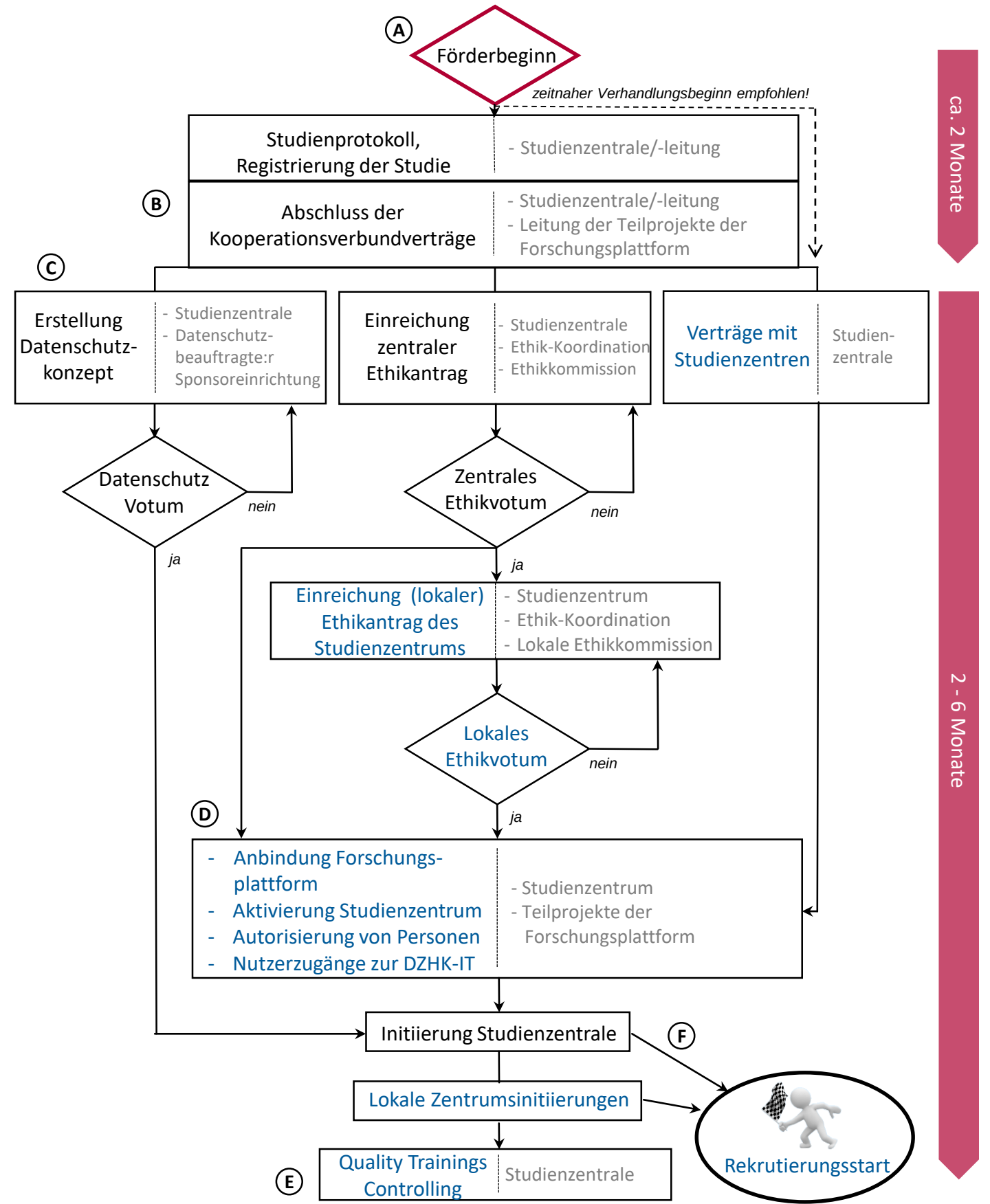
DZHK
Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung

Vorbereitung (und Durchführung) von DZHK-Studien

Förderbeginn bis zum Rekrutierungsstart



Vorbereitung (und Durchführung) von DZHK-Studien

III. Phase: Förderbeginn bis Rekrutierungsstart

Dieses Fließschema schließt an das Fließschema „Antragsverfahren für klinische Studien“ an und stellt die „III. Phase: Förderbeginn bis Rekrutierungsstart“ dar. Es zeigt auf, welche Arbeitsblöcke durch die zentrale Studienleitung bzw. ergänzend durch jedes lokale Studienzentrum zu bearbeiten sind. Auch werden wichtige Hinweise und Hilfestellungen für die Studiendurchführung gegeben. Im Flow Chart sind zeitliche Aspekte abgebildet und die Reihenfolge der einzelnen Arbeitsschritte ist wiedergegeben.

Während die Studienleitung bis zum Einschluss der ersten teilnehmenden Person (FPI = *first patient in*) alle Arbeitsschritte auszuführen hat, müssen die in Schriftfarbe **Blau** gekennzeichneten Schritte von jedem Studienzentrum (inkl. der Studienzentrale) zur technischen Anbindung an die Forschungsplattform des DZHK (FP) getätigt werden. Ergänzt wird dieses Fließschema durch die Checkliste für Studienzentralen und die Checkliste für einschließende Zentren, in der pro Arbeitsblock einzelne Arbeitsschritte ausgewiesen sind. Durch die Durchführung der genannten Schritte kann sichergestellt werden, dass alle notwendigen ToDos bis zum Rekrutierungsstart durchgeführt wurden.

Ⓐ

Nach Abschluss der wissenschaftlichen Begutachtung sollte das Studienprotokoll (bzw. Protokoll zur Studiendurchführung) vor Beginn der Rekrutierung in Absprache mit dem Förderer (bzw. der DZHK Geschäftsstelle) abgeändert werden. Die finale Version des Studienprotokolls sowie die ausgefüllten Declarations on DSMB membership sind dem Fördermittelmanagement (FMM) zu übermitteln.

„DZHK-Studien“ erhalten eine DZHK-Studiennummer und müssen mit Förderbeginn, d.h. nach Abschluss der Zuwendungsverträge, von der Studienzentrale bei https://clinicaltrials.gov/ mit DZHK-Erwähnung registriert werden: Achten Sie bitte darauf, dass das Studien-Akronym inkl. DZHK-Nummer (beispielsweise TORCH-DZHK1) sowie der Hinweis auf das DZHK mit Namen und Akronym in Klammern „Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK)“ oder die englische Variante „German Centre for Cardiovascular Research (DZHK)“ angegeben wird, damit mehrere Suchstrategien erfolgreich sind. Ein möglicher Hinweis während der Registrierung, das Akronym auszulassen, kann ignoriert werden. Zusätzlich können weitere Registrierungen vorgenommen werden, z.B. im DRKS. Der Nachweis über die Registrierung der Studie ist dem FMM zu übermitteln.

Der Bereich Öffentlichkeitsarbeit der DZHK-Geschäftsstelle stimmt eine Pressemitteilung über die Förderung der Studie mit der Studienleitung ab und es erfolgen Absprachen bzgl. Studienlogo und Studienwebseite. Nach Veröffentlichung der Pressemitteilung wird die Studie von der Geschäftsstelle in die Übersicht aller vom DZHK geförderten klinischen Studien aufgenommen.

Von der Geschäftsstelle wird für die Studienleitung und das Studienteam eine Videokonferenz „Studien Kick-Off“ zum ersten Kennenlernen der Ansprechpartner:innen der Teilprojekte der FP des DZHK organisiert. FMM, betreffendes Standortmanagement sowie betreffender DZHK Clinical Staff werden dazu ebenfalls eingeladen.

Die WGCR empfiehlt dringend, bei multizentrischen Studien bereits mit dem Projektstart Vertragsverhandlungen mit allen vorgesehenen einschließenden Zentren zu starten (vgl. C). Das

zeitnahe Roll-out der Rekrutierung auf alle Zentren erweist sich als ein erheblicher Erfolgsfaktor einer Studie und ist erforderlich für das Erfüllen des Rekrutierungsplanes.

Ⓑ

Zur Festigung der Kooperationspartnerschaft muss sich die Studienleitung mit den Teilprojekten der Forschungsplattform (Ethik-Koordination (EC, München), Unabhängige Treuhandstelle (THS, Greifswald), Datenhaltung (DH, Göttingen), Biobanking (Berlin), LIMS-Betreiber (Greifswald), Geschäftsstelle des DZHK (GSt, Berlin) und BDMS-Projekt (Berlin, München)) vertraglich zu einem Verbundprojekt zur Durchführung der Studie verbinden. Dies geschieht unter Nutzung eines auf das DZHK angepassten Muster-Kooperationsvertrages des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) inkl. Anhängen (Joint Controller (JC) sowie Task Allocation List (TAL)). Vorlagen der genannten Dokumente finden Sie auf der Service4Studies Website. Er wird nach Abschluss - bzw. optimaler Weise parallel zum Abschluss der Zuwendungsverträge geschlossen (innerhalb von sechs Monaten nach Zuwendungsvertragsabschluss und spätestens vor Einschluss des ersten Patienten).
Es wird empfohlen sich bereits in dieser Phase mit den DZHK-Musterunterlagen zur Erstellung der studienspezifischen Patienteninformation und -einwilligung vertraut zu machen, und diese in enger Abstimmung mit der EC des DZHK für die Einreichung vorzubereiten. Das gleiche gilt für die Abstimmungen der FP-relevanten Inhalte des Studienprotokolls.

Ⓒ

Die Studienleitung muss einen zentralen Ethikantrag bei der für sie zuständigen Ethikkommission oder über die zentralen Einreichungsportale (CTIS, DMIDS) einreichen. Die Einreichung erfolgt nach enger Absprache mit der EC des DZHK. Das positive Ethikvotum ist inklusive genehmigter und finaler Version der Patienteninformation und -einwilligung der EC, der THS, der Geschäftsstelle und dem FMM vorzulegen.

Wenn zu dem positiven zentralen Ethikvotum jedes Studienzentrum einen lokalen Ethikantrag bei der zuständigen lokalen Ethikkommission des Studienzentrums einreichen muss, erfolgt auch diese Einreichung in Abstimmung mit der EC.

Die Vorbereitung aller Verträge mit einschließenden Zentren sollten frühzeitig beginnen.

Studienzentrumsverträge müssen durch den Sponsor/die Studienzentrale mit jeder für diese Studie rekrutierenden Einrichtung geschlossen werden. Vertragliche Verpflichtungen seitens des Sponsors, die er gegenüber dem DZHK im Zuwendungsvertrag zugesichert hat, sind darin an die Zentren weiterzugeben.

Ein studienspezifisches Datenschutzkonzept muss erstellt und der Geschäftsstelle vorgelegt werden. Es kann auf das Datenschutzkonzept der FP des DZHK referenzieren. Als hilfreich bei der Erstellung des Datenschutzkonzepts können sich außerdem die Vorlagen des MOSAIC-Projektes der Universitätsmedizin Greifwald erweisen. Alternativ kann der Sponsor eine Stellungnahme zum Datenschutz erstellen und vorlegen, die mit dem:der Datenschutzbeauftragten (DSB) der Sponsoreinrichtung abgestimmt und bestätigt wurde.

Ⓓ

Es erfolgt die Erstellung der Studiendatenbank. Die Datenhaltung (DH) der DZHK FP betreibt die FDA-zugelassene webbasierte Studiendatenverwaltungs-Software SecuTrial®. Über diese werden

Phänotypdaten in Form von studienspezifischen electronic Case Report Forms (eCRFs) erfasst. Die Absprache zwischen Studienleitung und DH bzgl. studienspezifischer eCRF-Anpassungen sollte frühzeitig erfolgen und beansprucht, je nach Umfang und Komplexität der eCRFs, etwa 2-3 Monate. Es empfiehlt sich die Datenbank auf Nutzerfreundlichkeit hin durch den lokalen Clinical Staff des DZHK testen zu lassen, die finale Testung und Freigabe erfolgt jedoch über die Studienleitung/Vertretung. Weitere Absprachen müssen mit dem Biobanking-Projekt und den Betreibenden des Labormanagementinformationssystems (LIMS) zur Dokumentation des Biobankings sowie dem Bilddatenmanagementsystem (BDMS)-Projekt getroffen werden, um Studienspezifika abzustimmen.

Bevor ein Studienzentrum Personen in die Studie einschließen kann, muss das Zentrum von der Studienleitung oder einer Vertretung („zentrale Studienleitung“ oder „Leitende:r PI DZHK-Studie“) als aktiv (**Aktivierung**) gemeldet werden, womit bestätigt wird, dass das Studienzentrum ein Ethik-Votum hat, der Studienzentrumsvertrag abgeschlossen und das Zentrum von der Studienleitung initiiert wurde.

Verantwortlich für die lokale Durchführung der Studie in einem einschließenden Zentrum ist die lokale Studienleitung („lokale:r Hauptprüfer:in“). Diese Person wird auch vom DZHK in Darstellungen der Studien im Zusammenhang mit der Beteiligung des einschließenden Zentrums an der Studie genannt, zum Beispiel auf der Probanden-Informations-Plattform (PIP).

Die Nutzung der DZHK-IT-Systeme SecuTrial® (klinische Daten sowie Bioprobendaten in externen Studienzentren, die noch nie eine DZHK Clinical Study Unit waren oder sind), DZHK-LIMS CentraXX (Bioprobendaten in Studienzentren mit DZHK Clinical Study Unit) und TrialComplete vom BDMS (Biosignal- und Bilddaten) setzt die Beantragung von Nutzerzugängen voraus. Das Client-Zertifikat ist neben einem Nutzerzugang Voraussetzung für die Nutzung der THS-Funktionen (Patientenanlage, Bearbeitung der Einwilligungen) innerhalb von SecuTrial®, um eine kontrollierte Kommunikation zwischen Nutzer:in und der THS zu ermöglichen. Sobald die DH, LIMS, BDMS und die THS die Implementierungsarbeiten für die Studie beendet haben, werden durch die Studienleitung Benutzer- und Abnahmetests ausgeführt, protokolliert sowie für jedes IT-System ein Abnahmeprotokoll unterzeichnet. Im Anschluss wird die neue Studie in allen IT-Systemen produktiv gesetzt und die Rekrutierung kann beginnen.

Die Studienleitung bestellt beim Institut für Klinische Chemie in Greifswald (IKCL) die Verbrauchsmaterialien für studienspezifische Biobankings, sofern vorhanden. Hierfür ist eine frühzeitige Absprache und Vertragsschluss mit dem IKCL notwendig. In den DZHK Clinical Study Units werden die Abnahmesets für das gesamte Biobanking vom Studienzentrum selbst gestellt.

Details zu allen formalen und technischen Schritten entnehmen Sie bitte der Checkliste.

E

Als letzter Schritt werden die Studienzentrale bzw. das Studienzentrum initiiert und erste Studienteilnehmende können in die Studie eingeschlossen werden. Bei der Initiierung wird ein lokales studienspezifisches Quality Training durchgeführt. Nachdem einige einschließende Studienzentren initiiert wurden, muss zusätzlich ein „DZHK Quality Training“ zur erneuten Schulung des Studienpersonals stattfinden. Inhalt ist unter anderem die Handhabung von Besonderheiten bei der Datenerfassung in der Studie. Bei der Organisation des „DZHK Quality Trainings“ hilft die Geschäftsstelle, für die Inhalte sind die Studienleitung und die Teilprojekte der Forschungsplattform zuständig.

Zum Rekrutierungsbeginn wird nach Aufforderung ein „(Soll-)Rekrutierungsplan“ der Geschäftsstelle übermittelt, der dem bewilligten Antrag entsprechen muss. Die Geschäftsstelle veröffentlicht nach Rekrutierungsstart mindestens zu jedem Quartalsende den Rekrutierungsfortschritt (d.h. Rekrutierungszahlen und teilnehmende Zentren) auf der DZHK Webseite und im DZHK Intranet. Die Studienzentrale füllt Berichte zum Projektfortschritt und dem Anbindungsfortschritt von Zentren nach Aufforderung aus (Controlling).

Regelmäßige Investigator-Meetings werden von der Studienleitung während der Durchführung der Studie organisiert, und u.a. mittels eines Studien-Newsletters sollte die verantwortliche Studienleitung die Aufmerksamkeit für die Studie in den einschließenden Zentren kontinuierlich erneuern.

Ⓕ

Spätestens vor Rekrutierungsbeginn sind dem FMM zwingend das zentrale Ethikvotum, das finale Studienprotokoll, der Registrierungsnachweis der Studie und die Declaration on DSMB Membership der DSMB-Mitglieder zu übermitteln.