

**STANDARD OPERATING PROCEDURES
(SOPs)**

für an klinischen Prüfungen nach dem
österreichischen Arzneimittelgesetz
beteiligte Prüfer

W. Schimetta

G. Pölz

W. Pölz

F. Aichner

H. Baumgartner

3. überarbeitete Auflage

© ASOKLIF

Standardisierte, schriftlich niedergelegte, eingehende Anweisungen zur Organisation und Durchführung von Aktivitäten (Standard Operating Procedures, SOPs) stellen bei der klinischen Prüfung von Arzneimitteln ein wichtiges Instrument zur Qualitätssicherung dar.

Für den Verantwortlichen für die Planung, Betreuung und Finanzierung, den Sponsor, ist die Anwendung von SOPs obligatorisch, für den Verantwortlichen für die Durchführung, den Prüfarzt bzw. Prüfer, gibt es überzeugende Argumente, sich in seinem Bereich ebenfalls dieses Qualitätssicherungsinstruments zu bedienen.

Das gegenständliche Buch enthält Vorschläge für eine Basisausstattung an Prüfer-SOPs unter Berücksichtigung der österreichischen Gesetzgebung (u.a. Arzneimittelgesetz) und der europäischen Qualitätsstandards (insbesondere ICH-GCP-Guideline E6).

ISBN 3-9501440-1-3

INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort	2
Vorwort zur Neuauflage	5
Vorwort zur 2. Neuauflage	6
SOP 001 - A: Formalkriterien	7
SOP 002 - A: Voraussetzungen des Prüfzentrums	23
SOP 003 - A: Voraussetzungen des Sponsors	37
SOP 004 - A: Umgang mit Prüfungsteilnehmern	50
SOP 005 - A: Umgang mit Mitarbeitern	81
SOP 006 - A: Umgang mit dem Sponsor	92
SOP 007 - A: Umgang mit Monitoren	102
SOP 008 - A: Umgang mit Behörden und Behörden-ähnlichen Einrichtungen	111
SOP 009 - A: Umgang mit Inspektoren und Auditoren	119
SOP 010 - A: Qualitätssicherung	128
SOP 011 - A: Unerwünschte Ereignisse	155
SOP 012 - A: Interventionsbeginn	184
SOP 013 - A: Abbruch und Beendigung	201

VORWORT

Verfahrensleitungen - sei es in Form von Kochrezepten, Gebrauchsvorschriften für technische Geräte, Merkblätter zum Ausfüllen von Behördenformularen etc. - sind nicht wegzudenkende Hilfestellungen in vielen Bereichen des täglichen Lebens. So verwundert es auch nicht, daß für die Organisation und Durchführung von Aktivitäten in wirtschaftlichen und wissenschaftlichen Bereichen im voraus erstellte, standardisierte, schriftlich niedergelegte, eingehende Anweisungen - sogenannte **Standard Operating Procedures (SOPs)** - teils empfehlenswerte, teils obligatorische Voraussetzungen darstellen.

In der humanmedizinischen Forschung repräsentieren die Normen der **Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP)**, deren erste Ausformulierung als EG-Richt-¹/Leitlinie² auch in der **Novelle des österreichischen AMG 1993³ umgesetzt** wurde, das Basisregulativ für die Testung von Arzneimitteln (wobei eine sinngemäße Anwendung auch auf anderen Gebieten der therapeutischen und diagnostischen Erkenntnisgewinnung nützlich erscheint⁴). Das von der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) zur generellen Implementierung in der EU sowie in den USA und in Japan entwickelte GCP-Konzept⁵ bezweckt die Etablierung eines international vergleichbaren Standards für die Gewährleistung der wissenschaftlichen Sorgfaltspflicht und der technischen Qualität **klinischer Studien (klinischer Prüfungen)**. Zur Erreichung dieser Ziele ist u.a. die Sicherstellung einer objektiven Nachprüfbarkeit der im Zuge einer klinischen Prüfung zu bewältigenden Verfahrensschritte durch SOPs unerlässlich.

Während das österreichische AMG der für die Planung, Betreuung und Finanzierung verantwortlichen Partei (**Sponsor**), welche zumeist durch ein pharmazeutisches Unternehmen vertreten wird, die Erstellung von SOPs sowie die Überwachung ihrer Einhaltung zwingend vorschreibt, besteht für den die Studie praktisch durchführenden und entsprechend verantwortlichen Arzt (**Prüfer**) eine derartige Rechtspflicht nicht.

¹ Richtlinie der Kommission vom 17.7.1991 zur Änderung des Anhangs der Richtlinie des Rates 75/318/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln, ABl. EG 1991 Nr. L 270/32; abgedruckt in: Klinische Arzneimittelprüfungen in der EG: Grundsätze und Standards der Guten Klinischen Praxis (GCP) bei der Durchführung von Studien mit Arzneimitteln am Menschen in der EG. Überarb. und ergänzt. Sonderdruck, Aulendorf, ECV, Ed.-Cantor-Verlag, 1992

² Note for Guidance „Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community“ der CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products vom 1.7.1991; abgedruckt in: Klinische Arzneimittelprüfungen in der EG: Grundsätze und Standards der Guten Klinischen Praxis (GCP) bei der Durchführung von Studien mit Arzneimitteln am Menschen in der EG. Überarb. und ergänzt. Sonderdruck, Aulendorf, ECV, Ed.-Cantor-Verlag, 1992

³ Arzneimittelgesetz idF BGBl. 1994/107

⁴ Unter anderem wurden für Medizinprodukte vergleichbare Regelungen im Rahmen des österreichischen Medizinproduktegesetzes mit 1. Jänner 1997 in Kraft gesetzt, innerhalb der EU gilt außerdem die Europäische Norm EN ISO 14155.

⁵ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice (E6)

Setzt jedoch ein Prüfer auf freiwilliger Basis in seinem Bereich ebenfalls SOPs ein, so

- folgt er damit einer Auffassung des Arzneyspezialitätenausschusses der EU-Kommission, welche **prinzipiell von allen Personen**, die an der Erstellung klinischer Daten beteiligt sind, die **Implementierung von SOPs** fordert,
- gewährleistet er damit die Einhaltung **rechtlicher und ethischer Standards** (österreichisches AMG, ICH-GCP-Guideline, Deklaration von Helsinki⁶),
- entspricht er damit einem Postulat der Fachliteratur⁷, die für eine GCP-konforme Studiendurchführung die Anwendung von einheitlichen SOPs seitens **aller Beteiligten** - also auch des **Prüfers** - zur Bedingung erhebt,
- tritt er damit gegenüber dem Sponsor als **sachkundiger Partner** auf, welcher durchaus eigene Vorstellungen auch außerhalb des medizinischen Kernbereichs der Studie einbringt und somit eine Kooperation basierend auf beiderseitiger Informiertheit und Kompetenz einleiten kann.

Die vorliegende Veröffentlichung ist von dem Gedanken getragen, dem Prüfer eine Grundausrüstung an SOPs vorzustellen und anzubieten, wobei die folgenden Hinweise zu berücksichtigen sind:

- Es wird von der Annahme ausgegangen, daß stets ein (**externer**) **Sponsor** als Partner für den Prüfer zur Verfügung steht (eine denkbare Personalunion von Sponsor und Prüfer bzw. eine komplette Arbeitsgruppen-interne Studienabwicklung - mit Übernahme sämtlicher im österreichischen AMG festgehaltenen Pflichten eines Sponsors - würde eine bedeutende Erweiterung des SOP-Katalogs erfordern und ist nicht Gegenstand des Buches).
- Die Konzeption geht von der Voraussetzung aus, daß eine **österreichische Krankenanstalt** bzw. **Univ.-Klinik** oder ein **Univ.-Institut** (bzw. eine **Abteilung**) als Ort für die Studiendurchführung (Prüfzentrum) zur Verfügung steht, und daß die Projektleitung dort von einem **Facharzt** vorgenommen werden kann (der Fall einer klinischen Prüfung außerhalb von Krankenanstalten wird somit nicht abgehandelt, eine entsprechende Adaptierung der SOPs ist jedoch ohne großen Aufwand möglich).
- Gegenständliche SOPs wurden auf Basis der Deklaration von Helsinki, der ICH-GCP-Guideline und des österreichischen AMG erstellt.
- Schließlich muß nochmals darauf hingewiesen werden, **daß die vorliegenden SOPs teilweise über Mindestanforderungen des österreichischen AMG hinausgehen**, um die praktische Durchsetzung der hohen Anforderungen des GCP-Konzeptes zu erleichtern. Es handelt sich also vielfach um **Vorschläge und Ausgangsformulierungen**, welche auf in der Praxis gesammelten Erfahrungen der Autoren beruhen und für die nicht nur die Möglichkeit, sondern sogar die Pflicht zur aktuellen lokalen **Anpassung** und zur späteren **Wartung** besteht (ggf. können damit auch - stets im zulässigen ethischen und rechtlichen Rahmen - Diskrepanzen zu Sponsor-SOPs ausgeräumt werden, welche u.U. eine Kooperation erschweren oder verhindern würden).

⁶ Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes, Edinburgh 2000

⁷ Gill R. Can CROs Work to GCP? Good Clinical Practice Journal 1994; 1 (4): 12-16

Die Fortschritte auf dem Gebiet der Medizin sind beeindruckend, immer schneller dreht sich die Spirale der Gewinnung neuer Erkenntnisse, immer höher werden aber auch die Anforderungen in puncto **Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle**. Daher sollte systematischer Erkenntnisgewinn im Rahmen klinischer Prüfungen so vollständig wie möglich auf standardisierten Verfahrensanweisungen (SOPs) basieren - nicht zuletzt oder vielleicht sogar ganz besonders im Kernbereich und bei der Schlüsselfigur eines jeden derartigen Projekts, also im **Prüfzentrum** und beim **Prüfer**.

Linz, Innsbruck im Februar 2001

Anmerkungen:

(1) Der Terminus "klinische Prüfung" wird bei Multizenterstudien (multizentrischen Prüfungen) für den am betreffenden Prüfzentrum durchgeführten Teil der Multizenterstudie verwendet. Besonderheiten werden fallweise explizit erwähnt.

(2) Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz (AMG idF BGBl I Nr. 35/2004)
BGBl.	Bundesgesetzblatt
BM	Bundesministerium
CPMC	Committee for Proprietary Medicinal Products
CRO	Contract Research Organisation (Auftragsforschungsinstitut)
CRF	Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
G	Gesetz
GCP	Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis)
GLP	Good Laboratory Practice (Gute Laborpraxis)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use
MPG	Medizinproduktegesetz
SOP	Standard Operating Procedure
SPC	Summary of Product Characteristics
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Event (mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung)
UE	Unerwünschtes Ereignis

VORWORT zur NEUAUFLAGE

Das große Interesse an der Erstausgabe dieses Buches führte zu dem Entschluß, fünf Jahre nach deren Erscheinen eine neue überarbeitete Version herauszugeben. Dabei konnten verschiedene Anregungen berücksichtigt bzw. Aktualisierungen vorgenommen werden. So wurde unter anderem einer Ablösung der EG-Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis¹ durch die im Juni 1996 seitens der ICH-Mitglieder EU, Japan und USA verabschiedeten ICH-GCP-Guideline² Rechnung getragen. Zusätzlich erfolgten Ergänzungen der SOPs mit praktikablen Checklisten³.

Der innerhalb der EU auch weiterhin bestehende Spielraum nationaler Gesetzgebung und Gepflogenheiten macht es nicht nur zulässig sondern prinzipiell erforderlich, eine Verknüpfung zwischen dem internationalen Standard der Guten Klinischen Praxis (GCP) und der österreichischen Legislatur herzustellen. Es ist ein Anliegen der um Qualität, Sicherheit und Rechtskonformität klinischer Studien bemühten Arbeitsgruppe zur Systemoptimierung klinischer Forschungsprojekte (ASOKLIF), Unterlagen bereitzustellen, die auf die spezifische österreichische Situation Rücksicht nehmen⁴.

Das Buch soll dazu beitragen, die Kompetenz österreichischer Prüfer zu erhöhen und damit mittel- und langfristig für klinische Prüfungen den Standort Österreich zu gewährleisten.

Linz, Innsbruck im Februar 2001

¹ Note for Guidance „Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community“ der CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products vom 1.7.1991; abgedruckt in: Klinische Arzneimittelprüfungen in der EG: Grundsätze und Standards der Guten Klinischen Praxis (GCP) bei der Durchführung von Studien mit Arzneimitteln am Menschen in der EG. Überarb. und ergänzt. Sonderdruck, Aulendorf, ECV, Ed.-Cantor-Verlag, 1992

² International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice (E6) – weitere innerhalb der EU relevante Guidelines siehe unter folgender Internet-Adresse: <http://www.emea.eu.int>

³ Bei den Checklisten handelt es sich um themenbezogene gegliederte Detailauflistungen, für deren Gestaltung und Benützung individuelle Vorstellungen und Gepflogenheiten berücksichtigt werden sollten (z.B. Verwendung unterschiedlicher Checksymbole – wie Haken, Strich, Kreuz – mit unterschiedlichen Bedeutungen – wie „zutreffend, „nicht zutreffend“ bzw. „nicht relevant“ – bei ein und demselben Kästchen vs. Verwendung von unterschiedlich bezeichneten Kästchen; Miteinbeziehung vs. Nichtmiteinbeziehung von Kapitel- und Subkapitelüberschriften in das Überprüfungsprozedere).

⁴ weitere Informationen siehe auch unter folgenden Internet-Adressen: <http://www.uibk.ac.at/c/c1/c119/>, <http://www.ethikkommissionen.at>

VORWORT zur 2. NEUAUFLAGE

Die Umsetzung der EU-Richtlinie zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln¹ in der Novelle des österreichischen AMG 2004² erforderte auch entsprechende Anpassungen in den gegenständlichen Prüfer-SOPs. Die gesetzlichen Neuerungen betreffen verschiedene Bereiche, vor allem aber das Meldewesen³. Da allerdings ein Großteil der Kommunikations- und Informationspflichten vom Prüfer zum Sponsor verlagert wurde, entfallen für ersteren nunmehr einige bisher obligatorische formale Aufgaben, wie die Einholung eines Votums der zuständigen Ethikkommission sowie die Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen an Behörde und Ethikkommission. Den somit etwas vereinfachten Anforderungen an den Prüfer steht eine wesentliche Erhöhung des Sponsor-Aufwands gegenüber, die jedoch nicht Thema dieses Buches ist.

Die 3., überarbeitete Auflage des gegenständlichen Buches soll es auch nach Inkrafttreten der Novelle des österreichischen AMG 2004 Prüfern ermöglichen, ein eigenes, formal und inhaltlich korrektes Regelwerk für ihre Kompetenzbereiche einzurichten und damit ihrer Rolle als sachkundige Partner für Sponsoren gerecht zu werden.

Linz, Innsbruck im Jänner 2005

¹ Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. ABl. EG, L121/2001, S.34

² Arzneimittelgesetz idF BGBl I Nr. 35/2004

³ Ein Ministerialentwurf sieht vor, das Melde-, Genehmigungs- und Inspektionswesen in ein *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen* auszulagern (Inspektionswesen ab 1. 1. 2006, Melde- und Genehmigungswesen ab 1. 1. 2007). Im Text der gegenständlichen Buchausgabe wird aber der bis zu diesen Fristen auf jeden Fall gültigen Verantwortlichkeit des BM für Gesundheit und Frauen, bezeichnet als das für Gesundheit zuständige BM, bzw. des innerhalb dieses BM beheimateten Büros des Arzneimittelbeirates Rechnung getragen.