

Studienwegweiser

Bei allen im Studienwegweiser dargestellten Prozessen und bei der studienspezifischen Anpassung der dort erwähnten Dokumente und Vorlagen bietet die CTU professionelle Beratung und Unterstützung. Die Abgabe der Dokumente und Vorlagen kann nur nach einem Beratungsgespräch erfolgen. Für die Vereinbarung eines Termins bitten wir Sie, unser Kontaktformular auszufüllen.

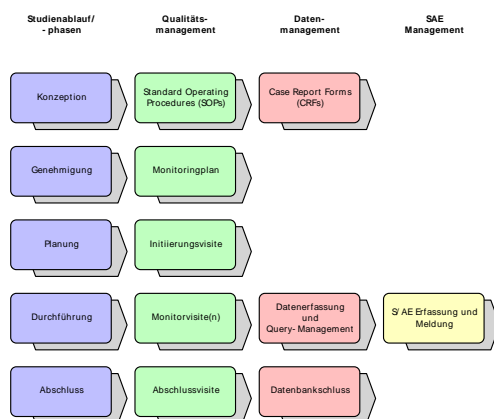
• Kontaktformular CTU Beratungsservice

Die vorliegende Darstellung deckt die wichtigsten Prozesse ab, die für prospektive Interventionsstudien mit Arzneimitteln und nicht zertifizierten Medizinprodukten nach ICH GCP E6 bzw. ISO 14155:2011 und den in der Schweiz geltenden gesetzlichen Bestimmungen Heilmittelgesetz (HMG), Verordnung über klinische Versuche mit Heilmitteln (VKlin) und Medizinprodukte-Verordnung (MepV) verpflichtend sind. Dabei bezieht sich ein Teil der Angaben auf die konkreten Prozesse am Universitätsspital Basel (USB). Bei Studienvorhaben, die nicht in die oben genannten Kategorien fallen oder an anderen Standorten durchgeführt werden, sind unter Umständen nicht alle aufgeführten Prozesse relevant. Für diesbezügliche Fragen steht Ihnen das Team der CTU Basel gerne zur Verfügung.

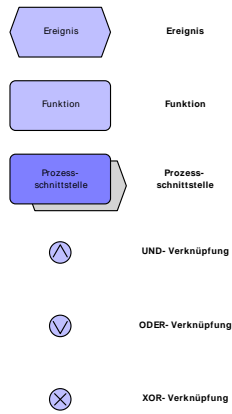
Bei der Nutzung dieses Wegweisers ist es wichtig zu realisieren, dass das Qualitäts-, Daten- und Sicherheits(SAE)-Management als integrale Bestandteile des Studienablaufs zu verstehen sind. Zur besseren Übersichtlichkeit werden diese Prozesse als parallel zu den verschiedenen Studienphasen ablaufende Aktivitäten dargestellt, sie sind jedoch in der Realität eng mit der Konzeption, Planung, Durchführung und dem Abschluss einer klinischen Studie sowie untereinander verzahnt. Diese Verzahnung wird in den einzelnen Prozessen entsprechend farblich visualisiert.

Die Darstellung der Prozesse bedient sich der am USB etablierten Syntax des Prozessmanagements, die eine allgemein verständliche Darstellung komplexer Arbeitsabläufe erlaubt. Die bei der Navigation farblich aktivierbaren Kästchen sind mit weiterführender Information hinterlegt, die mit einem Mausklick abgerufen werden können.

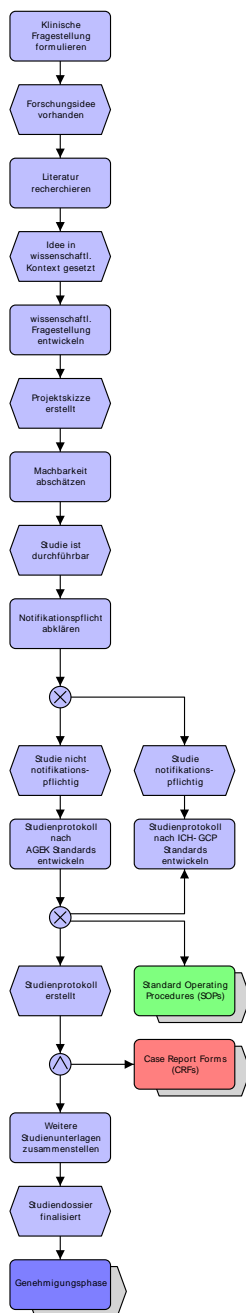
Eine druckbare Version der Prozesse im PDF-Format ist ebenfalls verfügbar.



Legende



Konzeptionsphase



Klinische Fragestellung formulieren

Die Übersetzung einer klinischen Fragestellung in eine wissenschaftliche Fragestellung mit klaren Studienzielen und Hypothesen ist ein sehr anspruchsvoller Prozess, der neben dem medizinischen Fachwissen methodisches und studienspezifisches Know How voraussetzt. Bei Fragen in dieser Phase steht Ihnen der kostenfreie Beratungsservice der CTU als Dienstleistung des Universitätsspitals Basel zur Verfügung. Die Studienberatung steht allen Abteilungen des Universitätsspitals Basel, des Universitäts-Kinderspitals beider Basel, sowie Mitarbeitern der Universität Basel offen und richtet sich sowohl an ärztliches als auch an nicht-ärztliches Studienpersonal. Die Beratung umfasst die Klärung methodischer, statistischer, organisatorischer und regulatorischer Fragen im Zusammenhang mit einer geplanten klinischen Studie. Die Anmeldung zur Studienberatung erfolgt über unser Kontaktformular.

- **Kontaktformular CTU Beratungsservice**

Literatur recherchieren

Die Zusammenstellung der relevanten Literatur ist ein essentieller Bestandteil in der Entwicklung einer wissenschaftlichen Fragestellung und Teil des Studienprotokolls. Die Bibliothek der Universität Basel bietet Unterstützung bei der Literatursuche. Diese Dienstleistung ist gratis und bedingt eine Mitgliedschaft bei der Bibliothek.

- Bibliothek der Universität Basel

Machbarkeit abschätzen

Bereits früh in der Konzeptionsphase sollte eine erste Abschätzung der Machbarkeit des geplanten Projektes erfolgen. Diese Abschätzung berücksichtigt neben der Verfügbarkeit des Zielkollektivs der Studie vor allem die erwarteten personellen, finanziellen, räumlichen und zeitlichen Ressourcen, die für die Umsetzung der Studie vor Ort benötigt werden. Bei der Beteiligung externer Zentren sollte bereits frühzeitig abgeklärt werden, ob ausreichend qualifiziertes Personal vorhanden ist, ob die technischen Einrichtungen und die organisatorischen bzw. strukturellen Gegebenheiten den Anforderungen entsprechen und ob die Patientenpopulation, die in der Studie untersucht werden soll, im benötigten Umfang zur Verfügung steht. Diese Überlegungen fliessen dann in die weitere Planung des Projektes ein und entscheiden, ob ein Projekt unter den gegebenen Rahmenbedingungen durchführbar ist bzw. welche Massnahmen im Vorfeld nötig sind, um das Projekt realisieren zu können.

Bei der CTU erhältlich:

- Abschätzung der Machbarkeit
- Unterstützung der Budgetplanung

Notifikationspflicht abklären

Grundsätzlich besteht bei allen Interventionsstudien mit einem Arzneimittel oder einem nicht zertifiziertem Medizinprodukt nach dem Heilmittelgesetz und der Verordnung über Klinische Versuche mit Heilmitteln eine Notifikationspflicht bei der Swissmedic. Dies gilt auch bei Studien mit bereits zugelassenen Arzneimitteln. Die frühzeitige Abklärung der Notifikationspflichtigkeit eines Studienvorhabens ist deshalb von Relevanz, weil die Notifikationspflicht Einfluss auf Struktur und Umfang des Studienprotokolls hat. Bei Fragen zur Notifikationspflicht eines Studienvorhabens können Sie sich an die CTU oder direkt an die Swissmedic wenden.

Studienprotokoll nach AGEK Standards entwickeln

Ein Studienprotokoll ist ein standardisiertes Dokument, in dem ein Studienprojekt umfassend beschrieben wird. Als allgemeine Leitlinien für den Aufbau eines Studienprotokolls können die von der Arbeitsgemeinschaft der Schweizer Ethikkommissionen (AGEK) und der Swissmedic formulierten, Anforderungen an Studienprotokolle von klinischen Investigator-initiierten Studien/ Versuchen' herangezogen werden, die auf den jeweiligen Internetseiten veröffentlicht sind. Erweiterte Anforderungen gelten für prospektive Interventionsstudien mit Arzneimitteln und nicht zertifiziertem Medizinprodukten, bei denen das Studienprotokoll gemäss den Vorgaben von ICH-GCP bzw. EN ISO 14155-1/2 gegliedert werden muss. Zu beachten ist, dass der Sponsor nach ICH-GCP verpflichtet ist, adäquate Qualitätssicherungsmassnahmen zu implementieren und dies im Studienprotokoll niederzulegen. Hierzu gehört unter anderem die Standardisierung wiederkehrender Prozesse mittels sogenannter Standard Operating Procedures (SOPs). Siehe: Standard Operating Procedures (SOPs)

- Anforderungen an ein Studienprotokoll gem. AGEK

Bei der CTU erhältlich:

- Vorlagen für Musterprotokolle in deutsch und englisch
- Protokollcheckliste

Weitere Studienunterlagen zusammenstellen

Zusätzlich zum Studienprotokoll ist es in der Regel notwendig, weitere Studienunterlagen zu erstellen, die gemeinsam mit dem Protokoll der Ethikkommission und den Behörden vorzulegen sind. Besondere Aufmerksamkeiten kommen dabei der Patienteninformation und der Einverständniserklärung zu, an die eine Reihe inhaltlicher und struktureller Anforderungen bestehen. Bei Studien mit unmündigen, entmündigten oder urteilsunfähigen Personen oder Studien in medizinischen Notfallsituationen (Art. 55 und 56 Heilmittelgesetz) gilt es eine Reihe zusätzlicher Anforderungen zu beachten. Zu den vorzulegenden Dokumenten gehören zudem die Prüfbögen (englisch: Case Report Forms) auf denen die Studiendaten erfasst werden. Siehe: (e)-Case Report Forms (CRFs)

- Anleitungen zu Patienten/Probandeninformation und Einverständnis von Swissmedic und AGEK

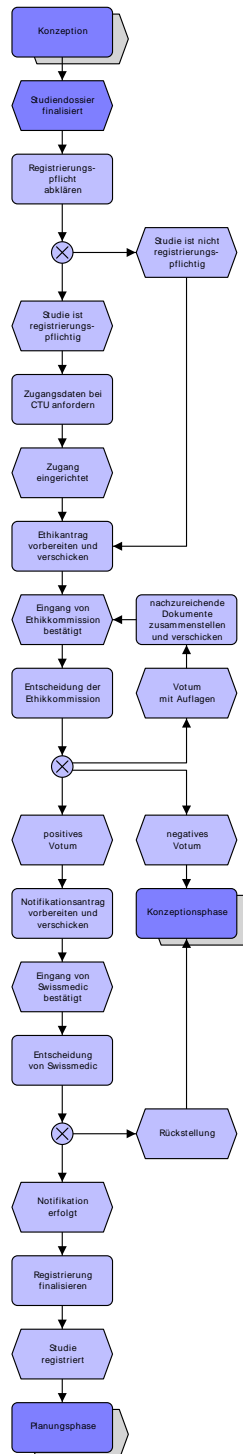
Bei der CTU erhältlich:

- Checklisten Patienteninformation und Einverständniserklärung
- Unterstützung bzgl. den speziellen Anforderungen bei Studien nach HMG Art 55 und 56

CTU-Informationsblätter

- Informationsblatt HMG Art. 55
- Informationsblatt HMG Art. 56

Genehmigungsverfahren (Studieneinreichung)



Registrierungspflicht abklären

Lokale Registrierung

Seit dem 1. Juli 2011 müssen alle am Universitätsspital Basel durchgeführten prospektiven klinischen Forschungsprojekte in einer lokalen, nicht-öffentlichen Datenbank erfasst werden. Die Registrierung erfolgt vor der Eingabe eines neuen Forschungsgesuchs bei der Ethikkommission beider Basel. Das Register wird

von der CTU verwaltet. Details zum Registrierungsprozess finden Sie in der ‚Kurzinformation Studienregister Klinische Forschung am USB‘.

- Kurzinformation Studienregister Klinische Forschung am USB

Internationale Registrierung

Zusätzlich zur lokalen Registrierung müssen alle prospektiven, randomisierten Studien in einer öffentlichen Datenbank registriert werden. Das Universitätsspital Basel hat einen Gruppenaccount bei der öffentlichen Datenbank ClinicalTrials.gov eingerichtet, der von der CTU verwaltet wird. Die Zugangsdaten können Sie bei der CTU analog dem im ‚Merkblatt zur Registrierung von Studien bei ClinicalTrials.gov‘ geschilderten Vorgehen anfordern. Es empfiehlt sich möglichst früh, das heisst bereits zum Zeitpunkt der Ethikeinreichung, mit der Registrierung einer Studie zu beginnen.

- CTU Merkblatt Studienregistrierung bei ClinicalTrials.gov

Ethikantrag vorbereiten und verschicken

Der Ethikantrag wird vom zuständigen Investigator im beteiligten Prüfzentrum eingereicht. Hierbei handelt es sich um einen standardisierten Antrag, der neben den in der Konzeptionsphase erstellten Unterlagen eine Reihe weiterer Dokumente enthält. Einen Überblick über die beizulegenden Dokumente finden sich im sogenannten ‚Basisformular‘, das Bestandteil jedes Ethikantrags ist. Es bestehen geringfügige Unterschiede zwischen den verschiedenen kantonalen Ethikkommissionen in den einzureichenden Dokumenten und der Anzahl benötigter Kopien. Den kantonalen Ethikkommissionen stehen ab Eingang der Unterlagen maximal 30 Tage zur Begutachtung zur Verfügung.

Für jedes klinische Forschungsprojekt muss vor Ethikeinreichung vorgängig über den USB Rechtsdienst abgeklärt werden, ob eine Versicherungspflicht besteht und diese ggfs. über untenstehendes Formular beantragt werden. Bei Sitz des Sponsors im Ausland muss eine Bestätigung der für die Schweiz bezeichneten Person vorliegen, welche sich bereit erklärt, die Pflichten gemäss Art. 7 Abs. 3 VKlin in der Schweiz zu übernehmen.

- Basisformular zur Einreichung eines biomedizinischen Forschungsprojektes
- Versicherungsantrag
- Formulare und Leitlinien EKBB
- Übersicht über Ethikkommissionen anderer Kantone

Bei der CTU erhältlich:

- Unterstützung bei der Zusammenstellung des Ethikantrags

Notifikationsantrag vorbereiten und verschicken

Die Erstellung und Einreichung des Notifikationsdossiers ist Aufgabe des Sponsors und erfolgt erst nach dem positiven Votum der (Leit-)Ethikkommission. Hierbei handelt es sich um einen standardisierten Antrag der neben den in der Konzeptionsphase erstellten Unterlagen eine Reihe weiterer Dokumente enthält, die in der Swissmedic Checkliste für die Zusammenstellung eines Notifikationsformulars ersichtlich sind. Swissmedic stehen ab Eingang der Unterlagen maximal 30 Tage zur Begutachtung zur Verfügung. Bei der Zusammenstellung des Notifikationsdossiers ist grosse Sorgfalt erforderlich, da unvollständige oder offensichtlich fehlerhafte Dossiers ohne Begutachtung durch die Swissmedic kostenpflichtig zurückgesandt werden.

- Checkliste Swissmedic für die Zusammenstellung eines Notifikationsformulars
- Anleitung zur Zusammenstellung eines Notifikationsdossiers für klinische Versuche mit Arzneimitteln
- Notifikationsformular für Arzneimittel
- Notifikationsformular für Medizinprodukte

Bei der CTU erhältlich:

- Unterstützung bei der Zusammenstellung des Notifikationsdossiers
- Vorlagen für eine Reihe geforderter Dokumente, z.B. CVs, Etiketten für Prüfsubstanzen, Inserattexte, Vertragsvorlagen etc.

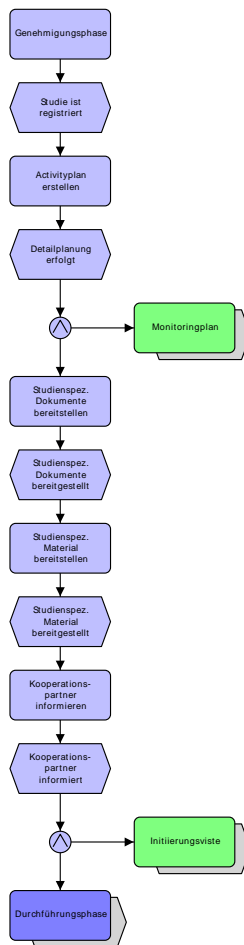
Rückstellung

Rückstellungen bei der Swissmedic sind kostenpflichtig. Sie erfolgen in der Regel auf Grund von inhaltlichen und strukturellen Mängeln des eingereichten Dossiers. Werden die von der Swissmedic im Rahmen einer Rückstellung aufgeworfenen Fragen in der ersten Antwort nicht zufriedenstellend geklärt, muss das gesamte Dossier neu eingereicht werden, was neben den finanziellen Folgen auch zu einer erheblichen Verzögerung des Studienstarts führt. Inhaltliche Mängel können zu einer Neueinreichung bei der Ethik mit neuem Genehmigungsprozess führen, bevor bei der Swissmedic erneut eingereicht werden kann. Kleinere Mängel werden meist auf dem Kommunikationsweg geklärt.

Registrierung finalisieren

Nach positivem Bescheid der Ethikkommission und der Swissmedic kann die Registrierung im öffentlichen Register ClinTrials.gov finalisiert werden.

Planungsphase



Activityplan erstellen

Vor Studienbeginn muss aufbauend auf der initialen Machbarkeitsabschätzung eine Detailplanung der personellen, finanziellen, räumlichen und zeitlichen Ressourcen erfolgen, die für die Umsetzung der Studie in den verschiedenen Zentren notwendig sind. Durch die Anfertigung eines sogenannten Activityplans lässt sich dies sehr gut abschätzen. Des weiteren muss zu diesem Zeitpunkt mit der Planung des Monitorings und der Erstellung des Monitoringplans begonnen werden. Siehe: Monitoringplan

Bei der CTU erhältlich:

- Vorlage Activityplan

Studienspez. Dokumente bereitstellen

Nach ICH GCP müssen alle studienspezifischen Aktivitäten systematisch dokumentiert werden. Als übergeordnete Ablagesysteme werden dabei der Trial Master File (TMF) und der Investigator Site File (ISF) unterschieden. Der TMF bildet dabei die gesamte Studiendokumentation auf Seiten des Sponsors ab, während der ISF bei Multizenterstudien die Studiendokumentation in den beteiligten Studienzentren abbildet. Bei Investigator-initiierten Monozenterstudien, bei denen eine Personalunion von Sponsor und Principle Investigator besteht, ist es zulässig, TMF und ISF zusammenzulegen. ICH GCP legt genau fest, welche Dokumente im TMF/ ISF vorhanden sein müssen. Diese Dokumente werden als sogenannte 'essentielle Dokumente' bezeichnet.

Bei der CTU erhältlich:

- Unterstützung bei der Zusammenstellung von TMF/ISF
- Übersicht über essentielle Dokumente einschliesslich diverser Vorlagen

Studienspez. Material bereitstellen

Neben den studienspezifischen Dokumenten muss unter Umständen studienspezifisches Material bereitgestellt werden, wie beispielsweise Material für Probengewinnung, -versand oder Studienmedikamente. Es ist wichtig, einen möglichen Bedarf frühzeitig zu planen und sich rechtzeitig Gedanken über logistische Aspekte beispielsweise betreffend Aufarbeitung, Lagerung und Versand (evtl. auch unter besonderen Bedingungen) von Studienmaterial zu machen, um Verzögerungen des Studienstarts zu vermeiden.

Kooperationspartner informieren

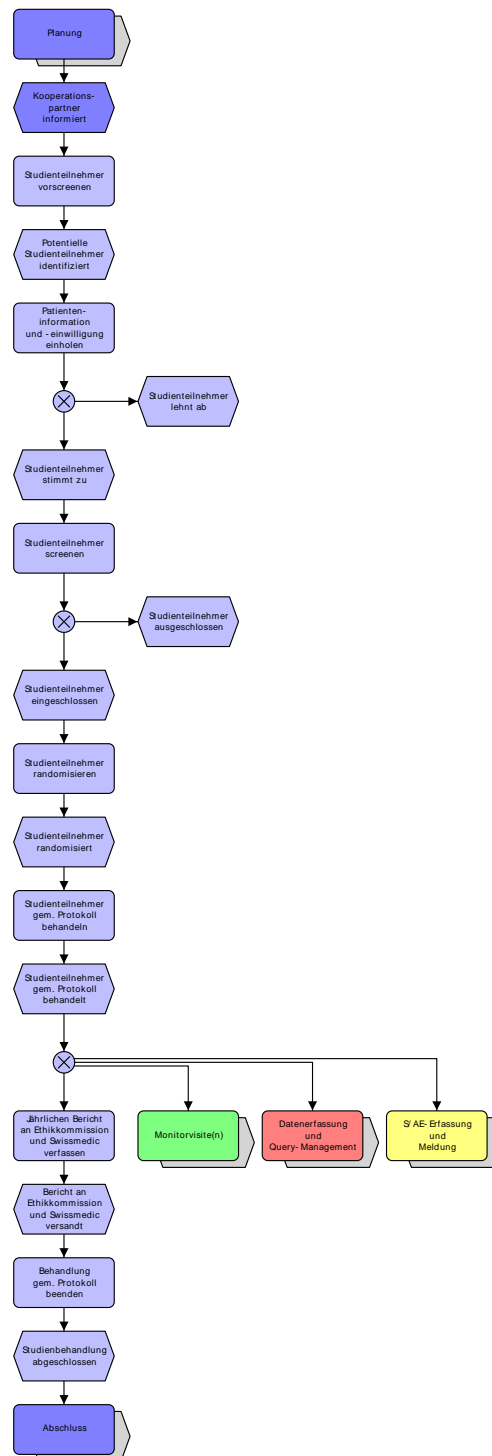
Vor Studienstart sind alle involvierten Abteilungen, die Dienstleistungen im Rahmen der Studie erbringen sollen, rechtzeitig über die Studie zu informieren. Hierzu gehören in Abhängigkeit vom konkreten Projekt beispielsweise die Spitalpharmazie, die Labormedizin, oder die Radiologie. Es ist hier unbedingt mit einer gewissen Vorlaufzeit zu rechnen, da die studienspezifischen Prozesse in den unterschiedlichen Abteilungen variieren. Des Weiteren müssen Studien vor Beginn bei der Patientenadministration angemeldet werden, um eine studienspezifische Garantenummer zu erhalten. Nur so kann sichergestellt werden, dass studienspezifische Leistungen nicht den Krankenkassen in Rechnung gestellt werden. Die formale Eröffnung eines Zentrums mit der genauen Festlegung der Rollen und Verantwortlichkeiten während der Studiendurchführung erfolgt im Rahmen der Initiierungsvisite (siehe: Initiierungsvisite).

- Anmeldung USB Patientenadministration

Bei der CTU erhältlich:

- interne Projektkoordination
- Benennung der Abteilungsansprechpartner für Studienbelange am USB

Durchführungsphase



Studienteilnehmer vorselektieren

Es ist wichtig, das sogenannte ‚Vorscreening‘ von potentiellen Studienteilnehmern vom späteren ‚Screening‘ abzugrenzen. Vorscreening bedeutet die Beurteilung der möglichen Studieneignung auf Grund der im Rahmen der *Routinediagnostik* erhobenen Daten. Das Vorscreening erlaubt somit eine Vorselektion geeigneter Studienteilnehmer vor Einholen der Einverständniserklärung. Davon abzugrenzen ist das nachfolgende studienspezifische Screening, bei dem häufig zusätzlich zu den

Routineparametern studienspezifische Befunde erhoben werden. Das Screening beginnt somit erst *nach schriftlichem Einverständnis* der Patienten. Ausschlaggebend ist, dass das Durchführen studienspezifischer Untersuchungen ausserhalb der Routineuntersuchungen *immer erst nach* Unterschrift des Patienten erfolgt.

Bei der CTU erhältlich:

- Vorlagen Screening-Log

Studienteilnehmer screenen

Das Screening bedeutet die Selektion geeigneter Studienteilnehmer anhand der im Protokoll festgehaltenen Ein- und Ausschlusskriterien. Es ist zu beachten, dass sämtliche *studienspezifischen* Untersuchungen wie z.B. Blutuntersuchungen, Schwangerschaftstest etc. erst nach erfolgter Information und Einwilligung des Studienteilnehmers vorgenommen werden dürfen. Die Dokumentation des Screening erfolgt auf einem sogenannten Screening-Log.

Studienteilnehmer randomisieren

Die Randomisierung kann je nach Studie mit dem Screening übereinstimmen oder später erfolgen (Wash-out-Phase ect.). Von der Randomisierung spricht man im Allgemeinen, wenn die Patienten das erste Mal Studienmedikation eingenommen haben.

Bei der CTU erhältlich:

- Vorlagen Enrolment-Log

Studienteilnehmer gem. Protokoll behandelt

Die Details der im Rahmen der Studie zulässigen Behandlung der Patienten sind im Studienprotokoll festgelegt und werden genau so von den Behörden genehmigt. Deshalb sind die im genehmigten Protokoll enthaltenen Vorgaben im Detail einzuhalten. Treten trotzdem Abweichungen von diesem Vorgehen auf, sind diese zu dokumentieren und zu begründen. Einfache Abweichungen werden den Behörden auf dem Kommunikationsweg mitgeteilt, systematische Änderungen im Studienablauf müssen in ein Protokoll-Amendment aufgenommen werden und der Ethikkommission bzw. der Swissmedic zur Genehmigung vorgelegt werden. Erst nach Genehmigung dürfen sie in den Studienablauf implementiert werden. Die erfassten Studiendaten werden in Case Report Forms übertragen (siehe: Datenerfassung und Querymanagement). Diese werden vom Monitor anlässlich seiner Monitoringvisiten überprüft (siehe: Monitoringvisite). Besondere Regeln gelten dabei für die Erfassung, Bewertung und Meldung von Sicherheitsparametern und deren Gewichtung (siehe: Sicherheitsmanagement) sowie der Eckpunkte für die statistische Auswertung der Studie.

Bei der CTU erhältlich:

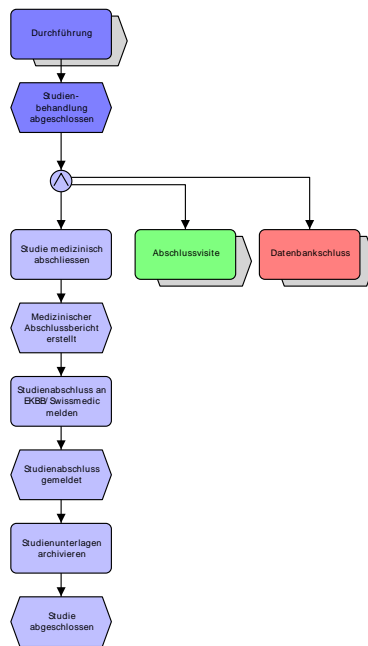
- Unterstützung durch Study Nurses

Jährlichen Bericht an Ethikkommission und Swissmedic verfassen

Es ist zu beachten, dass während der Studiendurchführung jährliche Zwischenberichte über den Stand der Studie an die zuständigen Ethikkommissionen und ggf. die Swissmedic eingereicht werden müssen. Für die Berichte zuhanden der Ethikkommission sind die Investigatoren in den beteiligten Prüfzentren zuständig, für die Berichte zuhanden der Swissmedic der Sponsor. Gleiches gilt für die Meldung von Unerwünschten Ereignissen.

Vorgaben für diese Berichte sind auf den Internetseiten der zuständigen Ethikkommissionen, der Swissmedic und des AGEK beschrieben.

Abschlussphase



Studie medizinisch abschliessen

Die Studie wird medizinisch abgeschlossen, wenn der letzte Patient die Studie verlassen hat. Dieser Zeitpunkt wird als ‚Last Patient Out‘ (LPO) oder „Last Patient Last Visit“ (LPLV) bezeichnet.

Zum Zeitpunkt des medizinischen Abschlusses erfolgt auch die Lösung der letzten Datenbank-Queries und nach Datenbankschluss (siehe: Datenbankschluss) die letzte Monitoringvisite zur Schliessung des Zentrums (siehe: Abschlussvisite).

Die Studie muss nun noch innerhalb bestimmter Zeitlimiten bei den Behörden abgemeldet werden. Dabei müssen die Investigatoren in den beteiligten Prüfzentren die Studie bei den zuständigen Ethikkommissionen abmelden (Schliessung der einzelnen Zentren sowie Abschluss der Studie pro Land), während der Sponsor neben der Abmeldung der Gesamtstudie auch einen medizinischen Abschlussbericht an die regulatorischen Behörden einzureichen hat. Hierbei müssen, wie bei den jährlichen Zwischenberichten, Informationen über den Studienverlauf inklusive AEs und SAEs, sowie Ergebnisse und Schlussfolgerungen enthalten sein. Nähere Vorgaben finden sich auf den Internetseiten der zuständigen Behörden.

Bei der CTU erhältlich:

- Unterstützung bei der Erstellung von Abschlussberichten

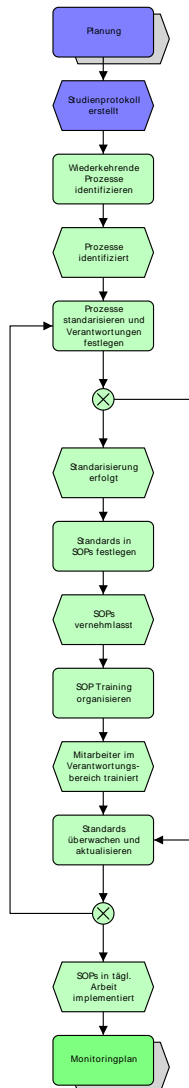
Studienunterlagen archivieren

Eine Studie gilt als abgeschlossen, wenn zusätzlich zum medizinischen Abschluss die Abschlussvisite des Monitors stattgefunden hat, die Datenbank geschlossen wurde, die statistische Auswertung stattgefunden hat und die Ergebnisse im Abschlussbericht der Studie den Behörden mitgeteilt wurden. Dies ist unabhängig vom Zeitraum der Publikation. Erst dann können sämtliche Unterlagen zur Studie am Zentrum archiviert werden. In der Schweiz beträgt die gesetzliche Archivierungsdauer 10 Jahre. Am USB besteht die Möglichkeit einer Archivierung über das Zentralarchiv. Jedes Zentrum sorgt für einen Abschluss der Studie am eigenen Zentrum und für die Archivierung des Investigator Site Files (ISF) der Studie am Zentrum.

Bei der CTU erhältlich:

- Unterstützung bei der Vorbereitung zur Archivierung

Standard Operating Procedures (SOPs)



Wiederkehrende Prozesse identifizieren

Unter Qualitätsmanagement wird ein Set an systematischen und implementierten Instrumenten und Massnahmen zusammengefasst, die sicherstellen sollen, dass eine klinische Studie gemäss den Richtlinien der Good Clinical Practice und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt wird. Ein zentrales Element des Qualitätsmanagements ist die Prozessstandardisierung mittels sogenannten Standard Operating Procedures (SOPs). Im allgemeinen werden immer wiederkehrende Prozesse des Zentrums in SOPs niedergelegt, während studienspezifische Prozesse ausserhalb der Zentrumsroutine im Studienprotokoll beschrieben sind.

Bei Investigator-initiierten Studien empfiehlt es sich, SOPs für alle im Laufe der Studie wiederkehrenden Prozesse zu bestimmen. Das Festlegen der geltenden SOPs ist umso wichtiger, wenn mehrere Zentren an der Studie teilnehmen, um sicherzustellen, dass die Studie an den verschiedenen Standorten nach den gleichen Standards durchgeführt wird. Das Führen von SOPs ist für notifikationspflichtige Studien gesetzlich vorgeschrieben und liegt in der Verantwortung des Sponsors.

Prozesse standardisieren und Verantwortungen festlegen

SOPs enthalten neben der Detailbeschreibung eines bestimmten Prozesses die für die verschiedenen Teilaspekte dieses Prozesses verantwortlichen Personen bzw. Berufsgruppen. Die Verbindung zwischen Aktivität und verantwortlicher Person ist essentieller Bestandteil jeder SOP.

SOP Training organisieren

Um ein gemeinsames, gleiches Verständnis und die Einhaltung der in den SOPs niedergelegten Aktivitäten zu gewährleisten, müssen die betroffenen Mitarbeiter mit den Inhalten der SOP vertraut sein. Dies wird durch ein persönliches und regelmässiges SOP Training sichergestellt, das entweder allgemein vom Qualitätsmanager der Abteilung oder studienspezifisch vom zuständigen Monitor spätestens während der Initiierungsvisite durchgeführt und dokumentiert wird.

Bei der CTU erhältlich:

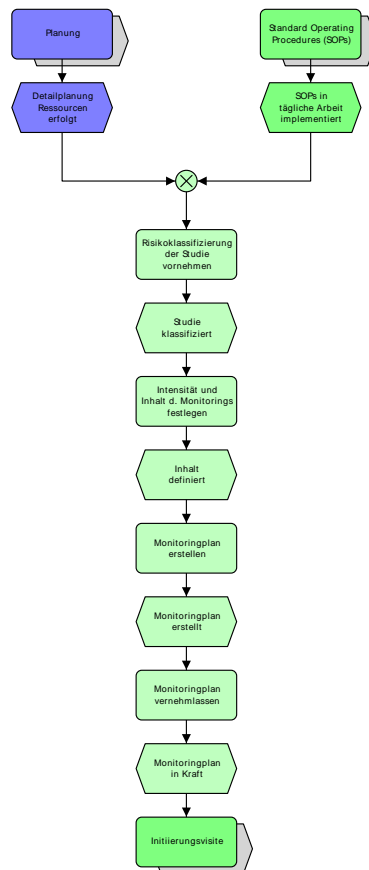
- Vorlagen 'SOP-Training-Log'

Standards überwachen und aktualisieren

Die vorhandenen SOPs müssen in regelmässigen Abständen auf ihre Aktualität überprüft und ggfs. angepasst werden. Änderungen in den SOPs müssen den betroffenen Mitarbeitern zur Kenntnis gebracht und entsprechend trainiert werden.

Neben der Implementierung von SOPs stellt die Durchführung von Qualitätskontrollen während der Studiendurchführung eine weitere Säule der Qualitätssicherung während einer klinischen Studie dar. Zu den vom Sponsor durchzuführenden Qualitätskontrollen zählen das Monitoring und das Audit, behördlich durchgeführte Qualitätskontrollen werden hingegen als Inspektionen bezeichnet. Die in der Folge dargestellten Prozesse beschränken sich auf die Darstellung des Monitorings.

Monitoringplan



Risikoklassifizierung der Studie vornehmen

Das Durchführen eines systematischen Monitorings ist für notifikationspflichtige Studien gesetzlich vorgeschrieben und liegt in der Verantwortung des Sponsors. Der Umfang des Monitorings ist vom Sponsor festzulegen und sollte sich an der Komplexität der Studie, der Anzahl teilnehmender Zentren und Patienten und dem vorhandenen Wissen über die zu untersuchenden Substanzen orientieren, um nur einige Faktoren zu nennen. Diese Faktoren bestimmen das sogenannte Risiko, dass während der Studie eines der GCP-Ziele verletzt wird und ggf. die Patientensicherheit beeinflussen wird. Je höher dieses Risiko ist, desto intensiver sollte das Monitoring sein. Einen Vorschlag für eine Risikoklassifizierung liefert das derzeit in Deutschland laufende Adamon-Projekt.

- Adamon-Projekt

Bei der CTU erhältlich:

- Unterstützung bei der Planung des Monitorings
- Übernahme des Monitorings

Intensität und Inhalt d. Monitorings festlegen

Intensität und Inhalte des Monitorings richten sich nach der vorgängig vorgenommenen Risikoabschätzung der Studie. In der Regel werden das Vorliegen der Patienten-Einwilligung, die erhobenen Sicherheitsparameter auswertungsrelevante Endpunkte und 100% überwacht.

Zu empfehlen ist eine erste Monitoringvisite im Zentrum nach Einschluss von 2-3 Patienten um ggf. systematische Fehler in der Dokumentation von Anfang an erfassen, korrigieren und für alle weiteren Patienten ausschliessen zu können.

Monitoringplan erstellen

Die Details des Monitorings werden vor Studienbeginn in einem Monitoringplan festgelegt. Hier wird festgehalten, welche und wie viel Prozent der Quelldaten monitoriert werden, die Häufigkeit der Visiten in den Zentren, in welcher Form die Dokumentation der Visiten erfolgt und der Zeitrahmen in dem Visiten-Ergebnisse und Probleme geklärt werden müssen.

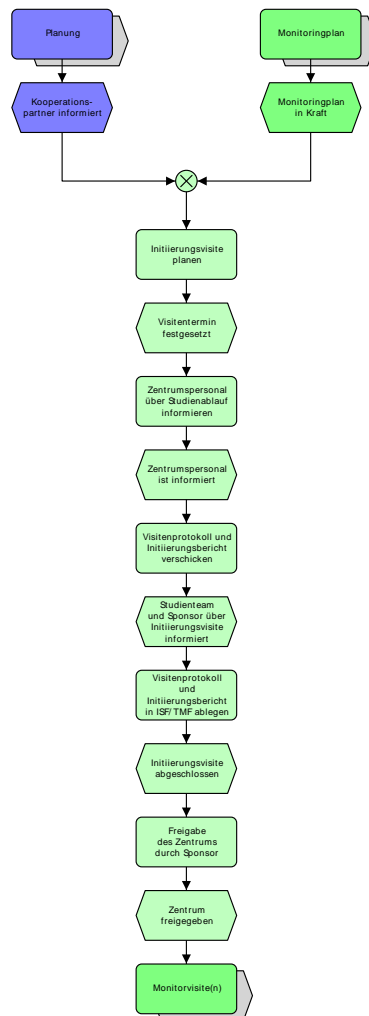
Bei der CTU erhältlich:

- Vorlagen 'Monitoringplan'; bei Durchführung des Monitorings durch die CTU erstellt diese den Monitoringplan

Monitoringplan vernehmlassen

Der Monitoringplan muss vor Studienbeginn sowohl von der für das Monitoring verantwortlichen Einrichtung (z.B. CTU) und vom Sponsor unterschrieben werden.

Initiierungsvisite



Initiierungsvisite planen

Die Initiierungsvisite ist eine formale Visite im Auftrag des Sponsors und dient der detaillierten Klärung des Studienablaufs und der Verantwortlichkeiten vor Studienbeginn. Sie soll sicherstellen, dass ein Zentrum mit allen Aspekten des Studienablaufs vertraut ist, alle Fragen des gesamten beteiligten Studienpersonals beantwortet werden und alle benötigten Studienmaterialien im Zentrum vorhanden sind. Erst nach der Initiierungsvisite ist eine Studie formal eröffnet, d.h. es kann mit der Rekrutierung von Patienten begonnen werden.

Bei der CTU erhältlich:

- Übernahme des Monitorings

Zentrumspersonal über Studienablauf informieren

Die genauen Verantwortlichkeiten der an der Studie beteiligten Personen werden im 'Log of Function and Responsibilities on Site' festgehalten. Die Durchführung einer Initiierungsvisite empfiehlt sich auch bei Investigator-initiierten Singlecenterstudien, um einen möglichst reibungsamen Studienablauf vor allem bei Beteiligung verschiedener Abteilungen und Stationen zu gewährleisten.

Bei der CTU erhältlich:

- Vorlage 'Log of Function and Responsibilities on Site'

Visitenprotokoll und Initiierungsbericht verschicken

Eine Zusammenfassung der Initiierungsvisite geht in Form eines Visitenprotokolls an das initiierte Zentrum. Der Sponsor erhält vom Monitor einen Initiierungsbericht oder ‚Initiation Visit Report‘.

Bei der CTU erhältlich:

- Vorlagen 'Protokoll' und 'Initiierungsbericht'

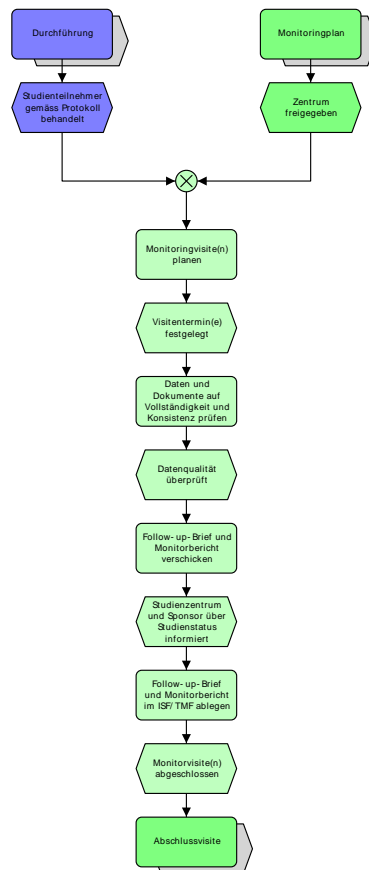
Visitenprotokoll und Initiierungsbericht in ISF/TMF ablegen

Das Visitenprotokoll und der Initiierungsbericht werden im Investigator Site File (ISF, Kopie des Initiierungsberichts) bzw. im Trial Master File (TMF, Original des Initiierungsberichts) abgelegt.

Freigabe des Zentrums durch Sponsor

Nach Abschluss der Initiierungsvisite und Erhalt der entsprechenden Dokumentation der Visite wird das Zentrum für den Studienstart freigegeben. Die Freigabe eines Zentrums ist dabei Aufgabe des Sponsors.

Monitorvisite



Monitoringvisite(n) planen

Die Monitoringvisiten sind vorgängig zu planen und den zu monitorierenden Zentren rechtzeitig mitzuteilen (Visit Confirmation Letter). Die Zeitpunkte der Visiten richten sich nach dem Rekrutierungsstatus und erfolgen im Allgemeinen, wenn eine im Monitoringplan festgelegte Anzahl an Patienten in einem Studienzentrum rekrutiert werden konnte.

Daten und Dokumente auf Vollständigkeit und Konsistenz prüfen

Aufgabe des Monitors während einer Monitoringvisite ist es, die Einträge in die Case Report Forms mit den Quelldaten zu vergleichen (Source Data Verification) und in der Datenbank korrigieren zu lassen. Besondere Bedeutung kommt dabei der Überprüfung des korrekten Einschusses von Patienten anhand der Ein- und Ausschlusskriterien, dem Vorhandensein von dokumentierter Patienteninformation und unterschriebener Einwilligungserklärung sowie der korrekten Erfassung und Meldung von Unerwünschten Ereignissen zu. Des Weiteren soll das Zentrum bei der Führung des Investigator Site Files (ISF) unterstützt und alle auftretenden Fragen und Belange vor Ort geklärt werden. Ziel der Monitorvisiten ist es, die Sicherheit der Patienten und die Studiendurchführung per Protokoll zu gewährleisten und einen Überblick über den aktuellen Status der Studie in den Zentren zu erhalten.

Follow-up-Brief und Monitorbericht verschicken

Inkonsistenzen in den erfassten Daten werden vom Monitor dokumentiert. Die beteiligten Zentren erhalten einen Follow-up-Brief mit einer Zusammenfassung der Visite einschliesslich einer Liste der gefundenen

Inkonsistenzen, die es zu bereinigen gilt (sogenannter Follow-up-Letter inklusive der ‚Action Liste‘ für das Zentrum), der Sponsor erhält eine Zusammenfassung in einem sogenannten Monitorbericht. Die Action Liste muss vom Zentrum abgearbeitet werden.

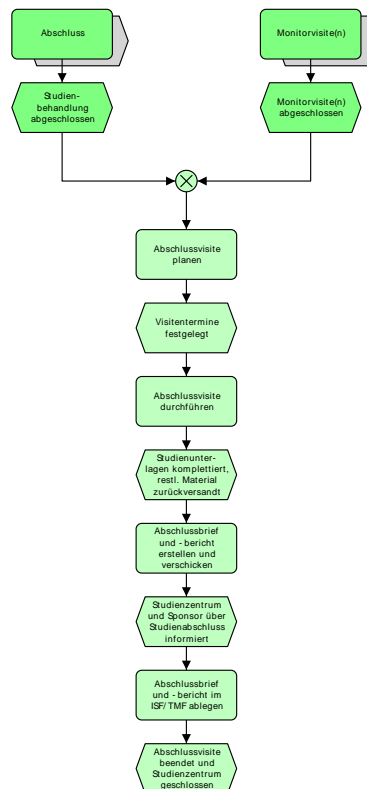
Bei der CTU erhältlich:

- Vorlagen 'Follow-up-Brief' und 'Monitoringbericht'

Follow-up-Brief und Monitorbericht im ISF/TMF ablegen

Das Original des Visit Confirmation Letters und des Follow-up-Briefes werden im Investigator Site File (ISF) abgelegt, der Sponsor legt eine Kopie der beiden Briefe und das Original des Monitoringberichtes im Trial Master File (TMF) ab.

Abschlussvisite



Abschlussvisite planen

Die Abschlussvisite (Close out visit) ist die letzte Monitoringvisite pro Zentrum, die nach dem letzten Follow-up des zuletzt eingeschlossenen Studienpatienten, der Versendung der letzten Proben und Bilder, der Lösung aller Datenbank-Queries und nach Datenbankschluss erfolgt. Vorbereitung und Durchführung entsprechen denen einer Monitorvisite.

Abschlussvisite durchführen

Spezifisch an der Abschlussvisite ist, dass am Ende dieser Visite sämtliche Dokumente im Investigator Site File komplettiert sind, alle Originale für den Trial Master File eingesammelt sind und die Rücknahme des gesamten, nicht verwendeten Studienmaterials organisiert ist (Rücksendung oder Vernichtung ist vom Sponsor-Investigator festzulegen). Zudem muss zu diesem Zeitpunkt die Dokumentation der Abgabe und Rücknahme der Studienmedikation (sogenannte ‚Drug Accountability‘) abgeschlossen und die Rücksendung der Medikation organisiert sein. Ebenfalls sollte eine vollständige Abwicklung der Bezahlung der Zentren (falls vorgesehen) durch den Sponsor-Investigator zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen sein. Das Zentrum muss darüber hinaus auf die Pflicht zur Archivierung der Studienunterlagen und die Abmeldung der Studie bei der lokalen Ethikkommission hingewiesen werden. Auch die zeitliche Einhaltung der vereinbarten Publikationsvereinbarungen sollte hier nochmals in Erinnerung gerufen werden. Im Idealfall hilft der Monitor während der Abschlussvisite, die Studienunterlagen des Zentrums für die Archivierung und alles Material für den Versand vorzubereiten. Der Archivierungsort wird im Abschluss-Monitoring-Report (Close-out-Visit Report) vermerkt.

Abschlussbrief und -bericht erstellen und verschicken

Eine Zusammenfassung der Abschlussvisite geht in Form eines abschliessenden Follow-up-Briefes und einer Kopie des Abschluss-Monitoring-Reports (Close Out Report) an das geschlossene Zentrum und an den Sponsor. Der Sponsor wird auf diesem Wege über die Schliessung des Zentrums informiert.

Abschlussbrief und -bericht im ISF/TMF ablegen

Von der zuständigen Person im Zentrum sind im Investigator Site File abzulegen:

- Alle Originale der Visit Confirmation Letters aller Monitoring Visiten
- Eine Kopie des Initiierungs- und des Close-out-Visit-Reports
- Alle Originale der Follow-up-Briefe

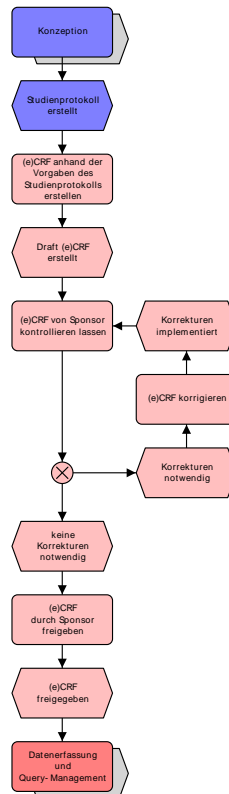
Vom Sponsor im Trial Master File abzulegen sind:

- Alle Kopien der Visit Confirmation Letters aller Monitoring Visiten und aller Zentren
- Alle Originale der Monitoring Reports (Pre-Study, Initiation, Monitoring, Close out) aller Zentren
- Alle Kopien der Follow-up-Briefe aller Monitoring Visiten und aller Zentren

Bei der CTU erhältlich:

- Vorlagen 'Abschlussbrief / Abschlussbericht'

(e)Case Report Form / (e) CRF



(e)CRF anhand der Vorgaben des Studienprotokolls erstellen

Die Case Report Forms (in Papier oder als elektronisches CRF) enthalten die im Rahmen der Studie erfassten Daten in anonymisierter Form. Inhalt und Umfang des CRFs müssen die im Studienprotokoll gemachten Aussagen über die Art der zu erfassenden Daten und die Anzahl der Studiensvisiten widerspiegeln. Da die Qualität des CRF entscheidend für die spätere Qualität der Studiendaten ist, empfiehlt es sich, in deren Entwicklung Zeit zu investieren.

Man kann die klassischen CRFs in Papierform von elektronischen (e)CRFs unterscheiden. Letzteres eignet sich vor allem bei hohen Patientenzahlen, grossen Datenmengen pro Studienteilnehmer und der Beteiligung verschiedener Zentren, da die Daten web-basiert direkt in eine Datenbank eingegeben werden können. Es existieren verschiedene, meist kommerzielle Software Systeme für die Erstellung von elektronischen CRFs und Studiendatenbanken.

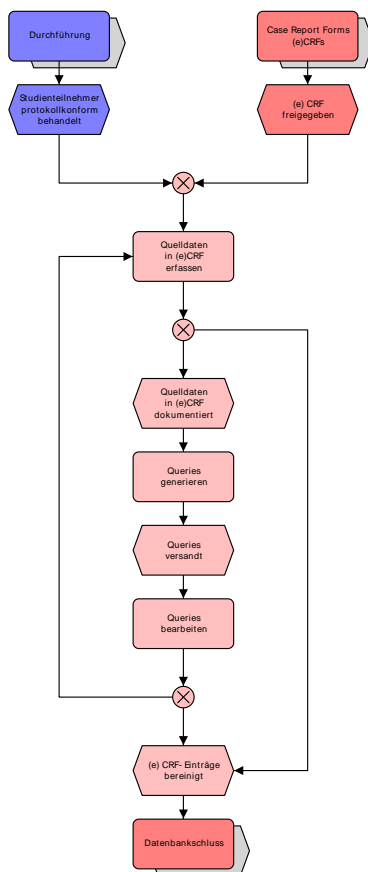
Bei der CTU erhältlich:

- Unterstützung bei der (e)CRF- und Datenbankerstellung

(e)CRF durch Sponsor freigeben

Ebenso wie die übrigen Studiendokumente liegt die Verantwortung für Inhalt und Struktur des CRF beim Sponsor. Entsprechend muss er den CRF freigeben. Der CRF muss nach Freigabe und Genehmigung durch den Sponsor bei der Ethikkommission und den Behörden vorgelegt werden. Die Personen, die das (e)-CRF benutzen (Study Nurses, Monitore) werden speziell trainiert und das Training dokumentiert.

Datenerfassung



Quelldaten in (e)CRF erfassen

Als Quelldaten (englisch: Source Data) bezeichnet man die in der Krankenakte, auf Laborbefunden, EKGs etc. dokumentierten (nicht-anonymisierten) Patientendaten, die die Krankengeschichte eines Studienteilnehmers dokumentieren. Die für die Studie relevanten Daten müssen aus diesen Quelldokumenten (englisch: Source Documents) in die (anonymisierten) Case Report Forms übertragen werden. Dies geschieht entweder durch Eingabe direkt in ein elektronisches CRF oder in Papier-CRFs. Von dort erfolgt dann in einem zweiten Schritt die Übertragung der Daten in eine Datenbank.

Falls keine Quelldokumente vorhanden sind (z.B. bei Phase I Studien an gesunden Probanden), müssen diese studienspezifisch (z.B. in Visiten-Forms) erstellt werden, um eine spätere Übertragung in den CRF zu ermöglichen. Der Abgleich von den in den Quelldokumenten festgehaltenen Daten mit denen im CRF ist die Grundlage des späteren Monitorings. Eine Dokumentation von Quelldaten direkt in den CRF (unter Umgehung der Source Documents) ist nur in Ausnahmefällen zulässig, wenn dieses Vorgehen vorgängig ausdrücklich im Studienprotokoll festgelegt wurde und von den Behörden genehmigt wurde.

Bei der CTU erhältlich:

- Unterstützung bei der Erstellung von Source Document Templates

Queries generieren

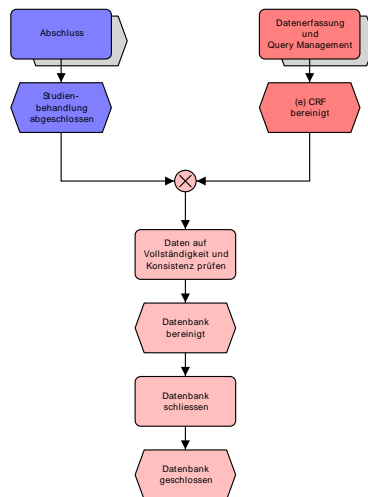
Als Queries bezeichnet man vom Data Manager (automatisch oder manuell) generierte Fragen zu Inkonsistenzen in den Datenbankeinträgen. Im Gegensatz zu den Findings des Monitors, die Inkonsistenzen zwischen Quelldaten und CRF-Dokumentation beschreiben, beziehen sich Queries somit auf Inkonsistenzen

von Daten, die in der Datenbank erfasst und im allgemeinen durch die fehlerhafte Übertragung von Daten aus dem Papier-CRF in die Datenbank entstanden sind. Die Queries werden vom Datenmanagement zur Bearbeitung an die betroffenen Zentren weitergeleitet.

Queries bearbeiten

In den betroffenen Zentren müssen die Queries (analog den Findings in der Monitorvisite) bearbeitet und schlüssig beantwortet werden. Zur Dokumentation dient das sogenannte Query-Formular, das von den Zentren auszufüllen und an das Data Management zurückzusenden ist. Die Query-Formulare werden durch den Datenmanager verwaltet und die Datenbank entsprechend korrigiert. Normalerweise wird eine Kopie der beantworteten Queries im Zentrum abgelegt.

Datenbankschluss

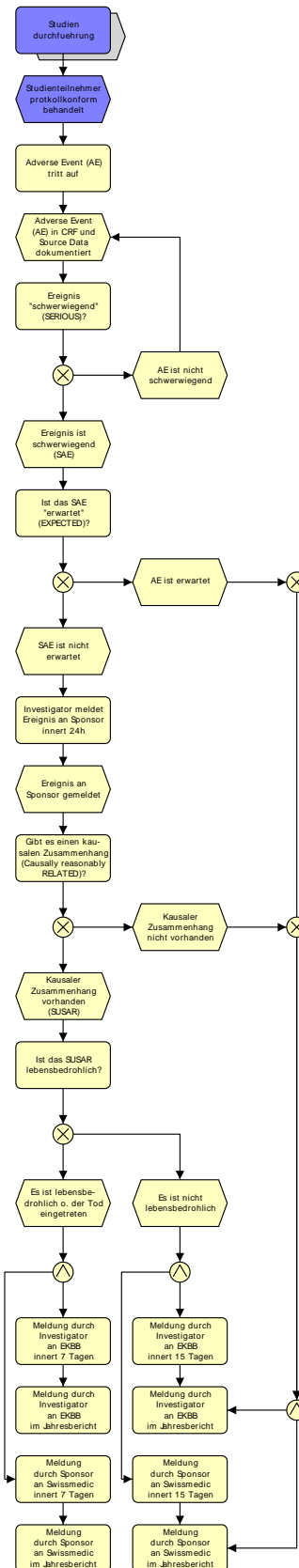


Datenbank schliessen

Dieser Prozess stellt sicher, dass die Daten in der Datenbank nicht mehr geändert, ergänzt oder gelöscht werden können. Dies geschieht auf Veranlassung des Sponsors dann, wenn alle Daten erfasst sind, alle Queries behandelt wurden und eine allfällige Textkodierung abgeschlossen ist.

Erst nach erfolgtem Datenbankschluss erfolgt die Abschlussvisite durch den Monitor in den beteiligten Studienzentren.

SAE/SUSAR Erfassung und Meldung



Adverse Event (AE) tritt auf

Die Erfassung und Meldung von unerwünschten Ereignissen, sogenannten Adverse Events, setzt Kenntnis der zugrundeliegenden Definitionen, Meldefristen und Verantwortlichkeiten voraus. Die Meldefristen sind dabei abhängig vom Schweregrad (Seriousness) des Ereignisses und der Unterscheidung, ob es sich um ein erwartetes (expected) oder ein unerwartetes (unexpected) Ereignis handelt. Des Weiteren ist wichtig zu beurteilen, ob das Ereignis auf die Studienmedikation zurückzuführen ist (causally reasonably related) oder vermutlich unabhängig davon aufgetreten ist (unrelated).

Bzgl. Verantwortlichkeiten für die Meldung gelten dieselben Regeln, wie bzgl. der Kommunikationswege mit den Ethikkommissionen und den Behörden: der Prüfarzt in den beteiligten Zentren kommuniziert bei der Weiterleitung von Sicherheitsparametern mit der Ethikkommission und dem Sponsor, während der Sponsor Ansprechpartner für die Swissmedic ist.

CTU-Informationsblatt

- Informationsblatt Meldepflichten SAE SUSAR

Bei einem Adverse Event (AE) handelt es sich um jedes ungünstige Ereignis (einschließlich z.B. abnormaler Laborwerte), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Studien-Arzneimittels oder Medizinproduktes auftritt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel oder dem Medizinprodukt angenommen wird oder nicht. Als Teilmenge der Adverse Events gelten die Adverse Reactions (AR), bei denen ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel oder Medizinprodukt vermutet wird. Alle Adverse Events (AEs) werden im CRF und in den Source Data dokumentiert und ärztlich bis zu ihrem Verschwinden überwacht und unterliegen keiner unmittelbaren Meldepflicht.

Ereignis "schwerwiegend" (SERIOUS)?

Die Einschätzung des Schweregrades eines AE ist die erste Entscheidungsinstanz darüber, ob und wie das Ereignis weiter gemeldet wird. Während nicht schwerwiegende AEs vom Investigator lediglich in den Source Data und dem CRF dokumentiert werden, muss der Investigator bei schwerwiegenden AEs entscheiden, ob sie erwartet oder unerwartet aufgetreten sind. Abhängig von dieser Entscheidung, gelten dann unterschiedliche Meldepflichten und -fristen.

Einschätzung des Schweregrades (Seriousness): Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event, SAE) ist jedes unerwünschte Ereignis, das

- zum Tode führt.
- lebensbedrohend ist (die Lebensgefahr muss tatsächlich bestanden haben; es reicht nicht, dass das Ereignis, wäre es schwerer gewesen, zum Tode hätte führen können).
- einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert.
- zu einer dauerhaften Behinderung führt.
- eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist.
- ein anderes, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevantes Ereignis.

Ist das SAE "erwartet" (EXPECTED)?

Wie oben erwähnt, entscheidet der Erwartungsgrad eines SAE über die Meldepflichten und -fristen. Als ein "unerwartetes unerwünschtes Ereignis" im Zusammenhang mit dem Prüfprodukt (Arzneimittel oder Medizinprodukt) bezeichnet man ein Ereignis, dessen Natur oder der Schweregrad nicht mit den bekannten Daten über die Sicherheit und Verträglichkeit des Produkts übereinstimmen. Bei zugelassenen Arzneimitteln und Medizinprodukten sind diese Daten in der Fachinformation niedergelegt, bei nicht zugelassenen

Arzneimitteln und Medizinprodukten in der Investigator's Brochure. Die Einschätzung des Erwartungsgrads wird vom Investigator festgelegt.

Ist das beobachtete SAE **erwartet**, so gelten folgende Regelungen:

- Meldung des SAE durch Investigator an Sponsor im Rahmen des normalen Monitorings
- Meldung des SAE durch Investigator an EKBB im Rahmen des Jahresberichtes
- Meldung des SAE von Sponsor an Swissmedic im Rahmen des Jahresberichtes

Ist das beobachtete SAE **unerwartet**, so gelten folgende Regelungen:

- Meldung des SAE durch Investigator an Sponsor innerhalb von 24 h
- Beurteilung der Kausalität durch den Sponsor

Gibt es einen kausalen Zusammenhang (Causally reasonably RELATED)?

Alle unerwarteten SAEs werden vom Sponsor bzgl. ihres Kausalzusammenhangs mit der Studienmedikation/ dem Medizinprodukt beurteilt. Wird der Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung der Studienmedikation/ des Medizinproduktes und dem SAE mindestens als möglich beurteilt, so handelt es sich per definitionem um ein sogenanntes SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction).

Für die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung eines Prüfproduktes (Arzneimittel oder Medizinprodukt) und dem SAE werden folgende Definitionen verwendet:

- **Sicher:** Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung des Prüfproduktes folgt oder bei der die Arzneimittelkonzentration, die in Körpergewebe oder -flüssigkeit gemessen wurde, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das verdächtige Prüfprodukt folgt und nach Absetzen oder Dosisreduktion verschwindet und bei erneuter Exposition wieder auftritt.
- **Wahrscheinlich:** Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung des Prüfproduktes folgt, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das verdächtige Prüfprodukt folgt und nach Absetzen oder Dosisreduktion verschwindet und nicht durch die bekannten Merkmale des klinischen Zustandes des Probanden/Patienten erklärt werden kann.
- **Möglich:** Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung des Prüfproduktes folgt, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das verdächtige Prüfprodukt folgt, die aber auch durch eine Reihe anderer Faktoren hervorgerufen worden sein könnte.
- **Ohne Zusammenhang:** Eine Reaktion, bei der ausreichend Informationen vorliegen für die Annahme, dass kein Zusammenhang mit dem Prüfprodukt besteht.
- **Nicht beurteilbar:** Eine Einschätzung des Zusammenhangs ist nicht möglich.

Wird kein kausaler Zusammenhang vermutet, so gelten folgende Regelungen:

- Meldung des SAE durch Investigator an EKBB im Rahmen des Jahresberichtes
- Meldung des SAE von Sponsor an Swissmedic im Rahmen des Jahresberichtes

Liegt ein SUSAR vor, so gelten folgende Regelungen:

- SUSAR ist **nicht lebensbedrohlich**

Meldung des SAE durch Investigator an EKBB innerhalb von 15 Tagen
Meldung des SAE von Sponsor an Swissmedic innerhalb von 15 Tagen

- SUSAR ist **lebensbedrohlich**

Meldung des SAE durch Investigator an EKBB innerhalb von 7 Tagen
Meldung des SAE von Sponsor an Swissmedic innerhalb von 7 Tagen