

## **Regeln zur Durchführung und Dokumentation von klinischen Studien**

A. Glasmacher, C. Hahn, I.G.H. Schmidt-Wolf

Stand: 1. April 1999 (Version 2)  
Gültig ab: 1. Mai 1999

Nach einigen Fällen von Datenfälschung auswärtiger Arbeitsgruppen und einem deutlich gewachsenen Mißtrauen gegenüber den Ergebnissen klinischer Forschung haben wir diese Regeln zur Dokumentation und Durchführung klinischer Studien zusammengestellt, die helfen sollen, die Glaubwürdigkeit und Qualität unserer Studien zu verbessern. Diese Studien haben einen sehr großen Einfluß auf das Schicksal von Patienten und können nicht ohne große und unnötige Belastung der Patienten wiederholt werden. Wir halten es daher für sehr wichtig, die Ergebnisse und den Ablauf klinischer Studien so zu dokumentieren, daß jederzeit eine externe Nachprüfung von Ergebnissen möglich ist und die Regeln der 'Good Clinical Practice' (GCP) auch für Therapieoptimierungen verwirklicht werden.

### **Grundlagen und Definitionen**

- 1 Diese Regeln gelten für klinische Prüfungen, deren Studienleitung bei Mitarbeitern des Schwerpunktes Hämatologie-Onkologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Allgemeine Innere Medizin, der Universität Bonn liegt und die mit bereits zugelassenen Arzneimitteln durchgeführt werden (Therapieoptimierungen). Für diese Studien gibt es keinen Sponsor im Sinne des Arzneimittelgesetzes. Bei klinischen Prüfungen, die zur Zulassung eines Arzneimittels dienen und die durch die pharmazeutische Industrie ('Sponsor') koordiniert werden, gelten in Ergänzung zu diesen Regeln die Anleitungen zur 'Good Clinical Practice' nach der 'International Conference on Harmonization' (ICH-GCP) sowie die entsprechenden gesetzlichen Vorschriften.
- 2 Diese Regeln gelten im Rahmen der klinischen Prüfung für Studienleitung und kooperierende Zentren gleichermaßen. In Zweifelsfällen gelten die Regeln der 'Good Clinical Practice' (z.B. Langenbahn HH, Hutchinson DR. Ordnungsgemäße klinische Prüfung (Good Clinical Practice): Eine praxisnahe Anleitung für Prüfärzte. Brookwood Medical Publications: Brookwood 1995).
- 3 Eine Therapieoptimierungsstudie kann erst beginnen, wenn ein vollständiges Studienprotokoll (Prüfplan), ein zustimmendes Votum der Ethik-Kommission des Studienleiters und - falls

notwendig - eine Probandenversicherung vorliegt. Die Prüfarzte der kooperierenden Zentren müssen der Studienleitung ihre Teilnahme schriftlich erklären und vor Beginn der Studie abklären, ob eine nochmalige Beratung durch die für sie zuständige Ethik-Kommission notwendig ist und ggf. einen entsprechenden Antrag einreichen.

- 4 Während der Studie müssen alle Änderungen des Prüfplans, die den Schutz der Patienten oder die Qualität der Studie betreffen (gilt auch für Patienteninformation und – einverständniserklärung), erneut der Ethik-Kommission vorgelegt werden.

### **Aufgaben der Studienleitung**

- 5 Die Studienleitung legt für jede Studie einen Studienordner ('Trial Master File') an, in dem alle Versionen des Studienprotokoll (ab dem ersten Votum der Ethik-Kommission) und der Dokumentationsbögen abgelegt werden, ebenso wie die Korrespondenz mit den kooperierenden Zentren, Korrespondenz und Voten der Ethik-Kommission, Teilnahmeerklärungen der kooperierenden Zentren, Patientenmeldungen, Meldungen schwerer unerwarteter Ereignisse, sowie ggf. die Versicherungspolice und die -bedingungen.
- 6 Die Studienleitung übersendet jedem kooperierendem Zentrum einen Studienordner ('Trial Center File'), der alle wichtigen Unterlagen für die Durchführung der Studie enthält: Das aktuelle Studienprotokoll, Voten der Ethik-Kommission, Kopie der Versicherungspolice und der Versicherungsbedingungen, Vorlagen der Dokumentationsbögen, diese Regeln zur Dokumentation, gesetzliche Bestimmungen (soweit sie nicht Bestandteil des Protokoll sind), Korrespondenz zwischen Zentrum und Studienleitung und die Fachinformationen wichtiger Arzneimittel (Prüfmedikamente und wichtige Begleitmedikamente). Im kooperierenden Zentrum wird der Studienordner vom Prüfarzt weitergeführt. Alle weiteren wichtigen Unterlagen für den Verlauf der Studie, werden dort abgelegt (Patienteneinverständniserklärungen, Patientenliste, Liste der dokumentierenden Mitarbeiter, Meldungen schwerer unerwarteter Ereignisse). Kopien bzw. Durchschläge der Dokumentationsbögen werden ebenfalls vom Prüfarzt aufbewahrt. Der Studienordner verbleibt im kooperierenden Zentrum und wird nach Abschluß der Studie für 15 Jahre aufbewahrt.

### **Aufnahme von Patienten in die Studie**

- 7 Die Aufklärung des Patienten erfolgt mündlich und schriftlich durch den behandelnden Arzt und das Patienteninformationsblatt. Die Einverständniserklärung muß vom Patienten vor der Durchführung irgendeiner studienspezifischen Maßnahme unterschrieben und eigenhändig datiert werden. Dabei werden die gesetzlichen Vorschriften und die Regeln der durchführenden Institution angewandt. Eine mündliche Einverständniserklärung ist nur in seltenen Ausnahmefällen möglich, die einer besonders sorgfältigen Dokumentation bedürfen. Dieses Vorgehen wird jedoch ausdrücklich nicht empfohlen. Die Einverständniserklärungen

werden im Studienordner aufbewahrt und bleiben für eine spätere Einsicht zugänglich. Von der oft üblichen Aufbewahrung der Einverständniserklärung in der Krankenakte wird ausdrücklich abgeraten. Eine Kopie der Einverständniserklärung verbleibt beim Patienten.

- 8 Die Aufnahme eines Patienten in die Studie erfolgt nach Durchführung folgender Schritte: (1.) Überprüfung der Einschluß- und Ausschlußkriterien, (2.) der Aufklärung und schriftlichen Erklärung des Einverständnisses durch den Patienten und (3.) Absenden (z.B. durch Fax) des Meldebogens an die Studienzentrale. Die Einhaltung dieser Schritte, insbesondere die Meldung an die Studienzentrale ist auch in Bezug auf die Probandenversicherung sehr wichtig, da nach unserer Auffassung nur gemeldete Studienpatienten versichert sind.

### **Regeln zur Dokumentation**

- 9 Jedes kooperierende Zentrum benennt einen für die Studie zuständigen Mitarbeiter (Mitarbeiterin), der auch Ansprechpartner der Studienleitung für die Koordination bzw. Durchführung der Dokumentation ist ('Prüfarzt'). Die Dokumentation selbst kann auch von anderen Mitarbeitern (z.B. einer Dokumentationsstelle im jeweiligen Zentrum) durchgeführt werden, wenn diese Mitarbeiter eingewiesen sind.
- 10 Jeder, der Einträge in Dokumentationsbögen vornimmt, muß auf der Liste der dokumentierenden Mitarbeiter, die sich im Trial Center File befindet, eingetragen sein. Er muß das jeweilige Studienprotokoll kennen, sein voller Name, seine Berufsbezeichnung, seine Unterschrift und seine Initialen bzw. sein Kürzel müssen in dieser Liste verzeichnet sein und vom Prüfarzt schriftlich bestätigt werden. Diese Mitarbeiter können während der Laufzeit der Studie wechseln, Beginn und Ende der Studienteilnahme der Mitarbeiter müssen jedoch auf der Liste eingetragen werden. Die Studienleitung erhält am Ende der Studie eine Kopie der Liste.
- 11 Die primäre Aufzeichnung von Patientendaten im Rahmen der Studie ist nur auf den dazu vorgesehenen Dokumentationsbögen möglich. Eine direkte Erfassung in EDV-Systeme ist derzeit nicht möglich, da keine Programme zur Verfügung stehen, die nachträgliche Änderungen erkennbar und nachvollziehbar machen.
- 12 Jeder Dokumentationsbogen muß zum Abschluß datiert und vom Prüfarzt unterzeichnet werden. Wird nur ein Teil des Dokumentationsbogens an die Studienleitung versendet, so muß dieser Teil ebenfalls vom Prüfarzt datiert und unterschrieben werden.
- 13 Jede Änderung auf dem Dokumentationsbogen muß so durchgeführt werden, daß der geänderte Text lesbar bleibt, und mit Datum und Initialen/Kürzel versehen werden.

- 14 Vor dem Versand der Dokumentationsbögen von einem Zentrum an die Studienleitung sollten die Bögen vom Prüfarzt durchgesehen und die wesentlichen Angaben (verabreichte Therapie, Ansprechen, Toxizität) auf Plausibilität geprüft werden. Eine Kopie der Bögen sollte im Zentrum verbleiben. Eine Überprüfung der Dokumentationsbögen muß jederzeit möglich sein.

### **Externes Monitoring**

- 15 Wie in den GCP-Regeln festgelegt, muß jedes kooperierende Zentrum und die Studienleitung einem (zumindest teilweisen) externen Monitoring der Daten zustimmen und die Krankenakten dazu zur Verfügung stellen. Ein Gespräch über den Verlauf der Studie mit dem Prüfarzt ist Teil des Monitoring. Das Monitoring im Bereich der Studienleitung kann nicht von einem Mitarbeiter der gleichen Klinik erfolgen. Der Monitor verfaßt einen Bericht, in dem die Ergebnisse (u.a. Studienordner/Trial Center File, Anzahl und Identifikation der geprüften Unterlagen, relevante Abweichungen, Hinweise des besuchten Zentrums zum Verlauf der Studie und zur Dokumentation) aufgeführt werden.

### **Dokumentation im Bereich der Studienleitung**

- 16 Die Studienleitung legt für jede Studie ein Protokollbuch an, in dem alle für die Dokumentation (d.h. Umgang mit Dokumentationsbögen) und Auswertung (d.h. Umgang mit der aufgrund der Bögen erstellten Datenbank) relevanten Tatsachen verzeichnet werden.
- 17 Die Studienleitung dokumentiert den Eingang des Dokumentationsbogens (Eingangsstempel und Logbuch).
- 18 Rückfragen der Studienleitung an die Zentren und deren Beantwortung werden beim Dokumentationsbogen auf einem entsprechenden Vordruck vermerkt.
- 19 Nachträgliche Korrekturen oder Ergänzungen von Dokumentationsbögen sind auch durch die Studienleitung möglich, wenn folgende Angaben erkennbar sind:
- 19.1 Wer hat die Änderungen durchgeführt?
  - 19.2 Aufgrund welcher Angaben wurden diese Änderungen durchgeführt (z.B. telefonische Rücksprache mit einem zu benennenden Mitarbeiter)?
  - 19.3 Wann wurden diese Änderungen durchgeführt (Datumsangabe)?
  - 19.4 Änderungen der Daten nach Erfassung des Dokumentationsbogen müssen sowohl im Dokumentationsbogen als auch im Protokollbuch vermerkt werden.

### **Unerwünschte Ereignisse**

- 20 Schwere unerwünschte Ereignisse (GCP: Serious Adverse Events, (SAE) s. auch unser 'Informationsblatt zu Adverse Events und Serious Adverse Events' in der Anlage) während der Studienbehandlung müssen der Studienleitung sofort (innerhalb von 24 h) telefonisch oder besser per Telefax auf einem dazu vorgesehenen Meldeformular mitgeteilt werden. Prüfarzt und Studienleiter bewerten das unerwünschte Ereignis hinsichtlich des Zusammenhanges mit dem zu prüfenden Arzneimittel (sicherer, wahrscheinlicher, möglicher, kein Zusammenhang). Die sorgfältige Aufzeichnung aller unerwünschten Ereignisse während der klinischen Prüfung ist eine wichtige Aufgabe des Prüfarztes und des Studienleiters.
- 21 Die Ethik-Kommission am Sitz der Studienleitung wird über alle schwerwiegenden oder unerwarteten (d.h. Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind) unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, zeitnah unterrichtet. Über andere SAEs wird jährlich berichtet.
- 22 Die Prüfarzte werden regelmäßig (z.B. durch Rundschreiben oder Studientreffen) über unerwünschte Ereignisse informiert. Über schwere oder unerwartete unerwünschte Ereignisse, die die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, werden die Prüfarzte sofort informiert. Die Prüfarzte werden darauf hingewiesen, diese Meldungen an ihre zuständige Ethik-Kommission weiterzuleiten, soweit diese es wünscht. Auf Anforderung durch den Prüfarzt kann die Studienleitung diese Aufgabe übernehmen.
- 23 Bei schweren unerwünschten Ereignissen mit sicherem oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit dem Prüfearzneimittel wird unverzüglich (im Todesfall innerhalb von 48 Stunden) ebenfalls die für die Studie zuständige Versicherungsgesellschaft informiert. Primär zuständig sind Patient und der Prüfarzt. Nach Absprache kann die Meldung auch durch die Studienleitung erfolgen, wenn die gesetzten Fristen eingehalten werden können. Die Anschrift und Telefonnummer des Versicherungsunternehmens wird in der Einverständniserklärung angegeben.
- 24 Soweit das unerwünschte Ereignis sicher oder wahrscheinlich durch das zu prüfende Arzneimittel bedingt ist und diese Nebenwirkung nicht bereits aus der Fachinformation bekannt ist, erfolgt eine Unterrichtung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des pharmazeutischen Unternehmens durch die Studienleitung.

### **Abschluß und Auswertung der Studie**

- 25 Nach Ende der Studie geben Prüfarzte und Studienleiter einen Bericht über die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels aufgrund ihrer in der Studie gewonnenen Erfahrungen ab. Diese Berichte werden Teil der Dokumentation der Studienleitung und stehen jedem Studienteilnehmer zur Verfügung.

- 26 Die Erfassung des Dokumentationsbogens in der Datenbank wird auf dem Bogen vermerkt (Datum, Initialen des Erfassenden). Die Daten zur Patientenidentifikation, zu unerwünschten Nebenwirkungen und zu den Therapieergebnissen werden zu 100% und alle anderen Daten zu 20% überprüft. Finden sich in den überprüften Daten mehr als 2% Abweichungen, so wird der gesamte Datensatz abgeglichen.
- 27 Zur Sicherung der Anonymität werden Patientennamen nicht in der Datenbank erfaßt. Es wird eine Patientenidentifikationsliste angelegt, in der Name und Nummer des Patienten erkennbar sind. Datenlisten mit Patientennamen werden, falls überhaupt elektronisch gespeichert, nur auf dem Server der Med. Univ. Klinik und nicht auf einem peripheren Rechner gespeichert (Diebstahl- und Zugangsschutz). Kooperierende Zentren halten ähnliche Sicherheitsvorkehrungen ein.
- 28 Die Versionen der Datenbank werden fortlaufend numeriert. Jede Änderung macht eine neue Version notwendig und wird im Protokollbuch unter Angabe des Namens des Ändernden vermerkt. Änderungen in einer Sitzung können zusammengefaßt werden.
- 28.1 Die verwendete Software muß einschließlich der Versionsnummer so dokumentiert werden, daß jede Auswertung der verwendeten Software zugeordnet werden kann. Dazu wird die Software und ihre Nutzungsdauer im Protokollbuch vermerkt. Das Datum eines Versionswechsels muß festgehalten werden.
- 28.2 Die Berechnung neuer Variablen bzw. die Umkodierung alter Variablen muß im Protokollbuch einschließlich der verwendeten Formel/Rechenfunktion so detailliert vermerkt werden, daß der Rechenprozeß nachvollziehbar ist.
- 29 Der nachträgliche Ausschluß von Patienten, die im Rahmen der Studie behandelt wurden, durch das Zentrum oder die Studienleitung muß nach folgenden Regeln dokumentiert werden:
- 29.1 Identifikation des Patienten und die wesentlichen klinischen Daten (z.B. Diagnose, Alter etc.)
- 29.2 Informative Darstellung des Problems (z.B. Art der Protokollverletzung, Fehlen der Einschlusskriterien, Vorliegen von Ausschlusskriterien)
- 29.3 Art der Entscheidung: Ausschluß und keine weitere Dokumentation; Ausschluß und weitere Dokumentation (z.B. zur Beurteilung der Toxizität), vorübergehender Ausschluß (z.B. bis zur Klärung eines Sachverhaltes)
- 29.4 Angabe des Entscheidungsträgers und Bestätigung des Studienleiters (mit Datum)
- 29.5 Ausgeschlossene Patienten werden in der Regel nicht in die Datenbank übernommen bzw. dort als ausgeschlossen markiert. Die Dokumentationsbögen werden aufbewahrt.
- 29.6 Wird die Entscheidung zum Ausschluß eines Patienten in einem Zentrum getroffen, so übersendet der dort für die Studie zuständige Mitarbeiter die o.a. Unterlagen dem Studienleiter.
- 29.7 Bei der Auswertung der Studie werden alle ausgeschlossenen Patienten erfaßt und die Gründe für den Ausschluß angegeben.

- 30 Jede Auswertung der Datenbank, die zu den Ergebnissen der Studie beiträgt, muß folgende Angaben enthalten:
- 30.1 Mit welchem Programm wurde die Auswertung durchgeführt?
  - 30.2 Welche Version der Datenbank lag der Auswertung zugrunde?
  - 30.3 Welche Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen?
- 31 Die in diesen Regeln genannten Unterlagen werden einschließlich von Kopien der Datenträger nach Abschluß der Studie für 15 Jahre aufbewahrt. Diese Frist gilt ab dem Ende der Patientenrekrutierung. Scheidet der Studienleiter nach Ende der Studie aus der Med. Univ. Klinik aus, so wird eine schriftliche Vereinbarung über den Verbleib der Studienunterlagen zwischen dem Studienleiter und dem Direktor der Klinik getroffen.

Anlagen:

Informationsblatt zu Adverse Events und Serious Adverse Events

## Informationsblatt zu Adverse Events und Serious Adverse Events

### Was ist ein Adverse Event (AE)?

Nach den Regeln zur „Ordnungsgemäßen Durchführung klinischer Studien“ wird als AE jedes unerwünschte klinische Ereignis verstanden, das einen Patienten während einer klinischen Studie betrifft, ungeachtet der Kausalität. Ereignisse, wie unerwünschte Reaktionen auf die gegebenen Medikamente, Krankheiten, die während der Studie auftreten oder sich während der Studie verschlechtern, müssen aufgezeichnet werden. Dazu gehört auch jede Veränderung von Allgemeinzustand oder Laborwerten eines Patienten, die eine Gefährdung von Gesundheit oder Wohlbefinden des Patienten bedeutet oder bedeuten könnte.

### Was ist ein Serious Adverse Event (SAE)?

Jedes Ereignis, das die kurzfristige oder dauernde Gefährdung der Gesundheit des Patienten zur Folge hat, ungeachtet der Kausalität.

Ein SAE ist jedes Ereignis, das

- zum Tode führt (während der Studie oder bis zu 4 Wochen nach Studienende)
- lebensbedrohlich ist
- zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung/Beeinträchtigung führt
- zu einer Klinikeinweisung führt (> 24 Stunden) oder einen bestehenden Klinikaufenthalt verlängert
- eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler ist (bei Nachkommen von Patienten)
- Krebs ist
- Folge einer Überdosierung (versehentlich oder absichtlich) ist
- Andere bedeutsame medizinische Ereignisse, die möglicherweise nicht zum Tod führen, nicht lebensbedrohlich sind oder keinen Klinikaufenthalt erforderlich machen, können als schwerwiegend angesehen werden, wenn sie den Patienten gefährden und eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderlich machen können (z.B. allergische Bronchospasmen, Blutdyskrasien, Krämpfe oder Fieberanfälle)

Ausnahmen: erwartete oder bekannte Progression der Grunderkrankung ohne grundlegende Veränderung der Symptomatik (= nur AE) oder aus der Fachinformation bekannte Zytostatikaeffekte z.B. Neutropenie (= nur AE)

### Was tun bei Serious Adverse Events ?

- innerhalb von 24 Stunden:

Studienleitung informieren

(SAE Formular ausfüllen und per FAX schicken, FAX-Nr.: 0228/287-4466)

- Ethikkommission informieren (nur bei wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang)

- Probandenversicherung informieren (nur bei wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang)