

u^b

b
**UNIVERSITÄT
BERN**

Newsletter CTU Bern

Februar 2023

www.ctu.unibe.ch



Newsletter

CTU Bern

Herzlich willkommen zum ersten Newsletter im neuen Jahr! Zunächst finden Sie hier einen Beitrag zu den Begriffen Sponsor, Sponsor-Investigator und Investigator, in dem das Thema Funktionen und Bezeichnungen erläutert wird. Weiter informieren wir über den REDCap-Ausfall im Dezember. Die Vorschau auf die bevorstehenden Kurse runden die Ausgabe ab.

Sponsor vs. Sponsor-Investigator vs. Investigator

Im Kontext klinischer Prüfungen kommt es immer wieder zu Diskussionen bezüglich der Funktionsbezeichnungen des Sponsors, Sponsor-Investigators und Investigators (zu Deutsch Prüfer*in, Prüf*ärztin oder Prüfperson). Dies mag auf den ersten Blick höchstens von akademischem Interesse sein oder nach einer semantischen Spitzfindigkeit klingen. Klarheit bezüglich dieser Thematik und Terminologie erleichtert die Kommunikation aber erheblich und ist auch in der Zusammenarbeit mit den Ethikkommissionen und Swissmedic wichtig.

Dieser Artikel ist ein Versuch, diese Thematik aus Sicht der CTU Bern zu erhellen. Die folgenden Ausführungen entsprechen der Meinung der CTU Bern. Andere Institutionen können abweichende Meinungen vertreten.

Sponsor

Definition Sponsor gemäss ICH-E6 (GCP), Art. 1.53: «Eine Person, eine Firma, eine Institution oder eine Organisation, die die Verantwortung für die Initiierung, das Management und/oder die Finanzierung einer klinischen Prüfung trägt.»

In aller Regel wird eine private Person (z.B. Ärztin eines Spitals oder Mitarbeiter einer Pharmafirma) nicht persönlich die Verantwortung für eine klinische Prüfung mit allen Konsequenzen (inkl. z.B. Haftung) übernehmen können oder wollen. Deshalb wird es nur in Ausnahmefällen

Link:
Webseite des Good Clinical Practice NETWORK – deutsche Übersetzungen der in diesem Artikel zitierten Definitionen

Abgesehen von der Verwendung in den Übersetzungen, werden in diesem Artikel jeweils die Englischen Funktionsbezeichnungen verwendet, da dies die im Alltag gebräuchlichen Bezeichnungen sind.

passieren, dass tatsächlich eine Person selbst als Sponsor einer klinischen Prüfung auftritt. In den meisten Fällen wird die Institution, der diese Person angehört (Spital oder Firma), die Sponsorrolle übernehmen. Da dennoch eine (natürliche) Person im Namen des Sponsors agieren muss, empfehlen wir, die Institution selbst als Sponsor zu benennen, die aber durch die betreffende Person vertreten wird. In einem Studienprotokoll kann dies wie folgt aussehen:

Sponsor: Spital im Schnee
Skistrasse 20
5702 Schneeparadies

Represented by:
Prof. Dr. med. Vreni Winterglück
Orthopädische Klinik
Tel: 123 456 78 90
Email: vreni.winterglueck@spitalimschnee

Wird eine klinische Prüfung an einem der Spitäler der Insel Gruppe AG initiiert, so ist die Insel Gruppe AG Sponsor

Dabei ist die Person, die hier die Sponsorinstitution vertritt, nicht mit dem «Sponsor representative» zu verwechseln, der einen ausländischen Sponsor in der Schweiz vertritt.

Merkblatt von Swissethics zu «Sponsor Representative»

Sponsor-Investigator

Definition Sponsor-Investigator gemäss ICH-E6 (GCP), Art. 1.54: «Eine Person, die alleine oder zusammen mit anderen eine klinische Prüfung sowohl initiiert als auch durchführt und unter deren direkter Leitung das Prüfpräparat einem Prüfungsteilnehmer verabreicht, an ihn abgegeben oder von ihm angewendet wird. Der Begriff bezieht sich ausschließlich auf Einzelpersonen (d.h. er umfasst keine Körperschaft bzw. keine Agentur). Zu den Pflichten eines Sponsor-Prüfers zählen sowohl die eines Sponsors als auch die eines Prüfers.»

Da der Ausdruck «Sponsor-Investigator» (in der Deutschen Übersetzung «Sponsor-Prüfer») impliziert, dass eine einzelne Person als Sponsor agiert und nicht eine Institution (siehe auch oben, Kapitel «Sponsor»), sollte dieser Ausdruck aus Sicht der CTU Bern möglichst vermieden werden. Ausserdem wird der Ausdruck «Sponsor-Investigator» z.B. in Studienprotokollen in der Regel

in Zusammenhang mit den Aufgaben verwendet, die der Sponsor-Investigator ausübt. Dies sind aber entweder sponsorspezifische oder investigatorspezifische Aufgaben. Daher erscheint es grundsätzlich eindeutiger, jeweils nur die Funktion zu benennen, der die Aufgabe tatsächlich zufällt. Damit sind auch die Verantwortlichkeiten im Protokoll präziser dargestellt.

| Möglichst zu vermeiden | Empfehlung | Begründung |
|---|---|---|
| «All SAEs must be reported immediately and within a maximum of 24 hours to the <i>Sponsor-Investigator</i> of the study. The <i>Sponsor-Investigator</i> will evaluate the SAE.» | «All SAEs must be reported immediately and within a maximum of 24 hours to the <i>Sponsor</i> of the study. The <i>Sponsor</i> will evaluate the SAE.» | Ein «Sponsor-Investigator» empfängt und evaluiert SAEs in seiner/ihrer Rolle als Sponsor, nicht als Investigator. |
| «The <i>Sponsor-Investigator</i> explains to each subject the nature of the study, its purpose, the procedures involved, the expected duration, the potential risks and benefits and any discomfort it may entail.» | «The <i>Investigator</i> explains to each subject the nature of the study, its purpose, the procedures involved, the expected duration, the potential risks and benefits and any discomfort it may entail.» | Ein «Sponsor-Investigator» informiert potentielle Studienteilnehmende, in seiner/ihrer Rolle als Investigator, nicht als Sponsor. |

Investigator, Principal Investigator & Sub-Investigator

Definition Investigator und Principal Investigator gemäss ICH-E6 (GCP), Art. 1.34: «Eine Person, die für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einem Prüfzentrum verantwortlich ist. Wenn eine klinische Prüfung von einer Gruppe von Einzelpersonen an einem Prüfzentrum durchgeführt wird, ist der Prüfer der verantwortliche Leiter dieser Gruppe und kann als verantwortlicher Prüfer (Principal Investigator) bezeichnet werden.»

Definition Sub-Investigator gemäss ICH-E6 (GCP), Art. 1.56: «Jedes Mitglied eines klinischen Prüfungsteams, das vom Prüfer an einem Prüfzentrum benannt und überwacht wird und wesentliche prüfungsbezogene Massnahmen durchführt und/oder prüfungsrelevante Ent-

scheidungen trifft (z.B. wissenschaftliche Mitarbeiter, Assistenzärzte, Ärzte in Ausbildung).»

Der *Investigator* ist die Person, die die Durchführung der klinischen Prüfung am Prüfzentrum (z.B. Abteilung eines Spitals) verantwortet. Gibt es mehrere Investigatoren an einem Prüfzentrum, so ist eine Person als *Principal Investigator* zu benennen. Dementsprechend ist der Ausdruck *Principal Investigator* eigentlich nur anwendbar, wenn es mehrere Investigatoren gibt. Im Alltag wird jedoch auch bei einem einzelnen Investigator am Zentrum meist vom *Principal Investigator* gesprochen.

Im akademischen Umfeld wird häufig der Begriff *Principal Investigator* für die Person verwendet, die als klinisch-wissenschaftliche*r Leiter*in des Gesamtprojektes agiert. Dadurch kann es aber leicht zu einer Verwirrung bezüglich der Verantwortungen kommen. Der Begriff *Principal Investigator* sollte daher nur entsprechend ICH-E6 (GCP) verwendet werden. Der/die wissenschaftliche Leiter*in wird besser direkt als solche*r benannt – z.B. Clinical & Scientific Director.

Wir empfehlen, an einem Zentrum grundsätzlich nur **einen** *Principal Investigator* zu installieren, da Konstrukte mit einem *Principal Investigator* und Co-Principal Investigator leicht zu Unklarheiten bezüglich der Verantwortlichkeiten führen.

Alle Investigatoren, die neben dem *Principal Investigator* an der klinischen Prüfung mitwirken, sind *Sub-Investigator*. Diese übernehmen, im Gegensatz zum *Principal Investigator*, der die Komplettverantwortung trägt, definitionsgemäss eine Teilverantwortung. Welche Aufgaben dies im Einzelnen sind, wird im Site Delegation Log (oder ähnliche Bezeichnung) definiert.

Coordinating Investigator

Definition Coordinating Investigator gemäss ICH-E6 (GCP), Art. 1.56: «Ein Prüfer, dem die Verantwortung für die Koordinierung der Prüfer an verschiedenen an einer Multizenterstudie beteiligten Zentren übertragen wurde.»

In der Schweiz ist der Ausdruck *Coordinating Investigator* vornehmlich in Zusammenhang mit dem Einreichungsprozess bei den Ethikkommissionen in multizentrischen

In Grossbritannien wird zum Beispiel der Begriff «Chief Investigator» für die Rolle des leitenden Forschenden benutzt (Quelle: Health Research Authority)

Link:
Leitfaden der Swissethics
zum Thema
«multizentrische Prüfungen»

klinischen Prüfungen (und dem Reporting während der Studiendurchführung) gebräuchlich. Bei multizentrischen Studien, die im Zuständigkeitsbereich mehrerer kantonaler Ethikkommissionen durchgeführt werden sollen, muss eine Ethikkommission als «Leitethikkommission» benannt werden. Diese koordiniert den Genehmigungsprozess in der Schweiz. Der *Coordinating (Principal) Investigator* ist dann derjenige, dessen Studienzentrum im Zuständigkeitsbereich der Leitethikkommission liegt (gibt es mehrere Zentren im Zuständigkeitsbereich derselben Leitethikkommission, ist einer der verantwortlichen *(Principal) Investigatoren* als *Coordinating Investigator* auszuwählen). In der Regel wird allerdings zuerst der *Coordinating Investigator* bestimmt, und die Ethikkommission, welche für dessen Zentrum zuständig ist, wird dann automatisch zur Leitethikkommission.

Project Leader

Die obigen Ausführungen sind grundsätzlich auch für nicht-klinische (nicht-interventionelle) Forschungsprojekte unter der Schweizer Humanforschungsverordnung anwendbar. Bei solchen Projekten entspricht die (lokale) Projektleitung (Englisch «Project Leader») dem «(Principal) Investigator» in (interventionellen) klinischen Prüfungen.

Datensicherung

Im Rahmen des Forschungsdatenmanagements ist auf eine zuverlässige und engmaschige Datensicherung zu achten. Wie relevant das Thema ist, kann am aktuellsten Beispiel beschrieben werden: Ende Dezember 2022 fiel unser klinisches Datenmanagement-System REDCap komplett aus, respektive zeigte anstelle der gewohnten Ansicht nur noch einen «Critical Error» an. Grund war die Blockierung der Datenbank, die auch nicht mehr wiederzubeleben war. Dies führte leider dazu, dass REDCap für mehr als 24 Stunden nicht erreichbar war. Nach intensiver Fehlersuche war die einzige Lösung, ein Backup aufzuspielen und so das System wieder zum Laufen zu bringen. Die Folge war, dass Daten in einem Zeitfenster von zwei Stunden nicht direkt wiederhergestellt werden konnten. Durch unsere regelmässige Datensicherung und die entsprechenden Backups führte die Situation allerdings zu keinem Datenverlust. Es war uns möglich, die letzten Log-Einträge zusammenzustellen und somit alle

betroffenen User zeitnah zu informieren sowie sämtliche Daten wiederum nachzutragen.

Dank sauberer Installation und Wartung liegt der letzte Ausfall bereits über 7 Jahre zurück. Den Vorfall vom Dezember analysieren wir gemeinsam mit der IT und externen Partnern. Erste Massnahmen wurden bereits getroffen. Aktuell ist unsere REDCap-Infrastruktur in einem HP-Cluster auf drei redundanten Servern virtualisiert, und von 8 bis 20 Uhr wird stündlich und von 20 bis 8 Uhr alle drei Stunden eine Datensicherung erstellt.

Wir danken allen Usern für ihr Verständnis und werden unser System weiterhin bestmöglich pflegen, daraus lernen und verbessern.

Nächste Kurstermine

Clinical Investigators I: Basic GCP and clinical research training – Präsenzveranstaltung
Dienstag, 18. + 25. April 2023 (2 Halbtage)

Clinical Investigators II: Advanced GCP and clinical research training – Präsenzveranstaltung
Dienstag, 8. Mai 2023 (1 Tag)

GCP Refresher – online
Mittwoch, 8. März 2023 (1 Halbtage)
Mittwoch, 21. Juni 2023 (1 Halbtage)

REDCap Database Implementation –
Präsenzveranstaltung (2 Stunden)
Donnerstag, 2. März 2023 (Deutsch)
Donnerstag, 6. April 2023 (Englisch)
Donnerstag, 4. Mai 2023 (Deutsch)
Donnerstag, 1. Juni 2023 (Englisch)
Donnerstag, 6. Juli 2023 (Deutsch)

Introduction to Stata – Präsenzveranstaltung
Dienstag, 7. + 14. März 2023 (2 Halbtage)

Kursangebot
CTU Bern

Kontakt

Universität Bern
CTU Bern
Mittelstrasse 43
3012 Bern

info@ctu.unibe.ch
www.ctu.unibe.ch