



# GCP-Workshop

Adäquate Dokumentation – SAE-Handling – Handling von  
Study Drugs / IP

**Bettina Merker-Pfister**

---

# Was ist GCP?

## GCP ist die Abkürzung für Good Clinical Practice

= wissenschaftlich-ethischer Qualitätsstandard für Planung, Durchführung, Dokumentation, Monitoring, Berichterstattung und Auditierung von klinischen Prüfungen an Menschen. Wurde ab 1989 (weiter-)entwickelt, 2001 erfolgte Forderung nach Implementierung in EU-Gesetze, **aktuelle Version E6 Addendum Step 5**

dient der Sicherheit, dass Daten und Ergebnisse glaubwürdig und richtig sind

dass Vertraulichkeit, Integrität und Rechte der Studienteilnehmer im Sinne der Deklaration von Helsinki gewahrt sind

Schaffung eines einheitlichen Standards zur Förderung gegenseitiger Anerkennung klinischer Daten durch die Zulassungsbehörden Europas, Japans und den USA



# Warum Addendum zu ICH – GCP?

- Studien werden immer komplexer
- Maßstab für Studien ist gestiegen
- Technologie hält vermehrt Einzug:
  - eCRF
  - eTMF
  - Elektronische Patientenakte
- Durch vermehrte elektronische Datenaufzeichnung und Datenübertragung ergeben sich neue Möglichkeiten der Studiendurchführung
  - Zentrales Monitoring
  - ...

Die Patientensicherheit und Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten steht weiterhin im Vordergrund



# Zentrale Forderungen an eine klinische Prüfung nach AMG / GCP

---

## Schutz des Patienten in einer klinischen Studie

- Information, Einwilligung, Freiwilligkeit
- Schutz personenbezogener Daten, Versicherung, Ethikkommission

## Valide, glaubwürdige und nachprüfbare Daten

- **Wissenschaftliche Grundlage, aussagefähige Daten**
- **Überprüfbarkeit und Kontrolle**

## Verantwortung und Qualifikation der Beteiligten

- Prüfer, Sponsor und sonstige Beteiligte
-

Verantwortlichkeiten des Leiters der Prüfergruppe

Patienteneinwilligung – ICF

Dokumentation

Monitoring

Aufbewahrungsfristen

---



# Für welche Tätigkeiten am Prüfzentrum ist der Leiter der Prüfgruppe verantwortlich?

- Patientenaufklärung und Einwilligung;
- Bereitstellung ausreichender Ressourcen
- SAE Meldungen innerhalb der Frist
- Korrekte Lagerung der Studienmedikation
- Registrierung / Randomisierung
- Führen eines Patienten-Logs

Der Leiter einer Prüfgruppe eines Zentrums ist verantwortlich für:

- Einhaltung des Prüfplans und des Randomisierungsergebnisses
  - Sicherstellung der medizinische Betreuung der Patienten während der klinischen Prüfung
  - Weitergabe wichtiger Informationen zur Studie an alle beteiligten Personen  
– Information der Prüfgruppe über SUSARs / Amendments...
  - Bereitstellung ausreichender Ressourcen (Personal, Räume, etc.)
  - Führen der Patientenidentifikationsliste = Patient-Log
-



## Verantwortlichkeiten Prüfer 2

- Umgehende Information des Sponsors über relevante Änderungen
  - Zum Beispiel neuer Leiter der Prüfgruppe
- ausführliche Information der Patienten und Einholung der Einwilligung zur Studienteilnahme
- Umgehende Information aller Patienten über wichtige Änderungen im Prüfplan
- SAEs unmittelbar, spätestens jedoch innerhalb 24 Stunden nach Bekanntwerden an den Sponsor melden und evtl. folgende Rückfragen beantworten
- direkten Zugang zu den Originaldaten dem Monitor und dem Auditor gewähren
- Archivierung der Unterlagen am Zentrum

- Korrekte Lagerung (nur beschränkter Zugriff)
  - Ausgabe an die Patienten
  - Dokumentation der Studienmedikation in der Akte, im CRF und im Medication Log
  - Rücknahme der Studienmedikation beim nächsten Besuch des Patienten
  - Fachgerechte Entsorgung bzw. Rücksendung an den Sponsor
-



- Überwachung der delegierten Aufgaben
  - Sicherstellung, daß Personen, die Aufgaben im Rahmen eine Studie übernehmen, ausreichend qualifiziert sind
  - Implementierung von Prozessen, die die Integrität der delegierten Aufgaben und der produzierten Daten sicherstellen
-



# Patienteneinwilligung - Informed Consent Form ICF

- Jeder Prüfungsteilnehmer muss vor Beginn studienspezifischer Untersuchungen bzw. Randomisation über Sinn und Zweck der klinischen Prüfung mündlich und schriftlich aufgeklärt werden
- Der Patient muß eigenhändig datieren und unterschreiben:
  - dass er mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung einverstanden ist
  - dass seine Daten in pseudonymisierter Form weitergegeben werden und er damit einverstanden ist, dass seine Akte zum Monitoring, bei Audits und Inspektionen durch autorisiertes Personal eingesehen werden kann
- Der Name des aufklärenden Prüfers und des Patienten müssen lesbar auf dem ICF vermerkt sein
- **In der Patientenakte muss dokumentiert werden, wer wann den jeweiligen Prüfungsteilnehmer aufgeklärt hat und wann dieser zu der Studienteilnahme einwilligte, sowie das Datum der Randomisation und dessen Ergebnis**
- Es müssen **alle Seiten** des ICFs im Investigator Site File abgelegt werden – auch wenn einiges für den Patienten nicht zutreffend ist (Sub-Studien)



# Inkorrekte Einwilligungserklärungen

Einwilligungserklärungen sind inkorrekt, wenn

- Der Prüfer „vordatiert und vorgekreuzt“ hat
- Sie unvollständig vorliegen (einzelne Seiten der Aufklärung bzw. der Einwilligung wie Studienteilnahme, Biomaterialsammlung und / oder Datenschutz fehlen)
- Unterschriften und Datumsangaben fehlen (egal, ob von Prüfungsteilnehmer oder Prüfer)
- Eine falsche Version der Einwilligung genommen wurde

# Dokumentation 1

---

Der Leiter der Prüfgruppe ist verantwortlich für die korrekte Dokumentation aller studienbezogener Daten – **es müssen alle sachlichen Beobachtungen aufgeführt werden**

Alle Daten, die im CRF dokumentiert werden, müssen auch in der Patientenakte / Originaldaten stehen – was nicht in den Quelldaten steht, wurde nicht durchgeführt!

Alle Einträge müssen **lesbar** sein, das heißt, ohne die Hilfe der Study Nurse / Arztes – auch hier gilt: was nicht ohne Hilfe lesbar ist, gilt als nicht durchgeführt!

Zudem müssen die Einträge **zuordbar** (von wem), **zeitnah** (im CRF eingetragen), **original** (nicht von einem Notiz-Zettel übernommen) **akkurat und vollständig** sein

---

## Dokumentation 2

Wird am Zentrum eine elektronische Patientenakte geführt, sollte diese einen **Audit-Trail** haben, damit nachvollzogen werden kann, wer wann was in die Akte eingetragen hat bzw. änderte

Korrekturen in der Patientenakte (Papierakte) müssen GCP-konform erfolgen, sie müssen mit Datum und Initialen abgezeichnet werden – **es muß nachvollzogen werden können, wer den Eintrag wann geändert hat und warum**

Alle **Schwerwiegenden Ereignisse** müssen **unmittelbar**, spätestens innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden, an den **Sponsor gemeldet** werden. Sie werden ebenfalls als AE im CRF dokumentiert.

Bei Todesfällen sollten alle Informationen dem Sponsor zur Verfügung gestellt werden (Befunde, Abschlussberichte, ggf. Autopsiebericht).

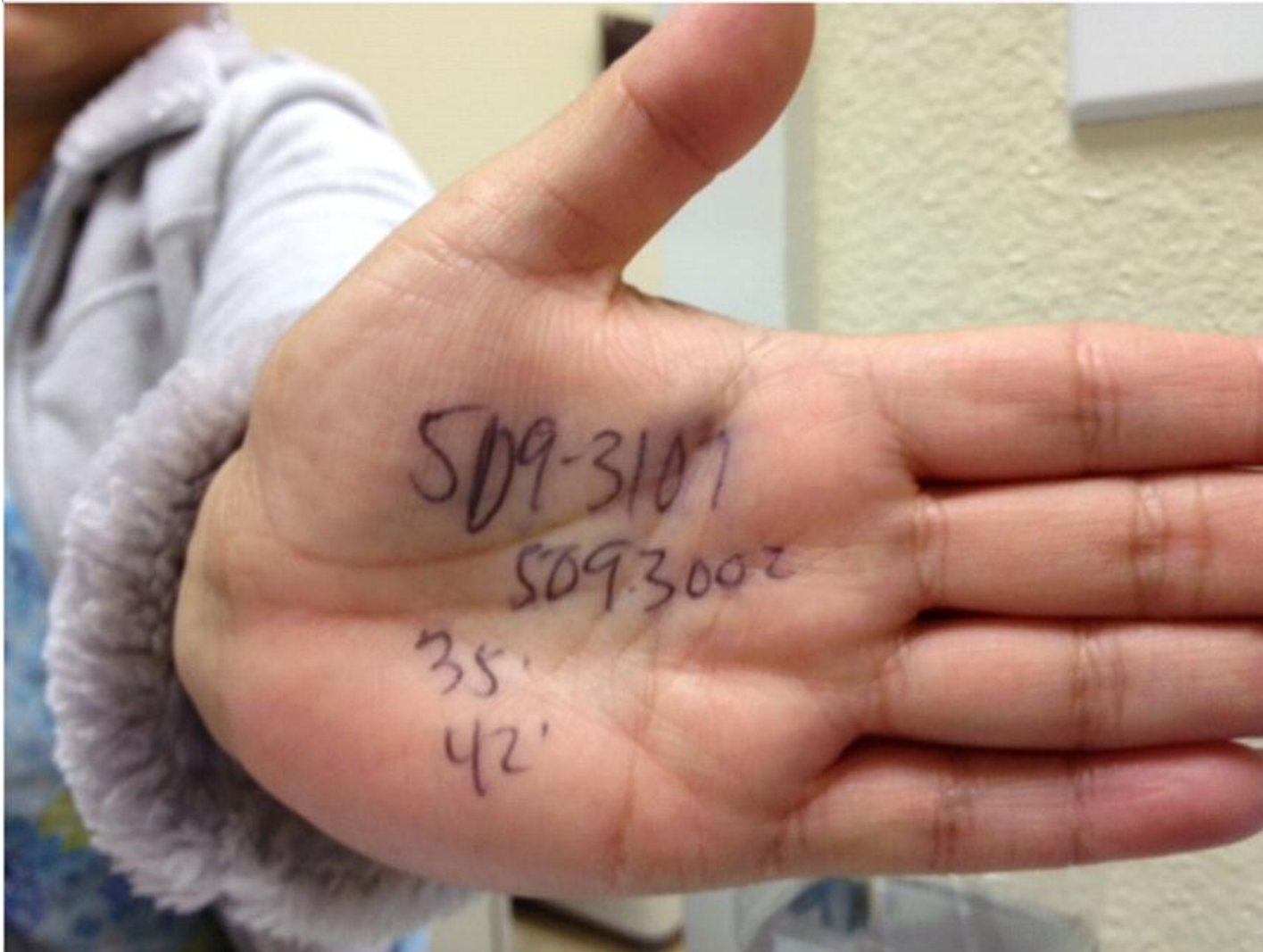
## Quelldaten sind:

- Alles, was der Arzt oder auch die Study Nurse / Krankenschwester in die Patientenakte eingetragen hat
- Alle Befunde, die von einem Prüfer gegengezeichnet wurden
- OP- und Histologieberichte
- Ausdrücke aus elektronischen Patientenakten, die vom Prüfer datiert und unterschrieben wurden

Zertifizierte Kopie = Kopie einer Originalaufzeichnung (Befund, Bericht, etc., unabhängig von der Art des Medientyps), welche durch datierte Unterschrift oder validierten Prozess daraufhin überprüft wurde, daß sie die gleiche Information wie das Original enthält.



# Quelldaten – so bitte nicht!



gilt auch für Post-It  
und andere Notiz-Zettel



Zur körperlichen Untersuchung im Rahmen unserer Studien gehören:

- Inspektion der Brust / OP-Gebiet
- Palpation des Tumors (neoadjuvante Studien) Lymphknoten

**Ausführliche körperliche Untersuchung in der metastasierten Situation!**

Blutdruck, Puls, Größe, Gewicht und ECOG-Status sind Vitalzeichen und dienen zur Unterstützung der körperliche Untersuchung!

Zur Baseline bitte eine ausführliche körperliche Untersuchung durchführen!

## Definition Adverse Events (AEs)

- ... jedes nachhaltige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde
- Vorkommnis steht nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung
- Stimmt nach Art und Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat überein
- Umfasst alle im Rahmen einer klinischen Prüfung beobachteten Befindlichkeitsstörungen unabhängig von einem möglichen ursächlichem Zusammenhang der Gabe des Prüfpräparats



# Dokumentation der AEs in der Patientenakte

- Schweregrad nach NCI – CTC der für den Prüfplan aktuell gültigen Version
- Dauer
- Zusammenhang mit der Prüfmedikation
- Maßnahmen

Die Bewertung der AEs muß immer durch einen Prüfer bzw. ein ärztliches Mitglied der Prüfgruppe erfolgen, am besten während der körperlichen Untersuchung.



# Adverse Events of special Interest (AEsI)

- Sind in der Regel Adverse Events, die beim Investigational Product laut IB häufiger auftreten
- Initiale Besprechung erfolgt bei Initiierung der jeweiligen Studie
- Müssen wie SAEs behandelt und entsprechend gemeldet werden
- Entsprechende Dokumentation und Bewertung muß in den Patientenakten vorhanden sein



# Definition von Serious Adverse Events (SAEs)

- Ereignis mit tödlichem Ausgang
- Lebensbedrohliche Ereignisse
- Ereignisse, die eine stationäre Behandlung erfordern bzw. eine Verlängerung des Aufenthalts erfordern
- Ereignisse, die zu bleibenden Schäden oder Behinderungen führen
- Schäden an Neugeborenen
- Schwerwiegendes medizinisches Ereignis, welches ein Eingreifen zur Folge hat, um einen bleibenden gesundheitlichen Schaden zu verhindern



# Meldepflichten des Prüfers

- Unverzögliche Unterrichtung des Sponsors
  - Unverzöglich = innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden
- Mindestangaben:
  - Wer meldet das SAE
  - Welcher Patient ist betroffen (Patienten-ID)
  - Genaue Beschreibung des Ereignisses
  - Beginn und Ende des Ereignisses
  - Intensität
  - Zusammenhang mit Prüfpräparat
  - Begleitmedikation
  - Maßnahmen
  - Ausgang
  - Auf Anfrage: pseudonymisierte Befundberichte / Autopsiebefunde

# SAE Meldungen

---

Bei SAE-Meldungen via MedCODES ist folgendes zu beachten:

- Zeitnahes Erfassen des SAEs in MedCODES durch Study Nurse / Dokumentar
- Sobald SAE im Status „saved“ ist, wird es für GBG in MedCODES sichtbar
- **Finalisierung /Submitten kann nur durch Prüfer erfolgen**
  - Ein nicht innerhalb der Fristen durch einen Prüfer submittedes SAE gilt als nicht gemeldet und ist eine Verletzung von GCP!

- Überblick des Studienverlaufs an Prüfstelle
- Nachweis bei Inspektionen oder Audits, unter welchen Bedingungen Studie durchgeführt wurde
- Möglichkeit des Leiters der Prüfgruppe, Studienstand am Zentrum zu eruieren
- Absprachen / Verträge einsehen
- Retrospektive Patientenidentifikation

- Ablage aller studienrelevanter Dokumente
  - Alle Originale, die vor Studienbeginn an die GBG gefaxt werden, müssen nach Erhalt des ISF an den entsprechenden Stellen abgelegt werden
  - Unterlagen und Korrespondenz zu Amendments sind ebenfalls im ISF abzulegen
  - Das Führen und Pflegen des ISF ist Aufgabe des Zentrums!
-



## Führen des Investigator Site File – ISF 2

- Patienten-Log aktuell halten
  - Neue Patienten unmittelbar nach Randomisierung eintragen
- Study- / Site-Personnel-Log aktuell halten
  - Neue Mitglieder der Prüfgruppe nach erfolgter Schulung eintragen und autorisieren
  - Responsibilities: zuordnen und „Other“ immer definieren
  - Bei Änderungen Study- / Site-Personnel-Log immer umgehend an zuständigen Monitor bzw. Projekt-Team faxen
- Lebensläufe neuer Prüfgruppenmitglieder abheften und an GBG faxen
- Auf Aktualität der GCP-Zertifikate achten
  - Alle zwei Jahre sollte GCP-Refresher erfolgen

# Trainingsnachweise

Dokumentieren Sie die Trainings von neuen Mitarbeitern, bevor diese auf dem Study- / Site-Personell-Log autorisiert werden

Studienspezifische Teambesprechungen, zum Beispiel nach Amendments, ebenfalls dokumentieren und dieses Formular im ISF ablegen

Site No.: \_\_\_\_\_

Head of Investigating Group: \_\_\_\_\_

Trainee Print Name	Training Topic(s) (see Code)	Trainer Print Name	Date of Training	Signature & Date Trainee	Signature & Date Trainer

**Code:** 1: AMG Training Amendment \_\_\_\_; 2: GCP training course; 3: Protocol/Amendment Version \_\_\_\_; 4: IB/SmPC Version \_\_\_\_; 5: Informed Consent Process; 6: Source Data; 7: eCRF Completion; 8: Study Procedures; 9: Questionnaire Completion/Correction; 10: Sample Processing; 11: IP Handling/Storage; 12: IP Accountability; 13: SAE Reporting; 14: ISF Maintenance; 15: Other \_\_\_\_\_



# Study-Drug – Investigational Product IP

= Darreichungsform eines wirksamen Bestandteils oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung getestet oder als Referenz verwendet wird.

Hierunter fällt auch ein bereits zugelassenes Produkt, wenn:

- es in anderer Form (Darreichungsform oder Verpackung) als zugelassen verwendet
- oder bereitgestellt
- oder für ein nicht zugelassenes Anwendungsgebiet
- oder zum Erhalt weiterer Informationen über ein zugelassenes Anwendungsgebiet verwendet wird.

## IP-Ausgabe via IxRS

= Interactive **V**oice / **W**eb **R**esponse **S**ystem (IvRS / IwRS)

- Automatische Kontrolle über die Anzahl vorhandener IP an der Prüfstelle
- Erhalt IP muß im System bestätigt werden
- IP-Anforderung erfolgt über System – patientenbezogene Zuordnung, gerade bei verblindeten Studien
  - Ausgabe muß mit Kontroll-Code bestätigt werden
- Nachlieferung erfolgt automatisch

Sobald die Prüfmedikation an der Prüfstelle eintrifft, hat der Leiter der Prüfgruppe die Verantwortung über

- Die korrekte Lagerung
- Anwendung
- Rücknahme
- Rückgabe an den Sponsor
- Die zugehörige Dokumentation

# To-Do Drug-Accountability 1

---

- IP nach Erhalt auspacken, kontrollieren und Eingang bestätigen
- IP getrennt von regulärer Medikation lagern
  - Studienname vermerken
  - Zugriff nur für Studienpersonal
  - Abschließbarer Schrank / Kühlschrank
  - Temperaturkontrolle (täglich)
- Bilanzierung IP
  - Wer hat IP angenommen
  - An welche Person zurückgegeben
  - Von welchem Patienten zurückgenommen
  - Wer hat zurückgesendet bzw. vernichtet

In der Patientenakte muß dokumentiert sein

- Welche Menge und Charge an Patient ausgegeben wurde (Tabletten und Infusion)
- Wer das IP ausgegeben hat (Autorisierung!)
- Wann Patient wie viel IP zurückgebracht hat (Tabletten)

Kontrolle, ob zurückgegebene Medikation mit der einzunehmenden Dosis übereinstimmt

---



# Notwendige Formulare für den Drug-Account sind:

- Bestellformulare
- Lieferscheine
- Accountability-Logs
  - Diese sind immer im Prüferordner oder, je nach Studie, ebenfalls im Apothekenordner abgelegt
- Rücksendeformulare bzw. Vernichtungsprotokolle für nicht mehr benötigte Prüfware



# Mit dem Monitoring einer Studie wird überprüft, dass...?

Die Rechte und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt werden. Die berichteten Prüfungsdaten korrekt, vollständig und anhand der Originalunterlagen nachprüfbar sind. Der Prüfer ausreichend qualifiziert ist.

Die patientenspezifischen Daten (Name, Adresse, Telefonnummer) korrekt sind. Alle Prüfungsdaten als Kopie in der Patientenakte abgelegt sind.

Die Prüfungsdaten sowie die Studienmedikation jeder Zeit offen im Zentrum zugänglich sind. Die studienspezifischen Laborkits ihr Mindesthaltbarkeitsdatum nicht überschritten haben.