



Musterprotokoll für Therapiestudien

Version vom 20.03.2007

Inhalt

	Seite
1. Allgemeine Informationen	3
2. Rationale/Fragestellung	5
3. Studienziele	7
4. Studiendesign/Studienorganisation	7
5. Teilnehmende Prüferärzte/Prüfzentren	8
6. Auswahl der Patienten	9
7. Aufnahme/Registrierung und Randomisation	10
8. Behandlungsplan	12
8.1. Medikamentöse Therapie	12
8.2. Strahlentherapie	14
8.3. Chirurgische Therapie	15
9. Klinische Untersuchungen	16
10. Studienpathologie	18
11. Dauer der Studienteilnahme	18
12. Ermittlung der Wirksamkeit	18
13. Ermittlung der Sicherheit	19
13.1. Unerwünschte Ereignisse	20
13.2. Toxizitäten	22
14. Dauer der Studie/Studienabbruch	22
15. Biometrie	23
16. Datenmanagement	25
17. Qualitätssicherung	28
18. Ethische Grundlagen	30
19. Gesetzliche und administrative Regelungen	32
20. Literatur	34
21. Verzeichnis der Anlagen/Inhalt des Prüferordners	34
21.1. Muster Patienteninformation und Einwilligungserklärung	35
21.2. Checkliste Patienteninformation/Informed Consent	41
21.3. Checkliste Patienteninformation Biomaterialbank	46
21.4. Inhalt der Prüfervereinbarung	47
22. Muster für ein Amendment zum Studienprotokoll	48
22.1. Muster für Titelblatt eines Amendments	49
22.2. Muster für Beschreibung der Änderung(en)	50

1. Allgemeine Informationen

Unter dieser Überschrift sind Anforderungen an Titelblatt, Vertraulichkeitshinweis, Anschriftenverzeichnis, Unterschriftenseite, Inhaltsverzeichnis und sonstige formale Anforderungen zusammengefasst.

Titelblatt

Aussagekräftiger Titel
Studienprotokoll/Prüfplan
Art und Phase der Studie

Protokoll-Identifizierung

Studiennummer
Protokoll-Code
EudraCT-Nummer
Versionsnummer, -bezeichnung
Datum der Protokollversion

Vertraulichkeitshinweis

Der Inhalt von Protokoll und Prüfbogen ist vertraulich zu behandeln und darf (ohne Zustimmung von _____) weder mündlich noch schriftlich an Unbeteiligte weitergegeben werden.

Beteiligte Personen, Institutionen und Gremien

Verzeichnis mit Angabe von Namen, Funktion/Qualifikation, Anschrift, Telefonnummer und E-Mail-Adresse

Hauptverantwortlichen Personen und Institutionen:

Sponsor nach dem Arzneimittelgesetz (AMG), ggf. bevollmächtigter Vertreter des Sponsors
Studienleiter/Leiter der klinischen Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG)
Mitglieder der Studienleitung
Biometriker
Studienkoordinator (Coordinating Investigator)

Leitungsgremien:

Protokollkomitee
Komitee für Datensicherheit/Data Safety Monitoring Board

Referenzzentren:

z. B. Referenzzentrum Pathologie
Referenzzentrum Strahlentherapie
Referenzzentrum Chirurgie

Unterschriftenseite

- Datierete Unterschrift des Studienkoordinators
- Datierete Unterschrift des Studienleiters
- Datierete Unterschriften der Mitglieder der Studienleitung
- Datierete Unterschrift des Biometrikers
- Datierete Unterschrift des Sponsors

Zusammenfassung

Kurze Zusammenfassung des Protokollinhalts, bei englischsprachigen Protokollen auch in deutscher Übersetzung.

Synopse

Inhalte der Synopse sollten 1:1 im Protokoll zu finden sein, möglichst auch den gleichen Wortlaut wählen, um Widersprüche zu vermeiden.

Titel der Studie	[Siehe Deckblatt, Wortlaut übernehmen]
Kurzbezeichnung der Studie	[Siehe Deckblatt, Wortlaut übernehmen]
Indikation	Um welche Erkrankung handelt es sich?
Primäres Ziel der Studie	Formulierung der Hauptfragestellung
Sekundäre Ziele der Studie	Formulierung der Nebenfragestellungen
Studiendesign	Wie viele Arme, kontrolliert, randomisiert, parallel, cross-over, faktoriell, mehrstufig, dreifach-, doppel- oder einfach blind, offen, mono- oder multizentrisch, Phase der Studie?
Studienpopulation	Welche sind die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien?
Patientenzahl	Wie viele Patienten sollen (insgesamt bzw. pro Arm) in die Studie eingeschlossen werden?
Therapie	Kurzbeschreibung der Behandlungsschemata /bzw. der therapeutischen Maßnahmen und deren Ablauf inklusive Dosierungs- und Applikationsschemata
Primärer Endpunkt	[Nennung]
Sekundärer Endpunkt	[Nennung]
Biometrie	Kurzbeschreibung der statistischen Methoden zur Auswertung der Studie
Zeitplan	<p>Patientenbezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dauer der Therapie - Nachbeobachtungsdauer - Voraussichtlicher Abschluss <p>Studienbezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beginn (Zeitpunkt), - Rekrutierungsdauer, - voraussichtlicher Abschluss (Zeitpunkt)
Prüfzentren	Wie viele Prüfzentren nehmen teil?

Ablaufdiagramm /Flow Chart

Voruntersuchungen

Einschlussuntersuchung

Aufnahme/Randomisation

Abfolge der Behandlungen und Verlaufsuntersuchungen

Abschlussuntersuchung

Follow-Up

Fallzahl

Studiendauer

Hinweise zur Erstellung eines Ablaufdiagramms

Ablaufdiagramme sollten aus folgenden Elementen aufgebaut sein:

- (i) Therapieblöcke mit eindeutiger, protokollweiter Kurzbezeichnung
- (ii) Kontrolllisten/Checklisten mit eindeutigen, protokollweiten Bezeichnungen soweit sie an festen Stellen im Ablauf auftreten (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien zu Beginn, Maßnahmen vor der Randomisation)

In allen (iii) Verzweigungspunkten eindeutige Bezeichnung des Verzweigungspunktes selber (z. B. „Randomisation“) und darin eindeutig bezeichnete (iv) Studienarme, die wiederum alle oben genannten Elemente (i) bis (iv) enthalten können

Ablaufdiagramme sollten

- nach Möglichkeit keine Schleifen enthalten, sondern eher die zu wiederholenden Blöcke auch wiederholt aufführen
- falls vermeidbar keine Sprünge enthalten
- von oben nach unten, nicht von links nach rechts, gelesen werden
- der Aufbau sollte somit Struktogramm-, nicht Flussdiagramm artig aufgebaut sein.

Für alle im Ablaufdiagramm genannten Therapieblöcke ist jeweils eine Übersichtstabelle zu erstellen mit:

- einer tabellarischen (nicht chronologischen) Übersicht aller im Protokoll vorgeschriebenen und empfohlenen Chemotherapeutika und Supportiva jeweils mit Dosierungen, Applikationsform, Tage- und evtl. Uhrzeitbeschreibung. Ausnahmen sind in Kurzform nach Möglichkeit gleich in die Tabelle aufzunehmen bzw. zu erwähnen. (z. B. Fall Leukozytenzahl < XXX dann 30mg sonst 60mg)
- alle relevanten zu erhebenden Labor- und Befunddaten jeweils mit Tagdefinition

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Haupt- und Unterkapitel mit Verweis auf die entsprechende Seitenzahl. Die Anhänge des Protokolls sind einzeln anzuführen. Der Gesamtumfang des Protokolls muss klar ersichtlich sein.

Verzeichnis der Abkürzungen/Akronyme

Ein Abkürzungsverzeichnis sollte vorhanden sein, wenn es zur besseren Verständlichkeit des Protokolls beiträgt.

Kopf- oder Fußzeile

Jede Protokollseite ist durch Protokollcode oder abgekürzten Titel und Versionsdatum, Versionsnummer sowie Seitennummerierung zu kennzeichnen

2. Rationale/Fragestellung

In diesem Kapitel soll die klinische bzw. therapeutische Ausgangssituation dargestellt, die zur geplanten Studie führende Problematik aufgezeigt und die Notwendigkeit der Studie begründet werden.

Ausgangssituation

- Stand des Wissens über das Krankheitsbild (Inzidenz, Prognosen)

- Stand der Forschung unter Einbeziehung der eigenen Vorarbeiten (Behandlungsmöglichkeiten und -ergebnisse, ggf. vorhandene Standardtherapie mit belegter Wirksamkeit)
- Stand des Wissens zur Therapie (Arzneimittel, Bestrahlung, Operation)
- Gegenwärtig laufende Studien mit ähnlicher oder gleicher Fragestellung

Die Hintergrundinformationen sollen in direktem Bezug zum Studienvorhaben stehen. Neben aktuellen Publikationen sollen auch unveröffentlichte Studien ausgewertet werden. Insbesondere ist auf die Ergebnisse von Vorläuferstudien einzugehen (Pilot-, Dosisfindungsstudien, nicht randomisierte Studien, eigene vorbereitende Studien).

Bei der Darstellung der bisher erzielten Therapieergebnisse sollen vor allem solche Daten eruiert und evaluiert werden, die mit dem Hauptzielparameter der geplanten Studie korrespondieren.

Für Therapieoptimierungsprüfungen ist anzugeben, welche Therapiemodalität (Standardtherapie) optimiert werden soll und welche Zielvorstellungen bestehen (Optimierung von Effektivität, Verträglichkeit, Behandlungskosten).

Fragestellung und Begründung des Vorhabens/Rationale

Formulierung der Frage, die mit der Studie beantwortet werden soll, bzw. Gründe für die Durchführung der Studie.

Die Notwendigkeit und die ethische Vertretbarkeit des Studienvorhabens sind nachzuweisen, die vorgesehenen Behandlungsmethoden (ggf. auch Untersuchungsverfahren) sind im Detail zu begründen. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung ist vorzunehmen. Die klinische und wissenschaftliche Relevanz der erwarteten Studienergebnisse ist zu verdeutlichen.

Begründung der Behandlungs- und Untersuchungsverfahren

Bei randomisierten Studien muss die gewählte Therapie und deren ethische Vertretbarkeit begründet werden, z. B.

- Gleichwertigkeit der Behandlung
- Standardtherapie nach dem Stand der Wissenschaft

Bei Beobachtungs- oder Placebogruppen müssen diese begründet und die ethische Vertretbarkeit dargelegt werden, z. B.

- Fehlen einer Standardtherapie

Bei Verzicht auf Randomisierung und/oder Verblindung muss dies ebenfalls begründet werden, z. B.

- wissenschaftliche Aspekte
- ethische Aspekte

Begründung und Nutzen-Risiko-Abwägung der Studientherapie

- Wahl der Prüfpräparate, ihrer Kombination /der Bestrahlungs-, Operationstechnik
- Wahl der Dosis, Applikationsart und -dauer

Begründung und Nutzen-Risiko-Abwägung für spezielle Untersuchungsverfahren

- studienspezifische invasive Untersuchungsmethoden
- studienspezifische Entnahme von Blut- und Gewebeproben

Begründung der vorgesehenen Studiendauer

- Charakteristik des Krankheitsverlaufs
- geschätzte Häufigkeit von Ereignissen

Abschätzung der Übertragbarkeit der erwarteten Studienergebnisse auf die Praxis

Klinische Relevanz der erreichbaren Unterschiede

Abschätzung der Verwertbarkeit der Ergebnisse nach dem Studienende, vor allem bei langfristig angelegten Vorhaben.

3. Studienziele

Die Zielsetzung der Studie ist präzise zu formulieren, die Zielgrößen sind zu definieren. Dabei ist zwischen Haupt- und Nebenzielen zu unterscheiden und auf Übereinstimmung mit der biometrischen Planung zu achten.

Primäres Studienziel

Zumindest das primäre Ziel ist über seine messbaren Parameter (Zielgrößen) zu definieren, z. B.

- Remissionsrate (Complete Remission, Partial Remission)
- Remissionsdauer (CR, PR)
- Rezidivfreies Überleben
- Überlebensrate nach Jahren
- Überlebenszeit

Die Wahl der Hauptzielgröße sollte begründet sein, z. B.

- Messbarkeit bei allen Patienten, Quantifizierbarkeit
- Bedeutung für Krankheitsverlauf/für Weiterentwicklung der Therapieform

Studienziel ist in der Regel die Schätzung des Therapie-Effektes auf die Hauptzielparameter, d. h. der Vergleich der Therapiegruppen hinsichtlich der festgelegten Hauptzielparameter, in Phase II-Studien u. U. auch der Vergleich mit einem vordefinierten Schwellenwert (z. B. Remissionsrate größer oder kleiner als x %). Eine präzise Definition des Studienziels sollte angeben, ob und ggf. welche Schlussfolgerungen für weitere Studien und/oder für die Patientenversorgung mit der Studie angestrebt werden, und in welchem Falle diese gezogen werden sollen (z. B. falls sich die 3-Jahres-Überlebensraten signifikant unterscheiden, falls die Remissionsrate signifikant größer ist als ...). Siehe auch: "Planung der confirmatorischen statistischen Auswertung" im Teil "Biometrie" (Seite 23)

Sekundäre Studienziele

Auch für sekundäre Studienziele sollten Zielgrößen definiert werden, z. B.:

- Verträglichkeitsparameter
- Toxizitäts-Score

Wissenschaftliches Begleitprogramm

Das wissenschaftliche Begleitprogramm soll die primären und sekundären Studienziele unterstützen.

4. Studiendesign/Studienorganisation

Die Beschreibung des Studiendesigns und der Studienorganisation umfasst die Charakterisierung des Studientyps, Angaben zum Umfang und zeitlichen Rahmen der Studie sowie Verfahren für Patientenrekrutierung und Patientenzuteilung.

Art der Studie

Studie der Phase I, II, III oder IV, Therapieoptimierungsprüfung

Art der Therapiezuordnung und ggf. Blindung

randomisiert ("kontrolliert")

offen

einfach blind

doppelblind

Zahl und Art der Vergleichsgruppen (Prüf-, Kontrollgruppen)

Parallelgruppen

Crossover-Design

historisches Kollektiv

Umfang der Studie

Anzahl der Zentren (mono-/multizentrisch)

Patientenzahl insgesamt/pro Arm

Patientenrekrutierung

Erreichbarkeit der vorgesehenen Patientenzahl (Erfahrungswerte aus früheren Studien, Inzidenzen im Einzugsgebiet)

Ersatz vorzeitig ausscheidender Patienten

Randomisierungsprinzip (statistische Merkmale)

Schichtung/Stratifizierung nach prognostischen Variablen

Blockbildung

ggf. Gründe für Verzicht auf Randomisierung

Zeitplan

vorgesehener Zeitpunkt der Aktivierung der Studie

geplante Dauer der Rekrutierungsphase

voraussichtlicher Zeitpunkt des Studienendes (Therapiephase bzw. Follow-Up)

geschätzte Dauer der Auswertung bis zur Vorlage des Berichts

Es sollen Zeitpunkte definiert werden, zu denen überprüft wird,

- ob die Rekrutierung ordnungsgemäß verläuft,
- ob die Patientensicherheit gewährleistet ist,
- ob die Datenqualität ausreichend ist.

5. Teilnehmende Prüfer/Prüfzentren

Die an der Studie teilnehmenden Prüfer/Prüfzentren müssen zum Studienbeginn bekannt sein. Eine Liste kann im Anhang beigefügt werden.

Verzeichnis der Prüfzentren

Prüfer mit Anschrift, Telefonnummer, E-Mail-Adresse

Prüfzentren mit Anschrift des Zentrums, Name und Telefonnummer des Zentrumsleiters/des für die Studie verantwortlichen Arztes

Anzahl der Patienten, die voraussichtlich pro Zentrum rekrutiert werden können

Bedingungen für die Teilnahme an der Studie

- erforderliche Ausstattung des Zentrums

- erforderliche Qualifikation oder Erfahrung der Prüfer
- minimale einzubringende Patientenzahl

Insbesondere sind die studienspezifischen Qualitätsansprüche an diagnostische Maßnahmen wie Staging-Untersuchungen oder pathohistologische Aufarbeitung sowie die studienspezifischen Qualitätsparameter der chirurgischen, Strahlen- und medikamentösen Therapie detailliert festzulegen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass im Verlauf der Studie On-site-Monitoring-Besuche zur Source Data Verification durchgeführt werden können und dass hierfür die Originaldaten (Krankenakte, Laborblätter, ...) für eine Überprüfung der Einträge auf den CRFs zur Verfügung gestellt werden müssen sowie der Zugang zu den Räumlichkeiten der Studiendurchführung zu ermöglichen ist.

Beispiel: Aufgrund gesetzlicher Regelungen zur Sicherung der Datenqualität und zur Überwachung der Studiendurchführung am Zentrum sind die Prüfer verpflichtet, autorisierten Dritten Einsicht in die Patientenakten (Quelldaten) zu gewährleisten. Dazu zählen Monitore, Auditoren und weitere Beauftragte des Auftraggebers, Mitarbeiter der zuständigen Überwachungsbehörde oder der Bundesoberbehörde. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Bei der Auswahl der Prüfzentren müssen die Bedingungen für eine Teilnahme festgelegt werden. Hierbei gilt es insbesondere die Anforderungen der zuständigen Ethikkommission(en) zu berücksichtigen. Inwieweit auf einen Evaluierungs- und Initiierungsbesuch verzichtet werden kann (z. B. bei langjähriger Teilnahme der Prüfzentren in der Studiengruppe) bzw. alternative Maßnahmen ergriffen werden können (z. B. Initiierung im Rahmen von Studientreffen), muss schriftlich niedergelegt werden.

6. Auswahl der Patienten

Ein- und Ausschlusskriterien sind erschöpfend darzustellen. Die nachfolgende Liste möglicher Kriterien ist studienspezifisch zu modifizieren.

Mögliche Einschlusskriterien

- histologisch/zytologisch gesicherte Diagnose, ggf. bestätigt durch Referenzpathologen (die Diagnose sollte vor Einschluss des Patienten in die Studie verifiziert werden. Anderenfalls ist anzugeben, wie vorzugehen ist, wenn die Diagnose nach dem Einschluss nicht bestätigt wird)
- Allgemeinstatus (Karnofsky-Index von 70 oder ECOG-Status 0-II)
- Alter 18 - (60...) 75 Jahre
- Zustand nach (Erstdiagnose/Vorbehandlung)
- (keine) vorherige Chemotherapie - minimaler zeitlicher Abstand
- (keine) vorherige Radiotherapie - minimaler zeitlicher Abstand
- (keine) vorangegangene Operation - minimaler zeitlicher Abstand
- Stadium
- Messbarkeit des Tumors
- Operabilität
- Strahlentherapie nicht indiziert
- minimaler Performance-Status (Karnofsky)
- minimale (geschätzte) Lebenserwartung > ... Monate
- ausreichende Knochenmarkreserve (Leukozyten >.../mm³, Thrombozyten >.../mm³)

- ausreichende Nierenfunktion (Kreatinin, Bilirubin)
- ausreichende Leberfunktion (SGOT, SGPT)
- effektive Kontrazeption
- Erreichbarkeit des Patienten (geographische Nähe) für Behandlung und Follow-Up
- Kooperationsbereitschaft (Compliance) des Patienten
- durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung
- keine Teilnahme an anderer Studie (3 Monate vor und) während der Teilnahme

Mögliche Ausschlusskriterien

- Zustand nach (... Chemo-, Radio-, operativer Therapie)
- Metastasen bestimmter Lokalisation/Organbefall
- Vormalige oder bestehende Zweitneoplasie außer ...
- Begleiterkrankungen/Funktionseinschränkungen bestimmter Organe
- Respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz
- Klinisch manifeste Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium ...)
- Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > ... mg/dl)
- Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin >... mg/dl/Transaminasenerhöhung...)
- Neurologische/psychiatrische Erkrankung
- Stoffwechselerkrankung/Diabetes
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Frauen, die keine angemessene Verhütung durchführen
- Kontraindikationen gegen Prüfmedikation (auch Hilfsstoffe der Arzneiform)
- Begleittherapie mit bestimmten Medikamenten (Hormone, Antibiotika, Immunsuppressiva)
- HIV-Infektion
- aktive Hepatitis B/C
- bakterielle Infektionen
- fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie

7. Aufnahme/Registrierung und Randomisation

Dieser Abschnitt betrifft das praktische Vorgehen bei der Aufnahme in die Studie und die Zuweisung zu den Therapiearmen bei randomisierten Studien.

Registrierung/Enrolment

Die Aufklärung jedes Patienten erfolgt durch ein Gespräch zwischen dem Studienarzt und dem Patienten vor Einschluss in die Studie. Der Studienarzt hat dem Patienten ausreichend Bedenkzeit und Gelegenheit für Rückfragen einzuräumen und muss sich davon überzeugen, dass die Aufklärung vom Patienten verstanden wurde. Alle Fragen des Patienten müssen beantwortet und eventuelle Unklarheiten beseitigt werden.

Die Einwilligung des Patienten muss sich ausdrücklich auch auf die Erhebung und Verarbeitung von personenbezogenen Daten beziehen. Deshalb sind die Patienten explizit über Zweck und Umfang der Erhebung und die Verwendung dieser Daten, insbesondere von Gesundheitsdaten zu informieren.

Es muss schriftlich auf die Speicherung von vollständigen Namen, Geburtsdaten, Adressen, Telefonnummern bzw. auch auf die Speicherung von Initialen in der Studienzentrale hingewiesen werden, wenn dies in der geplanten Studie notwendig ist. Außerdem ist zu beschreiben, wann diese Daten endgültig vernichtet werden (Abschluss des klini-

schen Teils der Studie, Schließen der Datenbank, nach XX Jahren etc.). In der Patientenwilligungserklärung sind diese Informationen in der Datenschutzpassage zu formulieren.

Der Patient kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Einwilligung zurückziehen und die Studie abbrechen. Der Patient wird in einem solchen Fall gebeten, den Abbruchgrund zu nennen, jedoch darauf hingewiesen, dass er dies nicht tun muss. Die Information, dass wann und wofür ein Patient randomisiert wurde, und dass und wann er seine Einwilligung zurückgezogen hat, muss in der Dokumentation erhalten bleiben.

Der Patient ist darüber zu informieren, dass im Falle eines Widerrufs der Einwilligung die gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um

- Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
- sicherzustellen, dass schutzwürdige Interessen der betroffenen Person nicht beeinträchtigt werden und
- der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.

Die Patientenaufklärung und -einwilligung sind im Anhang des Protokolls beigefügt bzw. im Prüferordner zu finden. Es ist darauf zu achten, dass die Patienten die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie selbstständig unterschreiben und datieren. Ein Exemplar der Patientenaufklärung und der unterschriebenen Patienteneinwilligung wird dem Patienten ausgehändigt, ein weiteres Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

Probennahmen für Biomaterialbanken

Bei geplanten Probennahmen für Biomaterialbanken o. ä. zum Zwecke weiterer Untersuchungen, wie z. B. DNA-Analyse, muss eine separate Einwilligung (mit separater Unterschrift) eingeholt werden.

Der Patient wird mündlich und schriftlich aufgeklärt über

- die Art der zu nutzenden Körpersubstanz
- die Menge der zu nutzenden Körpersubstanz
- den Modus der Gewinnung und damit verbundene Risiken
- die Art der Verwendung (Untersuchung, Verarbeitung, Kultivierung in – ggf. langlebigen – Zellkulturen etc.)
- Zweck, Dauer und Ort der Verwendung (z. B. klinikintern oder unter Weitergabe an externe Stellen)
- Art und Ausmaß der Anonymisierung/Pseudonymisierung der Proben
- absehbare Bedeutung der gewonnenen Erkenntnisse für den Betroffenen und /oder seine Familie
- Information über Untersuchungsergebnisse
- absehbarer weiterer Nutzen der Körpersubstanz für den Betroffenen (z. B. für weitere diagnostische Maßnahmen)
- Vernichtung des Materials
- absehbare kommerzielle Verwertung des Materials

Der Patient hat die Möglichkeit, an der klinischen Prüfung selbst teilzunehmen, jedoch die Datennutzung und Probenahme für eine Biomaterialbank abzulehnen.

Siehe auch: Checkliste zur Patienteninformation Biomaterialbank (im Anhang)

Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllen und ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben haben, werden in der Regel der Studienzentrale gemeldet.

Anzugeben sind

- Bezeichnung und Anschrift der zuständigen Zentrale/Institution
- Name des verantwortlichen Mitarbeiters oder Ansprechpartners
- Telefon- und Faxanschluss, E-Mail-Adresse
- Zeiten der Erreichbarkeit der Zentrale

Wenn die Patienten telefonisch gemeldet werden können, sind die mitzuteilenden Daten im Protokoll anzuführen

- Prüfzentrum, Prüfer
- Patienteninitialen
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Diagnose/Staging-Ergebnis
- ggf. Stratifikationsmerkmale

Vorzuziehen ist die Anmeldung per Fax mit dem Registrierungsbogen, auf dem die nötigen Angaben eingetragen wurden. Ein Muster des Registrierungsbogens wird in den Prüferordner aufgenommen.

Soll die Eignung des Patienten durch die Studienzentrale oder durch ein unabhängiges Gremium begutachtet werden, sind Verfahrensweisen und Zuständigkeiten anzugeben.

Randomisation

Es ist anzugeben, wie sichergestellt werden soll, dass die Zuordnung des Patienten zu der Therapiegruppe dem Arzt und dem Patienten erst nach dem erfolgten Einschluss des Patienten in die Studie bekannt wird ("concealment").

Die von der Zentrale einzuhaltenden Fristen für die Rückmeldung und die dem Prüfer mitzuteilenden Daten (Patientennummer, Behandlungsarm) sind anzugeben. Eine telefonisch mitgeteilte Registrierung oder Randomisation muss schriftlich bestätigt werden, z. B. durch Rücksendung des vervollständigten und abgezeichneten Registrierungsbogens.

Falls nötig, ist die maximal zulässige Zeitspanne zwischen Aufnahme (Staging) und Randomisation bzw. zwischen Randomisation und Therapiebeginn festzulegen.

8. Behandlungsplan

Dieses Kapitel enthält alle Informationen für Handhabung und Anwendung der eingesetzten Medikamente im Rahmen der Studie, alle Angaben zum Behandlungsschema in den Therapiearmen und über die Dauer der Behandlung. Sind im Rahmen der Studie radiologische und/oder operative Methoden vorgesehen, sind die entsprechenden Kapitel hier einzufügen.

8.1. Medikamentöse Therapie

Beschreibung der eingesetzten Medikamente

Für jedes eingesetzte Medikament sind folgende Angaben erforderlich:

- generische Bezeichnung des Arzneimittels (im Protokoll sollte grundsätzlich der generische Name verwendet werden, vor allem bei internationalen Studien)
- verfügbare Handelspräparate
- Bereitstellung (durch industriellen Partner/Krankenhausapotheke)

- verwendete Arzneiform/Stärke/Hilfsstoffe
- Behältnis/Verpackung/Einheiten pro Packung
- Lagerung/Aufbewahrungshinweis
- Haltbarkeit der Arzneiform, ggf. auch in angebrochenen Behältnissen
- Herstellung der Applikationsform, erlaubte/nicht erlaubte Lösungsmittel
- Lagerung und Haltbarkeit der Applikationsform
- Vorsichtsmaßnahmen, Inkompatibilitäten

Kennzeichnungspflicht

Die Kennzeichnung der für die klinische Prüfung bestimmten Arzneimittel unterliegt gesetzlichen Regelungen (z. B. AMG § 10). Für den Fall der Erfordernis einer besonderen Kennzeichnung ist im Protokoll deshalb der Text der Beschriftung anzugeben (oder eine Kopie des Etiketts).

Placebo

Wird die Vergleichsgruppe mit einem Placebo behandelt, so sind analoge Angaben erforderlich, insbesondere

- Bezeichnung
- Bereitstellung (Hersteller)
- Arzneiform, Inhalts- und Hilfsstoffe
- Behältnis/Verpackung/Einheiten pro Packung
- Haltbarkeit und Lagerung

Verwaltung der Medikation/Drug Accountability

Dieser Abschnitt legt fest, wie Arzneimittel mit der Kennzeichnung "Zur klinischen Prüfung bestimmt" zu verwalten sind.

Die Anweisungen regeln

- die Abgabe an Apotheke oder Prüfer
- die schriftliche Empfangsbestätigung
- die sichere Aufbewahrung im Prüfzentrum
- die Dokumentation der Weitergabe an den Patienten und des Verbrauchs
- die Sammlung nicht verbrauchter Einheiten und leerer Behältnisse
- die Verfahren und Aufzeichnungen für Rückgabe oder Vernichtung von Restbeständen

Verzeichnis der Nebenwirkungen

Die bisher bekannten Arzneimittelnebenwirkungen sind mitzuteilen. Dabei kann auf Herstellerangaben (Fachinformation im Anhang zum Protokoll oder Investigator's Brochure) Bezug genommen werden.

Notfallmaßnahmen

Verhalten bei bekannten oder vorhersehbaren Notfallsituationen

- Überempfindlichkeitsreaktionen
- paravasale Injektion
- Kontaktadressen bei Medikamentenintoxikation

Behandlungsschema

Anweisungen für die Applikation:

- Dosierung, Zeitpunkt(e) und Dauer der Verabreichung
- Gesamtdosis, ggf. Maximaldosis
- Besonderheiten (z. B. Verabreichung vor/nach Mahlzeiten)

Anweisungen für Dosisanpassung:

- Kriterien für Modifikation des Behandlungsschemas
- Schritte der Dosisreduktion, Intervallverlängerung
- Stopkriterien für Studienmedikation

Begleittherapie

Planmäßige Vorbehandlung

- Antiemese
- Wässerung/Hydration
- Elektrolytsubstitution

Supportive Therapie

- Thrombozyten-, Erythrozytensubstitution, G-CSF
- Antibiotika, ggf. Empfehlung geeigneter Präparate
- parenterale Ernährung

Nicht erlaubte Behandlungen (soweit nicht in Ausschlusskriterien enthalten)

- Hormone
- Immunsuppressiva
- Strahlentherapie

8.2. Strahlentherapie

Indikationsstellung

Ist die Beteiligung des Strahlentherapeuten vor Aufnahme von Patienten in die Studie zur Feststellung der Bestrahlbarkeit des Patienten entsprechend des Protokolls sichergestellt?

Bestrahlungstechnik

- Technische Voraussetzungen der Strahlentherapie
- Patientenlagerung, Hilfsmittel, ggf. Patientenvorbereitung (z. B. Füllungszustand Harnblase)
- Dosispezifikation
- Dosishomogenität im Zielvolumen
- Beschreibung der Zielvolumina
- Höchstdosen in Risikoorganen
- Simulation
- Rechnerplanung
- Kontrollen am Bestrahlungsgerät

Strahlendosis und Fraktionierung

- Gesamtdosis
- Dosis pro Fraktion
- Zeitintervall zwischen den Fraktionen
- Gesamtbehandlungszeit
- Kompensation ungeplanter Behandlungspausen

Zwischenuntersuchungen während der Strahlentherapie

Supportivmaßnahmen während der Strahlentherapie

Strahlentherapeutische Nachsorge

Ist eine regelmäßige Nachsorge durch den Strahlentherapeuten sichergestellt?
Reicht die Follow-up Zeit zur Beurteilung von Tumorreaktion und Spätnebenwirkungen aus?

Qualität der Dokumentationsbögen der Strahlentherapie

- Erfassung aller relevanten strahlentherapeutischer Behandlungsparameter
- Anerkanntes Beurteilungssystem radiogener Frühreaktionen
- Anerkanntes Beurteilungssystem radiogener Spätnebenwirkungen
- Anerkanntes Beurteilungssystem der Tumorreaktion

Strahlentherapeutische Qualitätskontrolle

- Medizinisch-Strahlentherapeutisches QA Programm
- Physikalisches QA Programm

Strahlenschutzgesetzgebung

Sind alle gesetzlichen Vorgaben der Strahlenschutzverordnung (StrSchV), der Röntgenverordnung (RöV) und der Richtlinie Strahlenschutz berücksichtigt?

8.3. Chirurgische Therapie

Präoperatives Staging

Bei Studien mit einer neoadjuvanten Therapie kommt der präoperativen Stadieneinteilung besondere Bedeutung zu.

Zum einen ist das Staging-Verfahren genau zu spezifizieren. Hierbei kann es zudem nicht nur sinnvoll sein, die Untersuchungsmethoden festzulegen. Vielmehr kann es sogar notwendig sein, auf Grund bekannter Unterschiede bei einem Schnittbildverfahren in Abhängigkeit von der detaillierten Methodik letztere exakt zu beschreiben, z. B. Spiral-CT mit definiertem Zeilenabstand und definierter Vorgabe des Einsatzes von Kontrastmitteln.

Bei einigen Tumorentitäten und Fragestellungen einer Studie kann zum Ausschluss von Patienten mit intraabdominaler oder intrathorakaler Metastasierung bei einem entsprechenden Risiko auch die Staging-Laparoskopie bzw. -Thorakoskopie Bestandteil des präoperativen Stagings sein.

Diese genannten Angaben dienen der möglichst genauen Charakterisierung der Aufnahmekriterien und die Parameter müssen in den Dokumentationsbögen eindeutig abgebildet sein. Ihre Vollständigkeit ist bei der Aufnahme eines Patienten in die Studie zu überprüfen.

Operationsverfahren

Im Falle neoadjuvanter Modalitäten ist das Intervall zwischen deren Beendigung und dem Operationszeitpunkt anzugeben.

Der Zeitpunkt der Randomisierung ist im Studienprotokoll eindeutig festzulegen. Soll die Resektabilität ausschließlich aufgrund präoperativer Untersuchungen beurteilt werden, dann sind bei Irresektabilität die Gründe zu beschreiben und durch Biopsien weiter zu erhärten.

Wenn die Bewertung der Einschlusskriterien erst intraoperativ definitiv erfolgt, dann muss nach Exploration des studienrelevanten Tumors evtl. intraoperativ das Staging durch Entnahme von Biopsien mit Schnellschnittuntersuchung bestätigt werden. Auch das Ausmaß der intraoperativen Exploration ist genau festzulegen.

Das Ausmaß der Tumorresektion, die Lymphknotendissektion eingeschlossen, ist genau festzulegen. Des Weiteren ist festzulegen, in welchem Umfang intraoperative Schnellschnittuntersuchungen, z. B. zur Beurteilung von Resektionsrändern durchgeführt werden sollen.

Ebenso muss die Art der Rekonstruktion festgelegt werden, sofern es verschiedene Möglichkeiten gibt, oder ein Hinweis darauf gegeben werden, dass beispielsweise die Art der Rekonstruktion dem Operateur freigestellt wird.

Sollen verschiedene operative Verfahren im Vergleich geprüft werden, so sind hier besonders genaue Angaben zum chirurgischen Vorgehen erforderlich.

Postoperativer Verlauf

Im postoperativen Verlauf ist insbesondere die Erfassung operationsspezifischer Komplikationen erforderlich und die entsprechenden Dokumentationen vorzusehen, wie z. B. Anastomoseninsuffizienzen, Wundheilungsstörungen oder sonstige gravierende wie unerwünschte Nebenwirkungen der Operation.

Im Falle postoperativer adjuvanter Therapieverfahren ist der Zeitraum festzulegen, bis zu dem spätestens mit dieser adjuvanten Therapie begonnen werden muss. Eventuelle zeitliche Verzögerungen über diese Frist hinaus sind zu begründen.

Nachsorge

Das Ausmaß und die Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen sind genau festzulegen. Ist z. B. eines der Zielkriterien das Auftreten von lokoregionären Rezidiven, so sind die für die Entdeckung dieser Befunde relevanten Untersuchungen im Detail zu beschreiben.

9. Klinische Untersuchungen/Stuserhebungen

Das studienrelevante Untersuchungs- und Beobachtungsprogramm ist umfassend darzustellen, die vorgesehenen Zeitpunkte bzw. Intervalle der Visiten sind festzulegen, die jeweiligen Untersuchungs- und Befragungstechniken sowie die jeweils zu erhebenden Daten sind aufzuführen. Dabei ist zu fordern, dass die Untersuchungsmethoden im Verlauf der Studie konstant gehalten werden. Auf die Erhebung fakultativer Daten sollte verzichtet werden, ein wissenschaftliches Begleitprogramm ist deutlich abzugrenzen.

Eingangs-/Einschlussuntersuchung

Auswahl(Untersuchung)/Screening
Selektion potenzieller Patienten, ggf. Verifizierung der Diagnose
Aufklärung der Patienten

Bei der Eingangsuntersuchung wird die Erfüllung der Auswahlkriterien überprüft. Außerdem werden die für Wirksamkeits- und Verträglichkeitsbeurteilung relevanten Basisdaten erhoben

Der maximale zeitliche Abstand zwischen Eingangsuntersuchung (klinisch, Labor, Staging) und Randomisation sollte festgelegt werden, ggf. auch der Abstand zwischen Randomisation und Therapiebeginn.

Verlaufsuntersuchungen

Das Programm der Verlaufsuntersuchungen beschränkt sich im Allgemeinen auf die für Wirksamkeits- und Verträglichkeitsbeurteilung relevanten Parameter, die jedoch im Einzelnen aufzulisten sind.

Abschlussuntersuchung

Die Abschlussuntersuchung findet am Ende der Studienteilnahme (bzw. zu einem festgelegten Termin nach Therapieende) statt. Das Untersuchungsprogramm muss eine umfassende Beurteilung des Gesundheitszustandes des Patienten vor Entlassung aus der Studie ermöglichen.

Diese Untersuchung soll auch so weit wie möglich bei allen Patienten durchgeführt werden, die vorzeitig aus der Studie ausscheiden (bei freiwillig ausscheidenden Patienten mit deren Zustimmung).

Follow-Up/Nachsorgeuntersuchungen

Sieht das Studienprotokoll die im Rahmen der Tumorbehandlung üblichen Follow-Up-Untersuchungen vor, muss verdeutlicht werden, inwieweit diese Periode noch Bestandteil der Studie ist und bei der statistischen Bearbeitung berücksichtigt wird.

Laboruntersuchungen

Hierzu ist festzulegen,

- welche Untersuchungen in den klinikeigenen Labors durchgeführt werden
- welche Parameter in Speziallabors analysiert werden
- wie bei Beteiligung eines Zentrallabors die Organisation von Proben- und Datenfluss geregelt ist

Referenzinstitutionen

Außer der Bezeichnung der beteiligten externen Referenzinstitutionen (Pathologie, Radiologie) ist auch die Organisation des Material- und Datenaustauschs, unter Einhaltung der geltenden Datenschutzbestimmungen, verbindlich anzugeben:

- Zeitpunkte der Untersuchungen
- Art und Umfang des Untersuchungsmaterials
- Methoden für Gewinnung, Aufarbeitung und Versand von Proben
- Bewertung und Berücksichtigung der Ergebnisse
- Umfang und Form der Dokumentation
- Konsequenzen bei abweichenden Diagnosen
- Beteiligte des Datenaustauschs

10. Studienpathologie

Bei allen Studien muss eine kompetente pathomorphologische Diagnostik gesichert sein.

In der chirurgischen Onkologie sind pathomorphologisch festzulegen:

- die genaue Tumorlokalisierung,
- der Tumortyp (nach WHO-Klassifikation) und eine standardisierte Tumorgraduierung,
- das Tumorstadium nach der UICC-Klassifikation und
- die Residualtumor (R)-Klassifikation.

Bei pathomorphologischen Diagnosen, die eine besondere Schwierigkeit mit hoher Intra- und Interobservervariabilität aufweisen oder spezielle, nicht an allen Instituten für Pathologie etablierte Untersuchungsverfahren erfordern, ist eine Studienpathologie in Form von Referenzzentren festzulegen. Eine multizentrische Referenzpathologie (Referenzpanel) mit wechselseitiger Kontrolle der Diagnosequalität und Kalibrierung der Diagnosekriterien der Referenzzentren ist gegenüber einer monozentrischen Referenzpathologie, insbesondere bei größeren Studien, zu bevorzugen.

Für die Referenzpathologie sind die Organisation des Material- und Datenaustausches sowie die Kosten verbindlich anzugeben.

Insbesondere sind für die Referenzbegutachtung festzulegen:

- Zeitpunkt der Untersuchung,
- Art und Umfang des Untersuchungsmaterials,
- Methode für die Gewinnung, Aufarbeitung und Versand der Proben,
- Bewertung und Berücksichtigung der Begutachtungsergebnisse,
- Umfang und Form der Dokumentation und
- Konsequenzen bei abweichenden Diagnosen.

11. Dauer der Studienteilnahme

Die Bedingungen für das reguläre Ende der Teilnahme an der Studie und ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie (Abbruch der Therapie) sind zu formulieren.

Ende der regulären Behandlung/der Studienteilnahme

Die Bedingungen für das reguläre Ende der Studienteilnahme des Patienten sind eindeutig zu definieren:

- Dauer der Therapie/Anzahl der Behandlungen/der Zyklen
- Dauer der Nachbeobachtung/Zeit bis zur Abschlussuntersuchung

Wechsel des Behandlungsarms

Wenn im Studienverlauf eine Überführung in einen anderen als den ursprünglich zugewiesenen Behandlungsarm vorgesehen oder erlaubt ist, sind die Bedingungen zu formulieren. Im Kapitel Biometrie ist festzulegen, wie derartige Fälle bei der Auswertung zu behandeln sind.

Vorzeitiges Ausscheiden eines Patienten aus der Studie (Abbruchkriterien)

Die Bedingungen, unter denen ein Patient aus der Studie ausscheidet bzw. die protokollgemäße Therapie abgebrochen wird, sind aufzuführen.

Weiteres Vorgehen nach dem Ausscheiden

Die nach dem Ausscheiden durchzuführenden Maßnahmen sind anzugeben. Auch danach sollten möglichst vollständige Daten zum weiteren Verlauf erfasst werden.

Patientinnen, die während der Studie schwanger werden, sollten mindestens so lange nachbeobachtet werden, bis der Ausgang der Schwangerschaft bekannt ist.

Antitumorale Anschlusstherapien/Weiterbehandlung nach Therapieabbruch

Anschlusstherapien liegen im Ermessen des behandelnden Arztes. Ggf. können Therapiemöglichkeiten aufgezeigt oder geeignete Therapieschemata/Second-Line-Therapie empfohlen werden.

12. Ermittlung der Wirksamkeit/Erfassung der therapeutischen Effektivität

Dieses Kapitel betrifft Zeitplan und Methodik der Beurteilung des Tumoransprechens (Staging-Untersuchungen). Die klinischen Methoden können ggf. in das vorangehende Kapitel integriert werden. Die für die biometrische Bearbeitung erforderliche Definition der Auswertungskategorien sowie der Zielgrößen (Remissionsdauer, Überlebenszeit....) kann dem Kapitel Biometrie (s. Seite 23) vorbehalten bleiben.

Zeitplan

Fixe Zeitpunkte oder -intervalle vor, während und nach der Behandlung bzw. Therapiezyklus-abhängige Zeitpunkte sind zu definieren.

Methoden/Untersuchungsverfahren

Die jeweils erforderlichen Untersuchungsmethoden und -bedingungen sind festzulegen, z. B.

- Art und Methodik der bildgebenden Verfahren (Röntgen, Sonographie, CT, MRT, nativ oder unter Kontrastmittelverstärkung)
- invasive Verfahren (Biopsie)
- Zytologie
- Labormethoden, Tumormarker

Dabei ist zu prüfen, für welche Methoden Anweisungen zur Validierung erforderlich sind. Für spezielle diagnostische Verfahren sind ggf. genaue methodische Angaben im Anhangsteil aufzuführen.

Messbarkeit des Tumors

Verfahrensweisen zur Quantifizierung der Tumorbefunde:

- Definition von Indikatorläsionen
- zweidimensional messbare Tumoren, Bestimmung der 2 größten, senkrecht zueinander stehenden Durchmesser in mm
- eindimensional messbare Läsionen
- als nicht messbar betrachtete Läsionen (Aszites, Knochenmetastasen)
- Beurteilung nicht messbarer Läsionen
- Tumormarker

Kontinuität der Untersuchungsmethode

Die Anwendung des gleichen Verfahrens für alle Untersuchungszeitpunkte ist zu fordern.

Evaluationskriterien/Remissionskriterien

Das Vorgehen zur Klassifizierung des Tumorverlaufs ist genau festzulegen, z. B.

- Trennung von messbaren und bewertbaren Läsionen
- Unterscheidung zwischen Ansprechen von Indikatorläsionen und Gesamtansprechen
- Bezeichnung des Bewertungsschemas (WHO, NCI)
- ggf. explizite Beschreibung modifizierter Kriterien

13. Ermittlung der Sicherheit

Dieses Kapitel enthält die Vorgehensweisen für Erfassung von unerwünschten Ereignissen, für die Meldung schwerwiegender oder unerwarteter Ereignisse und für die Klassifizierung von Toxizitäten.

Die Funktion einer ggf. eingesetzten Kommission für Patientensicherheit ist zu beschreiben.

13.1. Erfassung und Bewertung von unerwünschten Ereignissen

Begriffsbestimmungen

Unerwünschte Ereignisse

sind Erkrankungen, Krankheitszeichen oder Symptome, die nach Einschluss des Patienten in die Studie eintreten oder sich verschlechtern.

Die Ausprägung wird wie folgt bewertet:

- gering
- mäßig
- schwer
- lebensbedrohend

Für jedes Ereignis ist eine Kausalitätsbewertung vorzunehmen

- kein Zusammenhang
- möglicher Zusammenhang
- wahrscheinlicher Zusammenhang
- sicherer Zusammenhang

Unerwartete unerwünschte Ereignisse

sind Ereignisse, die nicht in der _____ (Fachinformation, Investigator's Brochure) beschrieben sind.

Verdachtsfälle von unerwarteten schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen

(SUSAR – Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) sind Nebenwirkungen (stehen in sicherem bzw. möglichem Zusammenhang mit der Einnahme der in der Studie eingesetzten Medikamente), die nach Art oder Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information über das betreffende Medikament übereinstimmen. Informationen über in der Studie eingesetzte Medikamente entsprechen der Investigator's Brochure für noch nicht zugelassene Arzneimittel oder der Fachinformation (SmPC – Summary of Medicinal Products Characteristics)/Packungsbeilage für bereits zugelassene Präparate.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden in folgenden Fällen als schwerwiegend definiert:

- Jeder Todesfall, unabhängig von der Todesursache, der innerhalb von (30) Tagen nach Abschluss der protokollgemäßen Therapie auftritt.
- Lebensbedrohliche /-bedrohende Erkrankungen
- Ereignisse, die zu einer permanenten Behinderung führen.
- Ereignisse, die eine Hospitalisierung erfordern oder einen Krankenhausaufenthalt verlängern.
- Sekundäre Malignome
- Die Entwicklung eines Medikamentenmissbrauchs oder einer Medikamentenabhängigkeit

Dokumentation und Bewertung unerwünschter Ereignisse

Jedes unerwünschte Ereignis ist zu dokumentieren, unabhängig davon, ob nach Meinung des Prüfers ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Prüfmedikament/der Strahlentherapie besteht oder nicht. Die Dokumentation umfasst die Art des Ereignisses, Beginn, Dauer, Ausprägung/Schweregrad und Kausalität.

Im Zusammenhang stehende Krankheitszeichen, Symptome und Laborwertveränderungen sollen zu einer einzigen Erkrankung zusammengefasst werden. Für die Dokumentation steht der Bogen (Prüferordner) zur Verfügung.

Labordaten, die außerhalb des Normbereichs liegen, sind vom Prüfer hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung zu bewerten und - bei entsprechender Relevanz - ebenfalls als unerwünschtes Ereignis zu erfassen.

Alle unerwünschten Ereignisse sind bis zum Abklingen oder bis zur Stabilisierung zu verfolgen.

Dokumentation und Meldung schwerwiegender oder unerwarteter unerwünschter Ereignisse

Der Prüfer hat jedes schwerwiegende und/oder unerwartete unerwünschte Ereignis unverzüglich an folgende Adresse zu melden:

Studienleiter/Leiter der klinischen Prüfung
Name, Anschrift, Telefon, Fax, E-Mail-Adresse

Für jedes dieser Ereignisse ist ein Berichtsbogen (Prüferordner) auszufüllen und umgehend (innerhalb von ... Tagen) an die angegebene Adresse weiterzuleiten. Wenn die erforderlichen Informationen zu diesem Zeitpunkt nicht verfügbar sind, müssen Folgeberichte abgefasst werden. Bei Todesfällen sollte nach Möglichkeit eine Kopie des Autopsieberichts beigelegt werden.

Ausnahmenregelung

Im Rahmen dieser Studie sollen die folgenden schwerwiegenden Ereignisse von der Meldepflicht ausgenommen werden:

- Schwerwiegende oder unerwartete Ereignisse, die nach der Registrierung, jedoch vor Behandlungsbeginn eintreten
- Eine Hospitalisierung im Zusammenhang mit therapeutischen Maßnahmen (Applikation der Prüfsubstanz, Bluttransfusionen)

Es sind die Meldepflichten gemäß GCP-Verordnung einzuhalten.

Die an der Studie beteiligten Prüfer/Prüfzentren werden vom Studienleiter/Leiter der klinischen Prüfung über alle gemeldeten Ereignisse in (Abständen) informiert. Unerwartete, bisher nicht bekannte Ereignisse, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht auszuschließen ist, werden den Studienteilnehmern unverzüglich mitgeteilt.

Die gesetzlich geregelte Anzeige von Arzneimittelnebenwirkungen bei (der zuständigen Behörde, BfArM) wird der Studienleiter/Sponsor vornehmen.

Dokumentation und Meldung unerwarteter schwerwiegender Arzneimittelnebenwirkungen (SUSAR)

Der Sponsor übermittelt alle ihm zur Verfügung stehenden Informationen zu SUSARs unverzüglich, spätestens jedoch innerhalb von 15 Tagen nach Bekannt werden an die

zuständige Ethikkommission, die zuständige Bundesoberbehörde und alle anderen an der Studie beteiligten Prüfer.

Bei jeder SUSAR, die zu einem Todesfall geführt hat, übermittelt die Studienleitung/der Sponsor der zuständigen Ethikkommission, der Bundesoberbehörde und allen beteiligten Prüfern die zur Bewertung notwendigen Informationen unverzüglich, spätestens jedoch sieben Tage nach Bekannt werden und innerhalb der nächsten acht Tage weitere relevante Informationen.

13.2. Erfassung und Bewertung Toxizitäten

Zeitpunkte

Die systematische Evaluation der Toxizität erfolgt vor Beginn der Behandlung/dem ersten Therapiezyklus sowie nach (Behandlungsdauer/Zyklus/Zeitintervall) und (..... Wochen) nach Abschluss der Behandlung.

Evaluationskriterien

Schema nach WHO/NCIC (als Anhang)

Lebensqualität

Verwendeter Fragebogen, Hinweise für das Ausfüllen

Sicherheitsmonitoring (Safety Monitoring Committee)

Organisation und Entscheidungsbefugnis eines zur Überwachung der Patientensicherheit ggf. etablierten Komitees sind anzugeben. Ebenso sind inhaltliche und zeitliche Angaben hinsichtlich der geplanten Berichte erforderlich.

14. Dauer der Studie/Studienabbruch

Zeitpunkt, Entscheidungskriterien und Entscheidungsträger für die Beendigung der Studie sind eindeutig und umfassend festzulegen.

Reguläres Studienende

Zu definieren sind die Bedingungen sowohl für den Einschluss des letzten Patienten als auch für die Beendigung der Nachbeobachtung.

- Mögliche Bedingung für den Einschluss des letzten Patienten:
- Definierte Zeitdauer ab Studienbeginn
- Definierte Anzahl eingebrachter Patienten
- Definierte Anzahl aufgetretener Zielereignisse

Vorzeitiges Studienende/Abbruch der gesamten Studie

Als Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der gesamten Studie kommen in Frage:

- Frühzeitiger Nachweis einer Überlegenheit bzw. Unterlegenheit eines Therapiearmes (definiert durch Zwischenauswertung)
- Entscheidung der Studienleitung bei unververtretbaren Risiken und Toxizitäten unter Nutzen-Risiko-Abwägung
- Neue (wissenschaftliche) Erkenntnisse während der Laufzeit der Studie
- Nicht adäquate Rekrutierungsrate

Entscheidungsgremium

Die Entscheidung über den Abbruch der Studie wird von der Studienleitung, ggf. auf Anraten des Datensicherheitskomitees, getroffen.

Hinweis: Bei klinischen Prüfungen nach AMG kann die Studie auch durch die zuständige Bundesoberbehörde (BfArM/PEI) abgebrochen werden.

15. Biometrie

Für die Abfassung des statistischen Teils des Studienprotokolls bei GCP-konformen Studien wird besonders auf die einschlägigen internationalen Guidelines verwiesen, insbesondere auf folgende Guidelines der International Conference on Harmonisation (ICH):

- ICH E3: Structure and Contents of Clinical Study Reports
- ICH E6: Good Clinical Practice (GCP). Consolidated Guideline
- ICH E9: Note for Guidance on Statistical Principles in Clinical Trials

Zielgrößen

Die als Grundlage der statistischen Auswertung dienenden Zielgrößen sind eindeutig zu definieren, insbesondere die zeitlichen Eckpunkte (Beginn z. B. ab Erstdiagnose - Registrierung - Randomisierung - Therapiebeginn; Ende z. B. bei Progression entsprechend festgelegter Kriterien) und in Hauptzielgrößen (Grundlage konfirmatorischer statistischer Auswertungen) und Nebenzielgrößen einzuteilen.

Definition von Auswertungskollektiven

Intent-to-treat-Population

- alle randomisierte Patienten (as randomized)
- unabhängig von Protokollverletzungen, Therapieabbruch

Per-protocol-Population

- Patienten, die die gesamte (mindestens Zyklen) Therapie gemäß Protokoll erhalten haben
- Die mindestens bis nachbeobachtet werden konnten
- Nur für die Parameter

Population für Sicherheitsanalyse

- alle Patienten, die mindestens eine Dosis (Prüfmedikament, Bestrahlung) erhalten haben

Planung der konfirmatorischen statistischen Auswertung

Die geplanten konfirmatorischen Auswertungen (d. h. alle Auswertungen zur *statistischen Absicherung* von Schlussfolgerungen, in Abgrenzung zu explorativen Auswertungen, die nicht zu statistisch gesicherten Schlussfolgerungen führen) sind im Studienprotokoll vollständig und eindeutig zu beschreiben. Sie müssen mit der Definition der Studienziele laut Abschnitt 4 übereinstimmen:

- a) Festlegung, ob und ggf. welche *statistisch gesicherten* Schlussfolgerungen mit der Studie angestrebt werden („clinical claims“ vgl. ICH E3 Annex VIII A)
- b) Umsetzung in statistische Hypothesen (Null- und Gegenhypothese) mittels des Hauptzielparameters (Verteilungsparameter der Hauptzielgröße, Haupt-Effektmaß)
- c) Klinische Bedeutung der statistischen Hypothesen: Welche Schlussfolgerungen für weitere Forschung und/oder für die Patientenversorgung sollen gezogen werden, falls die jeweilige Hypothese bestätigt wird?
- d) Eindeutige und vollständige Beschreibung der statistischen Verfahren für die konfirmatorische Auswertung: Angabe des statistischen Tests mit Festlegung des Fehlerrisikos 1. Art und der Verfahren zur Schätzung des Therapieeffektes (Punktschätzung

- und Konfidenzintervall), Adjustierung für prognostische Faktoren (welche und wie)
- e) Falls mehrere Hypothesen geprüft werden sollen (Analyse von Subgruppen, mehrere Zielkriterien, mehrere Zeitpunkte, mehrere Therapiegruppen o. a.): Spezifikation aller Einzelhypothesen und der anzuwendenden Verfahren zur Kontrolle des multiplen Fehlerrisikos

Zum konfirmatorischen Nachweis eines Unterschiedes im Effekt zweier Therapien bedarf es in der Regel einer konfirmatorischen „intent-to-treat“-Auswertung (s. u.). Für einen konfirmatorischen Äquivalenznachweis ist in der Regel eine Einschränkung auf die protokollgerecht behandelten Fälle (“valid cases”) festzulegen (vergleiche ICH-E9).

Vorgeplante explorative Auswertungen

- Auswertung sekundärer Zielgrößen
- Explorative Subgruppenanalysen

Sicherheitsanalyse

Eine Sicherheitsanalyse ist vorzusehen, unabhängig davon, wie die Hauptzielsetzung der Studie definiert ist. In der Regel erfolgt mindestens eine Evaluation getrennt für jeden Therapiearm

- Anzahl der unerwünschten Ereignisse und Laborwertveränderungen
- Anzahl der Toxizitätsgrade

Planung des Studienumfanges (Fallzahl, Einbringungszeit, Nachbeobachtungsdauer)

- Zugrunde liegendes Verteilungsmodell und Auswertungsverfahren für die Hauptzielgröße
- Zugrunde liegende Schätzung der Verteilung oder der relevanten Verteilungsparameter der Hauptzielgröße (z. B. mediane Überlebenszeit in der Kontrollgruppe, mit Literaturzitate)
- Minimale klinisch relevante Differenz im Zielkriterium zwischen den Therapiegruppen bei Prüfung auf Unterschied, bzw. zugrunde liegender Äquivalenzbereich bei Prüfung auf Äquivalenz
- Fehlerrisiken 1. und 2. Art unter Berücksichtigung evtl. geplanter multipler Hypothesentests
- Resultierende Anzahl Zielereignisse (Todesfälle) je Gruppe
- Notwendige Rekrutierungs- und Nachbeobachtungsdauer und einzubringende Patientenzahl
- Berücksichtigung von Drop-Outs
- Resultierende Bedingung für die abschließende Auswertung der gesamten Studie, z. B.
 - Beendigung der Behandlung/Nachbeobachtung des letzten aufgenommen Patienten
 - Erreichen der festgelegten Anzahl von Zielereignissen
 - Festzulegender (spätester) Zeitpunkt nach Studienbeginn
- benutzte Methode zur Fallzahlberechnung mit Literaturzitat

Zwischenauswertung(en)

Anzugeben sind für jede Zwischenauswertung

- Zeitpunkt (z. B. definierte Zeit nach Studienbeginn, Anzahl von Patienten, Anzahl von Ereignissen)
- Bedingungen (ohne/mit Kenntnis des Randomisierungscode)
- Fragestellung (z. B. Verlauf der Rekrutierung, Verfolgung der Toxizität, Ermittlung von Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen, Entscheidung über Fortfüh-

rung der Studie/über Anpassung des Studiendesigns) und mögliche Konsequenzen für die Studie (z. B. Modifikation, Abbruch mit/ohne confirmatorische Schlussfolgerung)

- Daten und Methoden (deskriptiv, confirmatorisch, z. B. sequenzielle Verfahren)
- Falls confirmatorische statistische Schlussfolgerungen (s. o.) oder Designänderung aufgrund von Zwischenauswertungen vorgesehen sind: Beschreibung des sequenziellen bzw. adaptiven statistischen Verfahrens mit Literaturzitate
- Weitergabe/Vertraulichkeit der Ergebnisse
- Falls vorzeitige Beendigungsmöglichkeit aufgrund einer Zwischenauswertung vorgesehen: Entscheidungskriterien, Entscheidungsträger

Statistischer Analyseplan und Modifikation des Auswertungsplanes

Hierzu wird auf ICH E9 Abschnitt V 5.1. verwiesen.

Präsentation der Ergebnisse

Sollte mindestens den im CONSORT Statement festgelegten Umfang haben (siehe Lancet 357: 1191 – 1194, 2001) bzw. bei nicht randomisierten Studien dazu analoge Angaben enthalten.

Ferner sind anzugeben:

- Ergebnis der geplanten confirmatorischen Auswertung (s. o.)
- Sicherheit
- Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse in jedem Therapiearm
- differenziert nach Art, Schweregrad, Dauer, Ausgang und Zusammenhang mit der Therapie
- Labordaten

Kasuistische Darstellung

- von der Auswertung ausgeschlossene Patienten

Es ist sichergestellt, dass der im Protokoll namentlich benannte Biometriker (siehe Unterschriften) die Überwachung der statistischen Auswertung wahrnehmen kann durch folgende Organisationsstruktur _____ .

16. Datenmanagement

Dieses Kapitel enthält Anweisungen für Aufzeichnung der Studiendaten, Aufbewahrung der Studienunterlagen und Verfahren der computergestützten Datenverarbeitung.

Patientenidentifikationsliste

Alle patientenbezogenen Daten werden in pseudonymisierter Form erfasst. Ein geeignetes Verfahren zur eindeutigen Pseudonymisierung jedes Patienten ist zu beschreiben (z. B. Erstellung einer eindeutigen Patientenidentifikationsnummer nach einem entsprechenden Algorithmus).

Gemeint ist damit z. B. die Erstellung einer eindeutigen Patienten-Identifikationsnummer bestehend aus:

- 2 Großbuchstaben – als Studienkürzel
- einer z.B. vierstelligen Patienten-Nummer
- und einer Prüfnummer, zur Verifikation der Patienten-Identifikationsnummer im Falle von Schreibfehlern, Zahlendrehern usw.

Der Prüfer führt eine Patientenidentifikationsliste, in der die Patientenidentifikationsnummern mit dem vollen Patientennamen (... und Krankenblattnummer) verbunden sind. Diese Liste ist absolut vertraulich zu behandeln und darf das Prüfzentrum nicht verlassen.

Die Patientenidentifikationsliste ist nach Studienende mindestens zehn Jahre zu archivieren.

Datenerhebung/Dokumentationsbögen

Die Datenerhebung erfolgt anhand von Prüfbögen (*Dokumentationsbögen/Case Report Forms*), die von der Studienleitung (*vom Sponsor*) nach Unterzeichnung der Prüfvereinbarung zur Verfügung gestellt werden.

Die Prüfbögen liegen als Durchschreibesatz vor. Das Original ist für die Studienzentrale (*Sponsor*) bestimmt, die Kopie verbleibt beim Prüfer.

Die Bögen sind mit Kugelschreiber auszufüllen. Eintragungen mit Bleistift oder Tinte sind nicht erlaubt. Korrekturen sind wie folgt vorzunehmen: Der falsche Eintrag wird mit einer einfachen Linie durchgestrichen, die korrekte Information daneben eingetragen und vom Prüfer mit Datum paraphiert und ggf. mit Angabe des Grundes der Korrektur versehen. Datenfelder, die wegen fehlender Information nicht ausgefüllt werden können, sind zu kommentieren.

Die Bögen sind zeitnah auszufüllen und anschließend vom Prüfer zu kontrollieren, mit Datum zu unterschreiben und der Studienzentrale (Studienleitung/Monitor/Sponsor) zuzuleiten.

Datenverarbeitung

Es sind folgende Angaben zu machen:

- Mit welcher Software erfolgt die Datenerfassung und Datenbearbeitung?
- Wie werden Datenkorrekturen gehandhabt?
- Es ist anzugeben, dass und wie die anonyme Auswertung der Daten sichergestellt wird.
- Wo/durch wen werden die Zwischen- und Abschlußberichte aufbewahrt?

Papierbasiertes Datenmanagement

In der Studienzentrale (bzw. im biometrischen Zentrum) werden die Daten in einer elektronischen Datenbank _____ (Access/Lotus/FoxPro/Oracle) erfasst. Die Eingabe erfolgt durch 2 Personen unabhängig voneinander (double-data entry).

Die Überprüfung der Richtigkeit der Daten erfolgt durch Range-, Validitäts- und Konsistenzchecks. Nicht plausible oder fehlende Daten können korrigiert bzw. ergänzt werden (Querymanagement). Die Queries müssen schriftlich erfolgen und werden zusammen mit dem Prüfbogen aufbewahrt. Jede Änderung an den Daten, z. B. aufgrund der Einarbeitung von beantworteten Rückfragen, wird über eine automatische Änderungsverfolgung (Audittrail) in der Datenbank dokumentiert.

Am Studienende wird nach Eingabe aller Eintragungen die Datenbank geschlossen. Dieser Vorgang wird dokumentiert. Für die Auswertungen wird die folgende kommerzielle Software verwendet:

SAS _____ (Programm/Version).

Datenmanagement mit EDC

Das Datenmanagement erfolgt unter Verwendung des Studienmanagement-Tools _____. Die Studiendatenbank wird vor dem Einsatz durch den Datenbankprogrammierer in Zusammenarbeit mit dem verantwortlichen Biometriker und den Dokumentaren auf Fehler überprüft und nach dem Test zum Einsatz freigegeben.

Die Daten der Dokumentationsbögen werden über Eingabemasken in der _____-Datenbank erfasst. Bereits bei der Eingabe werden die Daten hinsichtlich Vollständigkeit und Korrektheit geprüft und auf Fehlwerte hingewiesen.

Es erfolgt eine tägliche Komplettsicherung aller Daten. Die Überprüfung der Richtigkeit der Daten erfolgt durch weitere Range-, Validitäts- und Konsistenzchecks. Nicht plausible oder fehlende Daten werden im Prüfzentrum nachgefragt (Querymanagement) und ggf. korrigiert bzw. ergänzt. Jede Änderung an den Daten, z. B. aufgrund der Einarbeitung von beantworteten Rückfragen, wird über eine automatische Änderungsverfolgung (Audittrail) in der Datenbank dokumentiert.

Durch den Einsatz eines hierarchischen auf Rollen basierenden Zugriffskonzeptes ist ein unberechtigter Zugriff auf die Patientendaten unmöglich. Die Anonymität der Daten im Rahmen von Auswertungen ist sichergestellt.

Aufbewahrung der Studienunterlagen

Die Originale aller zentralen Studiendokumente werden ... in der Studienzentrale (Studienleitung/Sponsor) für mindestens 10 Jahre nach Erstellung des Abschlussberichtes aufbewahrt.

Der Prüfer/Leiter des Prüfzentrums bewahrt die angefallenen administrativen Dokumente (Schriftverkehr mit Ethikkommission, Überwachungsbehörde, Studienleitung, Studienzentrale), die Patientenidentifikationsliste, die unterschriebenen Einwilligungserklärungen, Kopien der Dokumentationsbogen und der allgemeinen Studiendokumentation (Protokoll, Amendments) für die oben genannte Zeit auf.

Originaldaten der Studienpatienten (Krankenakten) sind entsprechend der für die Prüfzentren (die Prüfer) gültigen Archivierungsfrist, aber nicht weniger als 10 Jahre, aufzubewahren (siehe GCP-V §13 (10))

Datenschutz

- a) Wie wird mit Patientendaten/Daten aus CRF umgegangen – Datenschutz beim Datenmanagement?
- b) Wie wird Datenschutz sichergestellt?
- c) Wer hat Dateneinsicht?
- d) Hinweis auf Schweigepflicht

Passagen zum Datenschutz - Beispiele

Beispiel: Im Rahmen der Studie werden von den Studienteilnehmern personenbezogene Daten <ggf. vollständiger Name, Initialen des Vor- und Zunamens, Geburtsdatum, Adresse> und Daten zur Behandlung und zum Krankheitsverlauf <medizinische Befunde, Behandlungsarten, verordnete Medikamente etc.> erhoben. Diese Daten werden in pseudonymisierter Form (d. h. ohne direkten Bezug zum Patientennamen) mit Hilfe einer Identifikations-Nummer elektronisch gespeichert und ausgewertet.

Alternativ: Da im Studienverlauf ein direkter Patientenkontakt durch die Studienzentrale notwendig ist, wird mit vorheriger schriftlicher Zustimmung der Patienten der volle Namen und die Adresse/Telefonnummer erhoben und gespeichert.

Alternativ: Die Daten werden in anonymisierter Form, also ohne jegliche Rückschlussmöglichkeit auf den Patienten elektronisch gespeichert und ausgewertet.

Die Datenverarbeitung erfolgt <Sitz Datenmanagement>. Mit Hilfe eines Sicherheitskonzepts wird hier u. a. der Schutz vor unbefugtem Zugriff und der Schutz vor Datenverlust sichergestellt und dafür Sorge getragen, dass die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes eingehalten werden. Die Studiendaten sind vor fremden Zugriff geschützt und nur Mitarbeiter der Studie dürfen auf diese zugreifen. Diese Mitarbeiter sind zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Im Falle eines Widerrufs der Einwilligung durch den Patienten wird geprüft, inwieweit die gespeicherten Daten noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten werden unverzüglich gelöscht.

Oder:

Die erhobenen personenbezogenen Daten werden nach *Erreichen des Studienziels/ nach Abschluss aller studienbegleitenden Projekte*, spätestens jedoch nach *X Jahren gelöscht/anonymisiert*, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

17. Qualitätssicherung

Die geplanten Maßnahmen zur Qualitätssicherung sind zu beschreiben. Dazu gehören Verfahren der Standardisierung und Validierung von Messmethoden, der Kontrolle des Studienablaufs, der Kontrolle der Datenqualität und Maßnahmen für eine unabhängige Bewertung kritischer Daten.

Data Safety Monitoring Board

Die Mitglieder des Data Safety Monitoring Board und der Einrichtung, die die Qualitätssicherungsmaßnahmen durchführt, müssen unabhängig sein. Sie dürfen nicht Angehörige von - an der Studie beteiligten - industriellen Partnern sein.

Dem Data Safety Monitoring Board muss jeweils ein Vertreter der für die Studie relevanten Fachdisziplinen sowie ein Biometriker angehören.

Standardisierung und Validierung

Bei Multicenterstudien sind standardisierte, in allen Zentren anwendbare Messmethoden und Bewertungskriterien anzuwenden. Für Methoden, die (z. B. durch Ringversuche) nicht routinemäßig validiert werden, sind Validierungsvorschriften in das Protokoll aufzunehmen.

Kontrolle des Studienablaufs und der Datenqualität

Gemäß ICH-GCP E6 (Kapitel: 5.1 und 5.18) stellt das kontinuierliche Monitoring einer klinischen Prüfung ein unverzichtbares Instrument der Qualitätssicherung dar. Art und Umfang sind vom Sponsor festzulegen.

Im allgemeinen soll ein Monitoring vor Ort stattfinden, in begründeten Ausnahmefällen (langjährige Mitarbeit der Prüfzentren in der Studiengruppe, ausschließlicher Einsatz zugelassener Medikamente) kann auch ein zentrales Monitoring, verbunden mit weiteren Maßnahmen zur Qualitätssicherung (Schulungen, Prüfertreffen), durchgeführt werden.

Angaben zum Monitoringprogramm

Auswahl der Datenprobe

Art und Umfang der Stichprobe richten sich nach Art und Anzahl der teilnehmenden Prüfzentren (monozentrisch, multizentrisch, Anzahl der Patienten pro Zentrum). Möglich sind die Erhebung einer patientenbezogenen oder zentrumsbezogenen Stichprobe. Das Minimum bildet eine aussagefähige Stichprobe, die je nach Bedarf (Mängel in der Datenqualität) ausgeweitet werden kann.

Umfang der Datenprobe

Der Umfang des Originaldatenabgleichs erfolgt studienspezifisch und muss schriftlich festgehalten sein. Als Minimum sollten die folgenden Eckdaten überprüft werden: demographische Daten, Einverständniserklärung, Ein- und Ausschlusskriterien, SAEs/SUSARs, Hauptendpunkt, reguläres Ende bzw. Abbruch der klinischen Prüfung und Abbruchgrund.

Besuchsfrequenz

Die Anforderungen an den Zeitpunkt oder die Zeitintervalle für Monitoringbesuche sind studienspezifisch (Anzahl der Patienten pro Zentrum, Studienablauf). Besondere Anforderungen sollten berücksichtigt werden (z. B. Ausdehnung/Intensivierung aufgrund von Mängeln in der Datenqualität in einzelnen Zentren).

Monitorbericht

Jeder Monitoringbesuch muss schriftlich dokumentiert werden. Form und Umfang sind schriftlich festzuhalten (z. B.: Ort, Datum, Name des Monitors, Name(n) der beteiligten Personen, Zusammenfassung und Beurteilung der Datenqualität und der Eignung des Prüfzentrums).

Es muß schriftlich definiert werden, welche Verfahren zur Sicherung der Datenqualität eingesetzt werden, falls relevante Mängel in der Datenqualität festgestellt werden (z. B. Ausdehnung des Monitorings, Schulungen).

Es ist darauf hinzuweisen, dass zusätzlich schriftliche studienspezifische Verfahrensanweisungen (SOPs/Monitoring Manual) für das Monitoring vorliegen bzw. entworfen werden.

Die Zugang des Monitors zu den Studienunterlagen sollte in der Prüfervereinbarung zugesichert werden (s. Anhang _____).

Qualitätsindikatoren für den Studienablauf sind festzulegen, z. B.

- Einhaltung der Rekrutierungsrate
- Einhaltung der Auswahlkriterien
- Einhaltung des Randomisationsprinzips/der Maskierung
- Einhaltung der protokollgemäßen Behandlung
- Einhaltung der Untersuchungs- und Bewertungstermine

Zur Kontrolle der Datenqualität sollten Art und Stichprobenumfang der zu über-

prüfenden Daten festgelegt werden, z. B. für

- formale Prüfung aller in den Dokumentationsbögen erfassten Merkmale und Messgrößen
- korrekte Übertragung von Krankenblattdaten in die Dokumentationsbögen (Source Data Verification)

Audits/Inspektionen

Sofern die Studie in ein etabliertes Audit-Programm einbezogen wird, ist die auditierende Institution anzugeben.

Hinweis: Behördliche Inspektionen sind möglich (§ 15 GCP-V).

Referenzinstitutionen

Die Aufgaben der Gutachter (Institute, Gremien), die eine unabhängigen Überprüfung oder Bewertung kritischer Daten vornehmen sollen, sind zu erläutern, z. B. hinsichtlich

- Bedingung/Zeitpunkt der Einbeziehung der Referenzinstitution
- Organisation des Material- und Datenflusses
- eventueller Entscheidungsbefugnis

18. Ethische Grundlagen

Dieses Kapitel befasst sich mit der Einschaltung von Ethikkommissionen, Art und Umfang der Patientenaufklärung und Einwilligung der Patienten vor Aufnahme in die Studie. Der folgende Text ist als Vorschlag konzipiert, der dem speziellen Studienvorhaben anzupassen ist.

Deklaration von Helsinki

Die Durchführung der Studie geschieht in Übereinstimmung mit der letzten Revision der Deklaration von Helsinki (2002, Washington, Anlage ____).

Ethikkommission

Das vorliegende Studienprotokoll wird der zuständigen federführenden Ethikkommission des Leiters der Klinischen Prüfung mit der Bitte um eine Bewertung vorgelegt.

Alle Zentren, die an der Studie teilnehmen möchten, müssen vorab Angaben zur Eignung der lokalen Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie des zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher klinischer Prüfungen gemäß §7 (2) und §8 (5) GCP-Verordnung (GCP-V) erbringen.

Zu diesem Zweck sind dem Sponsor folgende Unterlagen bereitzustellen, die bei den beteiligten Ethikkommissionen zur Bewertung eingereicht werden.

- Lebensläufe aller an der Studie beteiligter Prüfer, inkl. Nachweis der Studienerfahrung allgemein und
- Studienerfahrung im Indikationsgebiet und ggf. Qualifikationsnachweise
- Auflistung des zur Verfügung stehenden Studienpersonals
- Auflistung weiterer in die Studie eingebundener Einrichtungen zur Diagnostik, Therapie etc.

Vor Einreichung der Studienunterlagen bei der federführenden Ethikkommission bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde ist der Sponsor verpflichtet, die Studie in die Europäische Datenbank für Klinische Studien (EudraCT) einzugeben. Nach der webbasierten Eingabe der Studiencardaten erhält der Sponsor eine EudraCT-Nummer für die Studie, die bei allen weiteren Einreichungen und Meldungen anzugeben ist.

Danach wird das vorliegende Studienprotokoll und alle weitere Unterlagen gemäß GCP-V §7 der zuständigen, federführenden Ethikkommission des Leiters der Klinischen Prüfung mit der Bitte um eine Bewertung vorgelegt. Parallel dazu erfolgt die Einreichung der Studie sowie aller erforderlichen Unterlagen bei der Bundesoberbehörde (BfArM/PEI – *bitte zutreffendes auswählen*).

Die Studie kann erst nach zustimmender Bewertung durch die federführende Ethikkommission und nach Genehmigung durch die Bundesoberbehörde beginnen. Die schriftliche Bestätigung der zustimmenden Bewertung der Studie wird im Trial Master File abgelegt. Weiterhin erhält jedes teilnehmende Zentrum eine Kopie der Bewertung/Genehmigung, die im Prüferordner abgelegt wird.

Nachträgliche Änderungen

Gemäß GCP-V§10 sind bei Protokolländerungen die federführende Ethikkommission und die Bundesoberbehörde zu informieren, ggf. ist ein erneutes Votum/Genehmigung einzuholen. Votumspflichtige Änderungen dürfen nicht vor der Entscheidung der Ethikkommission/Bundesoberbehörde umgesetzt werden.

Änderungen der von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigten und von der Ethik-Kommission zustimmend bewerteten klinischen Prüfung, die geeignet sind,

- sich auf die Sicherheit der betroffenen Personen auszuwirken , z. B. essentielle Änderungen im Therapieregime; *[studienspezifisch definieren] (nicht essentiell sind i.d.R. standardmäßig etablierte begleitende Therapiemaßnahmen, die zuvor vom Protokoll eingeschränkt waren, z. B. Erweiterung des Protokolls um ein zweites mögliches Dosierungsregime nach Herzkatheterbehandlung)*
- zusätzliche Datenerhebungen oder Auswertungen, die eine Änderung der Patientenaufklärung und/oder -einwilligung erfordern.
- die Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente, auf die die Prüfung gestützt wird, oder die wissenschaftliche Aussagekraft der Studienergebnisse zu beeinflussen,
- die Art der Leitung oder Durchführung der Studie wesentlich zu verändern,
- die Qualität oder Unbedenklichkeit der Prüfpräparate zu beeinträchtigen, oder
- bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten, die Risikobewertung für die Umwelt zu verändern,

dürfen nur vorgenommen werden, wenn diese Änderungen von der Ethik-Kommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt wurden.

Aufklärung der Patienten

Vor Aufnahme in die Studie (Randomisation) wird jeder Patient vom behandelnden Arzt über Wesen, Ziele, erwartete Vorteile und mögliche Risiken der Studie informiert.

Einwilligung zur Studienteilnahme

Jeder Patient muss seine (schriftliche) Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erklären. Dem Patienten muss dabei ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben werden, um vor der Einleitung von Studienmaßnahmen über seine Teilnahme zu entscheiden und offene Fragen zu klären.

Die Einwilligungserklärung wird vom Patienten und vom behandelnden Arzt unterzeichnet. Ist der Patient nicht in der Lage, eigenhändig zu unterschreiben, muss ein

Zeuge die erfolgte mündliche Aufklärung durch Unterschrift bestätigen.

Falls zutreffend: Bei Kindern und Jugendlichen ist die Unterschrift der Erziehungsberechtigten erforderlich. Bei entsprechender Einsichtsfähigkeit unterschreibt der Jugendliche selbst.

Ein Muster der Patienteninformation und Einwilligungserklärung sind als Anhang ____ beigefügt. Äußere Form und Text sind den Gepflogenheiten des Prüfzentrums anzupassen. Auf Anforderung sind die endgültigen Formblätter der zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vorzulegen.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung liegen in zweifacher Ausfertigung vor. Ein Exemplar verbleibt beim Prüfer, das andere ist dem Patienten auszuhändigen.

Verwendung, Speicherung und Weitergabe von Daten

Die Patienten werden darüber informiert, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in pseudonymer Form gespeichert und für wissenschaftliche Auswertungen (Publikationen, Zulassungsdossiers) verwendet werden. Die Patienten haben das Recht, über die gespeicherten Daten informiert zu werden. Für die Patienten muss ersichtlich sein, wer mit welchem Fokus Einsicht in seine Daten erhält.

Anmerkung

Für den Fall, dass zu einzelnen Studienabschnitten (z. B. Operation, Strahlentherapie) eine zusätzliche Aufklärung und Einwilligung vorgesehen ist, muss das Vorgehen beschrieben werden.

19. Gesetzliche und administrative Regelungen

Dieses Kapitel enthält die Verpflichtung, die für alle Studien empfohlenen GCP-Grundsätze sowie die (z. T. vom Entwicklungsstand der Prüfmedikation abhängigen) nationalen gesetzlichen Vorschriften einzuhalten. Ferner sind der Abschluss der Patientenversicherung und die Regelung der Finanzierung der Studie nachzuweisen. Weitere administrative Vereinbarungen betreffen Protokolländerungen und Publikation der Studienergebnisse.

GCP

Die Empfehlungen der Guten Klinischen Praxis (s. ICH-GCP: International Conference on Harmonisation - Good Clinical Practice), gültig seit dem 17.1.1997 werden berücksichtigt.

Gesetzliche Grundlagen (Arzneimittelgesetz, nationale Regularien)

Die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (Bundesanzeiger Nr. 243 vom 30.12.1987), die Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes (in der Fassung der Bekanntmachung vom 05. August 2004 (BGBl. I S. 2031), die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. August 2004 (BGBl. I S. 2081) und die Arzneimittelprüfrichtlinien (1999) werden eingehalten.

Falls zutreffend: Die Bestimmungen des Medizinproduktegesetzes (in der Fassung der Bekanntmachung 1 vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146) werden eingehalten.

Die gesetzlichen Vorgaben der Strahlenschutzverordnung (Bundesgesetzblatt 2001 Teil I Nr. 38, vom 26.7.2001), der Röntgenverordnung und der Richtlinie Strahlenschutz

werden eingehalten.

Der Leiter der klinischen Prüfung kann eine mindestens 2-jährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vorweisen.

Das Protokoll wurde parallel zur Bewertung bei der federführenden Ethikkommission dem BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) bzw. falls zutreffend PEI (Paul-Ehrlich-Institut) am _____ zur Genehmigung eingereicht.

Alle Prüfer sind verpflichtet, entsprechend § 67 AMG ihre Teilnahme an einer klinischen Prüfung bei der für sie zuständigen lokalen Überwachungsbehörde entsprechend den Vorgaben der GCP-Verordnung §12 vorzunehmen, bevor der erste Patient in die Studie aufgenommen wird.

Diese Anzeige der Studie bei der(n) zuständigen _____ (Überwachungsbehörde(n), Bezirksregierung, Landesbehörde) wird für alle Prüfer vom _____ (Studienleiter, Sponsor, Leiter des lokalen Studienzentrums) vorgenommen.

Probanden-/Patientenversicherung

Für die vorliegende klinische Untersuchung besteht Versicherungsschutz bei _____ (Name und Anschrift der Versicherungsgesellschaft, Versicherungsschein Nr. _____ (Anlage ____)

Finanzierung

Finanzierung der Studie

Bereitstellung von Mitteln durch _____ ,

Zusicherung der Kostenübernahme durch Krankenhausverwaltung

Abschlussbericht und Publikation

Nach Abschluss der biometrischen Auswertung wird ein integrierter Bericht von _____ erstellt.

Der Bericht enthält den klinischen Bericht, den statistischen Bericht, Einzelwerttabellen und die Schlussfolgerungen.

Er wird unterschrieben von _____ (Studienleiter, Sponsor, Biometriker Monitor, Datenmanager, Zentrumsleitern).

Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt unabhängig davon, wie die Ergebnisse ausfallen.

Zu regeln sind

- Autorenschaft
- Zustimmungspflicht
- Publikation von Zwischenergebnissen
- Publikation von Teilergebnissen (z. B. durch Zentren)

Hinweis: Die Studie ist bei "Controlled Clinical Trials" anzumelden, um eine spätere Publikation zu ermöglichen

Einhaltung des Protokolls und Protokolländerungen

Das Studienprotokoll ist genau einzuhalten. Jede vom Prüfer zu vertretende Abwei-

chung von den vorgesehenen Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen oder -zeitpunkten ist zu dokumentieren und zu begründen (z. B. Notfallmaßnahmen).

Änderungen oder Ergänzungen des Studienprotokolls können nur vom _____ (Studienleiter, Sponsor) veranlasst und autorisiert werden.

20. Literatur

Literaturzitate: Die Literaturzitate enthalten Autor(en), Titel und Quellenangaben.

Forschungsberichte und unveröffentlichte Studien:

Autor (Firma), Titel und Jahresangabe sind anzugeben.

21. Verzeichnis der Anlagen

Die dem Protokoll beigefügten Anlagen sind vollständig anzugeben.

In der Regel sind beizufügen:

- Ablaufschema
- Beschreibung der Therapieblöcke
- Muster der Patienteninformation und Einwilligungserklärung
- Aktivitätsindex (ECOG, Karnofsky)
- Toxizitätskriterien
- Muster der Dokumentationsbögen

Dem Prüferordner sind als Anlagen u. a. beizufügen:

- Formblatt Patientenidentifikationsliste
- Formblatt Verwaltung der eingesetzten Medikamente
- Arbeitsvorschriften (spezielle Methodenbeschreibungen)
- Muster der Prüfervereinbarung
- Kopie des Ethikvotums
- Kopie der Versicherungsbestätigung
- Formblatt Erfassung unerwünschter Ereignisse
- Berichtsbogen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Deklaration von Helsinki in der jeweils gültigen Fassung

21.1. Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Hinweis: Bitte beachten Sie, dass Patienteninformation und Einwilligungserklärung in einem Dokument zusammengefasst werden. Alle Seiten des Dokumentes sind mit einer fortlaufenden Nummerierung und der aktuellen Versionsnummer zu kennzeichnen.

Patienteninformation zur klinischen Studie Vollständiger Titel der Studie

Wissenschaftlicher Studienleiter: Titel Vorname Name

ggf. Studienkürzel oder -ID

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr Arzt stellt Ihnen heute eine klinische Studie vor, in der <die Wirksamkeit, die Verträglichkeit, der Langzeiterfolg von Therapie / Medikament A im Vergleich zu Therapie / Medikament B> bei <Krankheit> untersucht werden soll. Wir möchten Sie um Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der <Studie> bitten. Sie erhalten im Folgenden Informationen zum Ablauf der klinischen Studie.

Klinische Forschung ist notwendig, um die Behandlung von Krankheiten stetig zu verbessern. Sie darf nur unter Beachtung strenger nationaler und internationaler Gesetze und Richtlinien sowie nach zustimmender Bewertung durch eine unabhängige Ethikkommission durchgeführt werden. Klinische Studien sind eine Voraussetzung dafür, dass wirksamere und risikoärmere Behandlungsverfahren erforscht und entwickelt werden können.

Diese klinische Prüfung wird von <Name verantwortlicher Studienleiter / Studiengruppe> durchgeführt.

Informationen zur Studie - Allgemeine Informationen

Die Studie wurde durch die zuständige Ethik-Kommission ethisch geprüft und positiv bewertet.

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf die Behandlung oder Ihr Verhältnis zu Ihrem behandelnden Arzt entstehen.

Falls Sie dies möchten, kann nur die eigentliche Studienbehandlung abgebrochen werden, Daten über Ihren Krankheitsverlauf werden jedoch weiter erhoben. Es ist aber auch möglich, dass nach Beendigung Ihrer Teilnahme an der Studie keine weiteren Daten von Ihnen erhoben werden und die bisher gespeicherten Daten anonymisiert (ohne Bezug zu Ihrer Person) weiterverwendet werden.

Sie können auch durch den Prüfer aus der Studie ausgeschlossen werden, wenn es medizinische oder organisatorische Gründe notwendig machen. Bereits erhobene Daten werden innerhalb der Studie weiter ausgewertet, neue Daten werden nicht erhoben.

Wesen und Bedeutung der Studie, möglicher Nutzen

Diese klinische Prüfung wird durchgeführt, um herauszufinden, <kurze und verständliche Beschreibung der bisherigen Erkenntnisse und des Studienziels>

Behandlung und Untersuchungen

- Ablauf der klinischen Prüfung, Behandlungen, invasive Verfahren
- Verblindung, Erläuterung des Konzeptes
- Randomisation, Wahrscheinlichkeit für eine Zuteilung zur einer Behandlung
- Studienmedikation (Anwendung, Nebenwirkung)

- Erläuterungen experimenteller Aspekte der klinischen Prüfung einschließlich angewandeter Verfahren/Therapien
- Studienbezogene Risiken, Unannehmlichkeiten, vorhersehbare unerwünschte Ereignisse (auch für Embryo, Erbgut etc.), Kompensationsmöglichkeiten
- Angaben zur Schwangerschaftsverhütung, inkl. Informationen über regelmäßigen Schwangerschaftstest, sofortige Meldung einer Schwangerschaft
- Zu erwartende Vorteile für den Probanden/Patienten. Sofern kein klinischer Nutzen zu erwarten ist, sollte darauf aufmerksam gemacht werden
- Hinweis auf mögliche alternative Behandlungen, sowie deren wesentlichen potentiellen Nutzen oder Risiken
- Finanzieller und zeitlicher Aufwand der Studienpatienten und evtl. Aufwandsentschädigungen
- Nicht erstattete Kosten, die dem Prüfungsteilnehmer durch die Teilnahme entstehen
- Ggf. Entgelt für den Prüfungsteilnehmer für die Teilnahme an der klinischen Prüfung
- Dauer der Teilnahme (einschließlich Nachsorge)
- Anzahl der teilnehmenden Probanden/Patienten

Teilnahmebedingungen / Versicherungsschutz

Sie können an der klinischen Studie nur teilnehmen, wenn Sie alle von Ihrem Arzt zu prüfenden Voraussetzungen bezüglich Ihrer Krankheit und Ihres allgemeinen Gesundheitszustandes erfüllen und schriftlich Ihre Einwilligung erklären.

Sie sind durch <Sponsor, Klinik, Prüfer> bei der <Versicherungsgesellschaft, Anschrift> gegen Gesundheitsschäden, die durch <das Medikament, das Behandlungsverfahren> oder durch mit der klinischen Studie zusammenhängende Maßnahmen entstehen könnten, versichert. Die Versicherungsnummer/Nummer des Versicherungsscheins ist YZX-0000/AB.

Um den Versicherungsschutz zu wahren, müssen Sie die Anweisungen Ihres Arztes, der die Studie durchführt, genau befolgen, insbesondere was <die Einnahme des/der zu prüfenden Medikamente(s), das Verhalten während/nach der Behandlungsmaßnahme> angeht. Sie dürfen sich während der Teilnahme an der klinischen Studie anderen ärztlichen Behandlungen nur im Einvernehmen mit Ihrem Prüfer unterziehen. Ausgenommen sind Notfälle, in denen Sie bitte den behandelnden Arzt über Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung informieren und ihn bitten, sich mit dem Prüfer der die Studie durchführt, baldmöglichst in Verbindung zu setzen.

Jede Gesundheitsschädigung, die als Folge der Teilnahme an der klinischen Studie eingetreten sein könnte, muss der <Versicherungsgesellschaft> unverzüglich gemeldet werden (Anschrift siehe oben, Telefon 0000/0000-0, Telefax 0000/0000-0). Bitte teilen Sie deshalb jede Krankheit bzw. Verschlechterung Ihres Gesundheitszustandes dem Arzt, der die Studie durchführt, mit. Dieser wird die Möglichkeit eines Zusammenhanges mit der Studie mit Ihnen erörtern und ggf. die Meldung bei der Versicherung für Sie vornehmen oder Ihnen dabei behilflich sein. Er wird ferner die Befunde dokumentieren und – soweit erforderlich – weiter abklären. Es liegt in Ihrem Interesse, diese Auflagen zu befolgen, da Sie ansonsten den Versicherungsschutz verlieren könnten.

Datenschutzrechtliche Informationen

Im Rahmen der Studie werden personenbezogene Daten (ggf. vollständiger Name, Initialen des Vor- und Zunamens, Geburtsdatum, Adresse) und Daten zur Behandlung und zum Krankheitsverlauf (medizinische Befunde, Behandlungsarten, verordnete Medikamente etc.) erfasst. Die genannten Daten sind zur Erreichung des oben genannten Studienziels notwendig und werden streng vertraulich behandelt.

<Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form (d. h. ohne direkten Bezug zu Ihrem Namen) mit Hilfe einer Identifikations-Nummer elektronisch gespeichert und ausgewertet.>

Alternativ: < Damit die Studienzentrale Sie im Studienverlauf kontaktieren kann, ist es notwendig Ihren vollen Namen und Ihre Adresse/Telefonnummer zu erheben und zu speichern.>

Alternativ: < Ihre Daten werden in anonymisierter Form, also ohne jegliche Rückschlussmöglichkeit auf Ihre Person elektronisch gespeichert und ausgewertet.>

Bei der Datenverarbeitung, die in <Name Dokumentationszentrale, Sitz> erfolgt, werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes eingehalten.

Zugriff auf Ihre Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremden Zugriff geschützt. Sie können darüber entscheiden, ob Ihr Hausarzt/andere behandelnde Ärzte über Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie informiert werden soll/en, um dies bei Ihrer weiteren Behandlung zu berücksichtigen.

Aufgrund gesetzlicher Regelungen haben autorisierte Dritte ein Recht auf Einsichtnahme in Ihre Daten. Dazu zählen Monitore, Auditoren und weitere Beauftragte des Auftraggebers, Mitarbeiter der zuständigen Überwachungsbehörde oder Bundesoberbehörde. Die Einsichtnahme erfolgt nur im Rahmen der gesetzlichen geregelten Aufgaben des Einsichtnehmenden, nämlich zum Zweck der Überprüfung der Daten. Diese Personen sind ebenfalls zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Die personenbezogenen Daten werden nach Erreichen des Studienziels/nach Abschluss aller studienbegleitenden Projekte, spätestens jedoch nach X Jahren gelöscht/anonymisiert, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Fristen vorsehen.

Bei der Veröffentlichung von Studienergebnissen wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Studie teilgenommen hat. Ein Bezug zu Ihrer Person kann nicht hergestellt werden.

Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen. Sie haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen oder Daten löschen zu lassen. Außerdem können Sie jederzeit Ihre Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten widerrufen.

Zusätzliche Probennahme – genetisches Material

Genauere Beschreibung zur Entnahme von Biomaterialien, sowie deren Analyse (insbesondere genetische Analyse)

- Art der Probe
- Geplante Analysen/Auswertungen, evtl. Freigabe für wissenschaftliche Begleitprojekte
- Dauer der Lagerung
- Vernichtung
- ggf. Vorgehen Datentreuhänder

Weitere Informationen

Falls im Verlauf der Studie wichtige neue Erkenntnisse bekannt werden, die sich auf die Ihre Entscheidung über die weitere Teilnahme an dieser Studie auswirken könnten, werden Sie darüber umgehend informiert.

Sollten Sie weitere Fragen bezüglich der Studie haben, wenden Sie sich bitte an

Alternativ Name, Adresse, Telefon, Fax aufklärender Arzt oder lokaler Prüfer
 Adresse, Telefon, Fax Kontaktstelle

Bitte Patienteninformation und Kopie oder zweites Original der Einwilligungserklärung nach Leistung aller erforderlichen Unterschriften dem Patienten zum Verbleib aushändigen!

Hinweis: Bitte beachten Sie, dass Patienteninformation und Einwilligungserklärung in einem Dokument zusammengefasst werden. Alle Seiten des Dokumentes sind mit einer fortlaufenden Nummerierung und der aktuellen Versionsnummer zu kennzeichnen.

Einwilligungserklärung zur Studie

Titel der Studie

ggf. Studienkürzel oder -ID

Patienten-Nr.: |__|__|__|__|__|

Patienten-Initialen: |__|__|__|

Name des Patienten/der Patientin: _____ geb.: |__|__|__|

Ich wurde durch _____
(Name, Vorname, Telefonnummer des aufklärenden Arztes)

über die Studie informiert. Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten. Mir wurde eine Kopie meiner unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Teilnahme ausgehändigt. Ich habe beide Dokumente gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich - über das Ziel, den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten, den mir zustehenden Versicherungsschutz und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.

Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen. Diese wurden mir zufriedenstellend und vollständig beantwortet. Zusätzlich zur schriftlichen Patienteninformation wurden folgende Punkte besprochen:

Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und dass ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir dadurch Nachteile bei der weiteren Behandlung entstehen.

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass im Rahmen der Studie ein besonderer Versicherungsschutz bei studienbedingten Schäden für mich besteht.

Ich verpflichte mich, bei Gesundheitsschädigungen umgehend den Prüfer zu informieren.

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Ich bin mit der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten, sowie der Übermittlung im Rahmen der Studie einverstanden.

- Dies schließt bei dieser Studie Name, Adresse und Geburtsdatum ein.
- <Alternativ: Dies schließt in dieser Studie die Initialen meines Vor- und Zunamens und das Geburtsdatum ein.>

Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert und bin damit einverstanden, dass diese Daten an

- a.
- b.
- c.

weitergegeben werden.

Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in anonymisierter Form zur Überprüfung an die zuständigen in- und ausländischen Arzneimittelzulassungs- und Überwachungsbehörden oder Ethikkommissionen übermittelt werden.

Ferner willige ich ein, dass Beauftragte der Studienleitung/des Auftraggebers, der vorgenannten Behörden oder der Ethik-Kommission in meine personenbezogenen Daten, d. h. die mit den Personalien versehene Krankenakte, Einsicht nehmen. Dies dient einer vollständigen und korrekten Übertragung der für die wissenschaftliche Bewertung wichtigen Daten und zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung. Beim Umgang mit personenbezogenen Daten werden die Grundsätze des Datenschutzrechtes beachtet.

Beispiel für abgestufte Einwilligung

Wenn das Studiendesign eine abgestufte Fragestellung vorsieht, sollten die zur Wahl stehenden Unterpunkte aufgelistet und vom Patienten angekreuzt werden können.

Einwilligung Randomisation

Ich bin mit der zufälligen Zuordnung (Randomisation) zur Behandlung mit XXXXXXXXXXXX bzw. YYYYYYYYYYYY einverstanden.

. ja . nein

Einwilligung regelmäßiger Kontakt

Ich bin damit einverstanden, zur weiteren Datenerhebung im Studienverlauf durch die Studienzentrale o. ä. kontaktiert zu werden.

. ja . nein

Information an den Hausarzt/behandelnder Arzt

Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt/behandelnder Arzt über die Studienteilnahme informiert wird, um dies bei der weiteren Behandlung berücksichtigen zu können.

. ja . nein

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Studienteilnahme *Blutproben/Gewebeproben o. ä.* entnommen werden, die *wissenschaftlichen Begleitprojekten dienen/die zur Untersuchung von YXZ* genutzt werden sollen. *Diese Proben werden von meinem Prüfer an die Probenbank <Ort der Lagerung der Proben> weitergeleitet.* Ich kann meine Einwilligung zur Lagerung der Proben jederzeit widerrufen und verlangen, dass die entsprechenden Proben vernichtet werden.

(Diesen Passus hier nur einfügen, wenn es keine separate Patienteninformation und Einwilligungserklärung für die Entnahme von Biomaterialien gibt)

ja

nein

Ort/Datum

Unterschrift Patient/in

Bestätigung des aufklärenden Arztes

Der/Die Patient(in) wurde von mir nach den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes und den ICH-GCP Richtlinien über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Teilnahme an der Studie in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt. Ich konnte seine/ihre Frage/n zur Zufriedenheit beantworten. Der/Die Patient/in hat ohne Zwang die Einwilligung die Studienteilnahme erklärt. Eine Kopie der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung habe ich dem/der Patienten/in ausgehändigt.

Ort/Datum

Name des aufklärenden Arztes
(Stempel)

Unterschrift des aufklärenden Arztes

21.2. Checkliste Patienteninformation / Informed Consent

Item	Relevanz des Items: N = Notwendig , muss übernommen/beachtet werden N/O = Notwendig/optional , muss - falls relevant - übernommen/beachtet werden E = Empfohlen , sollte übernommen/beachtet werden	Relevanz
1	Titel des Dokuments "Patienteninformation und Einwilligungserklärung"	N
	"Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Studie/zum Forschungsvorhaben "XYZ"	
2	Seitennummerierung und Versionsnummer	N
	Alle Seiten der Patienteninformation und Einwilligungserklärung müssen mit einer fortlaufenden Seitennummerierung (eine Nummerierung fortlaufend über beide Dokumentteile) und der aktuellen Versionsnummer gekennzeichnet sein "Seite 1 von 8" (Version 2.0)"	
3	Umfang des Dokuments	E
	Die Patienteninformation sollte so kurz wie möglich gehalten werden. Die Einwilligungserklärung sollte, sofern es Übersichtlichkeit und Vollständigkeit zulassen, nur ein bis zwei Seiten umfassen.	
4	Übersichtlichkeit des Dokuments	N
	Die Patienteninformation und Einwilligungserklärung muss übersichtlich und gut lesbar gestaltet sein. Dies wird durch eine Gliederung des Dokuments (Zwischenüberschriften, thematische Abschnitte), durch eine Hervorhebung der wesentlichen Begriffe (z. B. durch Fettdruck), und durch eine angemessene Schriftgröße erreicht.	
5	Verständlichkeit des Dokuments	N
	Die Patienteninformation und Einwilligungserklärung muss in laienverständlicher Sprache abgefasst sein. Die Sätze müssen möglichst kurz sein. Fremdwörter und Abkürzungen müssen vermieden oder erklärt werden. Die Darstellung der Studie und alle anderen Erläuterungen müssen von der Sicht des Patienten ausgehen. Die Patienteninformation und Einwilligungserklärung muss in einer Sprache abgefasst sein, die der Patient ausreichend versteht (wenn möglich in der Muttersprache des Patienten).	
B Patienteninformation - Formale Aspekte und allgemeine Informationen		
6	Durchführung der Aufklärung (schriftlich und mündlich)	N
	<i>"Bitte lesen Sie diese Patienteninformation sorgfältig durch. Ihr Arzt wird mit Ihnen auch direkt über die Studie sprechen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten."</i>	
7	Titel des Teildokuments "Patienteninformation"	N
	<i>"Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Studie/zum Forschungsvorhaben "XYZ" <u>Patienteninformation</u>"</i>	
8	Studientitel, Studienkürzel	N
	Der Titel der Studie muss auf dem ersten Blatt der Patienteninformation genannt werden. Das Studienkürzel muss auf jeder Seite genannt sein.	
9	Persönliche Anrede des Patienten/Bitte um Teilnahme	E
	Die Patienteninformation sollte mit einer persönlichen Anrede beginnen, z. B.: <i>"Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, wir möchten Sie um Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie/dem Forschungsvorhaben XYZ bitten. Hierzu erhalten Sie im folgenden Informationen zum Ablauf der Studie/des Forschungsvorhabens. ..."</i>	
10	Verantwortlicher Leiter/Träger der Studie/des Forschungshabens	N
	Die Patienteninformation muss eine Angabe zum verantwortlichen Leiter/Träger des Forschungsvorhabens/der Studie enthalten (Name und Institution). Die Angabe einer vollständigen Adresse ist nicht notwendig, wenn im weiteren Text eine zentrale Kontaktstelle mit voller Adresse genannt ist, bei welcher der Patient diese Informationen erfragen kann.	
11	Zentrale Kontaktstelle (Contact Point)	N
	Es muss eine zentrale Kontaktstelle (Contact Point) mit Adresse, Telefon, Fax, Email genannt werden. <i>„Sollten Sie weitere Fragen bezüglich der Studie haben, wenden Sie sich bitte an den aufklärenden Arzt/lokalen Prüfer oder direkt an XYZ, Adresse, Telefon, Fax, E-Mail.“</i>	
C Informationen zur Studie - Allgemeine Informationen		
12	Studienbeschreibung, Ziel und Zweck der Studie/des Forschungsvorhabens	N
	Die Studie muss in der Patienteninformation in allgemeinverständlicher Sprache erläutert werden. Das Studienziel ist zwingend und so präzise wie möglich zu nennen, da damit auch der Zweck der Datenerhebung sowie Art und Umfang der zu erhebenden Daten definiert sind.	

Item	Relevanz des Items: N = Notwendig , muss übernommen/beachtet werden N/O = Notwendig/optional , muss - falls relevant - übernommen/beachtet werden E = Empfohlen , sollte übernommen/beachtet werden	Relevanz
13	Auftraggeber und/oder Geldgeber Haben neben dem verantwortlichen Leiter/Träger des Forschungsvorhabens/der Studie andere Beteiligte (Auftraggeber, Geldgeber etc.) erheblichen Einfluss auf die Ausgestaltung der Studie, dann müssen diese ebenfalls genannt werden (Name ist ausreichend). Die Angabe einer vollständigen Adresse ist nicht notwendig, wenn im weiteren Text eine zentrale Kontaktstelle mit voller Adresse genannt ist, bei welcher der Patient diese Informationen erfragen kann. <i>"Diese Studie wird im Auftrag von XYZ/in Zusammenarbeit mit XYZ durchgeführt."</i>	N/O
14	Hinweis auf positives Ethikvotum <i>"Die Studie/das Forschungsvorhaben wurde durch die zuständige Ethikkommission ethisch geprüft und positiv bewertet."</i>	N/O
15	Freiwillige Teilnahme <i>"Die Teilnahme an dieser Studie/diesem Forschungsvorhaben ist freiwillig."</i>	N
16	Rücktritt von der Studie <i>"Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie/dem Forschungsvorhaben beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf die Behandlung oder Ihr Verhältnis zu Ihrem behandelnden Arzt entstehen. Nach Beendigung Ihrer Teilnahme werden keine weiteren Daten von Ihnen erhoben. Ihre bisherigen Daten werden anonymisiert (d. h. Sie können nicht mehr anhand der Daten identifiziert werden.)"</i>	N
17	Möglichkeit der vorzeitigen Beendigung der Studie beim Patienten <i>"Sie können aus der Studie/dem Forschungsvorhaben ausgeschlossen werden, wenn es medizinische oder organisatorische Gründe notwendig machen. Bereits erhobene Daten werden innerhalb der Studie/des Forschungsvorhabens weiter ausgewertet, neue Daten werden nicht erhoben."</i>	N/O
D Studieninformationen nach GCP		
18	Hinweis auf klinische Prüfung/Forschungsvorhaben	N/O
19	Ablauf der klinischen Prüfung, Behandlungen, invasive Verfahren	N/O
20	Verblindung, Erläuterung des Konzepts der Verblindung	N/O
21	Randomisation, Wahrscheinlichkeit für eine Zuteilung zu einer Behandlung	N/O
22	Studienmedikation (Anwendung, Nebenwirkungen etc.)	N/O
23	Anforderungen an den Probanden/Patienten (Verpflichtungen der Teilnehmer)	N/O
24	Erläuterung experimenteller Aspekte der klinischen Prüfung einschließlich angewandeter Verfahren/Therapien	N/O
25	Studienbezogene Risiken, Unannehmlichkeiten, vorhersehbare unerwünschte Ereignisse (auch für Embryo, Erbgut etc.), Kompensationsmöglichkeiten	N/O
26	Angaben zur Schwangerschaftsverhütung (Schwangerschaftstest, sofortige Meldung einer Schwangerschaft)	N/O
27	Zu erwartende Vorteile für den Probanden/Patienten. Sofern kein klinischer Nutzen zu erwarten ist, sollte darauf aufmerksam gemacht werden	N/O
28	Hinweis auf mögliche alternative Behandlungen, sowie deren wesentliche potentielle Nutzen und Risiken	N/O

Item	Relevanz des Items: N = Notwendig , muss übernommen/beachtet werden N/O = Notwendig/optional , muss - falls relevant - übernommen/beachtet werden E = Empfohlen , sollte übernommen/beachtet werden	Relevanz
29	Hinweis auf den Versicherungsschutz und daraus resultierende Obliegenheiten (einschließlich Angabe des Versicherungsunternehmens (Anschrift und Telefonnummer), der Versicherungspolicennummer und der Versicherungssumme)	N/O
30	Finanzieller und zeitlicher Aufwand des Studienpatienten und eventuelle Aufwandsentschädigungen	N/O
31	Nicht erstattete Kosten, die dem Studienpatienten durch die Teilnahme entstehen	N/O
32	Entgelt an den Prüfungsteilnehmer für die Teilnahme an der klinischen Prüfung (falls vorgesehen)	N/O
33	Hinweis, dass der Prüfungsteilnehmer bzw. sein gesetzlicher Vertreter rechtzeitig informiert wird, falls Informationen bekannt werden, die für die Bereitschaft des Prüfungsteilnehmers zur weiteren Teilnahme an der klinischen Prüfung relevant sein könnten	N/O
34	Dauer der Teilnahme (einschließlich Nachsorge)	N/O
35	Anzahl der teilnehmenden Probanden/Patienten	N/O
	E Datenschutzrechtliche Informationen	
36	Hervorhebung der datenschutzrechtlichen Information Der datenschutzrechtliche Teil in der Patienteninformation wird mit einer Überschrift (z. B. "Datenschutzrechtliche Information") eingeleitet. Eine besondere Hervorhebung des nachfolgenden Absatzes (wie in der Einwilligungserklärung) ist nicht erforderlich.	N
37	Verantwortlicher für die Datenverarbeitung Der für die Datenverarbeitung Verantwortliche ist zu nennen (Name, Funktion, Institution). Die Angabe einer vollständigen Adresse ist nicht notwendig, wenn eine zentrale Kontaktstelle mit voller Adresse genannt wurde, bei welcher der Patient diese Informationen erfragen kann. "Für die Datenverarbeitung verantwortlich ist N. N., Leiter der Studie/des Forschungsvorhabens, Universität XYZ."	N
38	Zweck der Datenerhebung "Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck des o. g. Studienziels/ Forschungsvorhabens."	N
39	Art der erhobenen Daten Die Kategorien der zu erhebenden Daten sind zu nennen. Als Datenkategorien wären etwa anzugeben Vor- und Familiennamen, Geburtsdatum, Adresse, Kommunikationsdaten, medizinische Befunde, Behandlungsarten, verordnete Medikamente, etc. Zu beachten ist, dass nur die Daten erhoben werden dürfen, die für das Erreichen des Studienziels notwendig und in der Patienteninformation aufzuführen sind.	N
40	Art und Weise der Datenverarbeitung "Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form (d. h. ohne direkten Bezug zu Ihrem Namen) elektronisch gespeichert und ausgewertet."	N
41	Zugangsberechtigte zu den Daten Der Personenkreis mit Zugriff auf die personenbezogenen Daten muss in der Patienteninformation genannt werden. Wenn die Daten an Dritte außerhalb der Studie/des Forschungsvorhabens weitergegeben, muss dieser Personenkreis inklusive Zweck, Umfang und Löschfristen genannt werden. "Zugriff auf Ihre Daten haben nur Mitarbeiter der Studie/des Forschungsvorhabens. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremden Zugriff geschützt. Ihr Hausarzt/andere behandelnde Ärzte werden über Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie informiert, um dies bei Ihrer weiteren Behandlung berücksichtigen zu können."	N

Item	Relevanz des Items: N = Notwendig , muss übernommen/beachtet werden N/O = Notwendig/optional , muss - falls relevant - übernommen/beachtet werden E = Empfohlen , sollte übernommen/beachtet werden	Relevanz
42	"Autorisierte Dritte" mit Zugangsberechtigung <i>"Aufgrund gesetzlicher Regelungen haben bestimmte Personen (autorisierte Dritte) ein Recht auf Einsichtnahme in Ihre personenbezogenen Daten. Dazu zählen Monitore, Auditoren, sonstige Beauftragte des Auftraggebers, Mitarbeiter der zuständigen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde. Die Einsichtnahme erfolgt nur im Rahmen der gesetzlich geregelten Aufgaben der Einsichtnehmenden, nämlich zum Zweck der Überprüfung der Daten. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet."</i>	N
43	Zeitpunkt der Löschung/Vernichtung/Anonymisierung der Daten Die Lösungsfristen sollten so explizit wie möglich genannt sein. <i>"Die personenbezogenen Daten werden nach Erreichen des Studienziels/Ende des Forschungsvorhabens, spätestens jedoch nach X Jahren, gelöscht/anonymisiert, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Archivierungspflichten vorsehen."</i>	N
44	Sammlung von Biomaterialien/genetischen Daten (falls relevant) Ebenso wie bei "normalen" personenbezogenen Daten müssen beim Umgang mit Biomaterialien und genetischen Daten die datenschutzrechtlichen Bestimmungen beachtet werden. Die Entnahme von Biomaterialien sowie deren bzw. genetische Analysen müssen in der Studienbeschreibung so präzise wie möglich beschrieben werden (Art der Probe, geplante Analysen/Auswertungen, Dauer der Lagerung, Vernichtung).	N
45	Veröffentlichung von Daten und Ergebnissen Werden nur aggregierte/anonymisierte Daten für Veröffentlichungen verwendet, kann folgender Standardatz verwendet werden: <i>"Bei der Veröffentlichung der Studienergebnisse/der Ergebnisse des Forschungsvorhabens wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Studie/diesem Forschungsvorhaben teilgenommen hat. Ein Bezug zu Ihrer Person kann nicht hergestellt werden."</i>	N/O
46	Benachrichtigung bei neuen Erkenntnissen während der Studie <i>"Falls im Verlauf der Studie/des Forschungsvorhabens wichtige neue Erkenntnisse bekannt werden, die sich auf Ihre Entscheidung über die weitere Teilnahme an dieser Studie/diesem Forschungsvorhaben auswirken könnten, werden Sie darüber umgehend informiert."</i>	N
47	Datenschutzrechte des Patienten <i>"Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen. Sie haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen oder Daten löschen zu lassen, und Sie haben das Recht zu jeder Zeit die Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten zu widerrufen."</i>	N
48	Hinweis auf Vertraulichkeit <i>"Ihre personenbezogenen Daten werden vertraulich behandelt."</i>	N/O
49	Einhaltung der Datenschutzbestimmungen <i>"Bei der Verarbeitung der Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes eingehalten."</i>	E
F Einwilligungserklärung - Formale Aspekte und allgemeine Informationen		
50	Titel des Dokuments "Einwilligungserklärung" <i>"Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Studie XYZ <u>Einwilligungserklärung</u>"</i>	N
51	Patienteneinwilligung auf separatem Blatt Die Einwilligungserklärung sollte auf einem neuen Blatt beginnen, aber weiterhin als Bestandteil des Gesamtdokuments "Patienteninformation und Einwilligungserklärung" kenntlich sein (fortlaufende Seitennummerierung etc.).	E
52	Studientitel, Studienkürzel Der Titel der Studie muss auf dem ersten Blatt der Einwilligungserklärung wiederholt werden. Das Studienkürzel muss auf jeder Seite genannt sein.	N
53	Formaler Zusammenhang zwischen Patienteninformation und Einwilligungserklärung Der formale Zusammenhang der Patienteninformation und Einwilligungserklärung muss erkennbar sein. Dazu muss das Gesamtdokument (Patienteninformation und Einwilligungserklärung) eine durchgängige Seitennummerierung und auf jeder Seite eine Versionsnummer (siehe Item 2), sowie das Studienkürzel (Item 8) enthalten. Sinnvoll sind außerdem identische Kopf- und/oder Fußzeilen, gleiche Schriftarten und Formate, sowie gleiche Logos, etc.	N

Item	Relevanz des Items: N = Notwendig , muss übernommen/beachtet werden N/O = Notwendig/optional , muss - falls relevant - übernommen/beachtet werden E = Empfohlen , sollte übernommen/beachtet werden	Relevanz
54	Original und Kopie der Einwilligungserklärung	N
	Das Original der Einwilligungserklärung bleibt beim Prüfer, der Patient erhält die Kopie der Einwilligungserklärung. Die Patienteninformation bleibt beim Patienten.	
55	Dokumentation von Fragen des Patienten und den Antworten des Arztes	N
	<i>"Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen. Diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet. Zusätzlich zu der schriftlichen Information wurden folgende Punkte besprochen"</i> ... <Freitext> ...	
56	Identität des Patienten	N
	Die Einwilligungserklärung muss Freitextfelder enthalten, um die für die Identifikation des Patienten notwendigen Angaben (i. d. R. Name, Vorname und Geburtsdatum des Patienten) zu dokumentieren.	
57	Identität des aufklärenden Arztes	N
	<i>"Ich wurde durch ... <Name, Vorname und Tel.-Nr. des aufklärenden Arztes> ... über die Studie informiert."</i>	
G Einwilligung in Studie/Forschungsvorhaben		
58	Hinweis auf erfolgte Aufklärung über studienrelevante Informationen	N
	<i>"Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie/Forschungsvorhaben erhalten, und mir wurde eine Kopie meiner unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Teilnahme ausgehändigt. Ich habe beide Dokumente gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten, den mir zustehenden Versicherungsschutz und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt."</i>	
59	Abgestufte Einwilligungserklärung (falls relevant)	E
	Wenn das Studiendesign eine abgestufte Fragestellung vorsieht, sollten die zur Wahl stehenden Unterpunkte aufgelistet und vom Patienten angekreuzt/unterschrieben werden können.	
60	Mitteilungen an behandelnde Ärzte (falls relevant)	N/O
	<i>"Mein Hausarzt/andere behandelnde Ärzte dürfen über meine Teilnahme an dieser klinischen Studie informiert werden, um dies bei meiner weiteren Behandlung berücksichtigen zu können."</i>	
61	Einwilligung zur Teilnahme an der Studie/dem Forschungsvorhaben (mit Hinweis auf Freiwilligkeit und Rücktrittsmöglichkeit)	N
	<i>"Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie/dem oben genannten Forschungsvorhaben. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme an der Studie/dem Forschungsvorhaben freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese(s) jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen."</i>	
H Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung		
62	Formale Aspekte der datenschutzrechtlichen Einwilligungserklärung	N
	Die datenschutzrechtliche Einwilligung muss hervorgehoben werden. Eine separate Unterschrift ist dann nicht erforderlich.	
63	Hinweis auf zugangsberechtigte "autorisierte Dritte"	N/O
	<i>"Ich bin mit der Einsichtnahme in meine personenbezogenen Daten zur Überprüfung durch autorisierte Mitarbeiter der zuständigen Kontrollbehörden und des Auftraggebers im Rahmen ihrer Aufgaben einverstanden. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet."</i>	
64	Hinweis auf Patientenrechte	N
	<i>"Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert."</i>	
65	Einwilligung zur Datenerhebung	N
	<i>"Ich bin mit der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten, sowie der Übermittlung im Rahmen der Studie/des Forschungsvorhabens, einverstanden."</i>	
66	Datum und Unterschrift von Patient und Arzt	N
	Die Einwilligungserklärung muss Freitextfelder für Datum und Unterschrift sowohl des Patienten als auch des Arztes enthalten. Der Klurname kann entfallen, wenn, wie in Item 56 und Item 57 vorgesehen ist, die Identität beider Personen dokumentiert ist.	

21.3. Checkliste für die Probandeninformation zur Erlangung der Einwilligung in die wissenschaftliche Verwendung von Blut- bzw. Gewebeproben und der damit zusammenhängenden personenbezogenen Daten zu Forschungszwecken

Die schriftliche Probandeninformation muss in allgemeinverständlicher Sprache u. a. folgende Gesichtspunkte darstellen:

- Titel des geplanten Forschungsvorhabens
- Problemstellung
- Ziele des geplanten Forschungsvorhabens und dessen Grenzen sowie
- Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung
- Darstellung des Studiendesigns (z. B. doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert)
- Ablauf des Forschungsvorhabens (Gesamtdauer, geplante Untersuchungen, Zeitdauer der einzelnen Untersuchungen)
Darstellung der Nutzen-Risiko-Abwägung (zu erwartender individueller Nutzen, Nutzen für die Allgemeinheit, sichere bzw. potentielle Risiken, Belastungen, Unannehmlichkeiten, Auswirkungen auf Dritte, z. B. Angehörige)
- Informationen zu folgenden Gesichtspunkten:
 - Art der zu nutzenden Körpersubstanz
 - Menge der zu nutzenden Körpersubstanz
 - Modus der Gewinnung und damit verbundene Risiken
 - Art der Verwendung (Untersuchung, Verarbeitung, Kultivierung in ggf. langlebigen Zellkulturen etc.)
 - Zweck der Verwendung
Dauer der Verwendung
 - Ort der Verwendung (z. B. klinikintern oder unter Weitergabe an externe Stellen)
Art und Ausmaß der Anonymisierung/Pseudonymisierung der Körpersubstanzen
In Fällen der Anonymisierung ist eine Verbindung zwischen den Proben und einer bestimmten Person nicht oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft möglich. In Fällen der Pseudonymisierung sind Identifikationsmerkmale wie Name und Anschrift durch ein Kennzeichen – z. B. eine Codenummer – ersetzt, so dass eine Zuordnung zu einer bestimmten Person nur über weitere Hilfsmittel – etwa eine Referenzliste – möglich ist. Bei personenbezogener Verwendung der Proben sind der Name und ggf. andere Identifikationsmerkmale bekannt.
- absehbare Bedeutung der gewonnenen Erkenntnisse für den Betroffenen und /oder seine Familie
- Information über Untersuchungsergebnisse
- absehbarer weiterer Nutzen der Körpersubstanz für den Betroffenen (z. B. für weitere diagnostische Maßnahmen)
- Vernichtung des Materials
- absehbare kommerzielle Verwertung des Materials
- Angaben zum Datenschutz (dabei auch zur Unterscheidung von personenbezogenen, anonymisierten und pseudonymisierten Daten, Zusammenführung mit anderen Daten)
- Freiwilligkeit, Rücktrittsklausel (dabei auch: Schicksal der Körpersubstanzen/Daten bei Rücktritt)
- aufklärender Arzt
- ggf. Information, ob der weiterbehandelnde Arzt informiert wird

21.4. Inhalt der Prüfervereinbarung

Die Zustimmung der Prüfärzte/Prüfzentren zur Teilnahme an der Studie ist schriftlich einzuholen. Die Prüfervereinbarung soll folgenden Inhalt haben:

Titel des Protokolls

Name und Anschrift des Prüfers/des Leiters des Zentrums

Versicherung des Prüfers,

- die Prüfung in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und den Empfehlungen der Guten Klinischen Praxis durchzuführen,
- vor Prüfungsbeginn das Votum der für ihn zuständigen Ethikkommission einzuholen,
- die Studie persönlich und mit dem nötigen Zeitaufwand durchzuführen und zu überwachen,
- die Prüfung in Übereinstimmung mit dem Protokoll/Prüfplan durchzuführen und wesentliche Abweichungen dem Studienleiter/Sponsor sofort mitzuteilen,
- alle auftretenden schwerwiegenden Ereignisse dem Studienleiter und der für ihn zuständigen Ethikkommission zu berichten,
- die Studienpatienten ausreichend über die Prüfung sowie die mit der Teilnahme verbundenen Risiken zu informieren und ihre Einwilligung vor Einschluss einzuholen,
- die Fachinformation/Investigator's Brochure gelesen und sich mit den Nebenwirkungen und Risiken der Prüfprodukte vertraut gemacht zu haben,
- korrekte Aufzeichnungen über die erhobenen Befunde und die Information der Patienten zu führen,
- den für Studienmonitoring und Audits verantwortlichen Personen sowie Überwachungsbehörden die erforderlichen Unterlagen und Informationen zur Verfügung zu stellen,
- die Studienunterlagen mindestens 10 Jahre lang aufzubewahren,
- die Mitglieder des Studienteams zu verpflichten, diese Vereinbarungen ebenfalls einzuhalten.

Datum und Unterschrift des Studienleiters

Datum und Unterschrift des Prüfers/Zentrumsleiters

22. Muster für ein Amendment (Addendum) zum Studienprotokoll

Allgemeine Hinweise

Änderungen oder Ergänzungen eines genehmigten (unterschriebenen) Studienprotokolls sind schriftlich festzuhalten und allen Studienbeteiligten zur Kenntnis zu bringen.

Technische Änderungen des Protokolls

Änderungen, die aus organisatorischen oder administrativen Gründen erforderlich sind, sind von der Studienleitung zu unterschreiben und der Studiendokumentation (Trial File) beizufügen. Dazu gehört auch die Korrektur nachträglich festgestellter formaler Fehler im Protokolltext.

Protokoll-Amendments

Änderungen von Studiendesign, Studienablauf oder Auswertungsverfahren bedürfen eines Amendments mit entsprechender Begründung und sind von der Studienleitung bzw. von dem im Protokoll genannten Personenkreis zu genehmigen. Die Prüfarzte bestätigen die Kenntnisnahme durch ihre Unterschrift.

Protokoll-Amendments sind der Ethikkommission mitzuteilen, ggf. ist eine erneute Beratung erforderlich (z. B. bei Verlängerung der Behandlungsdauer, Dosissteigerung, Erhöhung der Patientenzahl). Auch dem BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) sind spätere Änderungen/Ergänzungen des vorgelegten Prüfplans zur Genehmigung vorzulegen.

Zu bedenken ist ferner, dass eventuell auch Patienteninformation und Dokumentationsbögen anzupassen sind.

Elemente eines Amendments

Aus dem Amendment müssen hervorgehen

- (1) Protokollversion, auf die sich die Änderung bezieht,
- (2) genaue Bezeichnung des zu ändernden Sachverhalts,
- (3) Begründung der Änderung,
- (4) Datum der Änderung,
- (5) Genehmigung der Änderung.

22.1. Muster für Titelblatt eines Amendments

Protokoll

.....
(Vollständiger Titel des zu ändernden Protokolls, Datum/Versionsnummer)

Studienleitung

.....
(Name/n und Anschrift/en des/der Studienleiter/s bzw. derjenigen Personen, die das Protokoll unterschrieben haben und/oder im Protokoll für die Genehmigung von Amendments benannt wurden).

Protokoll-Amendment Nr. implementiert am (wirksam ab)

Genehmigung

Studienleiter (ausgeschriebener Name) (Datum)
(Funktion) (ausgeschriebener Name) (Datum)
(Funktion) (ausgeschriebener Name) (Datum)
(Prüfer) (ausgeschriebener Name) (Datum)

Hinweise

(falls zutreffend, z. B.)

Dieses Amendment muss vor Implementierung der federführenden Ethikkommission und der Bundesoberbehörde zur Kenntnisnahme/Genehmigung vorgelegt werden.

Dieses Protokoll-Amendment enthält vertrauliche Informationen, die nur den Personen zugänglich gemacht werden dürfen, die mit der Durchführung und Organisation der Studie befasst sind.

Fortlaufende Fußzeile:

Protokollkurztitel oder Code, Amendment Nr. ... vom Seite

22.2. Muster für Beschreibung der Änderung(en)

Protokoll-Amendment

Das vorgenannte Studienprotokoll wird wie folgt korrigiert (ergänzt):

Änderung 1: Studienprotokoll Seite (Kapitel/Abschnitt)/Absatz/Zeile.....

Bisherige Version:

Neue Version:

Grund für die Änderung:

Änderung 2: Studienprotokoll Seite (Kapitel/Abschnitt)/Absatz/Zeile.....

Bisherige Version:

Neue Version:

Grund für die Änderung:

Änderung 3: Studienprotokoll Seite (Kapitel/Abschnitt)/Absatz/Zeile.....

Bisherige Version:

Neue Version:

Grund für die Änderung:

usw.

Fortlaufende Fußzeile:

Protokollkurztitel oder Code, Amendment Nr. ... vom Seite
