

# **Zentrale und dezentrale Serviceangebote für Klinische Studien der Universitätskliniken**

**Insa Bruns**

**Geschäftsstelle des KKS-Netzwerks**

- Entwicklung und Projekte des KKS Netzwerks
- Leistungsspektrum eines KKS / ZKS
- Abgrenzung der KKS / ZKS zu CRO
- Kooperationsmöglichkeiten und Grenzen
- Erfahrungen

## Stärkung der klinischen Forschung

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

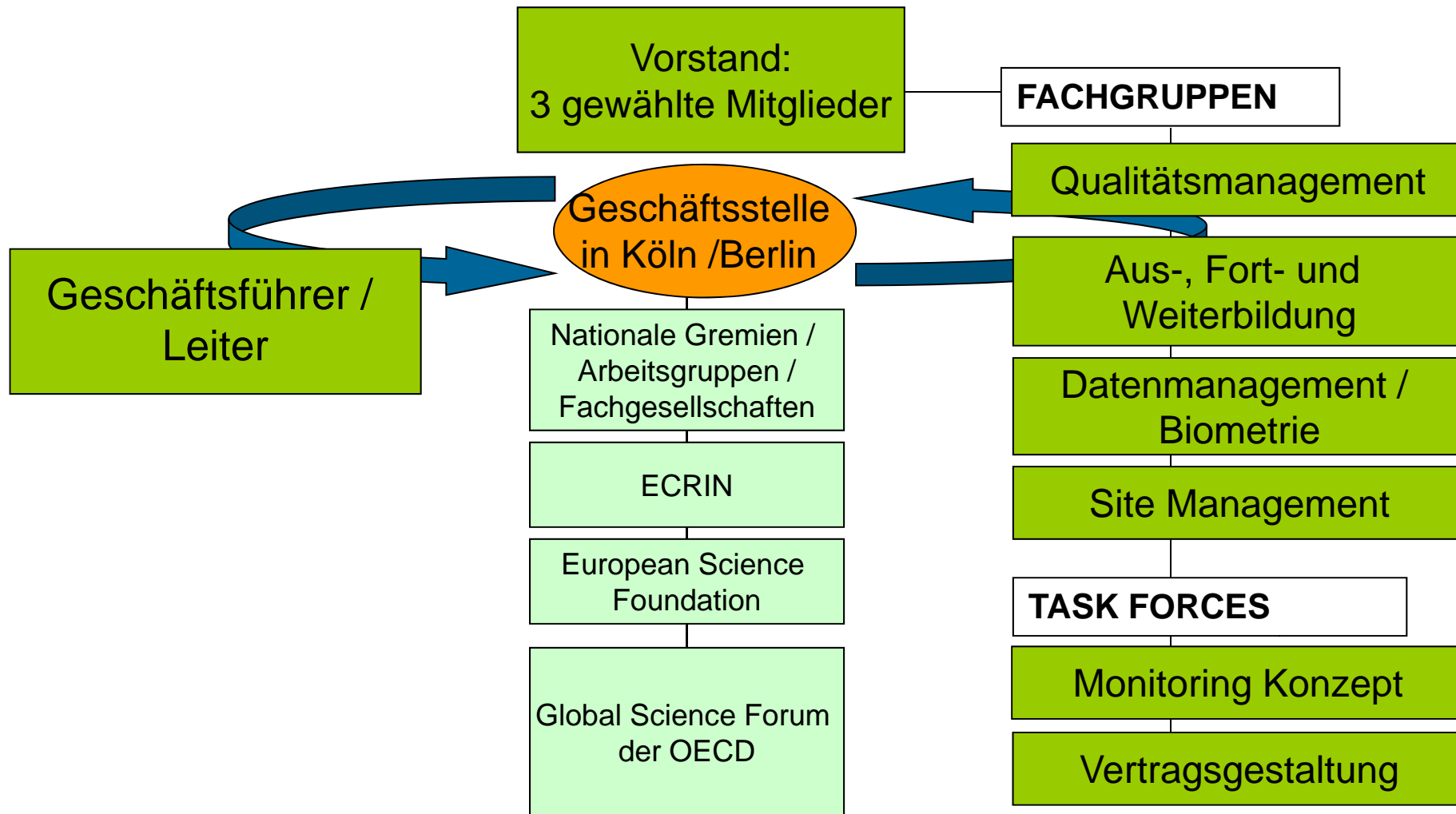
## BMBF-GEFÖRDERTE KKS-STANDORTE 1999



## DAS KKS-NETZWERK DEZEMBER 2011



## Konsortium seit Februar 2005:



## Unter anderem: Politikbegleitung / Verbesserung der Rahmenbedingungen für klinische Forschung

- Mitwirkung in nationalen politischen Gremien und Institutionen
  - z. B. Beratung / Stellungnahmen bei Gesetzesnovellierungen
    - Neue Prüferdefinition im Rahmen des zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften
    - Moderation AG Probandenversicherung (Ergebnisse fließen in AMG-Novellierung ein)
  - Kontakt zu Verbandsgremien und Fachgesellschaften
  - Eckpunktepapier: Digitale Archivierung papierbasierter Krankenakten von Studienpatienten (mit GMDS / TMF und Behörden)
- Mitwirkung in internationalen Arbeitsgruppen
- Ansprechpartner für Politik / Ministerien und Förderorganisationen für akademische klinische Forschung

## Fachgruppe Qualitätsmanagement

|             |   |
|-------------|---|
| Aufgaben:   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Entwicklung und Pflege von harmonisierten SOP</li><li>• Entwicklung von Methoden des QM für die KKS / ZKS</li><li>• Untergruppen für spezifische Fragestellungen (z.B. Pharmakovigilanz)</li><li>• Ausbildung von Auditoren</li></ul> |
| Sprecherin: | Dr. Xina Grählert, KKS Dresden<br>(bis 2011: Dr. Ursula Paulus, ZKS Köln)   |



## SOP Projekt und ADAMON

- (Weiter-) entwicklung eines umfassenden und nachhaltigen SOP-Systems für wissenschaftsinitiierte klinische Studien (BMBF Projekt, Leitung Dr. U. Paulus)
- ADAMON (adaptiertes Monitoring)
  - Bereitstellung einer Rationale zur Planung von risikoadaptiertem Monitoring (Clinical Trials 2009)
  - Randomisierter Vergleich zwischen vollem Monitoring und risikoadaptiertem Monitoring (BMBF Projekt, Leitung Dr. O. Brosteanu, ZKS Leipzig)



## ADAMON

- Studienspezifische strukturierte Analyse der möglichen Risiken (im Vergleich zur Standardversorgung) für die Einhaltung der GCP-Ziele
  - Patientenschutz und -sicherheit
  - Validität der Daten
- Fokussierung des Monitorings vor Ort auf analysierte Risiken der GCP Ziele
  - Reduktion der On Site visits
- In Kombination mit zentralen Qualitätssicherungsmaßnahmen

## Fachgruppe Datenmanagement/Biometrie

|           |  |
|-----------|--|
| Aufgaben: | <ul style="list-style-type: none"><li>• SOPs im Bereich Biometrie</li><li>• Entwicklung von DM Standards (z.B. MedDRA Coding Tool)</li><li>• Mitarbeit in TMF-Projekten (z.B. SAS-Macros)</li><li>• Entwicklung von Anforderungskatalogen für Studiensoftware</li><li>• CDMS Projekt: Re-Evaluation der Clinical Data Management Systeme (Leitung J. Dreß, ZKS Köln)</li></ul> |
| Sprecher: | Dr. Michael Wittenberg, KKS Marburg  |



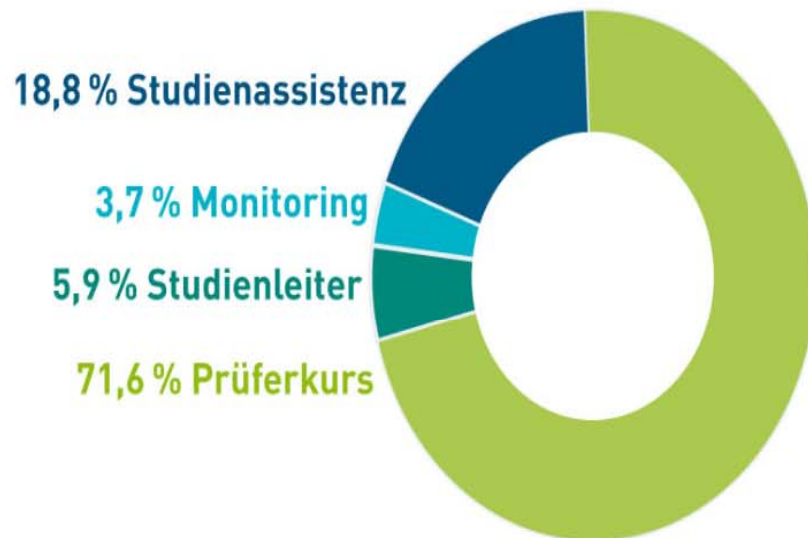
## Fachgruppe Site Management

|           |   |
|-----------|---|
| Aufgaben: | <ul style="list-style-type: none"><li>• Entwicklung webbasierter Informations- und Verwaltungssysteme</li><li>• Austausch zur Einbindung / Management von Studienkliniken und -praxen</li><li>• Kostenkalkulationstool für Prüfzentren</li><li>• Nutzung von Krankenhausinformationssystemen</li><li>• Strategien zur Personalbeschaffung</li></ul> |
| Sprecher: | Prof. Dr. med. Oliver Cornely, ZKS Köln   |



## Fachgruppe Aus-, Fort- und Weiterbildung

TEILNEHMER AN PRÄSENZVERANSTALTUNGEN DES KKS-NETZWERKS 2004 – DEZEMBER 2011



| Studienassistentz | Prüferkurs | Studienleiter | Monitoring | Insgesamt |
|-------------------|------------|---------------|------------|-----------|
| 1932              | 7361       | 610           | 376        | 10279     |
| 77 Kurse          | 248 Kurse  | 26 Kurse      | 16 Kurse   | 367 Kurse |

**Gesamt:** 10279 Schulungsteilnehmer (ohne fach- und indikationsspezifische Zusatzkurse, Refresher-Kurse und GCP-Online-Schulung)

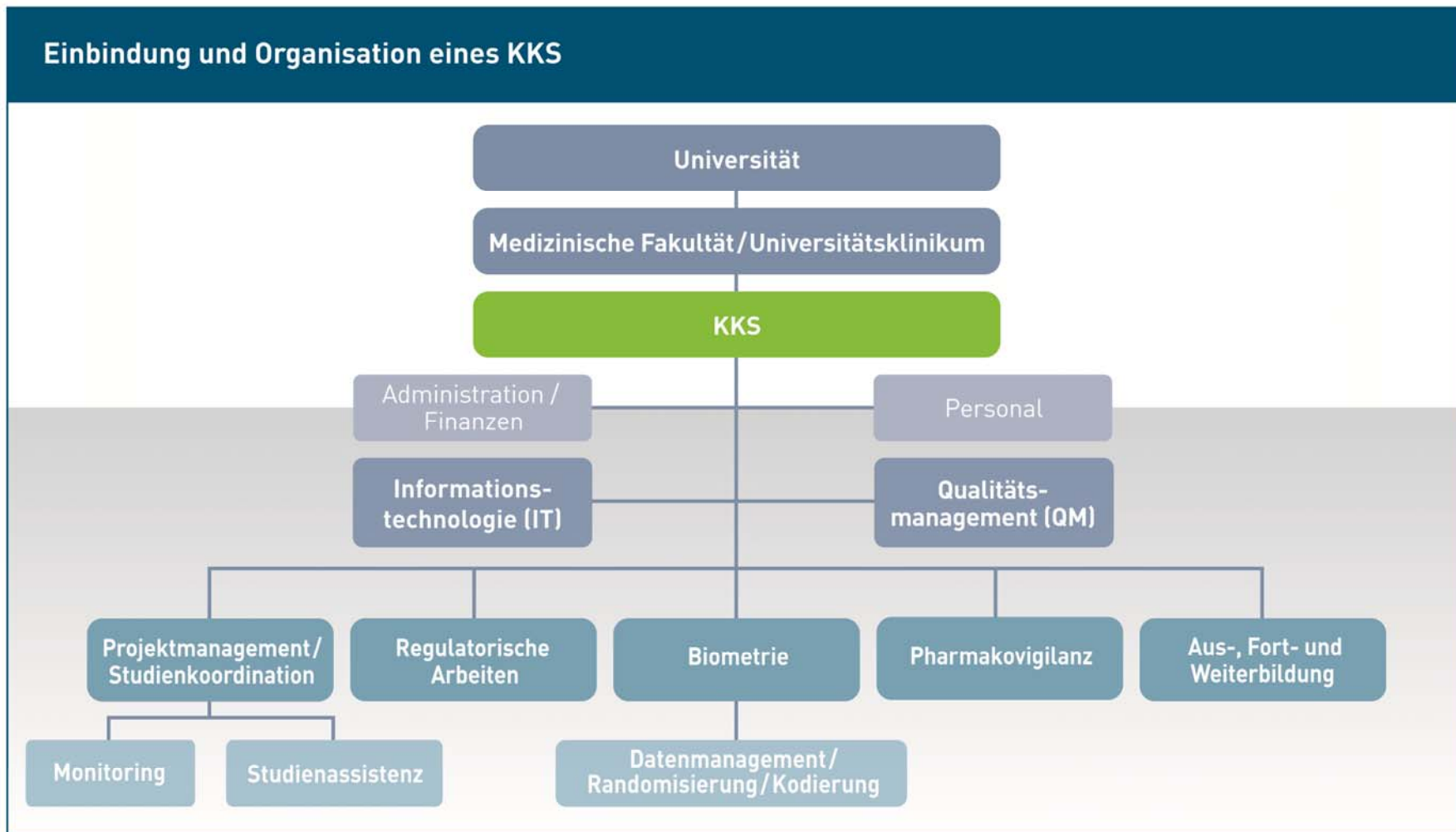
Stand: 12/2011

- Entwicklung und Projekte des KKS Netzwerks
- **Leistungsspektrum eines KKS / ZKS**
- Abgrenzung der KKS / ZKS zu CRO
- Kooperationsmöglichkeiten und Grenzen
- Erfahrungen

### **KKS / ZKS: universitäre Einrichtung und wissenschaftlicher Kooperationspartner in der Fakultät**

- Beratung zu allen Aspekten klinischer Studien
- Gemeinsam mit Studienleiter Konzeption und Durchführung klinischer Studienprojekte (vor allem IIT)
  - Arzneimittel, Medizinprodukte, non-AMG / non MPG
  - alle Indikationsbereiche
  - alle Phasen
- Einbindung in die Übernahme der Sponsorfunktion an der Universität / Universitätsklinik
  - Beratung, Prüfung, Audits
- Weiterbildung des ärztlichen und nicht ärztlichen Personals

# KKS / ZKS lokal: z. B. KKS Heidelberg

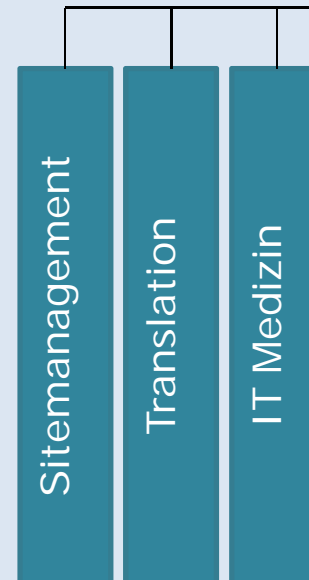


# KKS / ZKS lokal: z. B. ZKS Köln

Konferenz der Leiter

Leitung des  
Methodischen Bereichs

Leitung des  
Medizinischen Bereichs



Studienzentren



Methodischer Bereich

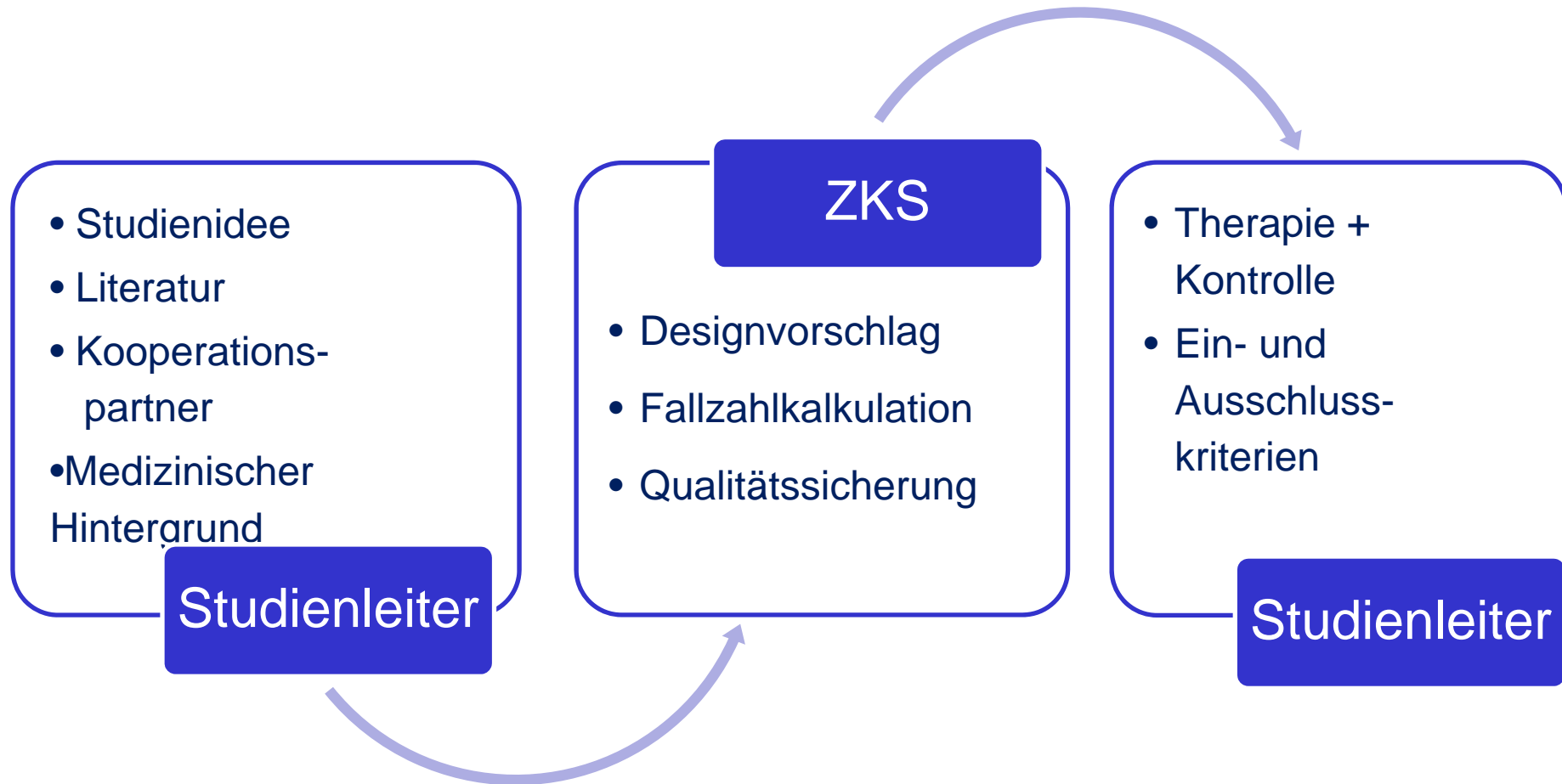
Medizinischer Bereich



## Studienberatung

- Planung von klinischen Studien, Design der Studie
- Sponsorverpflichtungen
- Regularien, erforderliche Unterlagen
- Kostenkalkulation klinischer Studien, auch für Prüfzentraumsaufgaben
- Finanzierungsmöglichkeiten und Unterstützung der Antragstellung
- Aufbau Qualitätsmanagement System
- Vor- und Nachbereitung von Audits und Inspektionen

## Studienplanung



# Leistungsspektrum eines KKS / ZKS

## Responsibility Split

### Detaillierte Studienplanung

|  | ZKS | Weitere | Klinik |
|--|-----|---------|--------|
| <b>Studienvorbereitung</b>   |     |         |        |
| Studienplanung   |     |         |        |
| Klärung der regulatorischen Rahmenbedingungen der Studie (Relevanz von AMG, MPG, BfS, BOpSt etc.)                |     |         |        |
| Rekrutierung von Prüfzentren   |     |         |        |
| <b>Studiendokumente</b>  |     |         |        |
| Erstellung des Prüfplans   |     |         |        |
| Erstellung der Patienteninformation / Informed Consent   |     |         |        |
| Erstellung weiterer Dokumente (z.B. Patiententagebuch, Anzeigen, Flyer etc.)                                     |     |         |        |
| Übersetzung Studiendokumente (Prüfplan, Informed Consent etc.)   |     |         |        |
| Entwicklung (e)CRF einschließlich (S)AE-Dokumentation  |     |         |        |
| Organisation von Lizenzen (für Patientenfragebögen o.ä.)   |     |         |        |
| Organisation Druck CRF, weiteres und Versand   |     |         |        |
| Entwicklung und Pflege TMF, ISF  |     |         |        |
| <b>Prozesse</b>  |     |         |        |
| Erstellung Manual Monitoring, Datenmanagement, SAE Management, Randomisation, DMC, Studienmedikation, Labor etc. |     |         |        |
| <b>Administration</b>  |     |         |        |
| Abschluss Patientenversicherung und ggf. Wege-Unfallversicherung   |     |         |        |
| Erstellung Ethikantrag und Behördenanträge (BOB, BfS, ggf. weitere)  |     |         |        |
| Durchführung Anzeige lokale Behörden   |     |         |        |
| Verhandlungen und Vertragsmanagement: Prüfzentrums-Verträge, Kooperationspartner, Gremien, Auftragnehmer         |     |         |        |
| Finanzverwaltung / Rechnungswesen: Organisation / Überwachung (Prüfer-Honorar, ggf. DMC, weitere)                |     |         |        |
| Registrierung der Studie bei einem adäquaten Register  |     |         |        |
| <b>Studienmedikation / Apotheke</b>  |     |         |        |
| Erstellung Investigators Brochure  |     |         |        |
| Freigabe, Packaging & Labeling   |     |         |        |
| Organisation Versand und Tracking Studienmedikation  |     |         |        |
| <b>Labor</b>   |     |         |        |
| Organisation Laboranalysen   |     |         |        |
| Organisation Versand, Tracking Blutabnahme- / Versandmaterial  |     |         |        |

## Unterstützung der Studiendurchführung

- Projektmanagement
- Randomisierung
- Datenbankentwicklung, Datenmanagement
- SAE-Management
- Monitoring
- Study nurse zur Unterstützung der Prüfarzte vor Ort
- Statistik

## Projektmanagement

- Kooperationspartner des Studienleiters bei IIT vs. Dienstleister wie CRO bei externem Sponsor
- Aufgaben nach Vereinbarung, z. B.
  - Erstellung von Studienprotokoll, Patienteninformation
  - Vorbereitung von Verträgen (Prüfzentren, Apotheke, etc)
  - Anträge an Ethikkommission, Behörden

## Datenmanagement und Management unerwünschter Ereignisse

- Studienvorbereitung
  - Dokumentationsbögen bzw. Zusammenstellung der Items für remote data entry
  - Manuals
  - Datenbankentwicklung
- Studiendurchführung
  - Datenmanagement mit kommerzieller Studiensoftware
  - SAE/SUSAR-Management (Bearbeitung, Bewertung, Reporting, z.B. mit VigilanceOne)
  - Jahresberichte (DSUR)

## Monitoring

- Risikoadaptierte Planung nach ADAMON, Manuals
- On Site Visits deutschlandweit und im deutschsprachigen Ausland
- Ggf. in Zusammenarbeit mit anderen ZKS / KKS nach gemeinsamen SOP

## Statistik

- Fallzahlplanung, statistische Kapitel des Studienprotokolls
- Zwischenauswertungen
- Endauswertung
- Berichte

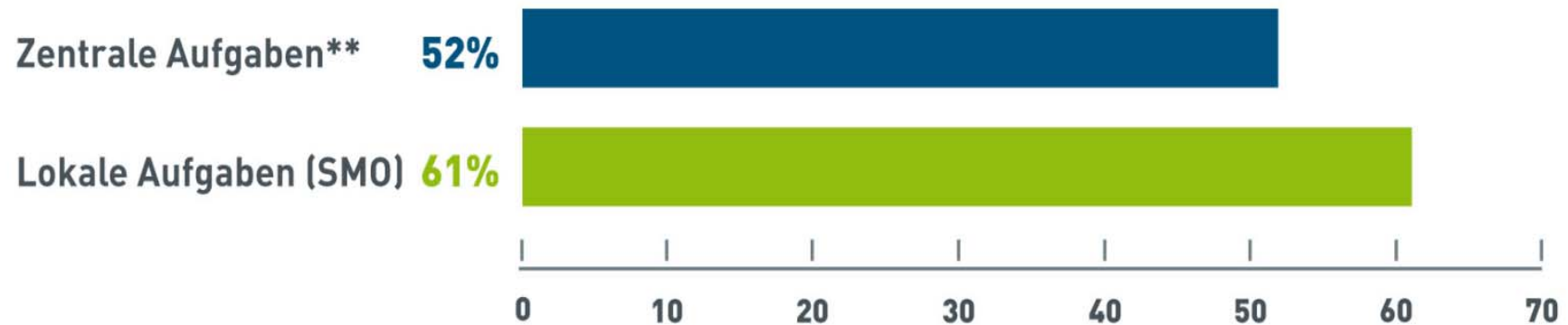
## Publikation



## Fortbildung

- Kurs für Prüfarzte / Refresherkurse
- Kurs für Leiter von klinischen Prüfungen
- Kurse für Monitore und Studienassistenten
- Seminare und Kolloquien
- Workshops und Symposien zum Thema  
Klinische Studien
- Rotationsstellen

## UMFANG DER STUDIENBETREUUNG



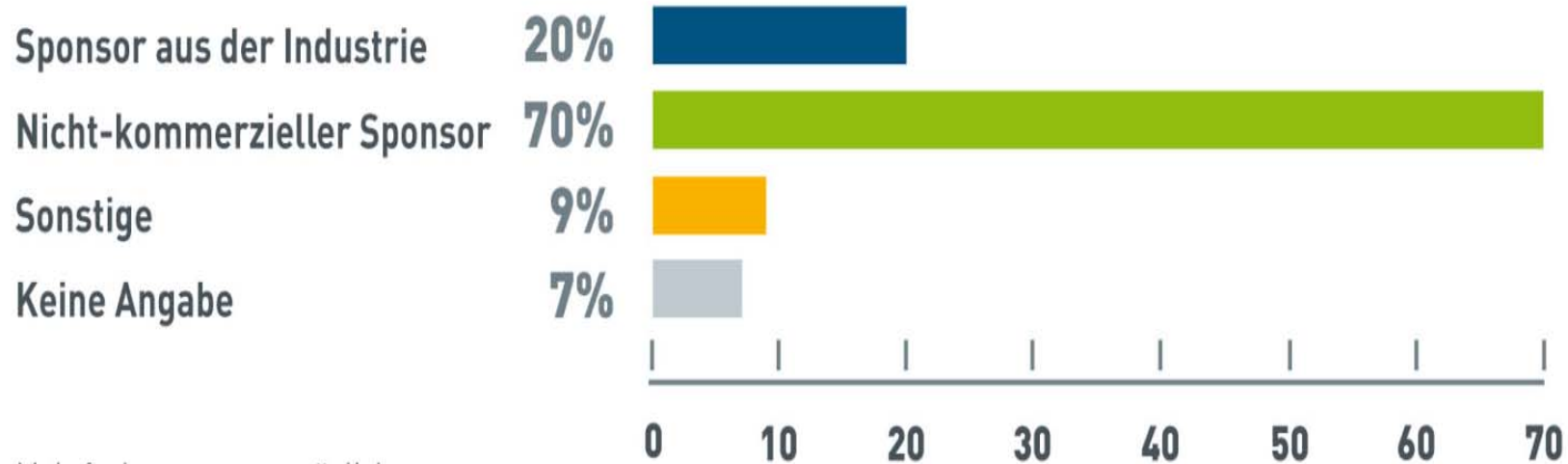
n = 1484\*

\* auf der Basis der Reporting-Datenbank

\*\* Verantwortung für die Gesamtstudie für spezifische Aufgabenbereiche

Stand: 12/2011

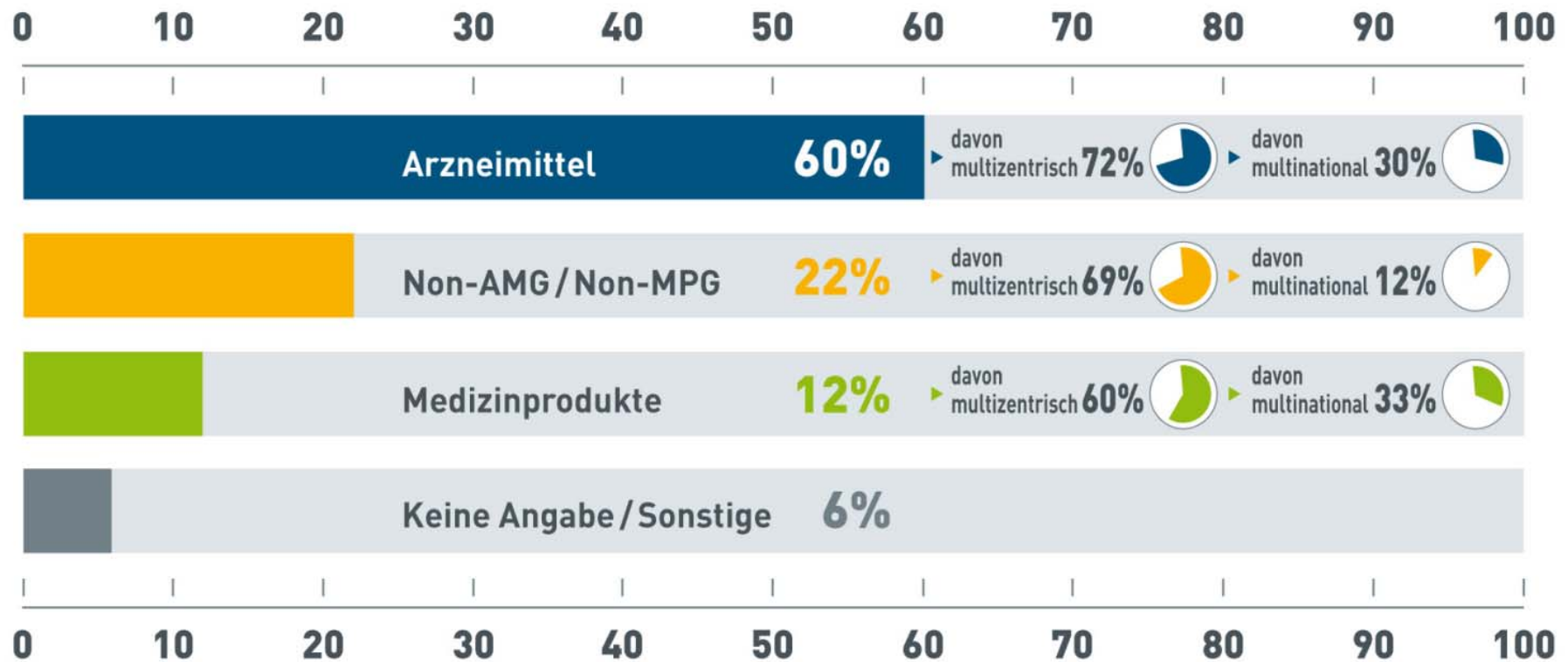
## SPONSOR IN DEN BETREUTEN STUDIEN MIT ZENTRALEM STUDIENSUPPORT



Mehrfachnennungen möglich.

Stand: 12/2011

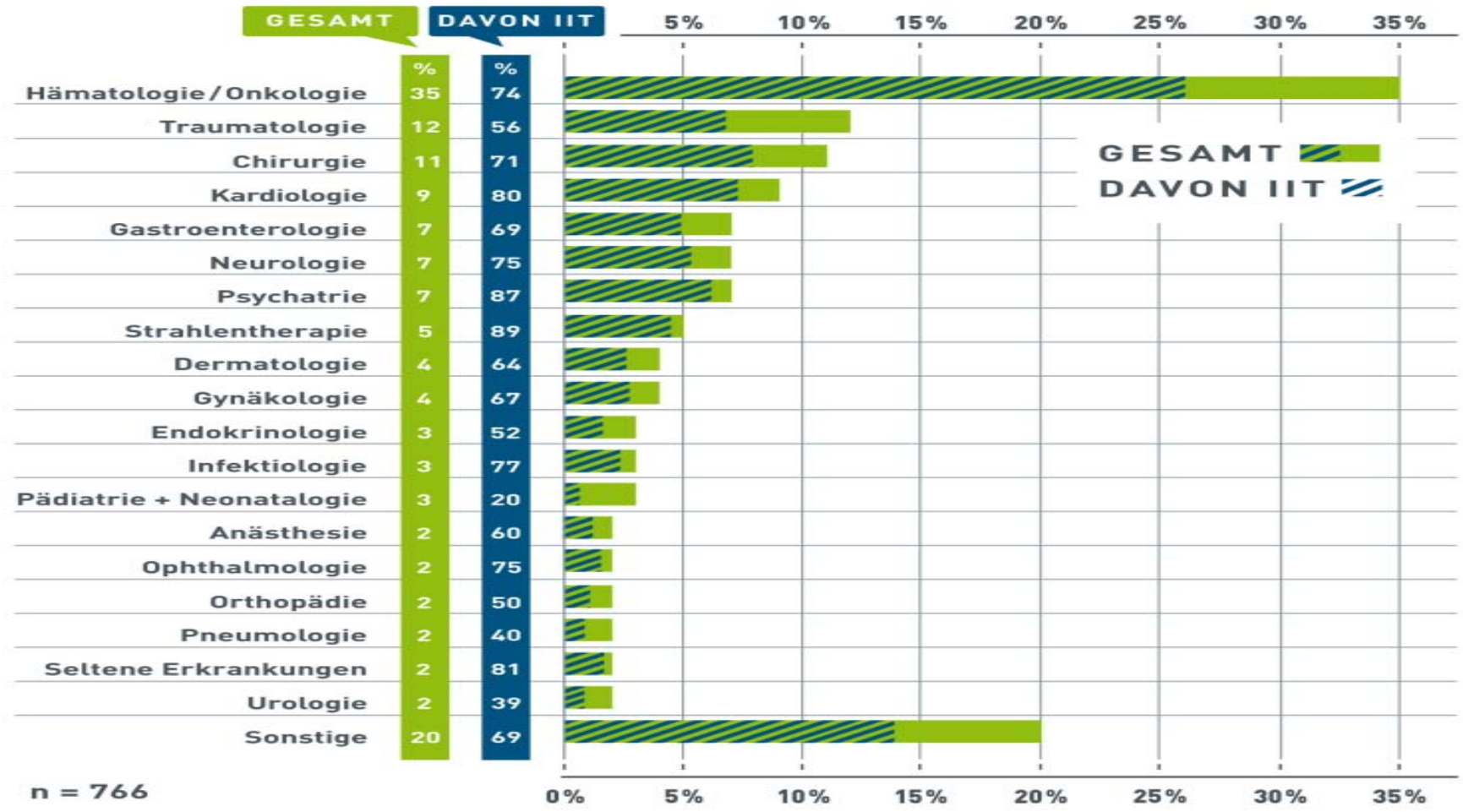
## PROJEKTE MIT ZENTRALEM STUDIENSUPPORT DURCH EIN KKS



Stand: 12/2011

## Studien nach Indikationsgebiet

STUDIEN MIT ZENTRALEM STUDIENSUPPORT DURCH EIN KKS / ZKS



n = 766

Sonstige: Sonstige offiziell + HNO + Nephrologie + Rheumatologie. Mehrfachnennungen möglich.

Stand: 12/2011

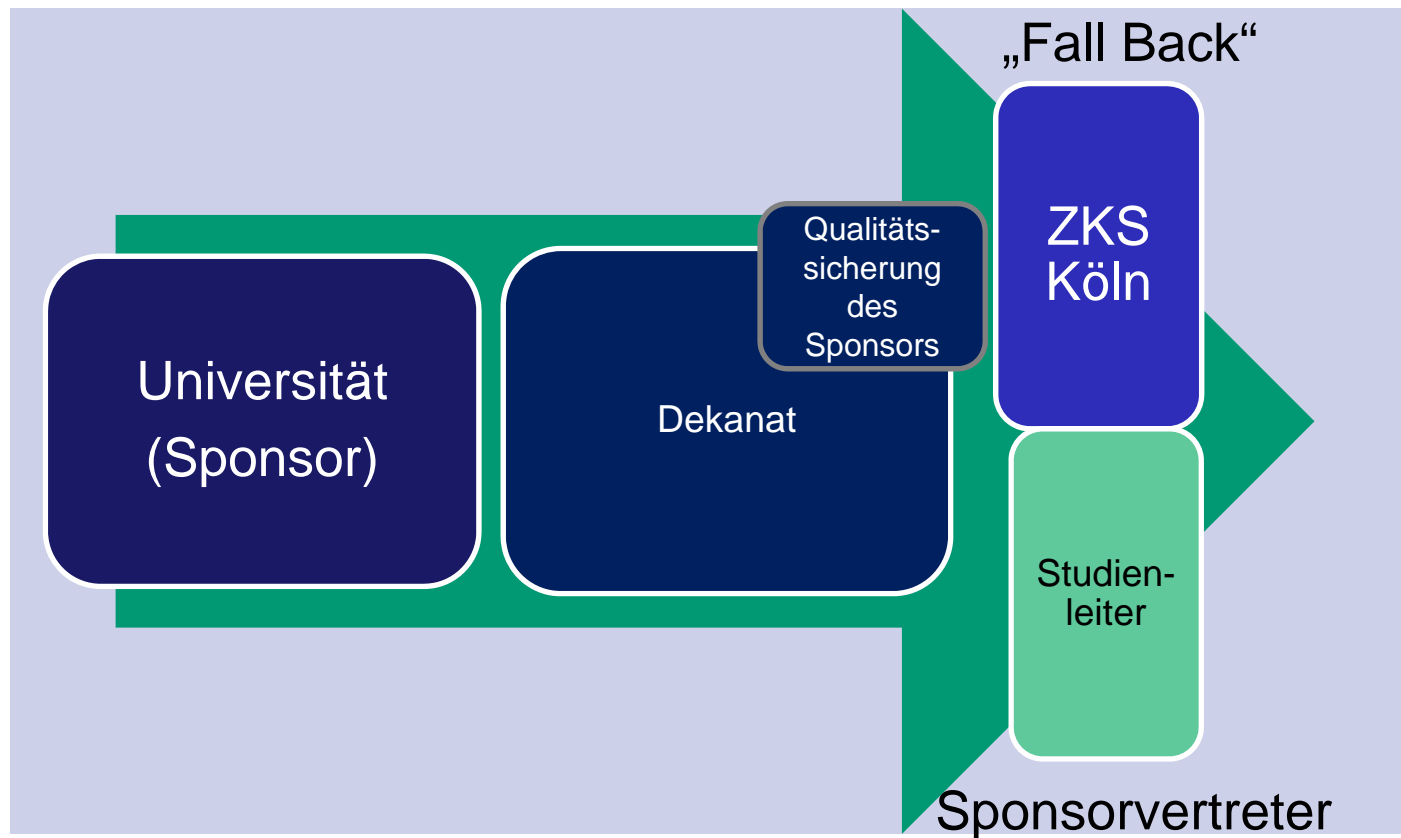
## Qualitätsmanagement

- Aktuelle Arbeitsanweisungen (SOP) für AMG / MPG Studien
  - aus Sponsorsicht und
  - für Prüfzentren
    - Umgang mit SAE
    - Patientenaufklärung
    - Pre-Screening-Routine
    - Archivierung
- Regelmäßige Audits (Förderer BMBF, Universität, Firmen, interne Audits)
- CAPA (Corrective and Preventive Actions) zur effektiven Reaktion auf Schwachstellen

### Unterstützung Sponsorfunktion der Universität / des Universitätsklinikums

- Beratung zu Sponsorpflichten
- Planung der Qualitätskontrolle (z.B. Abschätzung des Monitoringbedarfs nach ADAMON)
- Übernahme von Sponsorpflichten
- Steuerung der Studie (DMC)
- Vertragliche Regelungen
- Qualitätssicherung (Audits)

## Delegation von Sponsoraufgaben

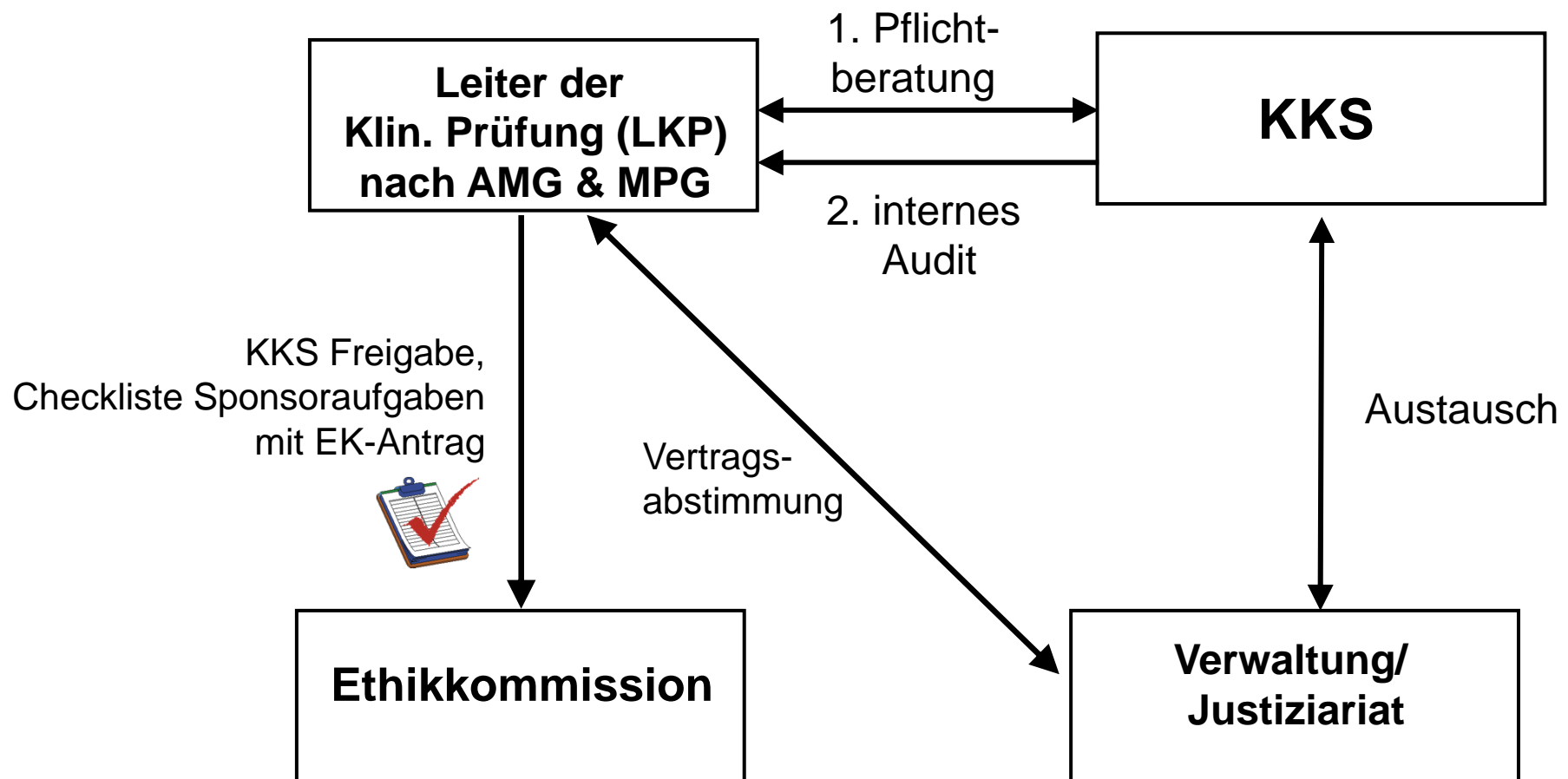




## Aufgaben der Qualitätssicherungseinheit beim Dekanat

- Sicherung der Organisationsverantwortung des Sponsors
  - Studienunterlagen (insbesondere Prüfplan) GCP konform?
  - Studienpersonal für Aufgaben geeignet?
  - Monitoring Umfang ausreichend?
  - Finanzierung ausreichend? Kosten für Audits eingeplant?
  - Kooperationspartner geeignet?
- Audits beim Sponsorvertreter (Studienleiter) und in Prüfzentren

\*IIT – Investigator Initiated Trial



## Rolle KKS / ZKS

- Berater oder Pflichtberater des Studienleiters
- Übernahme von Sponsorpflichten, für die dem Studienleiter Erfahrung, Strukturen und QM System fehlen (z.B. PM, SAE)
- Unabhängiger Kooperationspartner für den Studienleiter
- In Einzelfällen: „Fall Back“ Institution der Universität

- Entwicklung und Projekte des KKS Netzwerks
- Leistungsspektrum eines KKS / ZKS
- Abgrenzung der KKS / ZKS zu CRO
- Kooperationsmöglichkeiten und Grenzen
- Erfahrungen

### Sponsorsicht der ZKS / KKS

- intensive Beratung zu Sponsoraufgaben
- Übernahme von Sponsoraufgaben
- in Köln: ZKS Fallback Einheit, die Studie bei Problemen jederzeit weiterführen kann

### ZKS / KKS Kooperationspartner der Studienleiter bei IIT

- Intensive Beratung und Projektplanung
- Jedes Projekt eine individuelle Entwicklung
  - alle Indikationen,
  - Alle Phasen
  - AMG,
  - MPG,
  - non AMG/MPG
- Gemeinsame Entwicklung Design und Prüfplan
- Gemeinsame Finanzierungsanträge
- mitverantwortlich für Projekt als Partner des Studienleiters

### Für forschende Pharmaindustrie: SMO statt CRO

- Zentrale Feasibility
- Kostenkalkulation der Prüfzentraumsaufgaben
- Study Nurse / Flying Study Nurse
- QM (einschließlich SOP) im Prüfzentrum

- Entwicklung und Projekte des KKS Netzwerks
- Leistungsspektrum eines KKS / ZKS
- Abgrenzung der KKS / ZKS zu CRO
- **Kooperationsmöglichkeiten und Grenzen**
- Erfahrungen



## Qualität in IIT und SMO

- KKS / Methodischer Bereich ZKS: Schwerpunkt bei IIT
- KKS / ZKS Garant für Qualität
- SMO (Study nurse etc.), insbesondere an ZKS Standorten
- KKS / ZKS: CRO für kleine Firmen / Medizinproduktfirmen

- Entwicklung und Projekte des KKS Netzwerks
- Leistungsspektrum eines KKS / ZKS
- Abgrenzung der KKS / ZKS zu CRO
- Kooperationsmöglichkeiten und Grenzen
- Erfahrungen

## Positive Entwicklungen

- IIT
  - Qualität der IIT deutlich gestiegen
  - Pflichten des Sponsors Universität werden wahrgenommen
  - Rechte des Sponsors Universität werden gewahrt (z.T. schwierige Vertragsverhandlungen bei IIT)
- Industriestudien
  - Anprechpartner in Uniklinik für Feasibility Anfragen
  - Qualitätsmanagement in Prüfzentren
  - Flying study nurse
  - Vermeidung von Unterfinanzierung der Prüfzentren durch Kostenkalkulation: Bessere Performance
- Besser ausgebildetes Studienpersonal

Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!

<http://www.kks-netzwerk.de>

Mein Dank gilt Frau Dr. Paulus, ZKS Köln  
sowie Herrn Dr. Luntz, KKS Heidelberg,  
für die freundliche Überlassung einiger  
Folien dieses Vortrags.