicht vom Studienleiter verfassten Kapitel ist unumgänglich

Regulatorische Basis

- Arzneimittelgesetz
- GCP-Verordnung §3 (Definition) §5 (Kennzeichnung), §7 (Unterlagen zur Antragstellung bei BOB)
- EudraLex Volume 4: Good Manufacturing Practice (GMP), Annex 13
- EudraLex Volume 10: Clinical Trials (Notice to Applicants)
- EU-Richtlinie 2005/28/EG

Prozess

- Beschaffung der Prüfpräparate
- Zusätzliche Herstellungsschritte (Verblindung, Kennzeichnung)
- Dokumente für die Antragstellung (IB, IMPD)
- Freigabe, Versand der Prüfpräparate
- Drug Accountability (Bestandsführung), Rückgabe, Vernichtung
- Sonderfälle: Verlängerung des Verfallsdatum, Beanstandungen und Rückruf, Weitergabe von Prüfpräparaten an ein anderes Prüfzentrum

25

Anhänge

- A1: Kennzeichnung der Prüfpräparate
- A2: Vereinfachtes Dossier zum Prüfpräparat
- A3: Muster - Formular zur Lieferung und Rückgabe von Prüfpräparaten
- A4: Muster – Formular zur Bestandsführung

Anmerkungen / Diskussion

- IMP – NIMP Guidance in IMPs and other medicinal products used in Clinical Trials, Definition of IMPs, Definition on NIMPs (EudraLex Vol. 10, Chapter V)
- Bekanntmachung des BfArM vom 21.10.2009: Nicht-kommerzielle klinische Prüfungen

26

Regulatorische Basis

- GCP 5.1.4: Vereinbarungen zwischen Sponsor und Prüfzentren sowie anderen an der Studie beteiligten Parteien sollten schriftlich getroffen werden.
- GCP 5.2.2: Alle prüfungsbezogenen Aufgaben, die einem Auftragsforschungsinstitut übertragen werden, sollten schriftlich festgelegt werden.

Prozess

- Ablauf der Vertragserstellung
- Formale Anforderungen
- Inhaltliche Gesichtspunkte
- Vertragsänderungen
- Ablage und Archivierung

- Rubrum (Nennung der Vertragspartner)
- Präambel (Einleitung)
- Vertragsgegenstand
- Durchführung und Verantwortlichkeiten (Aufgabenzuweisung)
- Vertragsbeginn und Dauer
- Vergütung, Zahlungsmodalitäten, umsatzsteuerliche Aspekte
- Ordentliche und außerordentliche Kündigung
- Geheimhaltung
- Gewährleistung
- Haftung*
- Eigentumsrechte*
- Publikationsrechte*
- Erfindungen, Schutzrechte*
- Unabhängigkeit* (Antikorruptions-Klausel)
- Anwendbares Recht*
- Gerichtsstand und Erfüllungsort*
- Sonstige Bestimmungen
- Schriftformklausel*
- Salvatorische Klausel*

27

Anhänge

- A1: Muster Kooperationsvertrag
- A2: Muster Prüfzentrumsvertrag
- A3: Muster Herstellung von Prüfpräparaten
- A4: Muster Monitoring-Auftrag
- ...
- A7: Muster Interne Vereinbarung
- ...
- A9: Muster: Geheimhaltungsvereinbarung
- A10: Checkliste

Anmerkungen / Diskussion

- Verträge grundsätzlich mit Institution bzw. Firma, nicht mit Privatpersonen abschließen

28

SOP GE02 V02 | Anita Ripkens-Reinhard, ZKS Münster
Archivierung von Unterlagen aus Klinischen Prüfungen

Regulatorische Basis

- Für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln:
Arzneimittelgesetz (AMG), GCP-Verordnung (GCP-V), GCP-Guideline, Arzneimittelprüfrichtlinie
- Für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten:
Medizinproduktegesetz (MPG), MP- Klinische Prüfungsverordnung (MPKPV)
- Bei Anwendung von ionisierender Strahlung bzw. Röntgenstrahlung zusätzlich:
Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) bzw. Röntgenverordnung (RöV)

Prozess

- Anforderungen an die Qualität des Archivgutes
(indexiert, vollständig, lesbar, haltbar)
- Anforderungen an ein Archiv
(Schutz vor Feuchtigkeit, Feuer und unbefugten Zugriff,
Dokumentation bzgl. Einlagerungen, Aufbewahrungsdauer, Entnahmen)
- Archivierungs-Prozess (einfache Regeln zum Vorgehen)
- Zusammenarbeit mit einem externen Archiv

29



SOP GE02 V02 | Anita Ripkens-Reinhard, ZKS Münster
Archivierung von Unterlagen aus Klinischen Prüfungen

Anhänge

- A1: Informationen für den Prüfer (AMG)
- A2: Informationen für den Sponsor (AMG)
- A3: Archivierungspflichten laut MPG
- A4: Archivierungspflichten laut StrlSch- und Röntgen-Verordnung
- A5: Übersicht Archivierungspflichten (Gesetzliche Bestimmungen in Deutschland)

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Prüfen, ob adäquate Strukturen in Institution vorhanden
- In SOP diesbezügliche interne Regelungen beschreiben

Anmerkungen / Diskussion

- Wenn Studienergebnisse in einem Zulassungsantrag verwendet werden sollen, dann gelten sehr lange Aufbewahrungsfristen. Verantwortlich dafür ist der spätere Zulassungsinhaber.
=> nach Ablauf der gesetzlichen Aufbewahrungspflicht des Sponsors von 10 Jahren:
Übergabe des TMF von IIT-Sponsor an Zulassungsinhaber zur weiteren Aufbewahrung

30



Platz für Notizen

Platz für Notizen

Platz für Notizen

Ethische und regulatorische Belange

Agenda

- Begrüßung
- Entstehung des SOP-Katalogs
- ➔ • Studienvorbereitung, Studienplanung
- Ethische und regulatorische Belange
- Qualitätssicherung

Pause

- Monitoring
- Adverse Events
- SOPs für Studien mit Medizinprodukten
- Biometrie

- Gastvortrag: Erfahrungen und Empfehlungen aus Sicht einer Behörde
- Ausblick

Regulatorische Basis

- **AMG §40 (1)** fordert vor Beginn einer klinischen Prüfung eine zustimmende Bewertung der federführenden/zuständigen Ethikkommission gemäß §43 (1)
- **GCP-V §7 (1-3)** regelt das Antragsverfahren

Prozess

- Allgemeine Informationen zu den Verpflichtungen gegenüber den Ethikkommissionen (EK)
 - Möglichkeit zur Gebührenermäßigung bzw. -befreiung prüfen (IITs)
 - Detaillierte Informationen und Vorgaben zur Antragstellung sind auf der Homepage des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen (AK-EK) zu finden
- Erforderliche Unterlagen für die zustimmende Bewertung
 - Checkliste „Erforderliche Antragsunterlagen für Studien nach AMG“ der EK bei der Landesärztekammer Baden-Württemberg
 - Zusammenstellung gemäß dieser Checklist
 - Checkliste ist gleichzeitig Bestandteil des Antrags
 - Qualifikationsnachweis für Prüfstellen und Prüfer gemäß Formular „Qualifikationsnachweis Prüfstelle/Prüfer“ des Arbeitskreises der Ethikkommissionen (AK-EK)
 - Modul 1 (Clinical Trial (CT) Application Form, Homepage der EudraCT Datenbank)
 - Modul 2 der Details Guidance ENTR/CT 2 (7.3) (deutsche Fassung: Homepage des AK-EK)
 - Ggf. zusätzlich lokal durch die federführende/zuständige EK geforderte Unterlagen
 - Begleitschreiben (Vorlage: Homepage des AK-EK)

35

- Weitere Meldeverpflichtungen gegenüber der EK
 - Anzeige der Beendigung, des Abbruchs und der Unterbrechung einer klinischen Prüfung: CT End of Trial Form „Declaration of the end of a clinical trial“ (Homepage EudraCT der EMA)
 - (Abschluss-)Bericht

Anhänge

- A1: Fristen Ethikkommission

Anmerkungen

- Die zuständige EK kann gemäß AMG §42 (4a) die zustimmende Bewertung zurückziehen.
- Verpflichtungen gegenüber den deutschen Ethikkommissionen während einer klinischen Prüfung werden in ET07 „Nachträgliche Änderungen einer klinischen Prüfung“ behandelt.

36

Regulatorische Basis

- Arzneimittelgesetz (AMG) § 40
- Medizinproduktegesetz (MPG) § 20
- GCP-Verordnung § 3 (2b)
- Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki
 - Schriftliche und mündliche Aufklärung des Studienteilnehmers und schriftlicher Einwilligung des Probanden gefordert
 - Widerruf der Einwilligung kann jederzeit ohne Angaben von Gründen erfolgen
 - Besondere Voraussetzungen für nicht einwilligungsfähige bzw. geschäftsunfähige Studienteilnehmer
- (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte
 - generelle Aufklärungspflicht gegenüber Patienten

37

Prozess

- Entwurf der schriftlichen Patienteninformation und Einwilligungserklärung (inkl. der Datenschutzerklärung) erstellen
 - Vorgaben der zuständigen Ethikkommission(en) umsetzen
 - gesetzliche Grundlagen (AMG bzw. MPG) beachten
 - Votum der zuständigen Ethikkommission(en) einholen
- Vorgehen bei Rücknahme der Einwilligung
 - Erfordernisse zur Weiterverwendung der Daten prüfen
 - Einwilligung zur Nachbeobachtung einholen
- Nachträglich Änderungen von Patienteninformation und Einwilligungserklärung
 - Voraussetzung für Änderungen prüfen
 - überarbeitete Dokumente zur Information bzw. zur erneuten Bewertung der/den Ethikkommission(en) vorlegen
 - nach zustimmender Bewertung durch die Ethikkommission(en) Dokumente an die Prüfstelle senden
 - Prüfstelle anleiten, wie mit den neuen Dokumenten zu verfahren ist

38

Anhänge

- A1: Dokumentenfreigabe Patientenaufklärung, V02
- A2: Einwilligung zur Nachbeobachtung, V02
- A3: Checkliste zur Erstellung der Dokumente zur Patientenaufklärung, V02

Anmerkungen / Diskussion

- Zum Umgang mit der Einwilligung zur Nachbeobachtung gibt es hinsichtlich der Ethikkommission(en) wenig Erfahrung.
- Möglicherweise kann je nach zuständiger Ethikkommission die Einwilligung zur Nachbeobachtung bereits mit der ursprünglichen Einwilligungserklärung vor Beginn der klinischen Prüfung abgefragt werden.
- Für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten finden sich im MPG keine Vorgaben zum Umgang mit den Daten von Studienteilnehmern, die ihre Einwilligung widerrufen haben: Vorgehen wie bei AMG empfohlen.

39

Regulatorische Basis

- Nachweis gemäß
 - **ICH-GCP Punkt 5.8**
 - **Arzneimittelgesetz (AMG) § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 8 und Abs. 3**
 - **Medizinproduktegesetz (MPG) § 20 Abs. 1 Nr. 9 und Abs. 3**
- Die gesetzliche Verpflichtung zum Abschluss einer **Probandenversicherung gilt für**:
 - alle **klinischen Prüfungen**, die in den Geltungsbereich des **AMG** fallen
 - alle **klinischen Studien** mit noch **nicht CE-zertifizierten Medizinprodukten** im Rahmen von Wirksamkeitsuntersuchungen oder
 - **klinischen Studien** mit bereits CE-zertifizierten Medizinprodukten, wenn **§ 23b MPG nicht greift**
 - Versicherer muss zum Geschäftsbetrieb in einem Mitgliedsstaat der Europäischen Union oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum zugelassen sein
- Die gesetzliche Verpflichtung zum Abschluss einer Probandenversicherung gilt **nicht für**:
 - klinische Studien zu Therapieverfahren, die weder Arzneimittel noch Medizinprodukte sind
 - Studien mit Medizinprodukten, die nach §§ 6 bis 10 MPG die CE-Kennzeichnung tragen dürfen, wenn §23b MPG greift
 - **CAVE**: Nach Maßgabe der Ethikkommissionen können auch diese Studien versicherungspflichtig sein!

Prozess

- **Zeitpunkt Abschluss Probandenversicherung:**
 - vor Antragstellung bei **EK** (ist Bestandteil der Unterlagen), **BOB** kontrolliert Versicherung nur bei Studien mit xenogenen Zelltherapeutika

40

Prozess

- **Prozess des Abschlusses** ist von den lokalen Gegebenheiten bzw. vom Sponsor abhängig, ggf. existiert Rahmenvertrag mit einem Versicherer
- **Wer den Vertrag abschließt**, Sponsor oder Auftragnehmer etc. **ist nicht geregelt.**
- **Nachweis für Abschluss der Probandenversicherung:** Versicherungspolice bzw. Versicherungsschein sowie Kopie der Allgemeinen Versicherungsbedingungen (AVB)
- **Verpflichtungen im Rahmen des Versicherungsvertrages**
 - Verpflichtungen in den **Allgemeinen Versicherungsbedingungen (AVB)** verbindlich festgelegt
 - Verpflichtungen für Prüfer und Patienten stehen im Prüfplan und der schriftlichen Patienteninformation
 - Prüfer muss Studienteilnehmer Versicherungsschutz und die daraus resultierenden Obliegenheiten erläutern, jeder Studienteilnehmer erhält Kopie der AVB
- **Dauer/Änderung Probandenversicherung:**
 - Projektmanager überwacht Gültigkeit der Probandenversicherung - ggf. Verlängerung der Police
 - Amendments sind ggf. beim Versicherer anzuzeigen – ggf. geänderte Versicherungsbedingungen
- **Ablage aller gültigen Policen/AVB im TMF und on-site im ISF**

Anhänge – keine

Hinweise zur lokalen Implementierung – siehe oben

Anmerkungen / Diskussion



Regulatorische Basis

Verantwortliche	Genehmigung/Meldung/Anzeige bei	
	Bundesoberbehörde (BfArM/ PEI)	Lokale Überwachungsbehörden (Bundesländer)
Sponsor	Genehmigung klinische Prüfung nach §§40 (1), 42 (2) AMG und §7 (1), (2), (4) GCP-V	
	Anzeige Studienbeginn nach §67 (1) AMG	Anzeige klinische Prüfung nach §67 (1) AMG
	Genehmigung nachträglicher Änderungen der klinischen Prüfung nach §10 GCP-V und §67 (3) AMG	Anzeige nachträglicher Änderungen der Klinischen Prüfung nach §67 (3) AMG
	Anzeige Beendigung, Abbruch oder Unterbrechung der klinischen Prüfung nach §13 (8) GCP-V	Anzeige Beendigung, Abbruch oder Unterbrechung der klinischen Prüfung nach §13 (8) GCP-V
Hauptprüfer im Prüfzentrum	Anzeige Studienteilnahme nach §67 (1) AMG	
Prüfer im Prüfzentrum		Anzeige Studienteilnahme nach §67 (1) AMG und §12 (1) GCP-V
		Anzeige nachträglicher Änderungen der klinischen Prüfung nach §67 (3) AMG
		Anzeige Beendigung, Abbruch oder Unterbrechung der klinischen Prüfung nach §12 (2) GCP-V



Prozess

- Genehmigung klinischer Prüfungen nach AMG durch **Bundesoberbehörden – BfArM/PEI**
- Unterlagen für Genehmigungsverfahren: nach **GCP-V §3** und „**3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen**“
- Clinical Trial Application Form - **Modul 1**: verfügbar über **EudraCT-Datenbank** – hier auch EudraCT-Nr.
- Anzeigeformular **lokale Überwachungsbehörden** über www.zlg.de
- **Bundesoberbehörde – Genehmigungsverfahren primär: Wer?** Sponsor
 - Klärung Übernahme Sponsorfunktion, danach EudraCT-Nr. beantragen
 - Modul1 ausfüllen und weitere Unterlagen nach GCP-V §3 zusammenstellen
 - alle Unterlagen **vierfach** an BOB
- **Lokale Überwachungsbehörden – Anzeige Klinische Prüfung: Wer?** Sponsor, Auftragnehmer, Prüfer
 - Voraussetzung positives EK-Votum/Genehmigung BOB: Anzeigeformular der ZLG (Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz)
 - **Wann?** vor Studieninitiation, Hinweis: Sponsor kann Pflichten für Prüfer übernehmen - Vertrag!
- **Studienende oder -abbruch:**
 - **BOB:** „Declaration of the end of a Clinical Trial Form“ der EudraCT Datenbank - **Wer?** Sponsor
 - **Lokale Überwachungsbehörden:** ZLG-Formular – **Wer?** Sponsor, Prüfer
 - **Wann?** 90 Tage nach Studienende/ 15 Tage nach Studienabbruch
 - Hinweis: Sponsor kann Pflichten für Prüfer übernehmen - Vertrag

43

Anhänge

- A1: Fristen im behördlichen Anzeige- und Genehmigungsverfahren nach AMG | V03
 - Übersicht über die Fristen der Bundesoberbehörden
- A2: Meldeverfahren für die EudraCT Datenbank | V02
 - Vorgehen und weblinks zur EudraCT-DB und den notwendigen Dokumenten

Hinweise zur lokalen Implementierung

- **EudraCT-DB:**
 - Weblinks aktualisieren,
 - **CAVE:** Änderung Modul 1 (in der Studienplanung nicht zu früh anlegen)
- **CROs:** grundsätzliche Klärung, bei welcher Behörde Studienbeteiligung anzuzeigen ist
- Klärung, ob **Prüferpflichten** bzgl. §67(1) und GCP-V §12(1) durch Sponsor übernommen werden (Verträge)

Anmerkungen / Diskussion

44

ET07 | V04 | Heike Mönkemann und Martina Mahne, ZKS Köln
Nachträgliche Änderungen einer klinischen Prüfung gemäß AMG und MPG

Regulatorische Basis

- AMG, GCP-V
- MPG, MPKPV

Prozess

- Genehmigung von nachträglichen Änderungen durch die BOB

AMG	- Verwendung des CT-Formblattes „Substantial Amendment Notification Form“ - ggf. sind Änderungen am „Clinical Trial Application Form“ (Modul 1) erforderlich - ggf. weitere von Änderungen betroffene Dokumente des Erstantrages beilegen - Begleitschreiben
MPG	- Anzeige jeder Änderung der Dokumentation elektronisch über das DIMDI - Klassifikation von Änderungen als wesentlich / nicht-wesentlich - zustimmende Bewertung der Ethikkommission (EK) ebenfalls erforderlich

- Bewertung von nachträglichen Änderungen durch die EK

AMG	- Verwendung des CT-Formblattes „Substantial Amendment Notification Form“ - ggf. sind Änderungen am „Clinical Trial Application Form“ (Modul 1) erforderlich - ggf. sind Prüfplan, Patienteninformation oder weitere bewertungspflichtige Angaben und Unterlagen ebenfalls einzureichen
MPG	- Anzeige jeder wesentlichen Änderung elektronisch über das DIMDI - die zuständige EK unterrichtet die zuständige BOB über ihre Entscheidung

45



ET07 | V04 | Heike Mönkemann und Martina Mahne, ZKS Köln
Nachträgliche Änderungen einer klinischen Prüfung gemäß AMG und MPG

Prozess – Fortsetzung

- Prüfplanamendment
 - Erstellen eines Prüfplanamendments und Einreichen einer Auflistung der Änderungen und/oder eines ergänzten Prüfplans
 - Implementierung des Prüfplanamendments
- Nachträgliche Änderungen an Patienteninformation und Einwilligungserklärung (SOP „Erstellung einer Patienteninformation und Einwilligungserklärung“)
- Bewertung zusätzlicher Prüfstellen durch die EK und BOB

AMG	- Einzureichen sind: Qualifikationsnachweise der Prüfstellen, ihres Hauptprüfers/einzigen Prüfers, Änderungen am „Clinical Trial Application Form“ (Modul 1), „CT-Formblatt „Substantial Amendment Notification Form“ - zusätzlich der BOB (lokalen Behörde) anzuzeigen sind: zusätzliche Prüfstellen, Wegfall initial angezeigter Prüfstellen, Wechsel des Hauptprüfers (geänderte Angaben im Modul 1)
MPG (§§20-23a)	- Einbeziehung zusätzlicher Prüfstellen gilt als wesentliche Änderung: Antragsverfahren elektronisch über das DIMDI unter Vorlage der erforderlichen Qualifikationsnachweise

- Bewertung zusätzlicher Prüfer durch die EK und BOB

AMG	- zusätzlich von der BOB zu genehmigen sind: Wechsel des LKP sowie des Hauptprüfers/einzigen Prüfers einer Prüfstelle (geänderte Angaben im Modul 1) - zusätzlicher Prüfer in einer bereits bewerteten / nicht bewerteten Prüfstelle
MPG (§§20-23a)	- Wechsel oder nachträgliche Einbeziehung zusätzlicher Prüfer gilt als wesentliche Änderung mit Antragsverfahren elektronisch über das DIMDI unter Vorlage der erforderlichen Qualifikationsnachweise

46



Prozess – Fortsetzung

- nicht-bewertungspflichtige nachträglichen Änderungen (AMG)
- Anzeige nachträglicher Änderungen bei den lokalen Überwachungsbehörden

AMG	- nachträgliche bewertungspflichtige bzw. genehmigungspflichtige Änderungen (GCP-V §10 (1))
MPG	- Lokale Überwachungsbehörde kann Anträge im DIMDI-System einsehen - Information der zuständigen (lokalen) Behörde bei wesentlichen Änderungen auf Grund von Maßnahmen der zuständigen BOB durch die zuständige BOB

Anhänge

- A1: Nachträgliche Änderungen einer klinischen Prüfung nach AMG – Anzeige-/Genehmigungspflichten und Fristen BOB/EK
- A2: Fristen nachträglicher Änderungen einer klinischen Prüfung nach MPG
- A3: Formatvorlage für Prüfplanamendments (deutsch)

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Besonderheiten der eigenen EK abfragen



Platz für Notizen

Platz für Notizen

Qualitätssicherung

Agenda

- Begrüßung
- Entstehung des SOP-Katalogs
- Studienvorbereitung, Studienplanung
- Ethische und regulatorische Belange
- • Qualitätssicherung

Pause

- Monitoring
- Adverse Events
- SOPs für Studien mit Medizinprodukten
- Biometrie
- Gastvortrag: Erfahrungen und Empfehlungen aus Sicht einer Behörde
- Ausblick

Regulatorische Basis

- Jeder Sponsor einer klinischen Studie ist verpflichtet, ein Qualitätssicherungs- und Qualitätskontrollsystem aufzubauen und zu unterhalten (ICH-GCP E6; 5.1.1). Ein wichtiges Instrument dieses Systems sind Audits
- Mit Audits wird überprüft, ob studienbezogene Aktivitäten, wie z. B. Monitoring, Datenmanagement, Projektmanagement, Pharmakovigilanz nach den geltenden Vorgaben (z. B. Gesetze, ICH-GCP, Prüfplan, SOPs) durchgeführt und ordnungsgemäß dokumentiert werden (ICH-GCP; 5.19)
- Daher muss jeder Sponsor/Auftraggeber bzw. jede Einrichtung, die im Auftrag eines Sponsors/Auftraggebers studienbezogene Aktivitäten durchführt, Audits etablieren:
 - 1st Party Audit: Selbstbewertung, ob die Einrichtung (z. B. ein KKS) bzw. eine Abteilung in der Lage ist, studienbezogenen Aktivitäten gemäß den internen und externen Vorgaben durchzuführen
 - 2nd Party Audit: bei Weitergabe studienbezogener Aktivitäten an Dritte erfolgt eine Überprüfung, ob die abgegebenen Aktivitäten gemäß den Anforderungen durchgeführt werden

Prozess

Planung von Audits	⇒ Auswahl und Qualifikation der Auditoren ⇒ jährliches Auditprogramm (Audits innerhalb/außerhalb der Einrichtung; Anhang A1)
Vorbereitung eines Audits	⇒ Auditplan: beschreibt und regelt die Tätigkeiten eines Audits vor Ort (Anhang A2), Zeitfenster für die Termine mit beteiligten Abteilungen/Einrichtungen ⇒ Auditleitfaden: Erstellung von auditspezifischer Checkliste/Fragenkatalog
Ablauf eines Audits	⇒ Eröffnungsgespräch, Durchführung laut Auditplan/–leitfaden , Abschlussgespräch
Auditbericht und Auditzertifikat	⇒ Erstellung, Weiterleitung und Finalisierung des Auditberichtes (Anhang A4) ⇒ Ausstellung eines Zertifikates (Anhang A5)
Archivierung	⇒ Vertrauliche Dokumente; separate Aufbewahrung beim Qualitätsmanagement

51



Anhänge

- A1: Muster: Auditprogramm | V02
- A2: Muster: Auditplan | V02
- A3: Definitionen der Bewertungen | V02
- A4: Muster: Auditbericht | V02
- A5: Muster: Auditzertifikat | V01

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Klären, ob Auditprogramm an alle MitarbeiterInnen der Einrichtung weitergeleitet werden soll
- Klären, wer Auditplan freigibt
- Klären, ob Anregungen durch Auditor zu möglichen oder notwendigen Verbesserungen (während des Audit bzw. im Auditbericht) gegeben werden sollen

Anmerkungen / Diskussion

- Auditor sollte neben fachlichen auch kommunikative Fähigkeiten haben und muss sich als Partner verstehen
 - Vertrauen und Akzeptanz gewinnen
 - konkrete Fragen stellen und Problemen auf den Grund gehen
- Auditzertifikate werden nur ausgestellt, wenn die Kommentare und/oder die geplanten Maßnahmen der auditierten Einrichtung adäquat sind

52



QS04 | V01 | Dr. Britta Schröder, KKS Heidelberg
Audit einer Prüfstelle (Site Audit)

Regulatorische Basis

- Prüfstellen-Audits als qualitätssichernde Maßnahme durch den Sponsor einer klinischen Prüfung bzw. durch eine von ihm beauftragte Einrichtung/Person dienen der Überprüfung, ob die studienbezogenen Aktivitäten in den Prüfstellen (ICH-GCP E6; 5.1.1; 5.19)
 - gemäß der Guten Klinischen Praxis (GCP), dem Prüfplan, den geltenden SOPs und gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt werden
 - die Daten gemäß den Anforderungen dokumentiert, ausgewertet und berichtet werden.Höchste Priorität hat dabei stets die Wahrung der Rechte und der Sicherheit der Patienten.
- Prüfstellen-Audits können zu jeder Zeit im Verlauf einer klinischen Prüfung durchgeführt werden.
 - Günstig ist ein Zeitpunkt nach Einschluss und Monitoring der ersten Patienten. Bei Bedarf werden Audits aber auch in der Planungsphase oder nach Abschluss einer klinischen Prüfung durchgeführt

Prozess

- Prüfstellen-Audits sollten im Auditprogramm des Sponsors (s. SOP QS01-H) aufgeführt werden

Vorbereitung	⇒ Information an Hauptprüfer: Termin und Inhalt des Audits (ggf. mit Auditplan, s. SOP QS01-H) ⇒ ggf. Unterlagen (Kopien oder Dateien) zur Vorbereitung auf das Audit anfordern ⇒ Erstellung eines Audit-Leitfadens (z. B. auf Basis der Checklisten der ZLG für GCP-Inspektionen)
Durchführung vor Ort	⇒ Eröffnungsgespräch mit gesamten Studienteam – Einzelgespräche - Überprüfung der Unterlagen & Ausstattung – Abschlussgespräch
Nachbereitung	⇒ Erstellung eines Audit-Berichtes inkl. Kommentierung durch die Prüfstelle ⇒ Ausstellung eines Audit-Zertifikates, falls angemessen. Andernfalls wird Dankesbrief erstellt ⇒ Archivierung: vertrauliche Dokumente; separate Aufbewahrung bei QM

53

QS04 | V01 | Dr. Britta Schröder, KKS Heidelberg
Audit einer Prüfstelle (Site Audit)

Anhänge

- keine

Hinweise zur lokalen Implementierung

- An wen soll der Auditbericht weitergeleitet werden?
 - Auftraggeber des Audits?
 - Leitung der Institution (z.B. Universitätsklinikums)?

Anmerkungen / Diskussion

- Der Auditor soll keine Schuldzuweisungen vornehmen, sondern sich auf Fakten beschränken.
- Bei IITs (Investigator Initiated Trials) wird üblicherweise die Sponsorschaft von einer Institution (Universität, Universitätsklinikum) übernommen, wesentliche Aufgaben aber an den initiiierenden Prüfer bzw. eine Studienzentrale zurückdelegiert.
 - Bei dem Audit einer solchen Prüfstelle können daher zusätzlich die übernommenen Verantwortlichkeiten des Sponsors überprüft werden. Dann wäre die SOP zu Audits allgemein (QS01-H) hinzuzuziehen. Die Audit-Checkliste ist dann um die entsprechenden Punkte zu ergänzen.

54

Vorbereitung, Begleitung und Nachbereitung von Audits und Inspektionen

Regulatorische Basis

- **Behörden** führen **Inspektionen** klinischer Prüfungen in Betrieben und Einrichtungen durch, die Arzneimittel klinisch prüfen (§ 64 (1) AMG)
 - Für Inspektoren gilt freier Zugang und Einsichtnahme in die Unterlagen einer klinischen Prüfung. Sie dürfen Bildaufzeichnungen sowie Kopien anfertigen oder verlangen. Ihnen sind alle erforderlichen Auskünfte über die klinische Prüfung zu erteilen (§ 64 (4) AMG)
- Der **Sponsor** einer klinischen Prüfung führt **Audits** als qualitätssichernden Maßnahmen durch (ICH-GCP E6; 5.1.)
 - Prüfzentren sind durch Prüfplan und/oder Prüfzentrumsvertrag zur Unterstützung von Audits verpflichtet.

Prozess

Vorbereitung	⇨ Terminabsprache und Ablaufplanung mit Inspektor/Auditor. ⇨ Festlegungen zu Ablauf, Zeitplan und internen Verantwortlichkeiten (Anhang A1) ⇨ Dokumentierte Weiterleitung von Unterlagen an Inspektor/Auditor (Anhang A2) ⇨ Dokumente bzgl. der klinischen Prüfung aktualisieren ⇨ Mitarbeiter vorbereiten
Ablauf und Begleitung	⇨ Alle Beteiligten nehmen gemäß den Festlegungen (Anhang A1) Ihre Aufgaben wahr
Berichte	⇨ Erstellung und Abstimmung der Stellungnahme inklusive eines evt. notwendigen Planes zu Präventions- und Korrekturmaßnahmen (Dokumentation der beschlossenen Maßnahmen: Anhang A3) ⇨ Vertrauliche Dokumente. Zentrale Ablage bei QM
Nachverfolgung und Abschluss	⇨ Audit/Inspektion ist erst abgeschlossen, wenn alle beschlossenen Maßnahmen abgearbeitet und gelöst wurden. Korrektur- und Präventionsmaßnahmen sind bei der Durchführung späterer Projekte von allen Mitarbeitern zu beachten.

55



Vorbereitung, Begleitung und Nachbereitung von Audits und Inspektionen

Anhänge

- A1: Checkliste zur Vorbereitung, Begleitung und Nachbereitung von Audits und Inspektionen | V02
- A2: Muster: Übergabeprotokoll Unterlagen an Auditoren/Inspektoren | V02
- A3: Muster: Dokumentation beschlossener Präventions- und Korrekturmaßnahmen | V02

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Sind übergeordnete Stellen über kommende Audits/Inspektionen zu informieren? Falls ja, welche sind das?

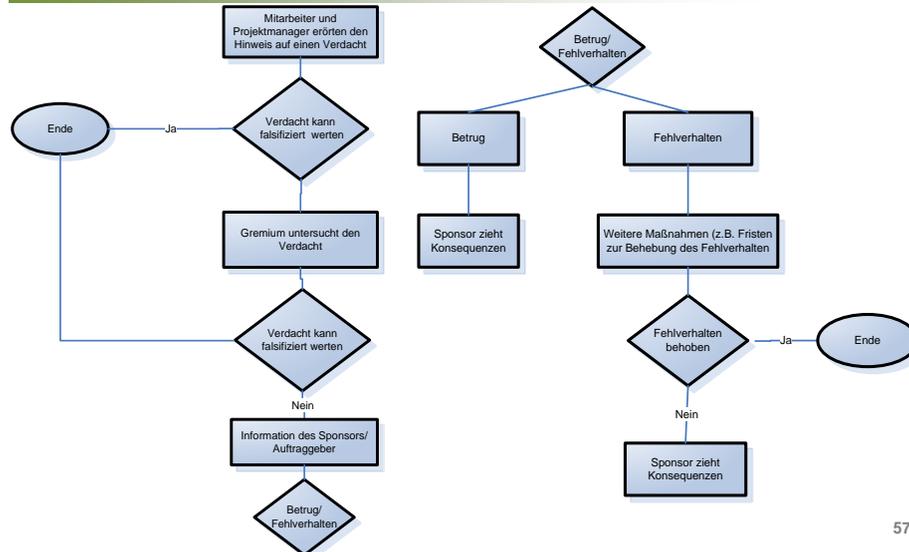
Anmerkungen / Diskussion

- Audits
 - Prinzipiell sollten Auditoren immer auf die Möglichkeit der „kontrollierten“ Vor-Ort-Einsichtnahme der Dokumente während des Audits hingewiesen werden
 - Eine Übergabe von Dokumenten ist immer sorgfältig zu überprüfen und zu dokumentieren
 - Es ist immer abzuwägen, welche vorgeschlagenen Maßnahmen umgesetzt werden können bzw. müssen

56



QS-03 | V02 | Claudia Ose, ZKS Essen
Umgang mit Betrug und Fehlverhalten in klinischen Prüfungen



57



QS-03 | V02 | Claudia Ose, ZKS Essen
Umgang mit Betrug und Fehlverhalten in klinischen Prüfungen

Regulatorische Basis

Diese SOP gilt unabhängig vom regulatorischen Hintergrund für alle klinischen Studien während der Planung, Durchführung, Auswertung, Publikation und Berichterstellung.

Anhang

- QS03-H-A1 Hinweise auf Betrug in klinischen Prüfungen

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Die Konsequenzen, die der Sponsor ziehen kann, sind in dieser SOP bewusst nicht beschrieben worden, da dies die originäre Aufgabe des Sponsors ist.
- Sofern diese SOP für eine Institution implementiert wird, die selbst als Sponsor auftritt, kann man die zu ziehenden Konsequenzen genauer festlegen

Anmerkungen / Diskussion

- Grauzone zwischen Betrug und Fehlverhalten
- Schwierigkeit einen Betrug nachzuweisen

58



Pause

Agenda

- Begrüßung
- Entstehung des SOP-Katalogs

- Studiovorbereitung, Studienplanung
- Ethische und regulatorische Belange
- Qualitätssicherung



Pause

- Monitoring
- Adverse Events
- SOPs für Studien mit Medizinprodukten
- Biometrie

- Gastvortrag: Erfahrungen und Empfehlungen aus Sicht einer Behörde
- Ausblick

Platz für Notizen

Platz für Notizen

Monitoring

Agenda

- Begrüßung
- Entstehung des SOP-Katalogs

- Studienvorbereitung, Studienplanung
- Ethische und regulatorische Belange
- Qualitätssicherung

Pause



- Monitoring
- Adverse Events
- SOPs für Studien mit Medizinprodukten
- Biometrie

- Gastvortrag: Erfahrungen und Empfehlungen aus Sicht einer Behörde
- Ausblick

MO01 | V03 | Dr. Britta Schröder, KKS Heidelberg
Besuch zur Auswahl von Studienzentren (Site Selection Visit)

Regulatorische Basis

- ICH GCP E6, Kapitel 5.6: Der Sponsor ist verpflichtet
 - die Prüfer bzw. Prüfzentren auszuwählen
 - auf ihre Qualifikation und die Verfügbarkeit angemessener Ressourcen zu achten
 - den Prüfern alle relevanten Informationen zur Verfügung zu stellen

Prozess

- Vereinbarung des Auswahlbesuchs (Projektmanager, Monitor):
 - Telefonischer oder brieflicher Kontakt
 - Terminvereinbarung
- Vorbereitung (Monitor):
 - Schriftliche Terminbestätigung
 - Zusammenstellung aller relevanten Unterlagen für den Prüfer, Vertraulichkeitsvereinbarung
- Durchführung (Monitor)
 - Besprechung aller für die Studie relevanten Aspekte: Ziel der klinischen Prüfung und Zeitplan, Prüfplan und Studienabläufe, Aufgaben und Verantwortlichkeiten des Prüfers, Durchführbarkeit der Studie am Zentrum, Monitoring, regulatorische und finanzielle Aspekte
- Dokumentation und Beurteilung (Monitor)
 - Berichterstellung mit Beurteilung zur Eignung des Prüfzentrums
 - Erfassung aller ausgehändigten/erhaltenen Dokumente
 - Entscheidung über die Teilnahme einer Prüfstelle (Sponsor)
- Andere Möglichkeiten der Eignungsprüfung: telefonische Überprüfung (Monitor), Prüfertreffen

63

MO01 | V03 | Dr. Britta Schröder, KKS Heidelberg
Besuch zur Auswahl von Studienzentren (Site Selection Visit)

Anhänge

- A1: Bericht/Checkliste Auswahlbesuch | V03
- A2: Zentrumsdaten Auswahlbesuch | V01

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Bei Verwendung von Anhang A2 sind die entsprechenden Punkten aus der Checkliste (Anhang A1) herauszunehmen, um Redundanzen zu vermeiden

64

MO02 | V03 | Dr. Kai Kronfeld, IZKS Mainz
Initiierungsbesuch (Initiation Visit)

Regulatorische Basis

Alle gesetzlich erforderlichen Bedingungen müssen erfüllt sein, bevor der erste Patient in die klinische Prüfung eingeschlossen wird. Prüfer müssen ausreichend qualifiziert, das Prüfzentrum geeignet sein.

Vor Beginn der klinischen Prüfung sollte ein Besuch des Monitors im Prüfzentrum erfolgen.

- **AMG, GCP-V §7(3) Nr. 6-8**
- **ICH-GCP, Kapitel : 5.18**

Prozess

- Festlegung des Zeitpunktes (Voraussetzungen für den Initiierungsbesuch beachten)
- Vorbereitung des Initiierungsbesuchs durch den Monitor
- Durchführung des Initiierungsbesuchs durch den Monitor
- Dokumentation im Initiierungsbericht durch den Monitor
- Nach erfolgreicher Initiierung → Freigabe zur Patientenrekrutierung durch den Projektmanager



MO02 | V03 | Dr. Kai Kronfeld, IZKS Mainz
Initiierungsbesuch (Initiation Visit)

Anhänge

- SOP MO02-H-A1 → Bericht/Checkliste Initiierungsbesuch

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Berichtsform anpassen
- Ggf. lokale prozessbezogene Anpassungen

Initiierungsbericht



Studienbezeichnung	Prüfzentrums-Nr.	Besuchsdatum	Fahrtzeit (gesamt)
ggf. EudraCT Nr.		Zeit von bis	

Prüfzentrum (Name/Adresse)

Monitorbesuch Nr.

Name und Funktion der anwesenden Personen

Datum des letzten Besuchs NZ Datum

Prüfung des Prüfzentrums, sowie des Studienpersonals	Ja	Nein	NZ	Kommentar
1) Qualifikation des Personals	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2) Ausreichende Verfügbarkeit des Personals	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3) Studienerfahrung vorhanden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>



MO03 | V03 | Dr. Ursula Niewerth, ZKS Köln
Monitoring-Besuch während der klinischen Prüfung

Regulatorische Basis

- **AMG**
- **ICH-GCP, Kapitel : 5.1, 5.18**
 - Regulatorische Vorgaben müssen gewährleistet sein.

Prozesse

- Vereinbarung des regulären Besuches (Monitor):
 - Terminvereinbarung (telefonisch oder schriftlich)
- Vorbereitung (Monitor):
 - Schriftliche Terminbestätigung (mit Bedingungen für die Durchführung des Monitoring-Besuches)
 - Vorbereitung der Unterlagen, Vergegenwärtigung des letzten Reports
- Durchführung (Monitor)
 - Prüfung der vorliegenden Dokumente im ISF auf Vollständigkeit und Aktualität
 - Prüfung der Dokumentation auf Vollständigkeit und Validität (SDV)
 - Prüfung der prüfplankonformen Durchführung der Studie
- Dokumentation und Beurteilung (Monitor)
 - Berichterstellung mit Beurteilung des Prüfzentrums
 - Erfassung aller ausgehändigten/erhaltenen Dokumente
- Statusaktualisierung zwischen den Monitoring-Besuchen durch Telefonkontakte

67



MO03 | V03 | Dr. Ursula Niewerth, ZKS Köln
Monitoring-Besuch während der klinischen Prüfung

Anhänge

- A1: Bericht/Checkliste zum Besuch während der klinischen Prüfung V03
- A2: Überprüfte Einwilligungserklärungen V01
- A3: Liste Prüfplanabweichungen V01

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Berichtsform anpassen
- Ggf. lokale prozessbezogene Anpassungen

68



MO04 | V03 | Dr. Kai Kronfeld, IZKS Mainz
Abschlussbesuch (Close out Visit)

Regulatorische Basis

Der Abschlussbesuch dient der ordnungsgemäßen Beendigung der klinischen Prüfung am Prüfzentrum.

- ICH-GCP E6, Kapitel : 5.18.3

Prozess

- Festlegung des Zeitpunktes des Abschlussbesuchs (last patient, last visit) durch den Monitor.
- Vorbereitung des Abschlussbesuchs durch den Monitor
- Durchführung des Abschlussbesuchs durch den Monitor
- Dokumentation im Abschlussbericht durch den Monitor
- Falls die Schließung telefonisch/postalisch erfolgt, muss dies im Abschlussbericht eindeutig vermerkt werden.



MO04 | V03 | Dr. Kai Kronfeld, IZKS Mainz
Abschlussbesuch (Close out Visit)

Anhänge

- SOP MO02-H-A1 → Bericht/Checkliste Close out Visit

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Berichtsform anpassen
- Ggf. lokale prozessbezogene Anpassungen

Monitorbericht/Abschlussbericht



Studienbezeichnung	Prüfzentrums-Nr.	Besuchsdatum	Fahrtzeit (gesamt)
ggf. EudraCT Nr.		Zeit von bis Uhr	

Prüfarzt (Name/Adresse)

Besuch Nr.

Name und Funktion der anwesenden Personen

Datum des letzten Besuchs NZ

Anlass des Abschlussbesuches

reguläres Studienende

vorzeitiges Schließen des Zentrums

Begründung

Patientenstatus



Regulatorische Basis

- **ICH-GCP, Kapitel : 5.1, 5.18**

Planung, Definition und Dokumentation studienspezifischer Festlegungen im Rahmen des Monitorings
Anwendung vor den SOPs MO01bis MO04-H.

Prozesse

- Studienspezifische Festlegungen für das Monitoring mit Hilfe der Checkliste:
 - Führen der Checkliste durch den Projektmanagement
 - Anzuwendende SOPs
 - Monitoringumfang
 - Definition von Prozessen und Verantwortlichkeiten
 - Festlegung von Berichtswegen
 - Festlegung von Schulungen und Trainingsmaßnahmen
- Erstellung Monitoring Manual:
 - Schriftliche Ausformulierung der in der Checkliste getroffenen Festlegungen zur Erstellung eines Handbuchs für den Monitor

71

Anhänge

- A1: Checkliste zur Monitoringplanung V01
- A2: Monitoring Manual V02

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Ggf. lokale prozessbezogene Anpassungen
- Checkliste und Muster Monitoring Manual können auch durch lokale Dokumente ersetzt werden, wenn diese inhaltlich gleich sind.

72

Platz für Notizen

Adverse Events

Agenda

- Begrüßung
- Entstehung des SOP-Katalogs

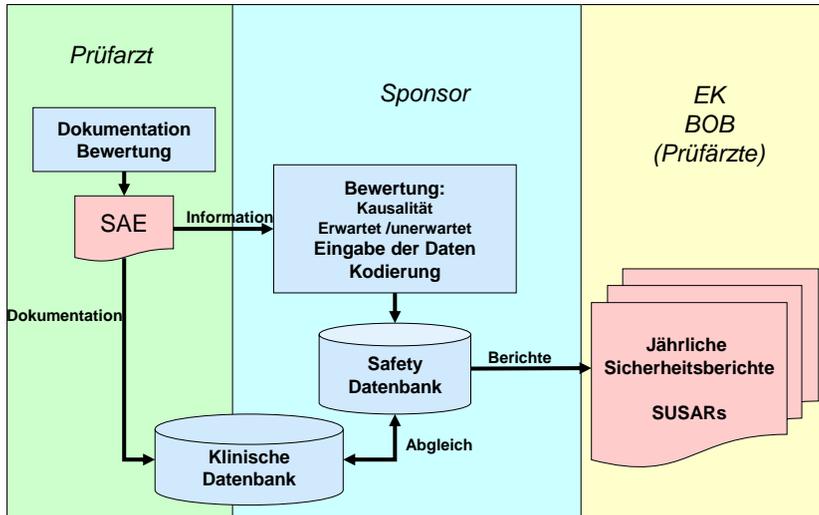
- Studienvorbereitung, Studienplanung
- Ethische und regulatorische Belange
- Qualitätssicherung

Pause

- 
- Monitoring
 - Adverse Events
 - SOPs für Studien mit Medizinprodukten
 - Biometrie

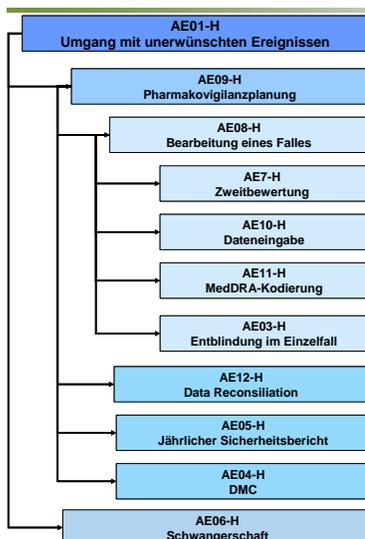
 - Gastvortrag: Erfahrungen und Empfehlungen aus Sicht einer Behörde
 - Ausblick

Einführung in die Pharmakovigilanz-SOPs: Grundlagen: Prozesse



75

Einführung in die Pharmakovigilanz-SOPs: SOP-Konzept



Die SOP AE01 „Umgang mit unerwünschten Ereignissen“ beschreibt die allgemeinen Verantwortlichkeiten und Prozesse.

- Die nachrangige SOP AE09 „Pharmakovigilanzplanung“ behandelt die Umsetzung dieser Aufgaben und Verantwortlichkeiten in der Planung.
 - Dabei ist das operative Vorgehen in der SOP AE08 „Fallbearbeitung“ definiert. In den nachgeordneten SOPs
 - AE07 „Zweitbewertung“,
 - AE10 „Dateneingabe“ und
 - AE11 „MedDRA-Kodierung“, sowie
 - AE03 „Entblindung im Einzelfall“
 werden die zugehörigen einzelnen Prozessabschnitte konkretisiert.

- Die SOPs AE12 „Data Reconciliation“,
- AE05 „Jährlicher Sicherheitsbericht“,
- AE04 „DMC“ beschreiben Prozesse, die bei der Planung berücksichtigt werden müssen, jedoch nicht bei der Einzelfallbearbeitung anfallen.

- AE06 „Schwangerschaft“ wird in der operativen SOP AE08 mitberücksichtigt, da sie in der Regel als „SAE“ bearbeitet wird. Sie ist aber hierarchisch der SOP AE01 untergeordnet, da eine Schwangerschaft als „Spezialfall“ innerhalb der Pharmakovigilanz betrachtet werden kann.

Anmerkung: bzgl. SOP AE02 „Umgang mit unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten“ siehe „SOPs für klin. Studien mit Medizinprodukten“.

76

AE01 | V04 | Anita Ripkens-Reinhard, ZKS Münster
Umgang mit unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln

Regulatorische Basis

- Arzneimittelgesetz
- GCP-Verordnung
- AMG-Anzeigeverordnung (elektr. Anzeige von SAEs)
- Eudralex Volume 10: Details Guidance CT-3
- ICH-Guideline E2A , E2B

Prozess

- Pharmakovigilanz-Planung (siehe SOPs AE09, SP01)
- Dokumentation von unerwünschten Ereignissen
- SAE-Meldepflichten des Prüfers an den Sponsor
- Bearbeitung von SAE-Meldungen durch den Sponsor (siehe SOPs AE08, AE10, AE 07, AE03, AE11, AE12)
- SUSAR-Meldepflichten des Sponsors (BOB, EK, Prüfer)
- Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr
- Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung
- Ggf. SAE- Meldung an Hersteller oder DMC (siehe SOP AE04)
- Jährlicher Sicherheitsbericht (siehe SOP AE05)

77



AE01 | V04 | Anita Ripkens-Reinhard, ZKS Münster
Umgang mit unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln

Anhänge

- A1: Definitionen (AE, ADR, SAE, SAR, SUSAR)
- A2: Muster: Formblatt AE-Bogen
- A3: Muster: Formblatt SAE-Meldebogen

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Übergeordnete SOP; lokale SOPs auf die beschriebenen Aufgaben ausrichten

Anmerkungen / Diskussion

- Nach Implementierung der Regelungen der neuen Detailed Guidance CT-3 in deutsches Recht wird die GCP-Verordnung vermutlich im Sommer 2012 geändert werden. Dies wird eine Aktualisierung dieser SOP erforderlich machen.

78



Regulatorische Basis

- AMG und GCP-V
- ICH-GCP und CT-3

Prozesse

- Leitfaden zur Beschreibung der Vorgehensweise zur Planung, Definition und Dokumentation studienspezifischer Festlegungen im Rahmen der Pharmakovigilanz
 - damit allen Prozessbeteiligten (Sponsor, Prüfer, KKS, etc.) die Bearbeitungsschritte, Meldewege und jeweiligen Verantwortlichkeiten bekannt sind
 - Planung studienspezifischer Pharmakovigilanzaktivitäten
 - bei den erforderlichen Absprachen/vertraglichen Vereinbarungen im Rahmen der PV-Aktivitäten vor Beginn einer klinischen Prüfung und
 - ggf. bei Änderungen im Verlauf einer klinischen Prüfung
 - Dokumentation der studienspezifischen Festlegungen
 - im Vorfeld und
 - ggf. im Verlauf einer klinischen Prüfung
- Erstellung eines studienspezifischen Dokumentes (z.B. SAE-Manual)
 - Erläuterung studienspezifischer Besonderheiten, Informationswege und Kontaktdaten ergänzend zu SOPs und Prüfplan
 - Ziel: Gewährleistung einer studienspezifisch einheitlichen Bearbeitung eingehender Informationen bzw. SAEs, insbesondere wenn mehrere Mitarbeiter in die Bearbeitung eingebunden sind
 - Grundlage: Prüfplan, ggf. weitere studienspezifische Festlegungen und vertragliche Vereinbarungen

79

Prozess – Fortsetzung

- Erstversion
 - Unterliegt einem (studienspezifischen) Freigabeprozess genau wie die Formblätter zur SAE-Meldung und -Bewertung
- Nachträgliche Änderungen
 - unterliegen je nach Art und gemäß studienspezifischer Vereinbarungen
 - einem formalen Freigabeprozess,
 - einer formlosen schriftlichen Absprache mit dem Studienleiter oder
 - erfolgen ohne Freigabeprozedere

Anhänge

- A1: Muster: Checkliste zur Pharmakovigilanzplanung ([Leitfaden](#))
- A2: Muster: SAE-Manual-Template_AMG

Anmerkungen

- Alle fallbezogenen Dokumente (Papierform) sind im studienspezifischen TMF abzulegen.
- Alle Dokumente in elektronischer Form werden gemäß KKS-interner Regelungen abgelegt

80

AE08 | V01 | Dr. Trude Butterfaß-Bahloul, ZKS Münster / Dr. Heike Mönkemann, ZKS Köln
Fallbearbeitung, Follow-Up und Abschluss eines Falles in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln

Regulatorische Basis

- GCP-V §13 (1-7)
- GCP-V §12 (4-7)
- EudraLex Volume 10: Detailed guidance CT-3

Prozess (Stichworte und/oder Flow-Chart)

- Eingang einer SAE-Meldung
- Bearbeitung einer SAE-Meldung
 - Zuordnung einer Fallnummer
 - Tracking der Bearbeitung
 - Prüfen der SAE-Meldung
 - Query-Management
 - Zweitbewertung eines SAE
 - Meldepflichten
 - Verfahren bei erforderlicher Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung
 - Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr
 - Datenerfassung in der Pharmakovigilanz-Datenbank
- Meldung einer Schwangerschaft
- Abschluss eines Falles
- Nullifizieren eines Falles
- Ablage

81



AE08 | V01 | Dr. Trude Butterfaß-Bahloul, ZKS Münster / Dr. Heike Mönkemann, ZKS Köln
Fallbearbeitung, Follow-Up und Abschluss eines Falles in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln

Anhänge

- A1: Begriffsbestimmungen | V01
 - Definitionen von: Tag 0, Folgeinformation, Query

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Lokale Anpassung an KKS-spezifische Funktionen, z. B. Projektmanager, verantwortlicher Mitarbeiter für Arzneimittelsicherheit
- Einige weitere Anpassungen an lokale Abläufe erforderlich

Anmerkungen / Diskussion

- Integrierende SOP mit Verweisen auf weitere SOPs bzgl. detaillierterer Regelungen, z. B.
 - AE01-H: Umgang mit unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln
 - AE06-H: Dokumentation von Verlauf und Ausgang einer Schwangerschaft unter Exposition mit einem Prüfpräparat
 - AE07-H: SAE-Zweitbewertung in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln
 - AE10-H: Dateneingabe in der Pharmakovigilanz-Datenbank
 - AE11-H: MedDRA™ Kodierung

82



AE07 | V01 | Heike Mönkemann, ZKS Köln
SAE-Zweitbewertung in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln

Regulatorische Basis

- AMG und GCP-V
- CT-3 (Directive 2001/20/EG) Abschnitt 7.3: Der Sponsor ist dafür zuständig, sicherzustellen, dass alle unerwünschten Ereignisse gemeldet werden, die kumulativ
 - Schwerwiegend und
 - unerwartet sind sowie
 - in einem begründeten kausalen Zusammenhang mit einem Prüfpräparat stehen
- ICH E2A

Prozesse

- Verantwortlichkeiten, Informationswege und –fristen sind im Prüfplan und/oder detaillierter in einem studienspezifischen Dokument (z.B. SAE-Manual) beschrieben
- SAE-Zweitbewertung muss dokumentiert werden (z.B. auf SAE-Assessment-Sheet)
- Bewertungsprozess:
 - Bewertung der Schwerwiegendheit (Seriousness) gemäß GCP-V§3 (8) und CT-3
 - studienspezifische Abweichungen von den aufgeführten Definitionen müssen im Prüfplan genau beschrieben sein
 - Bewertung des Kausalzusammenhangs (Causality) gemäß ICH-E2A
 - Kriterien zur Bewertung des Kausalzusammenhangs müssen im Prüfplan aufgeführt sein
 - Vorgehen bei abweichenden Bewertungen von Prüfer und SAE-Zweitbewerter
 - eine Begründung für die SAE-Zweitbewertung wird dokumentiert
 - über das weitere Vorgehen entscheidet die „strengere“ Bewertung

83



AE07 | V01 | Heike Mönkemann, ZKS Köln
SAE-Zweitbewertung in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln

Prozess - Fortsetzung

- Bewertung der Erwartetheit (Expectedness)
 - erfolgt gemäß Referenzdokument zum Prüfpräparat (IB, SmPC oder FI) in der jeweils aktuellen Fassung (s. Prüfplan) und gemäß CIOMS-V
- Bewertung weiterer ggf. sicherheitsrelevanter Ereignisse - Einschätzung, ob aufgrund des bewerteten SAE
 - eine erneute Überprüfung der Nutzen/Risiko-Bewertung erforderlich ist
 - eine Änderung bei der Fortführung der klinischen Prüfung erforderlich ist
- Vorgehen bei klinischen Prüfungen mit einem verblindeten Prüfpräparat
 - Bewertung von Kausalität und Erwartetheit gemäß den Vorgaben im Prüfplan
- Vorliegen eines SUSAR
 - Nicht-verblindete klinische Prüfung
 - Meldung innerhalb der gesetzlichen Fristen an alle im Prüfplan festgelegten Stellen bei SUSAR bei Gabe von Prüfpräparat bzw. Vergleichspräparat, i.d.R. nicht bei Gabe von Placebo
 - Verblindete klinische Prüfung
 - Entblindung des Studienteilnehmers
 - Meldung innerhalb der gesetzlichen Fristen an alle im Prüfplan festgelegten Stellen bei Gabe von Prüfpräparat bzw. Vergleichspräparat, i.d.R. nicht bei Gabe von Placebo
- Weitere meldepflichtige Ereignisse:
 - Änderung der Nutzen/Risiko-Bewertung
 - Änderung bei der Fortführung der klinischen Prüfung

84



AE07 | V01 | Heike Mönkemann, ZKS Köln
SAE-Zweitbewertung in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln

Anhänge

- A1: Muster:
SAE-Assessment-Sheet

Anmerkungen

- Alle fallbezogenen Dokumente sind im studienspezifischen TMF abzulegen.

AE07-V01 Assessment Sheet V01 AE07-V01 Assessment Sheet V01

Second Assessment

Patient ID:	Institute:
Age (years/years):	Street No.:
AE No.:	Postcode, Country, City:
SAE No.:	State / Country:
SAE Date:	Phone / Fax:
	Assessed by:
	Signature:

Comment:

Initial Follow-up
 Changes to initial assessment yes no
 if 'yes', please complete below

Seriousness	Relationship		Expected according to IB* / EP*		SUSAR	
	yes	no	yes	no	yes	no
Investigational Products	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IMP 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IMP 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IMP 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Investigational Procedure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

City and Date: _____ Signature: _____

Please fax this SAE assessment within 24 hours to KKS: FAX No.: XXXX XXX XXXXX

Safety issue that might alter the current benefit/risk assessment yes no
 Safety issue that is sufficient to consider changes in the conduct of the trial yes no
 Estimation according to IB* / EP*) yes no



Platz für Notizen

AE10 | V01 | Heike Mönkemann, ZKS Köln
Dateneingabe in die Pharmakovigilanz-Datenbank (PV-DB)

Regulatorische Basis

- AMG
- Die korrekte Dateneingabe der SAE-Fälle in die PV-DB ist eine zentrale Voraussetzung für
 - eine korrekte papierbasierte Meldung an die Behörden auf einem CIOMS-I-Formular (in Englisch)
 - eine E2B-konforme elektronische Meldung an die Behörden
 - die zuverlässige Recherche der Daten
 - die Generierung von korrekten Listings für die Jahressicherheitsberichte (DSUR)

Prozesse

- Vorbereitungen
 - Softwarespezifische Vorbereitung der PV-DB für die Dateneingabe
 - Festlegung der Sprache, in der die SAE-Meldebögen ausgefüllt werden
 - ggf. Festlegungen zu erforderlichen Übersetzungen und deren Qualitätskontrolle
 - Eingabekonventionen
 - legen fest, wie die Daten der SAE-Meldebögen, SAE-Assessment-Sheets und formlose Meldungen in die PV-DB eingegeben werden
 - Allgemeine Eingabekonventionen
 - Studienspezifische Eingabekonventionen
 - Schulung der Eingabekräfte

87



AE10 | V01 | Heike Mönkemann, ZKS Köln
Dateneingabe in die Pharmakovigilanz-Datenbank (PV-DB)

Prozess - Fortsetzung

- Dateneingabe (E2B-konform, gemäß Eingabekonventionen)
 - Fallregistrierung
 - Kodierung der SAE (s. auch SOP „MedDRA-Kodierung“)
 - Second Look / Qualitätskontrolle
 - Fallbeschreibungen von SAEs (Case Narratives)
 - verbindlich für alle SUSAR
 - Ggf. Erstellung für weitere Fälle gemäß studienspezifischer Regelungen
 - auftretende Probleme werden dokumentiert und resultierende Konsequenzen umgesetzt
 - Dokumentation der Dateneingabe und Qualitätskontrolle

Anhänge

- keine

Anmerkungen

- Alle fallbezogenen Dokumente (Papierform) sind im studienspezifischen TMF abzulegen.
- Alle Dokumente in elektronischer Form werden gemäß KKS-interner Regelungen abgelegt.

88



Regulatorische Basis

- MedDRA™ (Medical Dictionary for Regulatory Activities, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) wurde unter der Federführung der International Conference on Harmonisation (ICH) entwickelt.

Hintergrund

- Kodierung von medizinischen Begriffen mit MedDRA™ ist internationaler Standard
- MedDRA™ umfasst Bezeichnungen für Befunde, Symptomatik, Diagnosen, Begleiterkrankungen, therapeutische Indikationen, internistische und chirurgische Verfahren, Untersuchungen sowie diverse anamnestische Merkmale
- Versionen: Halbjährlich erscheint ein Update zu MedDRA™

Prozess

- Vorhandensein und Gültigkeit der MedDRA-Lizenz für jede klinische Prüfung prüfen
- Handhabung der Versionskontrolle festlegen
- Festlegung von Kodierung und Review: Wer, Wann, Welche Daten?
- Durchführung der Kodierung
- Handhabung der Qualitätskontrolle
- Rekodierung nach Abschluss der klinischen Prüfung

89

Anhänge

- Keine

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Diese H-SOP sollte durch interne Regelungen ergänzt werden. Die folgenden Punkte sollten, zum Beispiel mit Hilfe von Working Procedures, festgelegt werden.
 - Versionskontrolle (mindestens sollte eine, der von der Maintenance and Support Services Organization (MSSO) vorgeschlagenen Varianten, festgelegt werden)
 - Schulungen: Halbjährlich wird eine neue Version von MedDRA™ erstellt. Kodierende Mitarbeiter sollten über Änderungen in den neuen Versionen informiert sein.
 - Kodierung:
 - Kodierregeln sollten aufgestellt werden (gegebenenfalls studienspezifische Regelungen, mindestens muss bei Variationsmöglichkeiten der Points to Consider der MSSO eine Vorgehensweise festgelegt werden)
 - Review: Interne Regelungen für Zeitpunkt und Ablauf des Reviews

Anmerkungen

- Weitere Hinweise bezüglich MedDRA™ finden sich in den Begleitdokumenten der MSSO: MedDRA™ Term Selection: Points to consider, MedDRA™ Data Retrieval and Presentation: Points to consider und MedDRA™ Introductory Guide

90

AE03 | V02 | Rita Pilger, KKS Charité
Entblindung im Einzelfall

Regulatorische Basis

- GCP-Verordnung §6:
 - Verfahren zur Entblindung muss sofortige Identifizierung und sofortige Rücknahme der Prüfpräparate ermöglichen.
- ENTR/CT3:
 - Verblindung für den Prüfer und den Biometriker wenn möglich aufrecht erhalten
 - sofern vorhanden, Data Monitoring Committee mit Aufgaben betrauen, um Verblindung für das Studienteam aufrecht zu erhalten
 - Studien mit Tod als Endpunkt nicht systematisch entblenden

Prozess

- Verblindung wird aufgehoben, wenn
 - nötig für die unmittelbare medizinische Sicherheit des Patienten (medizinischer Notfall => durch Prüfer
 - im Falle eines potentiellen SUSARs
- Notfallumschläge empfohlen, in Ausnahmefällen Entblindung mittels Randomisierungslisten
- Handhabung der Notfallumschläge (Projektmanager Monitor)
- Entblindung im medizinischen Notfall durch den Prüfer (Projektmanager Monitor)
- Entblindung bei Verdachtsfällen von SUSARs (Mitarbeiter AMS)
- Entblindung im Einzelfall durch das Datenüberwachungskomitee:



AE03 | V02 | Rita Pilger, KKS Charité
Entblindung im Einzelfall

Anhänge

- A1: Formblatt zur Dokumentation des Verbleibs der Notfallumschläge beim Prüfer
- A2: Formblatt zur Entblindung im Einzelfall durch den Prüfer
- A3: Formblatt Entblindung bei SUSAR

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Zusammenarbeit mit anderen Beteiligten (z.B. Apotheke, DMC)

Anmerkungen

- Entblindender darf nicht Teil des Studienteams sein => Aufgabentrennung bei IIT's!

Studie: Zustimm. Nr.: U U		Hauptprüfer: _____		
Notfallumschläge				
Patienten-ID	Umschlag (Prüfer)	verbleibend / unverschütt	Rücknahme im Notfallebene/keine Rücknahme	Ergebnis / Status
U U	U U U U U	ja	nein	

Studie: Zustimm. Nr.: U U		Hauptprüfer: _____		
Notfallumschläge				
Patienten-ID	Umschlag (Prüfer)	verbleibend / unverschütt	Rücknahme im Notfallebene/keine Rücknahme	Ergebnis / Status
U U U U U	U U U U U	ja	nein	
U U U U U	U U U U U	ja	nein	
U U U U U	U U U U U	ja	nein	
U U U U U	U U U U U	ja	nein	
U U U U U	U U U U U	ja	nein	

Studie: Zustimm. Nr.: U U		Hauptprüfer: _____	
Entblindung im Notfall			
Patienten-ID	Umschlag zur Entblindung (Prüfer)	Grund für Entblindung	Beleg (Umschlag-Prüfer)
U U	U U U U U		

Bei Entblindung müssen Regeln über Umgang mit anderen Sponsor-Beleg
 Fachbeleg: _____

Studie: Zustimm. Nr.: U U		Hauptprüfer: _____	
SAE Nr.: _____		Entblindung durch: _____	
Entblindung bei SUSAR			
Patienten-ID	Umschlag zur Entblindung (Prüfer)	Grund für Entblindung	Beleg (Umschlag-Prüfer)
U U	U U U U U	SUSAR Patient (Datei nummer)	

Auszüge: Formblätter zur Entblindung



Regulatorische Basis

- Leitlinie „Good Clinical Data Management Practices“ der Society for Clinical Data Management vom Juni 2008.

Prozess (Stichworte und/oder Flow-Chart)

- Planung des Datenbankabgleichs
 - Schriftliche Festlegung des geplanten Vorgehens, z.B. im SAE-Manual, Datenmanagement-Plan usw. (Mitarbeiter AMS, Studienkoordinator)
- Festlegung der abzugleichenden Felder
 - Abstimmung mit dem Sponsor unter Berücksichtigung der Charakteristika der klinischen Prüfung (Biometriker, Mitarbeiter AMS, Studienkoordinator)
- Festlegung der Zeitpunkte des Datenabgleichs
 - Abstimmung mit dem Sponsor unter Berücksichtigung der Charakteristika der klinischen Prüfung - Datenabgleich auf jeden Fall vor dem Datenbankschluss (Biometriker, Mitarbeiter AMS, Studienkoordinator)
- Durchführung des Datenbankabgleichs
 - Prüfung der beiden Datenbanken auf Vollständigkeit und Qualität
 - Manuelle oder automatische Identifizierung der Diskrepanzen (Biometriker, Mitarbeiter AMS)
 - Korrekturen in den Datenbanken (Datenmanager, Mitarbeiter AMS)
- Dokumentation des Datenbankabgleichs und der durchgeführten Korrekturen (Mitarbeiter AMS)

93

Anhänge

- Keine (siehe Anmerkungen/Diskussionen)

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Grau unterlegte Abschnitte sollen lokal präzisiert werden
- Die Bezeichnung der beteiligten KKS-Funktionen soll lokal präzisiert werden

Anmerkungen / Diskussion

- Appendix B of Good Clinical Data Management Practices „Sample SAE Data Reconciliation Form“ kann lokal als Anlage verwendet werden. Das Dokument ist nur kommerziell erhältlich.

94

Regulatorische Basis

- **GCP-Verordnung §13, Abs. 6**
 - 1x jährlich oder auf Anforderung: Bericht über die Sicherheit der Studienteilnehmer
- **Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (CT 3)**
 - Zu Berücksichtigen nach Empfehlung des BfArM hinsichtlich formalen und inhaltlichen Anforderungen
 - Verweis auf ICH-E2F
- **ICH Guideline E2F „Development Safety Update Report - DSUR“**
 - Aufbau und Inhalt des DSUR
 - Alle Kapitel und Inhalte für Erstellung des Sicherheitsberichtes übernehmen

Prozess

- Verantwortlichkeiten und Zeitrahmen festlegen
 - PM (Organisation), DM / AMS / IT (Zuarbeit), BI (Analyse)
 - Studienleitung/Sponsor: Endredaktion
 - Wer versendet?
- Zeitpunkt:
 - Datum der ersten Genehmigung durch eine zuständige Oberbehörde eines EU-Mitgliedsstaates bis letzte Tag des jährlichen Berichtszeitraumes
 - Frist zur Abgabe: 60 Tage

95

Prozess

- Vorbereitung des Berichtes - Template
- DB-Snapshot
- Erstellung Line Listing SAR im Berichtszeitraum + Cumulative Summary Tabulation SAE in der Studie
- Analyse
- Berichtsentwurf an Sponsor/Studienleitung/Vertragspartner/verantwortlichen Experten zur Ergänzung, Kommentierung, Überarbeitung, Review weiterleiten
- Fertigstellung und Versand an Behörden/EK und ggf. weitere Vertragspartner

Anhänge

- keine

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Verantwortlichkeiten klären
 - einzubeziehende Personen
 - Zeitplan erstellen für notwendige Zuarbeiten → ggf. Checkliste erstellen
- Template für Bericht erstellen
- ggf. interner Review des Berichts

Anmerkungen / Diskussion

- Problematik DSUR (ICH E2F) vs. jährlicher Sicherheitsbericht aus einer klinischen Prüfung

96

Regulatorische Basis

- Guideline on Data Monitoring Committees London: European Medicines Agency. 27. July 2005.
- ENTR/CT3:
 - sofern vorhanden, Data Monitoring Committee mit Aufgaben betrauen, um Verblindung für das Studienteam aufrecht zu erhalten

Prozess

- Entscheidung über die Einbindung des DMC
- Zusammensetzung des DMC
- Vertragliche Vereinbarungen mit dem DMC
- Festlegung der Informationswege und Zeitplanung
- Schriftliche Verfahrensregeln für das DMC
- Entblindung durch das DMC
- Geschlossene Sitzungen des DMC
- Öffentliche Sitzungen des DMC
- Empfehlungen des DMC

97



Anhänge

- A 1: Muster: Schriftliche Verfahrensregelungen für ein DMC
- A 2: Muster: Vertraulichkeitserklärung

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Zusammensetzung des DMCs
- Entscheidungsbefugnisse klären

Anmerkungen / Diskussion

- Bereits in die Planung sollten folgende Aspekte einbezogen werden:
- Anzahl und Zeitpunkte der Treffen (=> Pharmakovigilanzplanung, Entblindung, Datenabgleich)
- Art und Aufbereitung der Daten

4. Arbeitsweise, Dokumentation und Berichterstattung

Das DMC tritt während der Laufzeit der klinischen Studie mindestens < einfügen > mal pro Jahr zusammen. Sind Zwischenauswertungen im Rahmen der klinischen Studie durch den Sponsor geplant, soll jeweils kurz darauf eine Sitzung des DMC stattfinden.

Die Sitzungen werden gemäß dieser Vereinbarung vom < Verantwortlichen einfügen > organisiert.

Nach der konstituierenden Sitzung gliedert sich jede Sitzung in einen öffentlichen Teil, in dem nichtvertrauliche Punkte besprochen werden können, und einen nichtöffentlichen Teil, der für vertrauliche Informationen, wie entblindete Patientendaten, vorgesehen ist. Über den nicht öffentlichen Teil der Sitzung wird ein Bericht vom < einfügen > erstellt. Dieser Bericht verbleibt bis zum Ende der klinischen Studie bei < einfügen >.

Daneben erstellt das DMC nach jeder Sitzung eine Empfehlung bezüglich der Fortführung der klinischen Studie. Diese Empfehlung ist dem Sponsor mitzuteilen.

Über den Inhalt sämtlicher Tätigkeiten des DMC in Bezug auf die entblindeten Daten nebst sämtlicher sich daraus ergebender Informationen sowie die Inhalte der nichtöffentlichen Teile der DMC-Sitzungen sind die Mitglieder gehalten Stillschweigen zu bewahren. Die einzige Ausnahme bilden hier die Empfehlungen an den Sponsor. Die Mitglieder des DMC unterschreiben eine entsprechende Vertraulichkeitserklärung (siehe z.B. Anlage A2).

Die Ergebnisse der öffentlichen Teile der Sitzungen werden schriftlich dokumentiert. Diese Protokolle verbleiben bis zum Ende der klinischen Studie beim **[Vorsitzenden des DMC]**.

Auszug: Schriftliche Verfahrensweisen

98



AE06 | V02 | Rita Pilger, KKS Charité
Dokumentation von Verlauf und Ausgang einer Schwangerschaft unter Exposition mit einer Prüfsubstanz

Regulatorische Basis

- In der deutschen Gesetzgebung ist das Auftreten einer Schwangerschaft bei einer Studienteilnehmerin bzw. die Zeugung eines Kindes durch einen Studienteilnehmer und die daraus resultierenden Konsequenzen nicht berücksichtigt
- → EudraLex Volume 9A Kapitel 5.4 „Reporting of outcomes of use of a medicinal product during pregnancy“ (1) und „Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data“
- ICH guideline E2F, Note for guidance on development safety update reports

Prozess

- Dokumentationsbeginn und –ende bei Schwangerschaften
- Dokumentation und Meldung von Schwangerschaften
- Dokumentation und Meldung des Schwangerschaftsverlaufs und Schwangerschaftsausgangs
- Aufbewahrung der Dokumentation
- Jährlicher Sicherheitsbericht



AE06 | V02 | Rita Pilger, KKS Charité
Dokumentation von Verlauf und Ausgang einer Schwangerschaft unter Exposition mit einer Prüfsubstanz

Anhänge

- A 1: Muster: Dokumentation Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft
- A 2: Muster: Documentation ... (English version)
- A 3: Zusatzinformationen

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Erfassung im SAE-Formblatt oder eigenes Formblatt?
- Falldefinition, Zeitraum der Nachverfolgung

Anmerkungen

- Beobachtung während der Schwangerschaft muss durch eigene Einwilligung abgedeckt sein, da dies nicht durch die SAE-Nachverfolgung abgedeckt ist

AE06-H-A1 Dokumentation von Verlauf und Ausgang einer Schwangerschaft V02

Bericht über das Auftreten einer Schwangerschaft unter der Exposition mit einer Prüfsubstanz

Initialbericht Follow up-Meldung

Protokollcode/Fazit: _____ Geburtsjahrgang/alternativ Alter der Studienteilnehmerin des Teilnehmers: _____

Prüfzentrencode: _____ Identifikationscode: _____

Daten der werdenden Mutter:

	Tag	Monat	Jahr	Verhütungsmethode (Methodeneinstellung ist anhand Prüfplan der klinischen Studie anzupassen)
Geburtsjahr der Mutter				<input type="checkbox"/> Keine Kontrazeption „Pille“
Geschätzter Geburstermin				<input type="checkbox"/> Diaphragma
Erster Tag der letzten Menstruation				<input type="checkbox"/> Kondom
Voraussichtlicher Einbindungstermin				<input type="checkbox"/> Intrauterinspirale „Spirale“
Geburtsjahr des Vaters				<input type="checkbox"/> Anders, bitte spezifizieren:
Geschätzter Konzeptionsstermin				Liegen Anwendungsfehler vor? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Bekannt werden der Schwangerschaft (bei werdender Mutter)				Wenn ja, bitte spezifizieren:
Meldung an Prüfarzt				
Zyklus regelmäßig (unregelmäßig zu umkreisen)	ja	nein	Nicht bekannt	



Platz für Notizen

SOPs für Studien mit Medizinprodukten

Agenda

- Begrüßung
- Entstehung des SOP-Katalogs

- Studienvorbereitung, Studienplanung
- Ethische und regulatorische Belange
- Qualitätssicherung

Pause

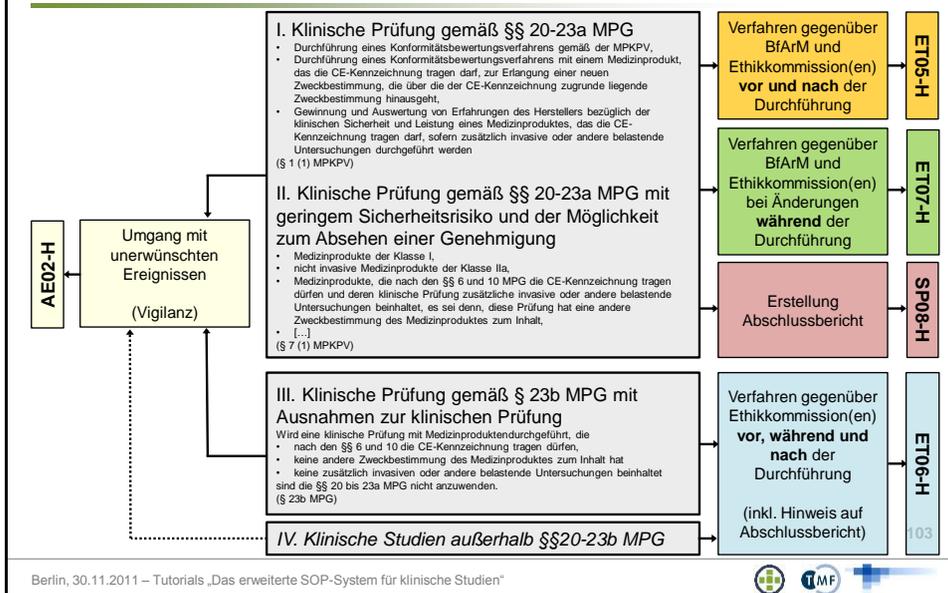
- Monitoring
- Adverse Events
- SOPs für Studien mit Medizinprodukten
- Biometrie

- Gastvortrag: Erfahrungen und Empfehlungen aus Sicht einer Behörde
- Ausblick



SOPs für klinische Prüfungen/Studien mit Medizinprodukten – Übersicht

Sylvia Reinecker, KKS Marburg



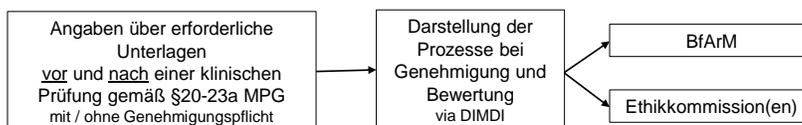
ET05 | V03 | Sylvia Reinecker, KKS Marburg / Rita Pilger, KKS Charité

Behördliches Genehmigungs- und Anzeigeverfahren und Bewertungsverfahren der Ethikkommissionen vor und nach klinischen Prüfungen gemäß §§ 20-23a MPG

Regulatorische Basis

- Vor und nach der Durchführung einer klinischen Prüfung gemäß §§ 20-23a MPG sind verschiedene Genehmigungs- und Anzeigeverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM) und Bewertungsverfahren durch die Ethikkommission(en) (EK) vorgeschrieben.
 - Dies gilt auch für klinische Prüfungen gemäß §§ 20-23a MPG ohne Genehmigungspflicht (geringes Sicherheitsrisiko und Möglichkeit zum Antrag auf Absehen einer Genehmigung durch das BfArM)
- Bei diesen Verfahren erfolgt die Datenübertragung an das BfArM und EK zentral über ein Erfassungssystem (Medizinprodukte „(MP)-Informationssystem“) beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information („DIMDI“)
- Grundlagen für klinische Prüfungen mit mind. einer Prüfstelle in Deutschland sind:
 - MPG, MPKPV, DIMDIV sowie Bekanntmachungen/Hinweise der BOB und EKs.
 - Darüberhinaus: RL 2007/47/EG sowie ISO 14155 und in internationalen Prüfungen die jeweiligen nationalen Gesetzgebungen

Prozess



104

ET05 | V03 | Sylvia Reinecker, KKS Marburg / Rita Pilger, KKS Charité
Behördliches Genehmigungs- und Anzeigeverfahren und Bewertungsverfahren der Ethikkommissionen vor und nach klinischen Prüfungen gemäß §§

Anhänge

- A1: Allgemeine Begriffsbestimmungen in klinischen Prüfungen von Medizinprodukten | V03
- A2: Muster: Checkliste über benötigte Unterlagen für zuständige BOB und EK vor Beginn einer klinischen Prüfung gemäß §§20-23a MPG | V01
- A3: Hinweise zum Medizinprodukte(MP)-Informationssystem beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) | V01
- A4: Muster: Begleitschreiben an zuständige BOB und EK bzgl. eingereicherter Unterlagen vor Beginn einer klinischen Prüfung gemäß §§20-23a MPG | V01

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Aktuelle Anforderungen von BfArM, Ethikkommissionen und DIMDI verfolgen und beachten
- Erstellung eines Muster „Qualifikationsnachweis für Prüfer und Prüfstellen“ erforderlich

Anmerkungen / Diskussion

- Einstufung des rechtlichen Hintergrundes einer geplanten klinischen Prüfung liegt in der Verantwortung des Sponsors/Auftraggebers und muss genau geprüft werden:
 - Klinische Prüfung gemäß §§20-23a MPG?
 - ⇒ Genehmigung durch BfArM und Bewertung durch EK erforderlich
 - ⇒ SAEs an das BfArM
 - Klinische Prüfung gemäß §23b MPG?
 - ⇒ Beratung durch EK erforderlich; keine Behördenbeteiligung
 - ⇒ SAEs werden der an die EK weitergeleitet (falls gefordert)

105



Platz für Notizen

Ethikkommission außerhalb von Arzneimittelgesetz (AMG) und Medizinproduktegesetz (MPG) oder gemäß §23b MPG

Regulatorische Basis

- Vor, während und nach der Durchführung von klinischen Studien, die nicht in die Definition der klinischen Prüfung gemäß §4 Nr. 23, Satz 1 des AMG und in den Geltungsbereich der §§20 – 23a MPG fallen (z.B. klinische Studien mit Medizinprodukten gemäß §23b MPG, chirurgische Studien, etc.) ist eine Beratung des Studienleiters und der Prüfer durch eine Ethikkommission erforderlich.
- Folgende Regelwerke bilden die Grundlagen:
 - MPG
 - Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki, Oktober 2008
 - Musterberufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte
 - ICH Topic E6, Note for Guidance on Good Clinical Practice
 - ISO 14155

Prozesse

- Überprüfung, ob die klinische Studien tatsächlich nicht in den Geltungsbereich von AMG bzw. der §§20 – 23a MPG fällt
- Antragstellung bei der für den Studienleiter zuständigen (erstvotierenden) EK
- ggf. Antragstellung bei für weitere Prüfstellen zuständigen (zweitvotierenden) EKs
- Meldung von Änderung (Inhalt, Prüfstellen, Prüfern etc.) während der Durchführung
- Meldung von SAEs
- Mitteilung über Abbruch/ Beendigung der Studie
- Information der zuständigen EKs über die Ergebnisse unter Beachtung deren jeweiligen Vorgaben

107

Ethikkommission außerhalb von Arzneimittelgesetz (AMG) und Medizinproduktegesetz (MPG) oder gemäß §23b MPG

Anhänge

- A1: Muster: Übertragung der Verpflichtung zur Beratung durch die Ethikkommission an das KKS | V01

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Aktuelle Anforderungen von Ethikkommissionen und Musterberufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte und beachten

Anmerkungen / Diskussion

- Schwierigkeit, ein standardisiertes Verfahren zur Antragsstellung festzulegen, da die Antragsformalitäten bei den einzelnen EKs sehr unterschiedlich sind

108

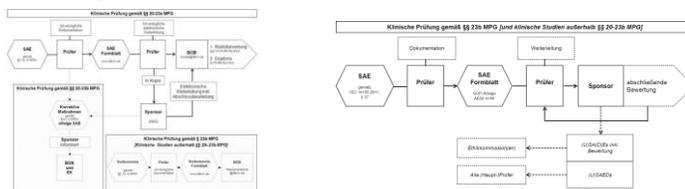
Umgang mit unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten

Regulatorische Basis

- Der Nachweis der Sicherheit und Unbedenklichkeit und somit die Dokumentation und Meldung von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen ist ein Ziel klinischer Prüfungen von Medizinprodukten
- In Deutschland ist die deutsche Gesetzgebung vorrangig zu beachten (MPG, MPSV, MPKPV). Darüberhinaus sind internationale Regularien zu berücksichtigen (RL 2007/47/EG sowie ISO 14155, MEDDEV, Deklaration von Helsinki in der jeweils aktuellen Fassung)
- Diese SOP ist anwendbar auf klinische Prüfungen gemäß §§20-23a MPG (mit und ohne Genehmigungspflicht), §23b MPG (Ausnahmen zur klinischen Prüfung) und ggf. auf klinische Studien von Medizinprodukten außerhalb §§20-23b MPG, die mit mind. einer Prüfstelle in Deutschland stattfinden

Prozess

- in Abhängigkeit von der rechtlichen Einordnung einer klinischen Prüfung:
 - ⇒ Festlegung von Definitionen und Standards für die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen
 - ⇒ Beschreibung der sicherheitsrelevanten Meldepflichten und Hinweise zur Durchführung



109

Umgang mit unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten

Anhänge

- A1: SAE-Manual-Template für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten gemäß §§20-23a MPG | V03
- A2: Begriffsbestimmungen in klinischen Prüfungen von Medizinprodukten | V03
- A3: Muster: Dokumentationsbogen für unerwünschte Ereignisse in klinischen Prüfungen von Medizinprodukten | V01
- A4: Hinweise zur elektronischen Meldung von SAEs an das BfArM in klinischen Prüfungen gemäß §§20-23a MPG | V01
- A5: Hinweise für Prüfer zum Umgang mit unerwünschten Ereignissen (AEs und SAEs) in klinischen Prüfungen gemäß §§20-23a MPG | V01
- A6: Muster: SAE Formblatt in klinischen Prüfungen außerhalb §§20-23a MPG | V01

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Aktuelle Anforderungen von Bundesoberbehörde (BfArM) und Ethikkommissionen verfolgen und beachten
- Aktuelle (DIN EN) ISO 14155 und MEDDEV-Guideline beachten
 - ⇒ Erwerb der Lizenz für (DIN EN) ISO 14155 empfohlen!
- Ausweitung der SOP auf klinische Studien von Medizinprodukten außerhalb §§20-23b MPG?

Anmerkungen / Diskussion

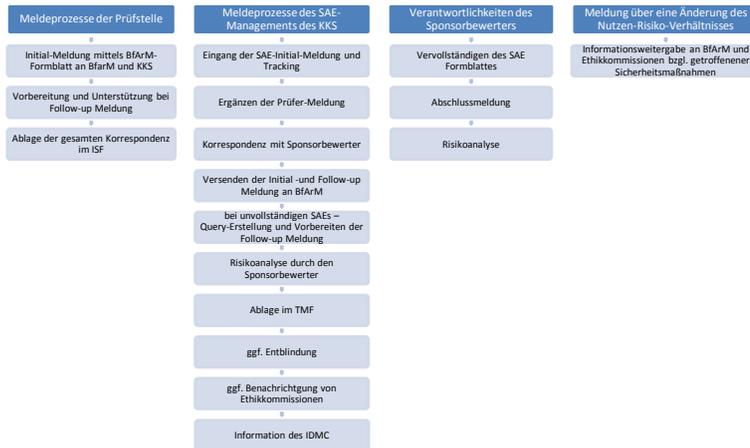
- Neuformulierung der deutschen Gesetzgebung erschwert die Erstellung einer praxisnahen SOP
 - Unklare Formulierungen sowie noch nicht standardisierte Prozesse
 - Prozess der SAE-Meldung in klinischen Prüfungen gemäß §§20-23a MPG ist international ein Sonderweg (Doppelmeldung Prüfer + Sponsor, spezifisches SAE-Meldeformular bedient nicht vollständig SAE Reporting Form der MEDDEV-Guideline, ...)

110

Regulatorische Basis

- §§ 20 – 23a MPG

Prozess



111

Anhänge (müssen studienspezifisch erstellt werden)

- Liste der Prüfsentren/Hauptprüfer
- Liste der Sponsorbewerber
- Liste der Mitarbeiter Vigilanz

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Studienspezifische Anpassungen erforderlich, abhängig vom Studiendesign
 - Mono- oder multizentrisch
 - National oder international
 - Sponsorbewerber intern oder extern
 - IDMC implementiert oder nicht
 - Und ggf. weiteres

Anmerkungen / Diskussion

- Speziell bei internationalen Studien muss eine Anpassung an internationales Recht erfolgen (MEDDEV 2.7/3). Details sind in dieser SOP noch nicht implementiert.

112

SP08 | V01 | Anita Ripkens-Reinhard, ZKS Münster
Abschlussbericht für klinische Prüfungen von Medizinprodukten

Regulatorische Basis

- Geltungsbereich: Klinische Prüfung von Medizinprodukten gemäß §§20-23a MPG
- Für jede klinische Prüfung von Medizinprodukten muss ein Abschlussbericht erstellt werden, auch wenn sie vorzeitig abgebrochen wurde
- Innerhalb von 12 Monaten nach Abbruch oder Abschluss der klinischen Prüfung muss der Abschlussbericht bei der zuständigen Bundesoberbehörde eingereicht werden (§23a MPG, als pdf-File über Erfassungssystem des DIMDI)
- Der Bericht muss eine kritische Bewertung aller erlangter Daten enthalten

Prozess

- Festlegung der Autoren für einzelne Teilbereiche (Statistik, Safety, ...) inkl. Fristen
- Zugang zu den entsprechenden Informationen schaffen
- Verantwortlicher für die Zusammenstellung des Berichtes benennen
- Festlegung des/r Reviewer
- Entwurf an alle Hauptprüfer zur Kommentierung (ISO 14155)
- Ggf. Berücksichtigung von Kommentaren der Hauptprüfer
- Unterzeichnung des Berichtes (Sponsor, Leiter der klinischen Prüfung, Biometriker, ...) und Freigabe
- Übermittlung an die Bundesoberbehörde
- Ablage im Sponsor File + Archivierung

113



SP08 | V01 | Anita Ripkens-Reinhard, ZKS Münster
Abschlussbericht für klinische Prüfungen von Medizinprodukten

Anhänge

- A1: Muster: Formatvorlage Abschlussbericht (deutsch)
- A2: Muster: Formatvorlage Abschlussbericht (englisch)

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Anpassung der Vorlagen an interne Anforderungen (z.B. Layout)
- Institutionsspezifische Festlegung der Verantwortlichen, Berichtswege und Freigabe

Anmerkungen / Diskussion

- Umgang mit Kommentaren der Hauptprüfer (Verantwortung des Sponsors)
- Ergebnisbericht an Ethikkommission ?

114



Platz für Notizen

Platz für Notizen

Platz für Notizen

Biometrie

Agenda

- Begrüßung
- Entstehung des SOP-Katalogs

- Studienvorbereitung, Studienplanung
- Ethische und regulatorische Belange
- Qualitätssicherung

Pause

- Monitoring
 - Adverse Events
 - SOPs für Studien mit Medizinprodukten
 - Biometrie
- ➔
- Gastvortrag: Erfahrungen und Empfehlungen aus Sicht einer Behörde
 - Ausblick

Regulatorische Basis

- ICH-E9, Statistical Principles for Clinical Trials
- ICH-E10, Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials
- Guidelines der EMEA, die sich mit statistischen Aspekten beschäftigen (<http://www.emea.europa.eu>)

Prozess

- Planung des Studiendesigns
 - Biometriker gemeinsam mit Leiter der Klinischen Prüfung und/oder Sponsor und/oder Vertragspartner
 - Ziel: Entwurf eines Studiendesigns, das eine effiziente Beantwortung der interessierenden Fragestellung ermöglicht
 - Methodische Beratung zu:
Wahl des Studiendesigns, zu vergleichende Therapien, Festlegung der Studienpopulation, Definition primärer und sekundäre Zielkriterien, Durchführung von Randomisation / Verblindung etc., Fallzahlplanung, statistische Methoden bei der Auswertung
- Erstellung des Prüfplans
 - Biometriker unterstützt bei Formulierung der zugehörigen Abschnitte im Prüfplan
 - Biometriker formuliert die statistischen Teile des Prüfplans
 - Primäres Zielkriterium in der Regel Basis für Berechnung der Anzahl aufzunehmender Patienten
 - Statistische Auswertung einschließlich Berücksichtigung von Prüfplanverletzungen ist festzulegen
 - Zwischenanalysen sind festzulegen

119

Anhänge

- Keine

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Projektmanagement ist in Planung und Prüfplanerstellung eingebunden

Anmerkungen / Diskussion

- Diese SOP enthält thematisch sortierte, hilfreiche Verweise auf Unterabschnitte von ICH-Guidelines
- Checkliste Prüfplanerstellung ist hilfreich (SOP SP01)
- Vorgaben zur Durchführung der Randomisation in SOP BI02
- Details der statistischen Analyse können spätestens im Statistischen Analyseplan festgelegt werden (SOP BI03)
- Statistische Planung muss ggf. Erstellung von Berichten an ein unabhängiges Data Monitoring Committee berücksichtigen (SOP AE04, SOP BI04)

120

Regulatorische Basis

- ICH-E6 Good Clinical Practice
 - Randomisation zur Reduktion/Vermeidung der Verzerrung des Behandlungseffekts
- ICH-E9 Statistical Principles for Clinical Trials
 - Randomisation als Grundlage für quantitative Evaluation des Behandlungseffekts
 - Ziel: Verteilung aller (un)bekannten Störfaktoren in allen Behandlungsgruppen vergleichbar

Prozess

- Festlegung im Prüfplan: Durchführung, Armverhältnis, Strata, Randomisationsverfahren, Drop-Outs
- Vorbereitung der Randomisation: Listenrandomisation oder datenbankgestützte Randomisation
 - technisch: Strata-Parameter, Erstellung CRF-Abschnitt zur Randomisation, Randomisationslisten
 - organisatorisch: Eindeutige Regelung aller Abläufe (Informationswege, Zugriffsrechte Datenbanken, Randomisation: Annahmezeiten/Fristen/Durchführung)
- Verblindung: doppelt (vorzugsweise), einfach, offen (Verblindung nicht möglich/ethisch nicht vertretbar)
 - auswertender Biometriker sollte Randomisationsliste nicht kennen
 - offene Studie: möglichst zentrale Randomisation
- Notfallanschläge: erforderliche Angaben (außen, innen), Übergabe ans Studienzentrum
- Durchführung der Randomisation: wie in Vorbereitung vorgegeben
 - Kontrollen: korrekte Übernahme der Liste in Datenbank (sofern vorhanden), Balancierungsziel
 - Eingriff in laufende Randomisation muss Einzelfall sein: Integrität der Studie muss sichergestellt sein¹²¹

Anhänge

- A1: Muster: Beschriftung von Inhalt und Kuvert des Notfallanschlags | V02
- A2: Muster: Studienspezifische Arbeitsanweisung zur technischen Umsetzung | V01
- A3: Muster: Studienspezifische Arbeitsanweisung zur organisatorischen Umsetzung | V01

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Lokale Randomisations-SOP beschreibt z.B.:
 - Prozesse für Studienprotokoll & Trial Master File (TMF)
 - Datenablage
 - Telefon-/Fax-/Webrandomisierung
 - Anforderungen an die zu prüfenden und dokumentierenden Prozesse

Anmerkungen / Diskussion

- Zu Notfallkuverts siehe auch SOP AE03

SOP-Anlage BI02-H-A2 Studienspezifische Arbeitsanweisung zur technischen Umsetzung V01

Folgende Informationen sollten im TMF hinterlegt werden:

- I. Festlegung der Parameter für den Randomisations-Algorithmus
 - Festlegung der maximalen Länge der Randomisationsliste als Wiederholung aus dem Studienprotokoll
 - Festlegung der Parameter, die gegebenenfalls die Strata bestimmen
 - Festlegung der Anzahl der Blöcke
 - Festlegung der Blocklänge (fix, alternierend, variabel)
 - Festlegung des Startwerts des Zufallszahlengenerators
 - Aufschlag für Drop-Outs gemäß Studienprotokoll
- II. Dokumentierter Code zur Erzeugung der Randomisationsliste(n)
- III. Prüfung der erzeugten Randomisationsliste(n):
 - Überprüfung der festgelegten Parameter
 - Überprüfung des dokumentierten Codes
 - Überprüfung, ob die Therapiegruppen bzw. Strata gleich belegt sind
 - Abgleich der Urliste mit der finalen Randomisationsliste

Regulatorische Basis

- Der Statistische Analyseplan (SAP) ist kein essentielles Dokument nach ICH E6
- Laut ICH E9 (Abschnitt 5.1) optional, vor Entblindung finalisiert
- Laut ICH E9 (Glossar) enthält er eine technischere und detailliertere Ausarbeitung der Hauptmerkmale der im Protokoll beschriebenen Auswertung, und detaillierte Prozeduren zur Durchführung der Auswertung
- Die wesentlichen Aspekte der Auswertung müssen im Protokoll stehen

Prozess

- Anforderung formlos durch Sponsor, Studienkoordinator oder Biometriker
- Zeitpunkt spätestens bei bevorstehender Auswertung, auf jeden Fall vor Entblindung
- Biometriker schreibt
- Review durch Sponsor, ggf. durch Datenmanager und Studienkoordinator
- Genehmigung durch Sponsor
- spätere Abweichungen vom SAP werden im Studienbericht oder biometrischen Bericht begründet

123

Anhänge

- A1: Muster für eine Vorlage für einen Analyseplan | V02

Hinweise zur lokalen Implementierung

Das Muster kann an die lokalen Erfordernisse (und auch an die einzelne Studie!) angepasst werden.

Anmerkungen / Diskussion

- Blinder Datenreview zur Überarbeitung des SAP kann sinnvoll sein
- Manchmal mehr Daten unter Verschluss halten als die Therapiezuweisung, zum Beispiel unerwünschte Ereignisse, die therapiespezifisch sind
- In offenen Studien sollte angegeben werden, welche Daten dem SAP-Autor beim Entstehungsprozess bekannt sind

124

Regulatorische Basis

- ICH E9: Spezifikation aller statistischer Methoden im Voraus, Einhaltung des Typ 1 Fehlers, Definition des Entscheidungsbaums im Voraus (Stopping for Futility immer empfohlen), Einhaltung der Verblindung der Studiendurchführenden, optionales Data Monitoring Committee.
- FDA (CDER, CBER). Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics (February 2010). DRAFT GUIDANCE: Allgemeiner Überblick, explizite Unterstützung von Simulationen

Prozess

- Biometriker und Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) planen Studiendesign und entscheiden, ob eine Zwischenauswertung sinnvoll erscheint
- Alle geplanten Aspekte der Zwischenauswertung(en) werden im Prüfplan spezifiziert bzw. in Form eines Amendments dem Prüfplan vor der Durchführung der Zwischenauswertung beigefügt
- Wesentliche Angaben zu Zwischenauswertungen im Prüfplan sind:
 - Zweck der Zwischenauswertung(en)
 - Art der Zwischenauswertung (verblindet, unverblindet)
 - vordefinierte Zeitpunkte der Zwischenauswertung(en)
 - Absicherung der globalen Fehlerrate 1. Art (α -Fehler)
 - Entscheidungen, die in Abhängigkeit von den Resultaten der Zwischenauswertung(en) getroffen werden sollen (z.B. Ende der Patientenrekrutierung)
 - Entscheidungsregeln (kritische Werte, Fortsetzungsbereiche)
- Durchführung: nächste Folie

125

Anhänge

- Keine

Anmerkungen / Diskussion

- Eine Zwischenauswertung macht in der Regel nur dann Sinn, wenn zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt potentiell studienrelevante Informationen vorliegen, deren Gültigkeit höher eingeschätzt wird als die der vor Beginn der Studie verfügbaren Informationen.
- Eine Zwischenauswertung kann bei doppelblinden Studien auch aufgrund administrativer Überlegungen oder zur Schätzung von Nuisance-Parametern durchgeführt werden. In solchen Fällen sollte der Randomisierungscode nicht gebrochen werden. Die Schätzung von Nuisance-Parametern dient i.d.R. der Fallzahlanpassung.
- In offenen Studien ist in besonderem Maße dafür Sorge zu tragen, dass die Planung der ersten oder weiterer Zwischenauswertungen nicht datengesteuert geschieht.
- In adaptiven Designs können bestimmte Aspekte der Studie (z.B. Anzahl der Behandlungsarme) datengesteuert modifiziert werden. Es sollte aber im Prüfplan spezifiziert werden, welche Anpassungen in Betracht gezogen werden.
- Ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) kann ggf. Aufgaben im Rahmen von Zwischenauswertungen übernehmen, um die Verblindung des Sponsors und auch des Studienbiometrikers bis zur Endauswertung aufrecht erhalten zu können. Das DMC gibt eine Empfehlung über die Fortführung, Beendigung oder notwendige Modifikation(en) der Studie.

126

Regulatorische Basis

- ICH-E6, Good Clinical Practice: Validierung erforderlich
Dies sollte schon bei der Programmierung berücksichtigt werden.
- Good Programming Practice (nicht-regulatorische Best-Practice-Vorgabe)

Prozess

- SAS bezeichnet das Statistical Analysis System,
eine Software zur Prozessierung von Daten und zur statischen Auswertung (Industriestandard)
- Beteiligte: Programmierer, Datenmanager, Biometriker
- Bei der Programmierung zu berücksichtigen:
 - Ggf. Spezifikationen / Vorgaben (z.B. Datenvalidierungsplan, Statistischer Analyseplan),
die im Programm umzusetzen sind
 - Programmkopf mit festgelegten Angaben (z.B. Autor)
 - Übersichtliche Programmstruktur
 - Dokumentation (= Kommentierung) innerhalb des Programmes
 - Ggf. Konventionen bei Namensgebungen für Programme, Variablen etc. (z.B. CDISC SDTM)
 - Programmierte Fehlermeldungen bei Programmen,
die für verschiedene Auswertungen verwendet werden
 - Outputs (z.B. Textdateien, Grafiken) müssen festgelegte Angaben enthalten
(z.B. Speicherort des Quellprogramms)

127

Anhänge

- A1: Programmkopf | V01

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Der Anhang ist ein Muster zur lokalen Adaption.
- Die in dieser SOP beschriebenen Prinzipien sind auch auf andere Software als SAS übertragbar.

128

Regulatorische Basis

- ICH-E6, Good Clinical Practice, 5.5.3, zum Einsatz von EDV-Systemen:
Validierung = Gewährleisten und Dokumentieren, dass die Anforderungen bezüglich Vollständigkeit, Genauigkeit, Zuverlässigkeit und gleichbleibender Leistung erfüllt sind
- General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff. 2002.
<http://www.fda.gov/cdrh/comp/guidance /938.pdf> - dort ähnlich formuliert
- Guidance for Industry – Part 11, Electronic Records; electronic Signatures- Scope and Application, August 2003: Ausmaß Validierung abhängig von der Risikoabschätzung, dass ein Programm unbemerkt ein nicht korrektes Ergebnis produziert

Prozess

- SAS bezeichnet das Statistical Analysis System, eine Software zur Prozessierung von Daten und zur statischen Auswertung (Industriestandard)
- Beteiligte: Programmierer, Datenmanager, Biometriker; diese können als Reviewer fungieren
- Validierungsplan:
Festlegung der zu validierenden Programme, Risikoeinstufung, Reviewer, Umfang der Validierung
 - Standardanforderungen (z.B. Überprüfung auf Fehlermeldungen, Überprüfung des Outputs)
 - Optionale weitere Anforderungen (z.B. Code-Review: programmierte Formeln zur Berechnung abgeleiteter Variablen entsprechen den Spezifikationen)
- Validierungsprotokoll
- Versionskontrolle: Änderungen sind im Programmkopf zu dokumentieren, erneute Validierung abhängig vom Ausmaß der Änderungen und erneuter Risikoabschätzung

129

Anhänge

- A1: Validierungsplan | V02
- A2: Validierungsprotokoll | V02

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Beide Anhänge sind Muster zur lokalen Adaption
- Die Formulierung der Standardanforderungen und der zusätzlichen optionalen Anforderungen ist teilweise spezifisch für die Software SAS. Die Prinzipien sind teilweise auf andere Software übertragbar.

130

Regulatorische Basis

- Erstellung ist nicht vorgeschrieben; CONSORT-Statement formuliert Anforderungen an wissenschaftliche Publikationen zu randomisierten klinischen Therapiestudien, die als internationaler Standard anzusehen sind
- Grundlage für Berichterstattung an zuständige Bundesoberbehörde/ Ethikkommission sowie für Erstellung von Publikationen
- SOP formuliert Minimalvorgaben für Studien, die nicht den regulatorischen Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes für Zulassungsstudien unterliegen

Prozess

- Verantwortlich für die Erstellung ist der für die Analysen verantwortliche Biometriker.
- Inhalte des Statistischen Berichtes sind die Darstellung
 - vorausgehender Datenverarbeitungsschritte (z.B. Berechnung abgeleiteter Variablen),
 - der statistische Methodik (Verfahren, Analysepopulationen, Software),
 - des Patientenflusses in der Studie,
 - der Charakteristika des Studienkollektivs,
 - der Ergebnisse der Efficacy- und der Safety-Analysen.
- Vor der Auswertung ist die Schließung der Studien- (und SAE-)Datenbank (soweit zutreffend) erfolgt.
- Inhaltliche Abstimmungen mit Studienleitung zu Umfang und Details anhand der Checkliste A1 ist sinnvoll, die finalisierte Berichtsversion ist dem Sponsor/ Auftraggeber zur Kommentierung vorzulegen.
- Abschließende medizinische Interpretationen der Analyseergebnisse/ Schlussfolgerungen sind nicht zwingend Teil des statistischen Berichtes.

131

Anhänge

- A1: Mustervorlage der Checkliste zum Statistischen Bericht | V02
- A2: Mustervorlage der Gliederung zum Statistischen Bericht | V02

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Der Statistische Bericht kann
 - Basis für die Synopse des Abschlussberichtes bei Studien nach AMG sein,
 - die Nachvollziehbarkeit der statistischen Analyse dokumentieren, wenn dies in keiner anderen Form (z.B. durch Statistischen Analyseplan) erfolgt.
- In-Prozess-Kontrollen durch einen geeigneten Mitarbeiter vor der endgültigen Fertigstellung sind empfehlenswert.

Anmerkungen / Diskussion

- Checkliste und Gliederung sollten studienspezifisch angepasst und inhaltlich aufeinander abgestimmt sein; die Mustervorlagen entsprechen Maximalversionen.
- Relevante Anforderungen des CONSORT-Statements sollten (sinngemäß) erfüllt werden.
- Alle für Berichterstattungen und Publikation erforderlichen Inhalte sollten berücksichtigt werden.

132

Platz für Notizen

Gastvortrag: Erfahrungen und Empfehlungen aus Sicht einer Behörde

Agenda

- Begrüßung
- Entstehung des SOP-Katalogs

- Studienvorbereitung, Studienplanung
- Ethische und regulatorische Belange
- Qualitätssicherung

Pause

- Monitoring
- Adverse Events
- SOPs für Studien mit Medizinprodukten
- Biometrie



- Gastvortrag: Erfahrungen und Empfehlungen aus Sicht einer Behörde
- Ausblick

Ausblick

Agenda

- Begrüßung
- Entstehung des SOP-Katalogs

- Studienvorbereitung, Studienplanung
- Ethische und regulatorische Belange
- Qualitätssicherung

Pause

- Monitoring
- Adverse Events
- SOPs für Studien mit Medizinprodukten
- Biometrie

- Gastvortrag: Erfahrungen und Empfehlungen aus Sicht einer Behörde
-  Ausblick

Die nachhaltige Pflege des SOP-Bestands ist gesichert

Erweiterung des SOP-Systems abgeschlossen

Weitere Übersetzungen ins Englische nicht geplant

Pflege des Bestands:

- Zyklische Prüfung auf Aktualisierungsbedarf (jeweils 2 Jahre nach Inkrafttreten)
- Umsetzung von Aktualisierungen durch FG Qualitätsmanagement (+ einzelne TMF-Mitglieder)
- Finanzierung durch TMF (Aufwandsvergütung) und KKS-Netzwerk (Meetings)
- Weiterhin Erarbeitung im geschützten Dokumentenmanagement-Bereich der TMF
- Weiterhin öffentlicher Download via TMF-Website (www.tmf-ev.de/Produkte/SOP.aspx)

Nutzungsbedingungen

- www.tmf-ev.de/Produkte/Nutzungsbedingungen.aspx
- Dateien für jeden frei zugänglich und kostenfrei
- Nicht selbst an Dritte weiterleiten (außerhalb der eigenen Institution) sondern auf Website verweisen (Primärquelle, stets aktuell!)
- Rückmeldung von Verbesserungs- und Korrekturbedarf

155

SOPs abonnieren

www.tmf-ev.de > [Komfort-Download](#) > [Produkte und Services](#) > [P032xxx](#) > [Rechte Maustaste](#)

Verzeichnis (links)	Suche	Hilfe	Libre filtern nach:	Größe	geändert
P028011 AMG-Checkliste - Einzeldateien					
P032xxx SOPs - Einzeldateien					
SOP AE01 - Unerwünschte Ereignisse bei Arzneimittelprüfungen	Packern (zip) und herunterladen			3 MB	04.11.2011
SOP AE02 - Unerwünschte Ereignisse bei Arzneimittelprüfungen	Ausschneiden				
SOP AE03 - Entblindung im Arzneimittelprüfungen	Kopieren			18 MB	25.10.2011
SOP AE04 - Data Monitoring Committee - DMC	Abonnieren				
SOP AE05 - Annual Safety Report	URL laden			1 MB	04.11.2011
SOP AE06 - Schwangerschaftsregister					
SOP BI01 - Statistische Studienplanung					
SOP BI02 - Randomisation				701 KB	04.11.2011

156

Platz für Notizen

Das erweiterte SOP-System für klinische Studien

Tutorial 2 – Berlin, den 30.11.2011 | 15.30 – 17.30 Uhr

SOPs für Prüfzentren und Site Management Organisationen

Referenten:

D. Arenz | P. Houben



TMF - Technologie- und Methodensystem
für die vernetzte medizinische Forschung e.V.



Einführung

Agenda



- Einführung
- Qualitätssicherung und Allgemeine SOPs
- Studienvorbereitung, Studienplanung
- Vertragsgestaltung

Einführung: SOPs für Prüfzentren und Site Management Organisationen

Dr. Peggy Houben, ZKS Leipzig - KKS

Zielsetzung eines Systems von SOP-Vorlagen für Prüfzentren:

- Schaffung einheitlicher Qualitätsstandards (alle arbeiten auf gleichem Niveau)
- Vermeidung redundanter Aktivitäten (das Rad nicht neu erfinden)
- Herstellung von Kontinuität und Prozessqualität in der klinischen Forschung

Wozu SOPs im Prüfzentrum?

- Prozesse im Prüfzentrum auf hohem Qualitätsniveau vereinheitlichen
 - auf Ebene des Studienteams
 - über die gesamte Studienlaufzeit (Personalwechsel)
- Bei großem Studienaufkommen bzw. bei ausschließlicher Tätigkeit in klinischen Prüfungen (Site Management) ist es sehr sinnvoll Abläufe im Prüfzentrum schriftlich festzuhalten und zu regeln
- Verbesserung der Studienqualität
- und Erlangung von Wettbewerbsvorteilen

Übersicht

Generelle Verfahrensweisen	
PZ-GE01	Erstellung, Implementierung und Pflege von Arbeitsanweisungen
PZ-GE02	Personalschulung
Vertragsgestaltung	
PZ-VG01	Bearbeitung von Studienanfragen – Feasibility
PZ-VG02	Studienkalkulation inkl. Identifikation des studienbedingten Mehraufwandes
PZ-VG03	Vertragsgestaltung
Studiendurchführung	
PZ-SD01	Vorbereitung des Studienstarts
PZ-SD02	Einschluss eines Patienten
PZ-SD03	Ausfüllen der CRFs, Beantwortung von Queries
PZ-SD04	Archivierung von Studienunterlagen
PZ-SD05	Durchführung der Patientenaufklärung und Einholung der Einwilligungserklärung
PZ-SD06	Umgang mit SAEs im Prüfzentrum
PZ-SD07	Abbruch einer klinischen Prüfung
Qualitätssicherung	
PZ-QS01	Vorbereitung auf On-Site Audits und Inspektionen

161

Abgrenzung zu SOPs der Studienzentralen / des Sponsors

Grundsätzliche Unterschiede PZ-SOPs zu SOPs der Studienzentralen/des Sponsors

- Für Prüfzentren ist die Etablierung eines QM-Systems und das Vorhalten von SOPs nicht gesetzlich gefordert.

SOPs für Prüfzentren:

- sind in besonderer Weise geprägt durch die individuellen Gegebenheiten im Prüfzentrum und sind daher nicht oder nur schwer harmonisierbar (daher nur Ausarbeitung von SOP-Vorlagen)
- klinik-übergreifende Harmonisierung aller Prozesse ist weder möglich noch sinnvoll

162

Lokale Implementierung

Hinweise zur lokalen Implementierung der PZ-SOP-Vorlagen

- SOP-Vorlagen sind keine fertigen SOPs. Die Vorlagen müssen an die individuellen Gegebenheiten angepasst werden. Die Adaptation ist unter Supervision eines QM-Beauftragten durch den Mitarbeiter vorzunehmen, der für die beschriebenen Prozesse verantwortlich ist.
- Prozesse im Prüfzentrum müssen, soweit möglich, in die Patientenversorgung eingebunden werden.
- Im Rahmen der lokalen Adaptation werden die Inhalte der SOP Vorlagen daraufhin überprüft, ob lokale Ergänzungen oder Spezifizierungen vorzunehmen sind.
- Um zu gewährleisten, dass die lokal adaptierte SOP allen regulatorischen Vorgaben entspricht, sollten Ausführungen, die sich unmittelbar auf regulatorische Vorgaben beziehen, nach Möglichkeit nicht geändert werden.
- „Platzhaltertexte“ in den SOP Vorlagen markieren Abläufe, die in jedem Fall an die jeweilige Klinikroutine angepasst werden müssen
- In den lokalen SOPs ist zwingend ein **Verweis** auf die SOP-Vorlagen des **BMBF-SOP-Projektes** zu formulieren: *„Die Erstellung dieser SOP basiert auf Vorlagen für Standard Operating Procedures, die durch Mitglieder des KKS-Netzwerks und Mitarbeiter des Kompetenznetzes Leukämien und des Kompetenznetzes Maligne Lymphome erstellt wurden. Das Projekt wurde von der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF e.V.) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.“*

163

Platz für Notizen

Platz für Notizen

Qualitätssicherung und Allgemeine SOPs

Agenda



- Einführung
- Qualitätssicherung und Allgemeine SOPs
- Studienvorbereitung, Studienplanung
- Vertragsgestaltung

Hintergrund

- QM-System mit SOPs ermöglicht Standardisierung der Prozesse im Rahmen klinischer Prüfungen auf Ebene des Prüfzentrums
- für prüfzentrumsübergreifende Arbeitsabläufe – Nutzung SOP-Vorlagen für Prüfzentren
- Individuelle/hauseigene Prozesse: eigenständige SOPs
- Voraussetzung für die Implementierung von SOPs, ein QM Beauftragter der für alle Personen im Prüfzentrum/Site Management weisungsbefugt ist

Prozess

- Koordination der SOP-Erstellung; Festlegung der Zuständigkeiten
- Benennung und Versionierung der SOPs und SOP-Anlagen
- Individueller Ablauf der SOP-Erstellung (inkl. SOP-Anlagen)
- SOP-Finalisierung (Wer, Wann, Was – Zeitpunkt des In-Kraft-Tretens)
- Implementierung der SOPs im Prüfzentrum - Kenntnisnahme/Schulung PZ-Mitarbeiter
- SOP-Ablage und -Verwaltung
- Verwendung externer SOPs – Festlegung, nach welchen SOPs gearbeitet wird
- SOP-Routine-Überprüfung bzw. -Aktualisierung

167

- Nutzung Technical Procedures
 - z.B. Handlungsanweisungen für Prozesse, die im Prüfzentrum noch nicht ausreichend etabliert sind
 - Erstellung und Freigabe von Technical Procedures ist weniger restriktiv wie bei SOPs
 - In Absprache mit dem Autor und der Leitung des Prüfzentrums legt der QM-B im Einzelfall fest, wer die TP freigibt und ob eine Schulung erfolgt.

Anhänge

- A1: Formatvorlage für SOP-Vorlagen | V01
- A2: Deckblatt Technical Procedure | V01
- A3: Formatvorlage für SOP-Anlage | V01

Hinweise zur lokalen Implementierung

- SOP PZ-GE01 ist nur Beispiel/Hilfestellung

168

Hintergrund

- Sicherung eines hohen Qualitätsstandards gemäß ICH-GCP 4.1.1 und 5.6.1
- Prüfer: Abgestufte Qualitätsanforderungen: siehe BÄK "Empfehlung zur Bewertung der Qualifikation von Prüfern und Geeignetheit von Prüfstellen durch Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen nach dem AMG" veröffentlicht: Deutsches Ärzteblatt, 7. Januar 2010

Prozess (Stichworte und/oder Flow-Chart)

- Einführung neuer Mitarbeiter
 - Überblick über Bereiche/Aufgabengebiete
 - relevante SOPs (Leseschulung, ggf. persönliche Schulung)
 - Dokumentation!!! Zertifikate als Bestandteil der Qualifikationsunterlagen
- SOP-Schulung
 - neu erstellte/grundlegend überarbeitete SOPs – SOP-Schulung für die Mitarbeiter der Zielgruppe
 - Geringfügige Änderungen an bestehenden SOPs – Leseschulung
- Individuelle, berufliche Entwicklung von Mitarbeitern
 - Personalgespräch (Ziele, Aufgaben, Verantwortlichkeiten)
 - Entwicklungsmöglichkeiten, Qualifikations- und Fortbildungsmaßnahmen
 - Dokumentation!!! Gesprächsprotokolle als Bestandteil der Qualifikationsunterlagen

169

Prozess (Stichworte und/oder Flow-Chart)

- Prüferqualifikation
 - Eignung von Prüfern für AMG-/MPG-Studien wird im Vorfeld einer klinischen Prüfung durch EK bewertet, diese Beurteilung erfolgt immer studienspezifisch
 - Anforderungen an Prüferqualifikation sollte mit zuständiger EK abgesprochen werden
 - Schulungsangebote sind frühzeitig wahrzunehmen/aufzufrischen (Dokumentation!!)
 - Überwachung im PZ durch Leitung bzw. QM-Beauftragten
- Studienspezifische Schulungen
 - Information Studienteam über Einzelheiten zur Studie (Prüfplan, CRF, Prüfpräparate...) i.d.R. im Rahmen Initiierungsbesuch - interne Weitergabe an Mitarbeiter Studienteam (Dokumentation/Ablage)
- Qualifikationsunterlagen Mitarbeiter
 - lokal festzulegen, was in den Qualifikationsordnern vorgehalten werden muss: Stellebeschreibung als Grundlage, Einarbeitungsdokumentation, CV, Zertifikate SOP-Schulung/ externe Weiterbildungen, studienspezifische Schulungen

Anhänge

- A1: Dokumentation der Einarbeitung neuer Mitarbeiter | V01
- A2: Vorlage SOP-Kennntnis-Zertifikat | V01
- A3: Teilnahmeliste SOP-Schulung | V01
- A4: Teilnahmeliste studienspezifische Schulung | V01

170

Platz für Notizen

Platz für Notizen

Platz für Notizen

Studienvorbereitung, Studienplanung

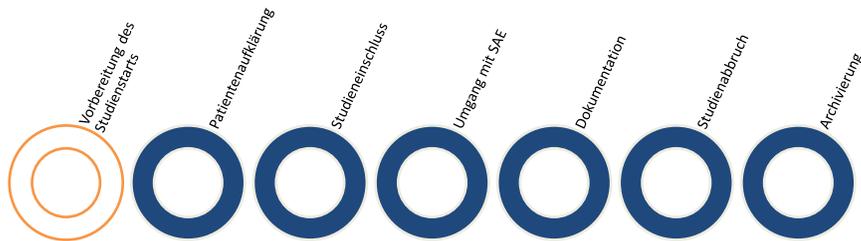
Agenda

- Einführung
- Qualitätssicherung und Allgemeine SOPs
- ➔ • Studienvorbereitung, Studienplanung
- Vertragsgestaltung

Regulatorische Basis

- AMG; GCP-V
 - Definition der rechtlichen Voraussetzungen für Einschluss des ersten Studienpatienten
- ICH-GCP
 - Definition weiterer Voraussetzungen
 - Definition allgemeiner Vorgaben für die Durchführung klinischer Studien

Einbettung in den Studienverlauf (SD-SOPs)



175

Erste Vorbereitungen
 Vorbereitungs-ISF
 Verantwortlichkeiten
 Unterlagen für die Ethikkommission
 Anhörung des Hauptprüfers bei der Ethikkommission

Rund um die Initiierung
 Vertragsgestaltung
 Anzeige bei der lokalen Überwachungsbehörde
 Initiierungsbesuch
 Überführung der Dokumente in den regulären ISF
 Studienzentrumsinterne Kommunikation und Arbeitsblätter

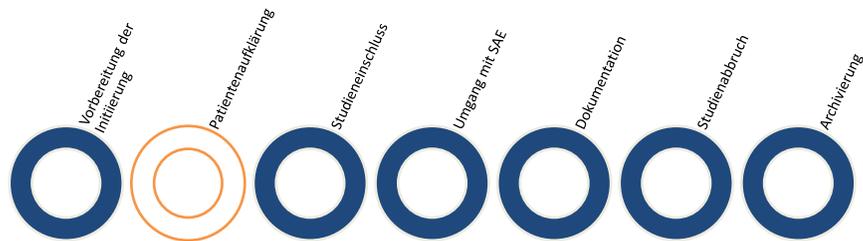
Im Verlauf der Studie
 Nachmeldung von Prüfern

176

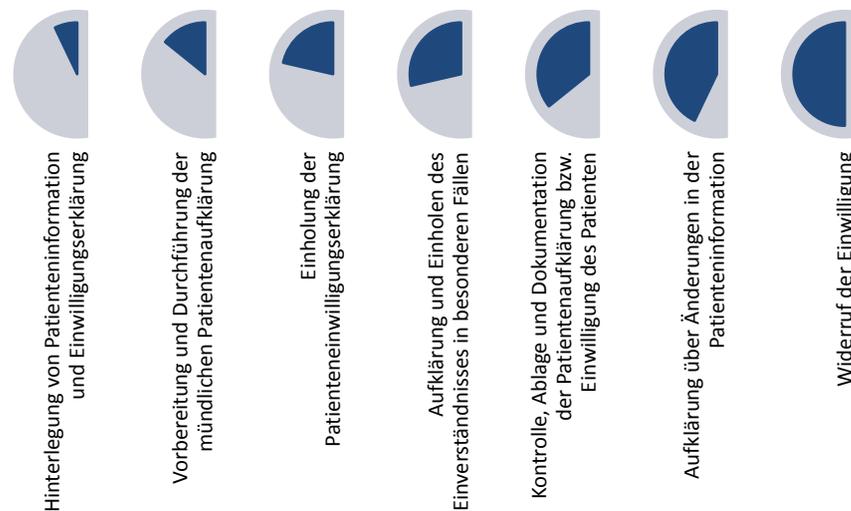
Regulatorische Basis

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)
 - Pflicht zur Aufklärung durch Arzt und Hinweis auf Widerrufsrecht
- Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V)
 - Definition von Aufklärung und Einwilligung
- (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte (MBO-Ä)
 - Grundsätzliche Pflicht zur Aufklärung über Behandlung
- ICH Topic E6, Note for Guidance on Good Clinical Practice (GCP)

Einbettung in den Studienverlauf (SD-SOPs)



179



180



Anhänge

keine

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Es kann gerade in besonderen Fällen der Aufklärung (s.u.) Interpretationsspielraum geben.
- Hier ist letztlich die Meinung der lokalen Ethikkommission entscheidend, die bei der Adaptation hinzugezogen werden sollte.

Anmerkungen / Diskussion

- Aufklärung und Einholen des Einverständnisses in besonderen Fällen
 - Patienten ohne ausreichende deutsche Sprachkenntnisse
 - Volljährige nicht einwilligungsfähige Patienten
 - Minderjährige Patienten
 - Lese- bzw. schreibunkundige oder sehbehinderte / blinde Patienten



181

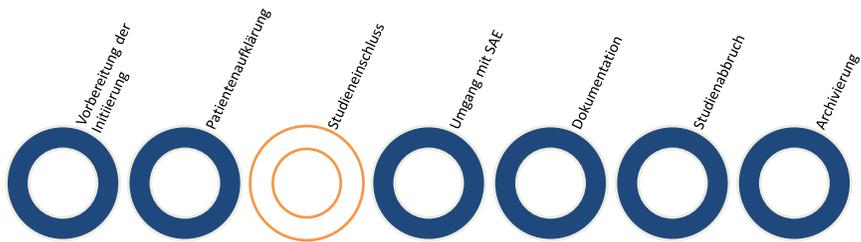
Platz für Notizen

Aktivitäten bei Studieneinschluss eines Patienten und Beendigung seiner Studienteilnahme

Regulatorische Basis

keine gesetzliche Regulierung

Einbettung in den Studienverlauf (SD-SOPs)



183

Aktivitäten bei Studieneinschluss eines Patienten und Beendigung seiner Studienteilnahme

Studieneinschluss

- Meldung des Studienpatienten
- Unterlagen an Patienten
- Bestellung der Studienmedikation
- Information des Studienteams
- Aktualisierung von Patientenlisten
- Kennzeichnung der Patientenakte
- Information des Hausarztes

Beendigung der Studienbehandlung

- Abmeldung des Studienpatienten
- Abbestellung der Studienmedikation
- Information des Studienteams
- Information des Patienten
- Kennzeichnung der Patientenakte
- Besonderheiten bei vorzeitiger Beendigung

Beendigung der Studienteilnahme

- Abmeldung des Studienpatienten
- Information des Studienteams
- Information des Patienten
- Aktualisierung von Patientenlisten
- Kennzeichnung der Patientenakte

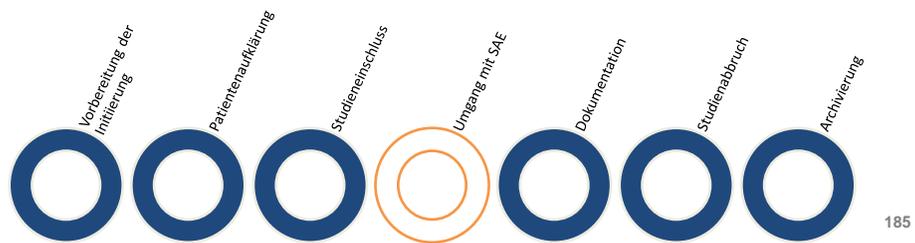
184

Umgang mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln

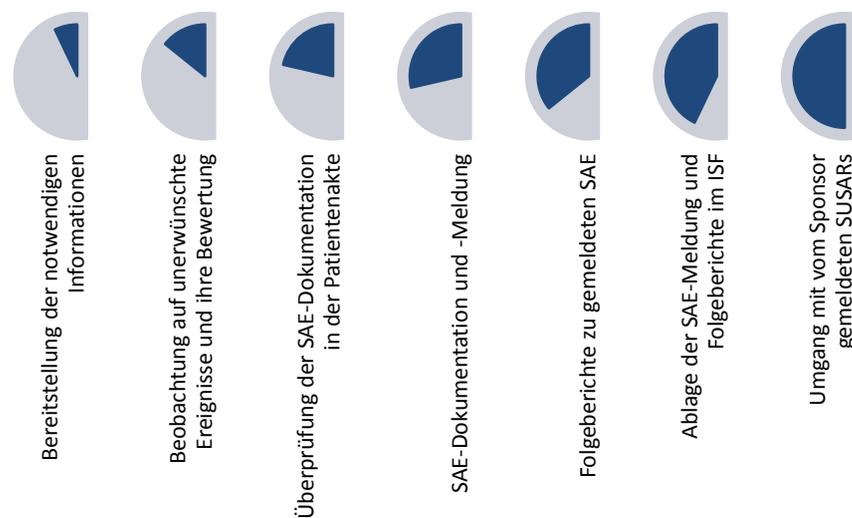
Regulatorische Basis

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)
- Verordnung über die Anwendung der Guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, GCP-V)
- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und Paul-Ehrlich-Institut Bundesamt für Sera und Impfstoffe: Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmisbrauch

Einbettung in den Studienverlauf (SD-SOPs)



Umgang mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln



Umgang mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln

Anhänge

keine

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Gerade die Beobachtung der Studienpatienten auf Ereignisse ist eng mit den Klinikabläufen verweben, so dass hier mehr noch als bei anderen SOP-Vorlagen für Prüfzentren viele bei Implementierung individuell zu regelnde Aspekte genannt sind.

Anmerkungen / Diskussion

- Die Meldung eines SAE ist ein im Rahmen jeder Studie formalisierter und dokumentierter Prozess.
- Den Prüfzentren fällt die wichtige Aufgabe beim Umgang mit SAE zu, die engmaschige Beobachtung der Patienten auf diese Ereignisse sicherzustellen.
- Zudem liegt die Nachverfolgung des SAE nach der initialen Meldung in den Händen der Prüfzentren.



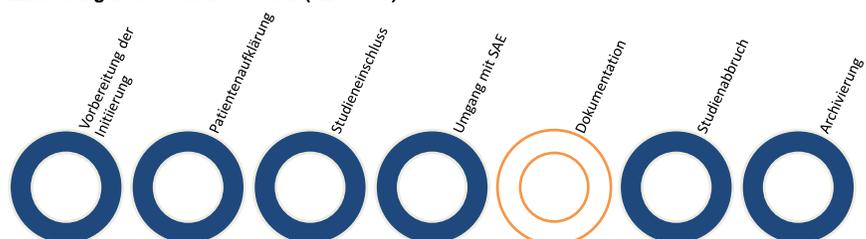
187

Dokumentation von Patientendaten und Beantwortung von Queries

Regulatorische Basis

- ICH Topic E6, Note for Guidance on Good Clinical Practice (GCP) (CPMP/ICH/135/95), 1997
 - Definition der Quelldokumente
 - Verantwortung für die korrekte Weiterleitung der Daten liegt im Prüfzentrum beim Prüfer
- (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte (MBO-Ä), 2006
 - Pflicht zur Aufzeichnung aller Daten und Informationen bei der Behandlung von Patienten
- Bundesdatenschutzgesetz (BDSG), 2009
 - Pseudonymisierung (i.d.R. keine Initialen, kein vollständiges Geburtsdatum)
- Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)

Einbettung in den Studienverlauf (SD-SOPs)



188



Quelldokumentation

Allgemeine Hinweise zur Dokumentation von Patientendaten

Erfassen von Quelldaten auf speziellen Arbeitsblättern

Quelldokumentation der Adverse Events

Umgang mit Patienten-Fragebögen / Patienten-Tagebüchern



Übertragung in CRF

Vorbereitung der CRF-Dokumentation

Allgemeine Hinweise zur CRF-Dokumentation

CRF-Dokumentation der Adverse Events und der Medical History

Dokumentation von Begleitmedikation

Abzeichnung und Weiterleitung des ausgefüllten CRF



Änderung von Daten / Queries

189

Anhänge

A1: Muster Dokumentationsblatt AE-Dokumentation in stationären Patientenakten

A2: Muster Dokumentationsblatt AE-Dokumentation in ambulanten Patientenakten

Anmerkungen / Diskussion

- Spezielle Arbeitsblätter
 - Erhebung rein studienbedingter Daten, die in der Standarddokumentation nicht vorgesehen sind
 - Eintrag auf den vorhandenen Bögen der Patientenakte kann nicht sinnvoll erfolgen
- Wie muss ein Arbeitsblatt aussehen?
 - Name und Geburtsdatum des Patienten
 - Teil der Patientenakte (mit dieser zu archivieren)
 - Klare Unterscheidung von CRF! D.h. keine Kopien oder Ausdrucke der CRF Bögen



190

PZ-SD03 | V01 | Dorothee Arenz, ZKS Köln
Dokumentation von Patientendaten und Beantwortung von Queries

Anmerkungen / Diskussion

- Anlagen zur AE Dokumentation in zwei Sonderfällen
- Sonderfall: schwerkranke Patienten
 - Fülle an AEs
 - Gesplittete Dokumentation (z.B. Kurvenblatt, Verlaufsbericht, Konsil)
 - Eintrag der ärztlichen Bewertung nicht sinnvoll möglich und Lesbarkeit der Akte behindert
 - Strukturierte Zusammenstellung auf separatem Dokumentationsbogen
- Sonderfall: ambulante Patienten
 - Standarddokumentation bei langen Visitenintervallen oft lückenhaft
 - Dokumentation nicht durchgängig
 - Erfassung und Nachverfolgung von AEs auf separatem Dokumentationsbogen

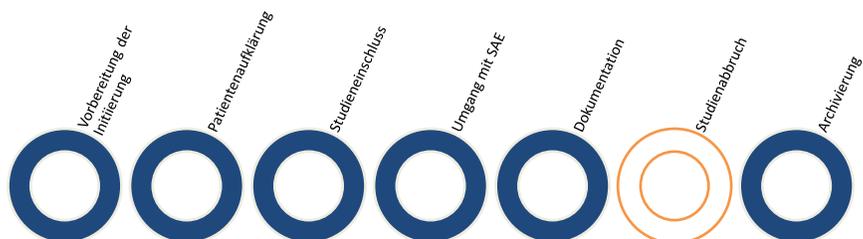
191

PZ-SD07 | V01 | D. Arenz / M. Olderog, ZKS Köln
Abbruch einer klinischen Prüfung

Regulatorische Basis

- AMG (§42a Abs. 4)
- EN ISO 14155-1:2003 (Artikel 6.8) [für MPG-Studien]
 - Definition der Gründe, die einen Abbruch der klinischen Prüfung erforderlich machen
 - Festlegung, dass der Studienteilnehmer jederzeit und ohne Angaben von Gründen die Studienteilnahme beenden kann

Einbettung im Studienverlauf (SD-SOPs)



192



Abbruch für Studienteilnehmer
Unterscheidung zwischen Abbruch Studientherapie und Studienteilnahme
Gründe für einen Studienabbruch durch den Prüfer
Aufgaben im Prüfzentrum



Abbruch der Studie im Prüfzentrum
Gründe für einen Abbruch durch den Sponsor
Gründe für einen Abbruch durch den Prüfer
Aufgaben im Prüfzentrum



Vollständiger Abbruch der Prüfung
Gründe, die den Sponsor bzw. die Ethikkommission/ Bundesoberbehörde dazu veranlassen, einen Abbruch der Studie zu erwirken
Aufgaben im Prüfzentrum



Anhänge

Keine

Anmerkungen / Diskussion

- Die Aufgaben, die sich beim Studienabbruch jeweils ergeben, sind überwiegend in der SOP PZ-SD02 ‚Aktivitäten bei Studieneinschluss eines Patienten und Beendigung seiner Studienteilnahme‘ ausgeführt. Daher sind in der SOP ‚Studienabbruch‘ vor allem die regulativen Grundlagen für die verschiedenen Ebenen des Studienabbruchs dargestellt. Hierdurch erlangt diese SOP in der Gruppe der sehr prozessorientierten PZ-SOPs einen Sonderstatus.

PZ-SD04 | V01 | Kristina Ihrig, KN Leukämie
Archivierung von Unterlagen

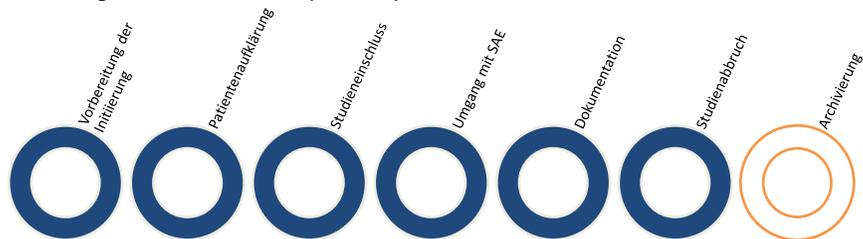
Geltungsbereich

SOP bezieht sich ausschließlich auf Archivierung von Papierdokumenten; Fokus auf AMG-Studien

Regulatorische Basis

- ICH-GCP
 - Die Archivierung betrifft alle essentiellen Unterlagen der klinischen Prüfung einschließlich der Prüfbögen und der Patientenakten
 - Definition der essentiellen Dokumente
- Dauer der Archivierung sowie die Art der zu archivierenden Dokumente sind in den jeweils relevanten gesetzlichen Grundlagen festgelegt (z.B. AMG, GCP-V, MPG, Röntgen-Verordnung, Strahlenschutzverordnung)

Einbettung in den Studienverlauf (SD-SOPs)



PZ-SD04 | V01 | Kristina Ihrig, KN Leukämie
Archivierung von Unterlagen





Anhänge

- A01 Gesetzliche Archivierungsfristen: Übersicht der Gesetze zu Archivierung nach ICH-GCP, AMG und GCP-V, StrSch-V, RöV für Sponsoren

Anmerkungen / Diskussion

- Beschränkung auf die Archivierung von Papierdokumenten, da hinsichtlich der Archivierung von elektronischen Dokumenten gegenwärtig noch keine Rechtssicherheit besteht.

197

Vertragsgestaltung

Agenda

- Einführung
- Qualitätssicherung und Allgemeine SOPs
- Studienvorbereitung, Studienplanung
- Vertragsgestaltung



Hintergrund

- **Feasibilityanfragen** – Machbarkeit einer klinischen Prüfung vor Ort
 - durch Sponsoren in der frühen Planungsphase an potentielle Prüfzentren
 - Fokus auf Studiendesign, Behandlungsstrategien, medizinische Fragen etc. und
 - Durchführbarkeit an den vorgeschlagenen Prüfzentren im Sinne von Ressourcenbereitstellung und Logistik
 - wachsende Bedeutung/Potential von Feasibilityanfragen, steigende Zahl und Komplexität – Notwendigkeit einer standardisierten Bearbeitung mit zeitnaher und belastbarer Rückmeldung an CRO/Sponsoren
- **Pre-Study Visits** – Kontrolle der Eignung eines PZ (Ausstattung, Personal, Patientenverfügbarkeit etc.) für eine geplante klinische Prüfung
 - durch Sponsor/CRO
 - entscheidend für die Vergabe einer klinischen Prüfung an das PZ und Unterstützung der Entscheidungsfindung in Klinik/Studienteam
 - Notwendigkeit einer sorgfältigen Vorbereitung

Prozess (Stichworte und/oder Flow-Chart)

- zwei Möglichkeiten: **Studienanfrage**: finale Studienplanung – einfache Entscheidung (ja/nein) ODER **Feasibilityabfrage** (inkl. Klärung inhaltlicher Fragen)
- ggf. Confidentiality Agreement im Vorfeld (ACHTUNG! Verwaltungsweg – Zeit!!)

199

Prozess (Stichworte und/oder Flow-Chart)

- Anfragen werden inhaltlich durch (Haupt-)Prüfer gesichtet, über Umsetzung im Prüfzentrum sollte im Studienteam entschieden werden,
- wenn möglich, vor Entscheidung:
 - weiteres Material anfordern, Fragen klären
 - Recherche Studienpopulation, Kostenkalkulation, Rücksprache beteiligte Einrichtungen, parallele Studien
 - ggf. Absprache/ Genehmigung hausinterne Gremien
- bei Akzeptanz durch Sponsor/CRO „site selected“ oder zusätzlich **Pre-Study Visit**
- Termin Pre-Study Visit mit allen Beteiligten im Prüfzentrum abstimmen
- zum Termin selber:
 - ggf. offene Fragen bzgl. Studie klären
 - Struktur und Ressourcen Prüfzentrum vorstellen
 - Vertragsgestaltung Prüfzentrum: klinikinterne Vorgaben darlegen
 - Ergebnis Kostenkalkulation: Start-up-fee, ggf. Fakultätsverhead, studienbedingter Mehraufwand, Kosten beteiligte Einrichtungen
- **Hinweise zur lokalen Implementierung**
 - Lokal anzupassen: Verwaltungsweg CDA, Entscheidung Forschungsgremien, vertragliche Regelungen

200

Studienkalkulation inklusive Identifikation des studienbedingten Mehraufwandes

Hintergrund

- Fallpauschalen pro auswertbaren Patienten werden i.d.R. von Sponsor/CRO vorgegeben
- standardisierte **Kalkulation**:
 - Ermittlung Wirtschaftlichkeit der geplanten Studie unter Berücksichtigung der Gegebenheiten vor Ort
 - Trennung von Leistungen der Regelversorgung und klinische Prüfung: Ermittlung studienbedingter Mehraufwand, Sicherstellung einer transparenten Abrechnung
 - Optimierung und Beschleunigung der Verwaltungsabläufe

Prozess (Stichworte und/oder Flow-Chart)

- **Grundlage** für Kostenkalkulation und Identifikation studienbedingter Mehraufwand ist **Flowchart** inkl. Prüfplan/ Studienproposal/CRF
- Unterscheidung Regelversorgung und studienbedingten Leistungen – (Haupt-)Prüfer
- Nutzung eines Tools zur Kostenkalkulation (z.B. Exceltabelle) mit hinterlegten Kostensätzen (z.B. GOÄ 2,3facher Satz) für alle Prozesse, Material- und Personalaufwand im Rahmen einer klinischen Studie
- bei fehlenden Informationen – Nutzung von Erfahrungs- und Schätzwerten aus ähnlichen Studien
- Abgleich ermittelter Aufwand mit vorgeschlagenen Studienhonorar
 - ggf. Nachverhandlungen mit Sponsor
 - Vergütung von Leistungen vor Studienbeginn: Start-up-fee

201

Studienkalkulation inklusive Identifikation des studienbedingten Mehraufwandes

Prozess (Stichworte und/oder Flow-Chart)

- Einbindung beteiligter Einrichtungen (Dritte)
 - Wie wird mit Leistungen Dritter umgegangen?
 - Abschluss interner Vereinbarungen - Grundlage GOÄ oder interne Verrechnungssätze/ Leistungskataloge
- Verwaltungsweg: Zusammenstellung Prüfzentrumsvertrag, Kostenkalkulation, Begleitblätter, Studienunterlagen

Anhänge

- keine

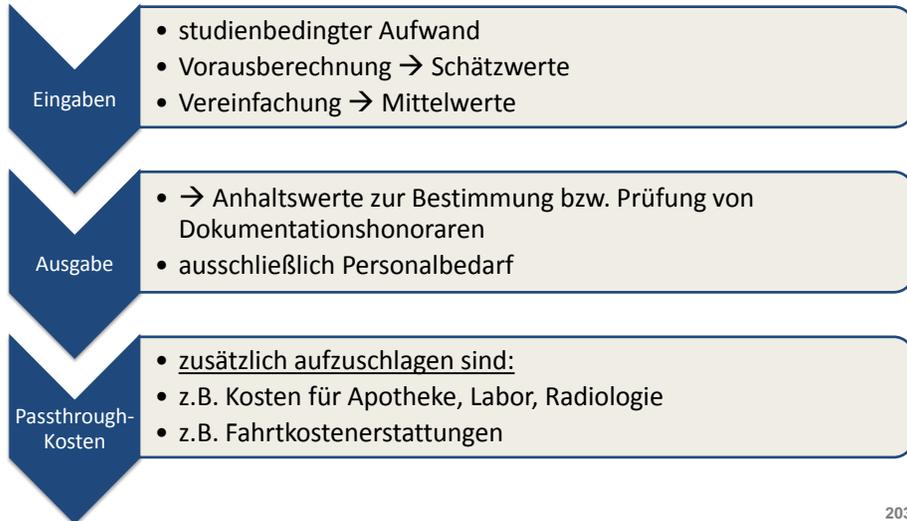
Hinweise zur lokalen Implementierung

- Es ist lokal anzupassen:
 - ggf. zu nutzendes Kostenkalkulationstool
 - zugrundeliegende Kostensätze
 - Umgang mit Leistungen Dritter (Kostensätze, Vereinbarungen etc.)
 - Verwaltungsweg

Anmerkungen / Diskussion

202

Kostenschätzung des Personalaufwands im Prüfzentrum



203

Struktur des Kalkulationstool

Ausfüllhinweise

Berechnungsgrundlagen

Studienvorbereitung, Initiierung und Abschluss (einmaliger Aufwand)

Studiensvisiten (Aufwand pro Patient)

- Screeningvisiten
- Baseline Visit
- Visits in Interventionsphase
- Visits in Follow-up Phase

laufender Aufwand (nach Gesamtdauer der Studie)

Summen

204

		total no. during intervention	time [h] per procedure	total
Visits during Intervention				
number of visits during intervention (excluding baseline, including EOT)	1			
duration of intervention (weeks)				
clinical observation and assessment (e.g. outcome assessment, decisions on course of treatment, inquiries by SI or monitor)	PI		0,5	62,50 €
clinical observation and assessment (e.g. clinical examinations, AE/SAE assessment)	SI		0,5	39,00 €
issuing and tracking of study medication	SN		0,5	- €
blood sampling (including preparation)	SN		0,5	- €
possibly blood sampling by physician	SI		0,25	- €
possibly processing of sample	SN		0,5	- €
possibly shipment of sample	SN		0,5	- €
vital signs	SN		0,25	- €
ECG	SN		0,5	- €
possibly storage and transmission of ECG	SN		0,5	- €
storage and transmission of radiologic imaging	SN		0,5	- €
delivery and explanation of questionnaires or diaries	SN		0,5	- €
documentation - number of CRF pages (excluding AE and concomitant medication)	SN		0,2	- €
documentation - AE (including SAE)	SN	100%	0	- €
documentation - concomitant medication	SN	100%	0,25	12,50 €
monitoring, answering of queries, possibly audits (time is calculated automatically)	SN		0,0625	3,13 €
possibly further task (assign to SN, SI oder PI as applicable)	SN			- €
	SI			- €
	PI			- €
sub-total overall intervention				117,13 €
sub-total intervention visit				117,13 €

Visits are points during study participation at which a clinical examination, assessment or decision is made; generally these are the points of the visit payments.

Study Phase / Activity	Regelversorgung?	ja=1	2 = nein/ studienbedingter Mehraufwand	Pre-		Treatment							
				Randomization and Initial Examination	Cycle 1								
					baseline	Day -2	Day 0/1	Day 7	Day 28	3 m			
Informed Consent	1	71,00	1	71,00									
	1	71,00	71,00	60	I	1	1	71,00					
	1	23,67	23,67	20	I	1	1	23,67					
	1	10,85	10,85	15	S	1							
	1	17,75	17,75	15	I	1	1	17,75					
	1	53,25	53,25	17,75	I	3	1	17,75					
	1	10,85	10,85	15	S	1	1	10,85					
	1	3,62	3,62	5	S	1	1	3,62					

Estimation of Costs				Pre-		Treatment								
Regelversorgung?!	Cost [€]	Unit Cost [€]	min or %	Resp	Time-points	Randomization and Initial Examination								
ja=1						baseline								
2 = nein/ studienbedingter Mehraufwand														
1	71,00	71,00	60	I	1	1	71,00							
1	23,67	23,67	20	I	1	1	23,67							
1	10,85	10,85	15	S	1									
1	17,75	17,75	15	I	1	1	17,75							
1	53,25	53,25	17,75	I	3	1	17,75							
1	10,85	10,85	15	S	1	1	10,85							
1	3,62	3,62	5	S	1	1	3,62							

Estimation of Costs												
Regelversorgung?!	Cost [€]	Unit Cost [€]	min or %	Resp	Time-points	Randomization and Initial Examination	baseline	Day -2	Day 0/1	Day 7	Day 28	3 m
1	71,00	71,00	60	I	1	1	71,00					
1	23,67	23,67	20	I	1	1	23,67					
1	10,85	10,85	15	S	1							
1	17,75	17,75	15	I	1	1	17,75					
1	53,25	53,25	17,75	I	3	1	17,75					
1	10,85	10,85	15	S	1	1	10,85					
1	3,62	3,62	5	S	1	1	3,62					

Hintergrund

- **GCP 5.1.4:** Vereinbarungen zwischen Sponsor und Prüfer/Institution sowie anderen an der klinischen Prüfung beteiligten Parteien sollten schriftlich entweder als Teil des Prüfplans oder in einem separaten Vertrag getroffen werden.
- Zur Beschreibung der Aufgaben und zur Abgrenzung der Verantwortlichkeiten sowie zur Klärung juristischer Details und finanzieller Belange werden zwischen den Partnern in einer klinischen Prüfung Verträge geschlossen.

Prozess (Stichworte und/oder Flow-Chart)

- Vertragsprüfung, -verhandlungen
 - Verträge werden i.d.R. durch Sponsor/CRO gestellt
 - Prüfung der Formalia (siehe Checkliste Anlage A1) und Kostenkalkulation (siehe SOP PZ-VG02)
 - danach oder parallel dazu: Bearbeitung der Verträge in der Verwaltung (Dienstweg)
 - Einbindung beteiligter Einrichtungen, ggf. zur Bestimmung studienbedingter Mehraufwand, interne Vereinbarungen/Kooperationsverträge
 - formale und juristische Richtigkeit: Haftungsklauseln, geistiges Eigentum, Gewährleistung
 - inhaltliche und finanzielle Änderungen sind mit Vertragspartnern zu verhandeln
 - nach Finalisierung Vertrag: Anzahl Ausfertigungen und dann lokal festgelegte Unterschriftenrunde
 - Ablage unterschriebener Vertrag: Verwaltung, Prüfzentrum (ISF)

207

Prozess (Stichworte und/oder Flow-Chart)

- Formale und inhaltliche Anforderungen an Prüfzentrumsverträge (siehe Anlage A1)

Anhänge

- A1: Muster: Checkliste Inhalt Prüfzentrumsvertrag | V01 D05
 - Rubrum, Präambel, Vertragsgegenstand, Durchführung und Verantwortlichkeit, Vertragsbeginn und –dauer, Vergütung, Zahlungsmodalitäten, steuerliche Aspekte, Kündigung, Vertraulichkeit, Gewährleistung, Haftung, Eigentumsrechte, Publikationsrechte, Erfindungen, Schutzrechte, Salvatorische Klausel, Anwendbares Recht, Gerichtsstand und Erfüllungsort, Unterschriften

Hinweise zur lokalen Implementierung

- Bei der lokalen Umsetzung dieser SOP sind sehr viele Anpassungen vorzunehmen. Hierbei ist eine generelle Absprache mit der Verwaltung/Justizariat zu empfehlen ebenso das Vorhalten eigener Vertragsvorlagen mit Standardformulierungen.
- CAVE: in Universitätskliniken/kommunalen Häusern unterschreibt (Haupt-)Prüfer niemals Vertrag allein, Klinikleitung etc. muss ebenfalls in Kenntnis gesetzt werden und unterschreiben

Anmerkungen / Diskussion

208

Hintergrund

- **Audit:** Element der Qualitätssicherung (ICH-GCP 1.6), durch unabhängige Personen (Auditoren), die vom Sponsor verpflichtet werden (ICH-GCP Kap. 5.19)
- **Inspektion:** Qualitätskontrolle, durch Vertreter (Inspektoren) der zuständigen Behörden (Landesbehörde oder Bundesoberbehörde (§3 (5) GCP-V), als Maßnahme zur Sponsor- und Prüferüberwachung gesetzlich vorgeschrieben (§15 (1) GCP-V)
- **Ziel:** Sicherstellung der Rechte und der Sicherheit der Patienten und der Validität der Daten
- **Kontrolle:** Arbeit der Prüfer/des Studienpersonals/ des Monitors, der Patientendaten und der Eignung der Einrichtung

Prozess

- Terminabsprache – gewünschte Gesprächspartner/Dokumente (ggf. Geheimhaltungsvereinbarung)
- Vorab-Übergabe von Dokumenten an Auditoren/Inspektoren (Dokumentation!)
- ggf. Information an Sponsoren (Projektmanager/Monitor), Verantwortliche im Haus (Klinikdirektor) etc.
- Detaillierte Festlegungen zu Ablauf, Zeitplan und internen Verantwortlichkeiten im Prüfzentrum
 - Agenda/anwesende Personen
 - zu besichtigende Einrichtungen – Kollegen informieren!
 - Kollegen im Hintergrund (Kopierdienst, ggf. Rückfragen an Sponsor etc.)
 - Räumlichkeiten, Technik, Catering

209

Prozess

- Vorbereitung PZ unter Nutzung ZLG-Checkliste: Dokumentation (CRF/ISF), Einwilligungserklärungen, Prüfpräparate/Drug Accountability, Ablage/Archivierung
- Ablauf und Begleitung von Audits/Inspektionen (siehe Anlage A1)
 - CAVE: Begleitung der Auditoren/Inspektoren – Ansprechpartner (pünktliches Erscheinen)
 - Protokollierung der gesamten Überprüfung mittels durchgängiger Begleitung
 - Kopien von Unterlagen an Inspektoren oder Auditoren sind als Kopie zu kennzeichnen und Übergabe zu protokollieren
 - Hinweis: Es dürfen keine personenbezogenen Daten von Patienten herausgegeben werden.
 - Nicht in die Überprüfung eingebundene Mitarbeiter sind über den Termin zu informieren
- Berichte zu Audits gehen **nur** an Sponsor, Inspektionsberichte können eingesehen/kommentiert werden und gehen **parallel** an Sponsor
- Nachbereitung von Audits/Inspektionen (Maßnahmenplan siehe Anlage A2), Verantwortliche benennen
- Nachverfolgung und Abschluss von Audits/Inspektionen

Anhänge

- A1: Checkliste Vor- und Nachbereitung Audits und Inspektionen | V01
- A2: Maßnahmenplan zur Nachbereitung von Audits und Inspektionen | V01

210

Glossar

ADR

Alternative Dispute Resolution – Außergerichtliche Streitbeilegung

AE

Adverse Event, unerwünschtes Ereignis im Rahmen einer Arzneimittelprüfung

AK

Arbeitskreis

AK-EK

Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland (www.ak-med-ethik-komm.de)

AMG

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln – Arzneimittelgesetz

BÄK

Bundesärztekammer (www.bundesaerztekammer.de)

BDSG

Bundesdatenschutzgesetz

BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (www.bfarm.de)

BI

Bio Informatics

BIO

Biometrie

BMBF

Bundesministerium für Bildung und Forschung (www.bmbf.de)

CDA

Clinical Document Architecture, HL7-Standard für den Austausch klinischer Dokumente

CDER

Center for Drug Evaluation and Research der FDA (www.fda.gov/cder)

CDISC

Clinical Data Interchange Standards Consortium (www.cdisc.org)

CE

Conformité Européenne (franz.): Kennzeichnung der Produktsicherheit nach EU-Recht

CEN

Comité Européen de Normalisation, Europäisches Komitee für Normung (www.cenorm.be)

CIOMS

Council for International Organizations of Medical Sciences (www.cioms.ch)

CPMP

Committee for Proprietary Medicinal Products

CRF

Case Report Form

CRO

Contract Research Organisation

CTCAE

Common Terminology Criteria for Adverse Events

CV

Curriculum vitae - Lebenslauf

DB

Datenbank

DIMDI

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (www.dimdi.de)

DIMDIV

Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Medizinprodukte des DIMDI

DIN

Deutsches Institut für Normung e.V. (www.din.de)

DMC

Data Monitoring Committee

E2B

ICH-Code der Richtlinie „Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports“

E3

ICH-Code der Richtlinie „Structure and Content of Clinical Study Reports“

EG
Europäische Gemeinschaft

EK
Ethikkommission(en)

EMA
European Medicines Agency (www.emea.eu.int)

EMEA
siehe EMA

EN
Europäische Norm des CEN

ET
Ethik

EudraCT
European Union Clinical Trials Database: EU-Register für klinische Studien

FDA
US Food and Drug Administration (www.fda.gov)

FG
Fachgruppe (des KKS-N)

GCP
Good Clinical Practice, Regelwerk der ICH

GCP-V
Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen – GCP-Verordnung

GE
Generelles (SOPs zu allgemeinen Themen)

GMP
Good Manufacturing Practice, Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Herstellung und die Sicherung der Qualität von Arzneimitteln

GOÄ
Gebührenordnung Ärzte

HIV
Human Immunodeficiency Virus

HL7
Health Level Seven; Klinischer Kommunikationsstandard (www.hl7.org)

IB
Investigator´s Brochure (Prüferinformation)

ICH
International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (www.ich.org)

IIT
Investigator initiated trial

IMP
Investigational Medicinal Product

IMP-D
Investigational Medicinal Product Dossier

ISF
Investigator Site File

ISO
International Organization for Standardization (www.iso.org)

IZKS
Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien

KKS
Koordinierungszentrum für Klinische Studien (www.kks-netzwerk.de)

KKS-N
Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (www.kks-netzwerk.de)

KKS-Netzwerk
Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (www.kks-netzwerk.de)

KN
Kompetenznetz (www.kompetenznetz-medizin.de)

LKP
Leiter einer klinischen Prüfung

MBO
Musterberufsordnung für Ärzte

MEDDEV
Medical Devices Leitlinien der Europäischen Kommission

MedDRA
Medical Dictionary for Regulatory Activities (www.meddrasso.com)

MO
Monitoring

MP
Medizinprodukt

MPG
Gesetz über Medizinprodukte - Medizinproduktegesetz

MPKPV
Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten

MPSV
Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten

MSSO
MedDRA Maintenance and Support Services Organization (www.meddrasso.com)

PEI
Paul-Ehrlich Institut (www.pei.de)

PG
Projektgruppe

PM
Projektmanager od. Projektmanagement

PP
Prüfpräparate

PV
Pharmakovigilanz

PZ
Prüfzentrum

QM
Qualitätsmanagement

RL
Richtlinie

RöV
Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen - Röntgenverordnung

SAE
Serious Adverse Event, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Rahmen einer Arzneimittelprüfung

SAR
Serious Adverse Reaction, schwerwiegende Nebenwirkung im Rahmen einer Arzneimittelprüfung

SAS
Datenanalysesoftware der Firma SAS Institute Inc. (www.sas.com)

SD
Studiendurchführung

SDTM
Study Data Tabulation Model (CDISC-Standard)

SDV
Source Data Verification

SOP
Standard Operating Procedure

SP
Studienplanung

StrISchV
Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen – Strahlenschutzverordnung

SUSAR
Suspected Serious Unexpected Adverse Reaction, Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung im Rahmen einer Arzneimittelprüfung

TMF
TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (www.tmf-ev.de)

TP
Teilprojekt

WHO
World Health Organization (www.who.org)

ZKS
Zentrum für Klinische Studien

ZLG
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (www.zlg.de)

Zoonose
Zwischen Tier und Mensch übertragbare Infektionskrankheit