

Inhalt

Vorwort	5
Teil A Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln	33
A.1 Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln, B. Sickmüller	34
A.1.1 Zulassungs-/Registrierungsverfahren in der Europäischen Union (EU)	34
A.1.1.1 Rechtliche Vorgaben – EU/national	34
A.1.1.2 Anforderungen an die Unterlagen – Nutzen-Risiko-Bewertung	35
A.1.1.2.1 Nutzen-Risiko-Bewertung	35
A.1.1.2.2 Anforderungen an die vorzulegenden Unterlagen	35
A.1.1.2.3 Produktspezifische Regelungen	35
A.1.1.3 Zentralisiertes Zulassungsverfahren	37
A.1.1.3.1 Verfahren bei der EMA/CHMP	37
A.1.1.3.2 European Public Assessment Report (EPAR)	38
A.1.1.3.3 Arzneimittel für das zentralisierte Zulassungsverfahren	38
A.1.1.3.4 PRIME-Programm der EMA	39
A.1.1.3.5 Rolling-Review-Verfahren	39
A.1.1.3.6 Compassionate Use – Arzneimittel-Härtefallprogramm	40
A.1.1.4 Nationale Zulassungsverfahren	41
A.1.1.4.1 DCP-/MRP-Verfahrensarten und Durchführung der Verfahren	41
A.1.1.4.2 Referral-Verfahren zur Klärung	42
A.1.1.4.3 Repeat-Use Procedure (RUP)	42
A.1.1.5 EU-Regelungen für nationale Registrierungsverfahren	42
A.1.1.5.1 Homöopathische Arzneimittel – Registrierungsverfahren	42
A.1.1.5.2 Traditionelle pflanzliche Arzneimittel – Registrierungsverfahren	42
A.1.1.6 Europäische Regelungen für spezielle Arzneimittelgruppen	43
A.1.1.6.1 Arzneimittel für seltene Erkrankungen – Orphan Medicinal Products (Orphan-Arzneimittel)	43
A.1.1.6.2 Ausweisung als Arzneimittel für seltene Erkrankungen – Auswirkungen auf die frühe Nutzenbewertung gem. AMNOG	44
A.1.1.6.3 Verordnung für Kinderarzneimittel	44
A.1.1.6.4 Regelungen für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)	45
A.1.1.7 Anforderungen an die Produktinformationen	46
A.1.1.7.1 Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC)/Fach-information	46
A.1.1.7.2 Packungsbeilage	46
A.1.1.8 Health Technology Assessment (HTA) – Auswirkungen auf das Design klinischer Prüfungen von Arzneimitteln	46
A.1.1.8.1 Aktuelle Auswirkungen von HTA-Anforderungen	46

A.1.1.8.2	Europäische HTA-Verordnung in Kraft getreten	47
A.1.1.8.3	Joint Clinical Assessments (JCA) durch die Coordination Group (CG)	47
A.1.1.8.4	Joint Scientific Consultation (JSC)	48
A.1.1.8.5	Anforderungen an das Dossier für den Vergleich mit einer oder mehreren anderen Gesundheitstechnologien oder bestehenden Verfahren	48
A.1.1.8.6	Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika	49
A.1.1.8.7	Zukünftig hohe Bedeutung für die Arzneimittelentwicklung	49
A.1.2	EU-Anforderungen zur Wirksamkeit und Sicherheit/Unbedenklichkeit	49
A.1.2.1	Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG	49
A.1.2.2	EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union	50
A.1.2.3	Wissenschaftliche Leitlinien der EU	50
A.1.2.4	ICH-Leitlinien	50
A.1.2.5	Wissenschaftliche Beratung – Scientific Advice bei EMA und nationalen Behörden	51
A.1.2.6	Common Technical Document (CTD) – einheitliches Antragsdossier für Zulassungen	52
A.1.3	Beleg der Wirksamkeit im Zulassungsantrag: EU- und ICH-Anforderungen an kontrollierte klinische Prüfungen	53
A.1.4	Pharmakologie und Toxikologie: EU-Anforderungen an nichtklinische Studien	53
A.1.4.1	Pharmakologie und Sicherheitspharmakologie	54
A.1.4.2	Pharmakokinetik und Toxikokinetik	55
A.1.4.3	Toxikologie	56
A.1.4.3.1	Toxizität bei einmaliger Verabreichung: ICH-Leitlinie „Single dose toxicity“ zurückgezogen	56
A.1.4.3.2	Toxizität bei mehrmaliger Verabreichung	57
A.1.4.3.3	Genotoxizität	57
A.1.4.3.4	Karzinogenität	58
A.1.4.3.5	Reproduktions-/Entwicklungstoxizität und juvenile Toxizität	58
A.1.4.3.6	Lokale Verträglichkeit	59
A.1.4.3.7	Immunotoxizität	60
A.1.4.4	Nichtklinische Entwicklung (Non-clinical Development)	60
A.1.4.4.1	ICH-Leitlinie M3(R2)	60
A.1.4.4.2	Beginn klinischer Prüfungen: Empfohlene Dauer von Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe	60
A.1.4.4.3	Beginn klinischer Prüfungen: Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	62
A.1.4.4.4	Nichtklinische Entwicklung: weitere Leitlinien	62
A.1.4.4.5	ICH-Leitlinie M3(R2) – Frühe exploratorische klinische Prüfungen/Mikrodosierung	63
A.2	Änderungen unter Verordnung (EU) 536/2014 und AMG, C. H. Gleiter, B. Sickmüller	67
A.2.1	Änderungen durch die Verordnung (EU) 536/2014	67

A.2.2	Inhalt der Verordnung (EU) 536/2014 – Übersicht	69
A.2.2.1	Begriffsbestimmungen (Art. 2 Verordnung (EU) 536/2014)	69
A.2.2.2	Verfahren zur Genehmigung (Kap. II, Art. 5–14 Verordnung (EU) 536/2014)	70
A.2.3	Umsetzung der Änderungen durch das 4. AMG-Änderungsgesetz	75
A.2.3.1	Außenkrafttreten der GCP-Verordnung	76
A.2.3.2	Teilnahme von Ethik-Kommissionen am Genehmigungs- verfahren	76
A.2.3.3	Pilotprojekt der Bundesoberbehörden	77
A.2.3.4	Freiwilliges Harmonisierungsverfahren (VHP/VHP-Plus)	77
A.2.4	Wesentliche Klarstellungen nach Redaktionsschluß der vorliegenden Ausgabe	78
A.2.4.1	Extended EudraVigilance medicinal product dictionary (XEVMPD)	78
A.2.4.2	Bewertung von SUSAR-Meldungen durch die Behörden	78
A.2.4.3	Zugelassene Hilfspräparate unterliegen in Deutschland weiterhin der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungs- verordnung (AMWHV)	78
A.2.4.4	Gebühren für Inspektionen	79
A.3	Nach der Zulassung: Unbedenklichkeitsstudien (PASS) und Wirksamkeitsstudien (PAES), <i>B. Sickmüller</i>	82
A.3.1	Einführung	82
A.3.2	Unbedenklichkeitsstudien (PASS)/Wirksamkeitsstudien (PAES) nach der Zulassung – gesetzliche Grundlagen für behördliche Auflagen	82
A.3.2.1	PASS	82
A.3.2.2	PAES	83
A.3.3	EU: Nichtinterventionelle Studie (NIS) in Abgrenzung zur klinischen Prüfung	84
A.3.3.1	NIS – Definition	84
A.3.3.2	Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung – Anforderungen	84
A.3.3.3	NIS – Retrospektive oder prospektive Datenerhebung	85
A.3.4	AMG – Anforderungen an Beginn, Durchführung und Berichterstattung von PASS/PAES	85
A.3.4.1	AMG – Anforderungen an Beginn und von PASS/PAES	85
A.3.4.2	NIS-PASS – Behördliche Informations- bzw. Genehmigungs- pflichten	87
A.3.4.3	Anwendungsbeobachtungen	87
A.4	Regulatorische Voraussetzungen für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln unter Richtlinie 2001/20/EG, <i>C. H. Gleiter</i>	89
A.4.1	Einordnung des Prüfprodukts: Abgrenzung (Medizinprodukte, Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel)	89
A.4.2	Regulatorische Voraussetzungen	89
A.4.3	Genehmigung von klinischen Prüfungen	90
A.4.4	Verkürzte 14-tägige Bearbeitungsfrist	91
A.4.5	Explizites Genehmigungsverfahren	91

A.4.6	Elektronische Einreichung über die Common European Submission Platform (CESP)	91
A.4.7	Zustimmende Bewertung von klinischen Prüfungen	92
A.4.8	Gebühren, sonstige Genehmigungserfordernisse	92
A.4.9	Empfehlungen des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. (AKEK)	92
A.5	Spezielle Arzneimittel	94
A.5.1	Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP), V. Methner	94
A.5.1.1	ATMP – Einordnung und Abgrenzung zu Stammzelltherapien und Gewebezubereitungen	94
A.5.1.2	ATMP-Zulassung	97
A.5.1.2.1	Nationale Sondervorschriften zum Inverkehrbringen bzw. der ärztlichen Anwendung von ATMP	98
A.5.1.3	Besondere Anforderungen an die klinische Prüfung von ATMP	98
A.5.1.3.1	Rechtliche Voraussetzungen	98
A.5.1.3.2	Gute Herstellungspraxis für ATMP	99
A.5.1.3.3	Gute Klinische Praxis für ATMP	101
A.5.1.4	Spezielle Leitlinien für ATMP	106
A.5.2	Arzneimittel für Kinder, Arzneimittel für seltene Erkrankungen und personalisierte Medizin, B. Sträter	109
A.5.2.1	Einleitung	109
A.5.2.2	Revision des europäischen Arzneimittelrechts – Änderung der EU-rechtlichen Grundlagen für Kinder- und Orphan-Arzneimittel	110
A.5.2.3	Verordnung der EU über Kinderarzneimittel – Bedeutung für die Entwicklung neuer und die Weiterentwicklung bekannter Arzneimittel	111
A.5.2.3.1	Entstehungsgeschichte	111
A.5.2.3.2	Off-Label Use – Ursachen	111
A.5.2.3.3	Ursachen für die Forschungsdefizite	112
A.5.2.4	Aufbau und Struktur der Verordnung für Kinderarzneimittel (EG) 1901/2006	113
A.5.2.4.1	Regelungsbedarf	113
A.5.2.4.2	Konzept der EU-Verordnung für Kinderarzneimittel	114
A.5.2.4.3	Publikation von klinischen Prüfungen	114
A.5.2.5	PIP-Anforderungen: Konsequenzen für die Zulassung bei Erwachsenen nach Art. 7 und 8 Kinderarzneimittelverordnung – Welche Arzneimittel sind betroffen?	115
A.5.2.5.1	Ausnahmen für einen PIP	115
A.5.2.5.2	Ausnahmen nach Art. 11 (Waiver) und Art. 20 (Deferral) der Kinderarzneimittelverordnung	116
A.5.2.6	Pädiatrisches Prüfkonzept – Bedeutung der PIP-Guideline der EU	116
A.5.2.6.1	Prüfkonzept – Inhalt, Änderung und Umsetzung	116
A.5.2.6.2	Art der Erkrankungen	117
A.5.2.6.3	Medizinische, ethische und rechtliche Anforderungen	117
A.5.2.7	Genehmigung durch das PDCO – Verfahrensablauf	118

A.5.2.7.1	Verfahren zur Genehmigung des PIP	118
A.5.2.7.2	Änderung des PIP	119
A.5.2.8	PIP-Compliance – Bedeutung und Anforderungen	119
A.5.2.9	Anforderungen des EU-Rechts für klinische Prüfungen – Interaktion mit dem Prüfkonzept	120
A.5.2.9.1	Genehmigte Prüfkonzepte Bindungswirkung	120
A.5.2.10	Arzneimittel für seltene Leiden – Situation in der EU	121
A.5.2.10.1	Einleitung	121
A.5.2.10.2	Interaktionen zwischen „Orphan Medicinal Products“ und pädiatrischen Arzneimitteln	122
A.5.2.11	Konzept der EU-Verordnung – Zwang zur Forschung und Anreizsysteme	123
A.5.2.11.1	Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden nach VO (EG) 141/2000 – epidemiologische und ökonomische Kriterien	123
A.5.2.11.2	Weitere Anreize der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden	124
A.5.2.12	Bedeutung des Konzepts der personalisierten Medizin für Orphan-Arzneimittel	124
A.5.2.12.1	Voraussetzungen für die Zulassung eines Arzneimittels in der personalisierten Medizin	125
A.5.2.13	Fazit – Arzneimittel der personalisierten Medizin als Orphan-Arzneimittel	128
A.5.2.14	Personalisierte Medizin im Bereich der Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) gemäß Verordnung (EG) Nr. 1394/2007	129
A.5.3	Phytopharma ^k ka einschl. traditioneller pflanzlicher Arzneimittel, <i>S. Köhler</i>	132
A.5.3.1	Einführung	132
A.5.3.1.1	Definition von Phytopharma ^k ka	132
A.5.3.1.2	Anforderungen an die Zulassung bzw. Registrierung von Phytopharma ^k ka in Deutschland und der EU	133
A.5.3.2	Klinische Prüfungen mit Phytopharma ^k ka	136
A.5.3.2.1	Besonderheiten bei der Planung und Durchführung von klinischen Prüfungen	136
A.5.3.2.2	Qualifikation der Prüfer	137
A.5.3.2.3	Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung	137
A.5.3.3	Sonstige Besonderheiten	138
A.5.3.3.1	Implikationen der Regelungen nach Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherungen (SGB V)	138
A.5.3.3.2	Folgen der Regeln zur Biodiversität – Nagoya-Protokoll	138
A.5.4	Homöopathische Arzneimittel, <i>P. Klement</i>	140
A.5.4.1	Einführung in die Homöopathie	140
A.5.4.1.1	Definition homöopathischer Arzneimittel	140
A.5.4.1.2	Zulassung und Registrierung homöopathischer Arzneimittel in Deutschland	140
A.5.4.1.3	Homöopathische Therapie – Kurzeinführung	140
A.5.4.2	Klinische Prüfungen mit homöopathischen Arzneimitteln	141

A.5.4.2.1	Homöopathische Arzneimittelprüfung an Gesunden	141
A.5.4.2.2	Studiendesigns für therapeutische klinische Prüfungen	142
A.5.4.2.3	Besonderheiten bei der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen	143
A.5.4.2.4	Ergebnispräsentation	145
A.6	Prüfpräparate	147
A.6.1	Herstellung, Prüfung und Freigabe klinischer Prüfärzneimittel aus Sponsorensicht, K. Thaele, A. Zobel, S. Zietze	147
A.6.1.1	Rechtliche Grundlagen	147
A.6.1.1.1	Übereinstimmung des Prüfärzneimittels mit der Genehmigung für eine klinische Prüfung	148
A.6.1.1.2	Qualitätsmanagementsystem/Herstellungs- und Einführerlaubnis	149
A.6.1.1.3	Produktspezifikation – Product Specification File	149
A.6.1.1.4	Personal	150
A.6.1.1.5	Betriebsräume und Ausrüstung	150
A.6.1.1.6	Herstellung	150
A.6.1.1.7	Qualitätskontrolle	151
A.6.1.1.8	Rückstellmuster und Proben	151
A.6.1.1.9	Zuständigkeiten der Sachkundigen Person	151
A.6.1.1.10	Versand der klinischen Prüfpräparate – Zweistufiges Freigabeverfahren	152
A.6.1.1.11	Beanstandungen, Produktrückruf, Entblindung in Notfallsituationen	153
A.6.1.1.12	Zusammenarbeit zwischen Sponsor und Hersteller	153
A.6.1.2	Produktkategorien von Prüfärzneimitteln	153
A.6.1.3	Herstellung und Prüfung von Prüfärzneimitteln	154
A.6.1.4	Kennzeichnung, Verblindung und Randomisierung von Prüfärzneimitteln	155
A.6.1.5	Herausforderungen für die freigebende Sachkundige Person	157
A.6.1.5.1	Vor-Ort-Audits (On-Site Audits)	157
A.6.1.5.2	Quality Agreements – Verträge zur Abgrenzung der Verantwortung	158
A.6.1.5.3	Quality Oversight	158
A.6.1.5.4	Produktspezifische Kenntnisse	158
A.6.1.5.5	Qualified Person Declaration (QPD)	159
A.6.1.5.6	Zweistufiges Freigabeverfahren/Abgrenzung der Verantwortung Sponsor vs. QP	159
A.6.1.5.7	Referenzmuster	159
A.6.1.5.8	Regulatory Compliance bei der Chargenzertifizierung	160
A.6.1.6	Lagerung und Transport von Prüfärzneimitteln	160
A.6.1.7	Unterschiede bei der Auslegung der Anforderungen	161
A.6.2	Überwachende Behörde, S. du Mont	163
A.6.2.1	Essentielle Dokumente (Investigator's Brochure und Pharmacy Manual)	163
A.6.2.1.1	Dossier zum Prüfpräparat	164

A.6.2.1.2	Investigator's Brochure (IB)	164
A.6.2.1.3	Weitere Unterlagen in der Prüfstelle – Pharmacy Manual	165
A.6.2.2	Schulung des Personals	165
A.6.2.3	Versand	165
A.6.2.4	Lagerung	166
A.6.2.5	Rekonstitution der Prüfpräparate	167
A.6.2.6	Drug Accountability	168
A.6.2.7	Rückgabe/Vernichtung	168
A.6.2.8	Kennzeichnung/Re-labelling	169
A.6.2.9	Verblindung/Entblindung im Notfall	170
A.7	Planung und Durchführung	171
A.7.1	Vulnerable Personen unter AMG, Richtlinie 2001/20/EG und VO (EU) 536/2024, C. H. Gleiter, B. Sickmüller, C. Hinze [†]	171
A.7.1.1	Vorgaben des deutschen Arzneimittelgesetzes für klinische Prüfungen an Minderjährigen	172
A.7.1.1.1	Allgemeine Voraussetzungen gem. § 40 AMG a. F.	172
A.7.1.1.2	Besondere Voraussetzungen gem. § 41 AMG a. F.	172
A.7.1.1.3	Wie ist der Belastungsgrad und die Risikoschwelle zu definieren?	173
A.7.1.2	Erwachsene nicht einwilligungsfähige Patienten	173
A.7.1.3	Weiterführende Betrachtungen	174
A.7.2	Pharmakovigilanz (PV)/Sicherheitsberichterstattung, M. Boos, B. Sickmüller	174
A.7.2.1	Einleitung	174
A.7.2.2	Definitionen und Terminologie	175
A.7.2.2.1	Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelwirkungen	175
A.7.2.2.2	Weitere Definitionen	177
A.7.2.3	Dokumentation unerwünschter Ereignisse in klinischen Prüfungen	178
A.7.2.4	Beurteilung von Schweregrad, Intensität, Kausalzusammenhang und Bekanntheitsgrad	178
A.7.2.4.1	Schweregrad (Seriousness)	178
A.7.2.4.2	Intensität (Severity)	179
A.7.2.4.3	Kausalzusammenhang	179
A.7.2.4.4	Erwartete vs. unerwartete Nebenwirkungen	181
A.7.2.5	Meldepflichten für Prüfer und Sponsor	182
A.7.2.5.1	Europa/Deutschland	182
A.7.2.5.2	EudraVigilance-Datenbank	188
A.7.2.5.3	Entblindung	189
A.7.2.6	Jährlicher Sicherheitsbericht – Development Safety Update Report (DSUR)	190
A.7.2.7	Pharmakovigilanz-Informationen in der Prüferinformation	191
A.7.2.8	Risk Management Plan (RMP) – Relevanz für klinische Prüfungen	193
A.7.2.9	Regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (PSUR) – Relevanz für klinische Prüfungen	194

A.7.2.10	Qualifizierte Personen für die Pharmakovigilanz (EU QPPV/ Stufenplanbeauftragter) – Relevanz für klinische Prüfungen	194
A.7.2.10.1	European Qualified Person for Pharmacovigilance – EU QPPV	194
A.7.2.10.2	Stufenplanbeauftragter	194
A.7.2.10.3	Rapid Alert System (RAS) – Relevanz für Prüfpräparate	195
A.7.2.11	Audits – Relevanz für die PV in klinischen Prüfungen	196
A.7.2.12	GCP-Inspektionen – Relevanz für die PV in klinischen Prüfungen	197
A.7.2.12.1	Grundsätze in Deutschland und Europa	197
A.7.2.12.2	Gebühren	199
A.7.2.12.3	Transparenz	199
A.7.2.13	Sanktionen	199
A.7.3	Qualitätsmanagement, <i>B. Scholz</i>	202
A.7.3.1	Einleitung	202
A.7.3.2	Qualitätsmanagement	203
A.7.3.2.1	Qualitätssicherungssystem (QSS) – Quality Assurance Systems (QAS)	203
A.7.3.2.2	Aufgaben der Qualitätssicherungseinheit (QSE) – (Quality Assurance Unit (QAU))	204
A.7.3.2.3	Qualitätskontrolle	205
A.7.3.2.4	Monitoring – eine wichtige Kontrolle der Studienqualität	205
A.7.3.3	Qualitätsdokumente in klinischen Prüfungen	206
A.7.3.3.1	Das QM-Handbuch in der klinischen Prüfung	206
A.7.3.3.2	Das SOP-System in der klinischen Prüfung	206
A.7.3.3.3	Inhalte, Aufbau und Überarbeitung von SOPs	207
A.7.3.3.4	Implementierung und Steuerung der SOPs	207
A.7.3.4	Verantwortliche Funktionen im QM-System klinischer Prüfungen	208
A.7.3.4.1	QM-Aufgaben für den Sponsor	208
A.7.3.4.2	QM-Aufgaben für den Prüfarzt	208
A.7.3.4.3	QM-Aufgaben für den Monitor	209
A.7.3.5	Audits und Inspektionsvorbereitungen (Inspection Readiness)	209
A.7.3.5.1	Planung, Durchführung und Dokumentation von Audits	209
A.7.3.5.2	Audit-Methoden	210
A.7.3.5.3	Auditoren – unabhängig und kompetent	210
A.7.3.5.4	Risikoanalyse/Risk Assessment	211
A.7.3.5.5	Durchführung von Audits	211
A.7.3.5.6	Remote-Audits	212
A.7.3.5.7	Audit-Bericht	212
A.7.3.5.8	CAPA-Management	213
A.7.3.5.9	Audit-Ergebnisse	213
A.7.3.5.10	Vorbereitung von Inspektionen (Inspection Readiness)	213
A.7.3.6	Risikomanagement	215
A.7.3.7	Datenschutz	216
A.7.4	Planung aus Sponsorensicht, <i>F. Mihaescu, G. Schäfer</i>	217

A.7.4.1	Sponsor – Definition	218
A.7.4.2	Sponsor – Verantwortlichkeiten	218
A.7.4.3	Maßgebliche ICH-Guidelines für die klinische Studienplanung	223
A.7.4.4	Strategische Aspekte	224
A.7.4.5	Planungskomponenten	226
A.7.4.5.1	Allgemeine Planungsgrundlagen	226
A.7.4.5.2	Relevante Prozesse und Dokumentation	227
A.7.4.5.3	Planungsübersicht für klinische Prüfungen	233
A.7.5	<i>Sponsor und CRO, B. Goldberg, B. Merz-Nideröst</i>	238
A.7.5.1	Rechtliche Grundlagen zur Definition von Sponsor und CRO	238
A.7.5.1.1	Definition eines Sponsors	239
A.7.5.1.2	Definition einer CRO	241
A.7.5.2	Aufgaben und Verantwortlichkeiten von Sponsor und CRO	242
A.7.5.2.1	Sponsor – Aufgaben und Verantwortlichkeiten	242
A.7.5.2.2	CRO – Aufgaben und Verantwortlichkeiten	247
A.7.5.2.3	Vorgaben für die Übertragung von Aufgaben des Sponsors an eine/mehrere CROs	249
A.7.5.3	CRO-Auswahlkriterien	252
A.7.5.4	CRO-Auswahlprozess und Best Practices	253
A.7.5.5	Outsourcing-Modelle und ihre Definition	259
A.7.5.6	Zusammenarbeit von Sponsor und CRO: Best Practices	260
A.7.6	<i>Prüfer und Prüfstelle, Einwilligung der Prüfungsteilnehmer, R. F. Schlenk</i>	262
A.7.6.1	Einleitung	262
A.7.6.2	Rechtliche Grundlagen zur Definition Prüfer vs. Leiter der klinischen Prüfung (national/EU)	263
A.7.6.2.1	Anforderungen an den Prüfer (Richtlinie 2001/20/EG)	263
A.7.6.2.2	Anforderungen an den Prüfer (AMG a. F.)	263
A.7.6.2.3	Leiter der klinischen Prüfung, LKP (nur in Deutschland gem. AMG a. F.)	264
A.7.6.2.4	Clinical Trials Regulation (CTR) – VO (EU) 536/2014	264
A.7.6.3	Anforderungen an Prüfer und Prüfstelle	265
A.7.6.3.1	Qualifikation des Prüfers	265
A.7.6.3.2	Schulung des Prüfers über die mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken	266
A.7.6.3.3	Aufstellen der Prüfgruppe und Benennung des Stellvertreters	267
A.7.6.3.4	Regelmäßige Prüfung des Belastungsgrads und der Risikoschwelle	268
A.7.6.3.5	Eignung der Prüfstelle	269
A.7.6.4	Anzeige-, Dokumentations- und Mitteilungspflichten von Prüfern	269
A.7.6.4.1	Anzeige der klinischen Prüfung bei der zuständigen Landesbehörde	270
A.7.6.4.2	Anzeige der Beendigung bzw. Unterbrechung einer klinischen Prüfung	270
A.7.6.4.3	Übertragung der Anzeigepflicht auf den Sponsor	270

A.7.6.4.4	Unterrichtung des Sponsors bei Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	270
A.7.6.4.5	Unterrichtung des Sponsors über laut Prüfplan entscheidende unerwünschte Ereignisse und unerwartete klinisch-diagnostische Befunde	271
A.7.6.4.6	Meldung von Todesfällen an die zuständigen Ethik-Kommissionen, die zuständige Bundesoberbehörde sowie den Sponsor gem. GCP-V	271
A.7.6.4.7	Meldung von schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit nicht betroffener Personen bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln aus gentechnisch veränderten Organismen gem. GCP-V	271
A.7.6.5	Aufklärung und Einwilligung von an klinischen Prüfungen beteiligten Personen	271
A.7.6.5.1	Allgemeingültige Grundsätze	271
A.7.6.5.2	Aufklärung bei Fehlen ausreichender Deutschkenntnisse	272
A.7.6.5.3	Strukturierte Aufklärung gem. ICH-GCP	273
A.7.6.5.4	Empfohlene Darstellung der Häufigkeit von aufgetretenen Nebenwirkungen	274
A.7.6.5.5	Aufklärung über die Bestimmungen der Probanden-/ Patienten-Versicherung	274
A.7.6.5.6	Aufklärung über vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung	274
A.7.6.5.7	Unterzeichnung der Einwilligungserklärung – Prozess-dokumentation	274
A.7.6.5.8	Datenschutzrechtliche Einwilligung im Rahmen der Einwilligung zu einer klinischen Prüfung	275
A.7.6.5.9	Erneute Einholung der Einwilligungserklärung bei Amendments	276
A.7.6.5.10	Honorierung der Teilnahme an einer klinischen Prüfung	276
A.7.6.5.11	Aufklärung und Einwilligung bei nicht einwilligungsfähigen Personen	277
A.7.6.5.12	Aufklärung und Einwilligung bei gebärfähigen Frauen	277
A.7.6.5.13	Aufklärung und Einwilligung bei Kindern und Jugendlichen (Minderjährigen)	278
A.7.6.6	Ärztliche Berufsordnung und Ethik-Kommissionen	279
A.7.6.7	Zusammenarbeit von Prüfer und Sponsor	281
A.7.6.8	Prüfer als Sponsoren „nichtkommerzieller“ klinischer Prüfungen	281
A.7.7	Studienabschlussbericht, <i>R. Billiones, C. Fetzer</i>	283
A.7.7.1	Zielsetzung des Studienabschlussberichts	283
A.7.7.2	Typen von Studienberichten	284
A.7.7.3	Struktur und Inhalt des CSR-Haupttextes	284
A.7.7.4	CSR-Anlagen	285
A.7.7.5	Unterzeichner des CSR	285
A.7.7.6	Veröffentlichung des CSR	285
A.7.7.7	Zusammenfassung der Ergebnisse klinischer Studien für medizinische Laien	286
A.7.7.8	Elektronische Vorlage und Einreichung von CSRs	286

A.7.7.8.1	Zeitliche Vorgaben zur Einreichung von CSRs	286
A.7.7.8.2	Funktionsübergreifendes Team zur CSR-Erstellung	286
A.7.8	GCP-Inspektion, G. Schwarz	293
A.7.8.1	Regulatorische Erwägungen zu Ziel und Zweck von GCP-Inspektionen	293
A.7.8.2	Begriffsdefinition	294
A.7.8.3	Europäische Rechtsvorschriften für GCP-Inspektionen	294
A.7.8.3.1	Gegenseitige Anerkennung von Inspektionsergebnissen	295
A.7.8.3.2	Qualifikation von Inspektoren	295
A.7.8.3.3	Unparteiigkeit von Inspektoren und Geheimhaltungspflicht	296
A.7.8.3.4	Harmonisierung der Inspektionsdurchführung	296
A.7.8.3.5	Inspektionszeitpunkte und Schwerpunkte	296
A.7.8.3.6	Bildung von Inspektionsteams	296
A.7.8.3.7	Koordinierende Rolle der EMA	297
A.7.8.3.8	Befugnisse von Inspektoren	297
A.7.8.3.9	GCP-Inspekionsberichte	297
A.7.8.4	Durchführung von GCP-Inspektionen	300
A.7.8.4.1	Nationale GCP-Inspektionen – Deutschland	300
A.7.8.4.2	Durch die EMA koordinierte, zulassungsbezogene GCP-Inspektionen	301
A.7.8.5	Maßnahmen des Sponsors und/oder der inspizierten Einrichtung	302
A.7.8.6	Maßnahmen der inspizierenden Behörden	302
A.7.8.7	Unterrichtungspflichten von Inspektoren	302
A.7.8.8	Internationale Zusammenarbeit bei GCP-Inspekitionsaktivitäten	303
Teil B Klinische und sonstige Prüfungen mit Medizinprodukten	307	
B.1	Voraussetzungen für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten, J. Plessl	308
B.1.1	Einstufung des Produkts als Medizinprodukt	308
B.1.1.1	Abgrenzung zwischen Medizinprodukt und Arzneimittel	308
B.1.1.2	Pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung	309
B.1.2	Kombinationsprodukte	311
B.2	Konformitätsbewertung von Medizinprodukten, C. Schübel	313
B.2.1	Allgemeine und rechtliche Grundlagen	313
B.2.1.1	Harmonisierte Normen für den Nachweis der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen	313
B.2.1.2	Bedeutung der MDG-Guidance-Dokumente im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens	315
B.2.1.3	Gemeinsame Spezifikationen nach MDR	315
B.2.1.4	Aufgaben der Benannten Stellen	315
B.2.1.5	Klinischen Daten nach MDR – Definition und Generierung	316
B.2.1.5.1	Äquivalenzverfahren zur Vermeidung bzw. Aufwands-reduzierung klinischer Prüfungen	316
B.2.1.5.2	Klinische Bewertung ohne klinische Daten	317
B.2.1.5.3	Klinische Bewertung	317

B.2.1.5.4	Plan der klinischen Bewertung	318
B.2.1.5.5	Klinischer Entwicklungsplan	318
B.2.1.5.6	Konformitätsbewertung und Zertifizierung durch die Benannten Stellen	319
B.2.1.5.7	Studien im Rahmen der Marktüberwachung	320
B.2.1.5.8	Sonstige klinische Prüfung	320
B.2.2	Medizinprodukte ohne CE-Kennzeichnung oder mit geändertem bestimmungsgemäßem Gebrauch	321
B.2.2.1	Allgemeine Anforderungen	321
B.2.2.1.1	Sicherheit und Leistung	321
B.2.2.1.2	Technische Dokumentation	323
B.2.2.2	Anforderungen an den Sponsor	323
B.2.2.3	Genehmigungsverfahren	324
B.2.2.4	Antragsunterlagen gem. Anhang XV Kap. II MDR	324
B.2.2.5	Antragstellung bei Behörden	324
B.2.2.5.1	Nationales Verfahren	325
B.2.2.6	Zustimmende Bewertung durch die Ethik-Kommission	327
B.2.2.7	Weitere Pflichten des Sponsors	327
B.2.2.8	Informationspflichten des Sponsors	327
B.2.2.9	Klinische Prüfungen in der Vermarktungsphase	328
B.2.3	Anforderungen an PMCF-Studien mit zertifizierten Medizinprodukten	329
B.2.4	Sonstige klinische Prüfungen	330
B.3	Medizinische Apps – Medical Device Software (MDSW), N. Rämsch-Günther, U. Schriever, T. Sudhop, W. Lauer	332
B.3.1	Einleitung	332
B.3.2	Apps/Software als Medical Device Software – Feststellung des rechtlichen Status	333
B.3.3	Medical Device Software – Klassifizierung	334
B.3.4	Medical Device Software in der klinischen Prüfung nach Medizinproduktrecht	336
B.3.4.1	Allgemeine Anmerkungen	336
B.3.4.2	Anforderungen an die Software vor Beginn der klinischen Prüfung	338
B.3.4.3	Antrag bei der Bundesoberbehörde – Dokumentenerstellung	338
B.3.5	Medizinische Apps – Software in klinischen Prüfungen nach Arzneimittelrecht	340
B.3.5.1	Allgemeine Anmerkungen	340
B.3.5.2	Sicherstellung der Vertraulichkeit von Patienteninformationen	340
B.3.5.3	Datenübertragung	341
B.3.5.4	Frameworks	341
B.3.5.5	Electronic Informed Consent (eConsent)	342
B.3.5.6	Datenintegrität	342
B.3.5.7	Validierung	342
B.3.5.8	Kontrollierbarkeit der Systeme durch Monitore, Auditoren und Behörden	343

B.4	Prüfprodukte	345
B.4.1	Sponsor: Prüfprodukt Medizinprodukt (gem. MDR) und In-vitro-Diagnostikum (gem. IVDR), K. Schulze-Forster, S. Zietze, K. Thaele	345
B.4.1.1	Rechtliche Rahmenbedingungen für Medizinprodukte (gem. MDR) und In-vitro-Diagnostika	345
B.4.1.2	Prüfprodukte: Definitionen und Anforderungen gem. MDR	346
B.4.1.2.1	Definitionen	346
B.4.1.2.2	Prüfprodukte: Anforderungen gem. MDR und DIN-ISO-Normen	347
B.4.1.2.3	Entwicklungsphase	347
B.4.1.2.4	Herstellung von klinischen Prüfprodukten	348
B.4.1.2.5	Für die Einhaltung der Regulierungsvorschriften verantwortliche Person	349
B.4.1.2.6	Kennzeichnung	350
B.4.1.2.7	Lagerung und Transport	351
B.4.1.2.8	Dokumentation	351
B.4.1.3	Produkte für Leistungsstudien von In-vitro-Diagnostika (IVD): Definitionen und Anforderungen gem. IVDR	351
B.4.1.3.1	Definitionen	352
B.4.1.3.2	Produkte für Leistungsstudien	352
B.4.1.3.3	Entwicklungsphase	352
B.4.1.3.4	Produktion von Produkten für Leistungsstudien	353
B.4.1.3.5	Für die Einhaltung der Regulierungsvorschriften verantwortliche Person	353
B.4.1.3.6	Kennzeichnung	353
B.4.1.3.7	Lagerung und Transport	354
B.4.1.3.8	Dokumentation	355
B.4.2	Überwachende Behörde, A. Gießler	356
B.4.2.1	Allgemeines	356
B.4.2.2	Dokumente und Schulung des Personals	356
B.4.2.3	Verwendungsnachweis für das Prüfprodukt	357
B.4.2.4	Kennzeichnung	358
B.4.2.5	Lagerung/Zugang	359
B.4.2.6	In-vitro-Diagnostika	359
B.5	Planung und Durchführung	360
B.5.1	Vulnerable Personen, C. Schübel	360
B.5.1.1	Definition	360
B.5.1.2	Nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer	360
B.5.1.3	Klinische Prüfungen mit Minderjährigen	361
B.5.1.4	Klinische Prüfungen mit schwangeren oder stillenden Frauen	361
B.5.1.5	Klinische Prüfungen in Notfallsituationen	362
B.5.2	Vigilanz für Medizinprodukte, C. Schübel	363
B.5.2.1	Definitionen	363
B.5.2.2	Vigilanz für nicht zertifizierte Medizinprodukte	364
B.5.2.3	Vigilanz für Medizinprodukte im Rahmen von PMCF-Studien	365

B.5.2.4	Vigilanz im Rahmen „sonstiger klinischer Prüfungen“	366
B.5.3	Qualitätsmanagement, J. Peters	367
B.5.3.1	Einleitung	367
B.5.3.2	Qualitätsmanagementsystem (QMS) und QM-Prozesse	367
B.5.3.3	Allgemeine Anforderungen an ein Qualitätsmanagementsystem (QMS)	369
B.5.3.4	Verfahrensanweisungen, Standard Operating Procedures (SOPs)	369
B.5.3.5	Allgemeine Anforderungen an die Dokumentation	370
B.5.3.6	Archivierung von Dokumenten für das QMS/Schutz persönlicher Daten	370
B.5.3.7	Sponsor: Managementrolle	371
B.5.3.8	Entwicklungsprozesse von Medizinprodukten	371
B.5.3.9	Überprüfung des QMS durch Benannte Stellen	372
B.5.3.10	Audits – veranlasst durch den Sponsor	372
B.5.3.11	Datenanalyse zur Eignung des QMS	373
B.5.4	Planung aus Sponsorensicht, E. v. Kleist	374
B.5.4.1	Klinische Prüfung und sonstige klinische Prüfung	374
B.5.4.2	Klinische Bewertung und klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen	375
B.5.4.2.1	Klinische Bewertung	375
B.5.4.2.2	Plan für die klinische Bewertung	375
B.5.4.3	Grundlagen der Planung	377
B.5.4.3.1	Regularien und Leitlinien	377
B.5.4.3.2	Anforderungen an das Design	377
B.5.4.4	Planung einer klinischen Prüfung mit Medizinprodukten	385
B.5.4.4.1	Grundsätzliche Anforderungen	385
B.5.4.4.2	Studiendokumente	387
B.5.4.4.3	Monitoringplan	392
B.5.4.4.4	Risikomanagement	392
B.5.4.4.5	Auswahl der Prüfstellen und Verträge	393
B.5.4.4.6	Einbeziehung von Auftragsforschungunternehmen (Contract Research Organisation, CRO)	394
B.5.4.4.7	Daten-Monitoring-Komitee (Data Monitoring Committee, DMC)	394
B.5.4.4.8	Versicherung	395
B.5.4.4.9	Prüfprodukt	395
B.5.4.4.10	Weitere Planungsschritte	396
B.5.4.5	Antragstellung	396
B.5.4.5.1	Vorzulegende Unterlagen	396
B.5.4.5.2	Antragstellung und Antragsverfahren	398
B.5.4.5.3	Klinische Prüfungen mit einem Medizinprodukt, das bereits die CE-Kennzeichnung trägt	399
B.5.4.5.4	Sonstige klinische Prüfungen	400
B.5.5	Durchführung aus Sponsorensicht und Sicht der CRO, E. v. Kleist	401
B.5.5.1	Beginn einer klinischen Prüfung – Voraussetzungen	401

B.5.5.1.1	Klinische Prüfung zum Nachweis der Konformität	401
B.5.5.1.2	Sonstige klinische Prüfungen	402
B.5.5.2	Maßnahmen während der Durchführung einer klinischen Prüfung	403
B.5.5.2.1	Übersicht	403
B.5.5.2.2	Initiierung	404
B.5.5.2.3	Datenerhebung, Datenschutz	404
B.5.5.2.4	Unerwünschte Ereignisse	405
B.5.5.2.5	Risikomanagement, Korrekturmaßnahmen	407
B.5.5.2.6	Monitoring	408
B.5.5.2.7	Verfahren bei wesentlichen Änderungen	408
B.5.5.2.8	Organisation von Treffen	411
B.5.5.2.9	Durchführung von Audits	411
B.5.5.2.10	Weitere Aktivitäten während der klinischen Prüfung	412
B.5.5.2.11	Dokumentation der klinischen Prüfung	412
B.5.5.3	Beendigung einer klinischen Prüfung	412
B.5.5.3.1	Vorzeitige Beendigung oder vorübergehende Unterbrechung	412
B.5.5.3.2	Reguläre Beendigung der klinischen Prüfung	413
B.5.6	Prüfer und Prüfstellen, A. Röthler	414
B.5.6.1	Begrifflichkeiten für Prüfer und Prüfstelle	415
B.5.6.1.1	Prüfer	415
B.5.6.1.2	Prüfstelle	415
B.5.6.2	Qualifikationsanforderungen	416
B.5.6.2.1	Allgemeine Qualifikationsanforderungen an Prüfer	416
B.5.6.2.2	Besondere Anforderungen an die Qualifikation des Leiters der klinischen Prüfung (LKP)	418
B.5.6.2.3	Qualifikationsanforderungen an sonstige Mitarbeiter einer klinischen Prüfung	418
B.5.6.2.4	Anforderungen an die Eignung von Prüfstellen	418
B.5.6.3	Aufgaben der Prüfer	419
B.5.6.3.1	Verantwortlichkeiten des Leiters der klinischen Prüfung (LKP)	420
B.5.6.3.2	Verantwortlichkeiten des Hauptprüfers	420
B.5.6.3.3	Pflichten des Prüfers oder Hauptprüfers	421
B.5.6.4	Anforderungen an Prüfer und Prüfstellen bei klinischen Prüfungen nach dem Inverkehrbringen	431
B.5.6.5	Anforderungen an Prüfer und Prüfstellen bei sonstigen klinischen Prüfungen	432
B.5.6.6	Anforderungen an klinische Leistungsstudien mit In-vitro-Diagnostika (IVD), J. Hain, M. Schuhmacher	433
B.5.6.6.1	Definition des Begriffs Prüfers nach IVD	433
B.5.6.6.2	Allgemeine Qualifikationsanforderungen an Prüfer, Hauptprüfer, Leiter der klinischen Prüfung und sonstige Mitarbeiter	433
B.5.6.6.3	Anforderungen an die Eignung von Prüfstellen für klinische Leistungsstudien mit IVD	434

B.5.6.6.4	Aufgaben Prüfer/Hauptprüfer bei der Durchführung klinischer Leistungsstudien mit IVD	434
B.5.6.6.5	Kommunikation mit der Ethik-Kommission	435
B.5.6.6.6	Einholen der „Einwilligung nach Aufklärung“	435
B.5.6.6.7	Regelung der Einwilligung nach Aufklärung in besonderen Fällen	437
B.5.6.6.8	IVD-Studien mit klinischen Restproben und archivierten Proben	438
B.5.7	Studienabschlussbericht, C. Frumento, Deutsche Übersetzung C. Fetzer	441
B.5.7.1	Einleitung	441
B.5.7.2	Bericht über die klinische Prüfung (Clinical Investigation Report, CIR)	442
B.5.7.2.1	Fristen für CIR-Einreichungen	442
B.5.7.2.2	Weitere Anforderungen an CIR-Einreichungen	443
B.5.7.2.3	Inhalt eines CIR	443
B.5.7.2.4	Häufige Probleme bei der Erstellung eines CIR	445
B.5.8	Inspektion, A. Gießler	449
B.5.8.1	EU	449
B.5.8.2	Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission	450
B.5.8.3	Zuständige Behörde	450
B.5.8.3.1	Gesetzliche Grundlagen der Überwachung	450
B.5.8.3.2	Durchführung einer Inspektion	451
B.5.8.3.3	Mängel und Maßnahmen	453
B.6	In-vitro-Diagnostika, F. Spitzemberger	455
B.6.1	Regulatorische Rahmenbedingungen in der EU	455
B.6.2	Geltungsbereich der IVDR	456
B.6.3	Klassifizierungsfragen	457
B.6.4	Konformitätsbewertungsverfahren	459
B.6.4.1	Allgemeine Anforderungen	459
B.6.4.2	Spezifika der Konformitätsbewertungsverfahren	460
B.6.4.3	Normen und gemeinsame Spezifikationen	461
B.6.4.4	Benannte Stellen und EU-Referenzlaboratorien	461
B.6.4.5	IVD aus Eigenherstellung: Anforderungen an medizinische Laboratorien	462
B.6.5	Transparenz und Rückverfolgbarkeit: Produktkennzeichnung und -registrierung, EUDAMED	463
B.6.6	Leistungsbewertung und klinischer Nachweis für In-vitro-Diagnostika	464
B.6.7	Nationale Regelungen und Übergangszeit	465
B.6.7.1	Besonderheiten für Leistungsstudien von IVD nach den alten Regelungen des MPG und MPKPV	465
B.6.7.2	MPEUAnpG und MPDG	466
B.6.8	Corona-Regelungen der EU im Bereich IVD	467
B.6.9	Implementierung der IVDR	467

Teil C Dokumente und Prozesse	471
C.1 Biometrische Studienplanung, <i>A. Koch, O. Böhm</i>	472
C.1.1 Entwicklung des Studienkonzepts	472
C.1.2 Ausarbeitung des Prüfplans	473
C.1.3 Studienziele/formaler Wirksamkeitsnachweis	476
C.1.4 Auswahl und Begründung der Kontrollgruppe	477
C.1.5 Randomisierung und Stratifizierung	478
C.1.6 Verblindung der Studienintervention	481
C.1.7 Endpunkte	483
C.1.7.1 Primäre und sekundäre Endpunkte	483
C.1.7.2 Zur Auswahl von primären Zielvariablen in therapeutischen Studien	484
C.1.7.3 Zusammengesetzte Endpunkte (Composite Endpoints)	485
C.1.7.4 Surrogatparameter, Surrogatendpunkte, Biomarker	486
C.1.7.5 Beurteilungsskalen und Score-Systeme	487
C.1.8 Fallzahlplanung	488
C.1.9 Spezielle Studiendesigns	490
C.1.9.1 Studien zur Untersuchung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung	490
C.1.9.2 Cross-over-Design/Change-over-Design	490
C.1.9.3 Faktorielles Design	491
C.1.9.4 Enrichment Design und Randomized Withdrawal Design	492
C.1.9.5 Randomisierung vs. verzögerten Start	492
C.1.9.6 Add-on Design	492
C.1.9.7 Prospektive vergleichende nicht randomisierte Studie	493
C.1.9.8 Einarmige Studie, historisch/extern kontrollierte Studie	493
C.1.9.9 Studiendesigns mit Zwischenauswertungen	495
C.1.10 Methodische Guidelines im Bereich Studienplanung	495
C.1.10.1 ICH E9 – Statistical Principles for Clinical Trials	497
C.1.10.2 Points to consider on switching between superiority and non-inferiority	498
C.1.10.3 Points to consider on multiplicity issues in clinical trials	499
C.1.10.4 Points to consider on missing data	500
C.1.10.5 Points to consider on applications with 1. Meta-Analyses and 2. One Pivotal Study	502
C.1.10.6 Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design	503
C.1.11 Bewertung eines therapeutischen Zusatznutzens	505
C.1.11.1 Arzneimittel	505
C.1.11.2 Medizinprodukte hoher Risikoklasse: Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden	506
C.1.11.3 Separate Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens	507
C.2 Trial Master File, <i>D. Reschkeleit</i>	510
C.2.1 Rechtliche Grundlagen	510
C.2.2 Sponsor, CRO, Prüfer – Verantwortung und Aufgaben	511

C.2.3	Elektronischer TMF, Papier-TMF, Hybrid	513
C.2.3.1	TMF – Set-up und Struktur	513
C.2.3.2	eTMF-Systeme	514
C.2.3.3	Management von Dokumenten im eTMF	516
C.2.3.4	Archivierung	516
C.2.3.4.1	Archivierungsfristen	519
C.3	Klinisches Datenmanagement, <i>J. Atarodi, I. Strehlau</i>	521
C.3.1	Regulatorische Definitionen und Anforderungen	522
C.3.2	Prozesse und zeitliche Abläufe im Datenmanagement (DM)	525
C.3.3	Internationale Standards für Datenerfassung und -Austausch (CDISC)	527
C.3.4	Projektmanagement im Klinischen Datenmanagement	528
C.3.4.1	Auswahl klinischer Datenmanagementsysteme	529
C.3.4.2	Datenmanagementplan	530
C.3.4.3	Entwicklung des CRF und der klinischen Datenbank	531
C.3.4.4	Revision des Prüfplans und Auswirkung auf die klinische Datenbank	533
C.3.4.5	Management externer Daten	533
C.3.4.6	Training, Systemzugang, Ausfüllhilfe und Unterstützung der Anwender im Verlauf	533
C.3.4.7	Statusberichte und Metriken	534
C.3.4.8	Abgleich der Sicherheitsdaten	535
C.3.4.9	Bereinigung der Daten	535
C.3.4.9.1	Kodierung Medizinischer Begriffe – MedDRA/WHODrug Global	536
C.3.4.9.2	Abweichungen vom Prüfplan	537
C.3.5	Qualitätskontrollen im Rahmen der Qualitätssicherung	537
C.3.5.1	Schließen der Datenbank	538
C.3.5.2	Transfer der Daten	538
C.3.5.3	Archivierung der klinischen Daten	539
C.3.6	Unterstützung des Studienteams durch das Datenmanagement	539
C.4	Validierung von computergestützten Systemen, <i>M. Schwabedissen, F. Henrichmann, J. Gebhardt, O. Herrmann</i>	541
C.4.1	Validierung als Teilbereich des Qualitätsmanagements	541
C.4.1.1	Validierung als angewendetes Qualitätsmanagement – Plan-Do-Check-Act	541
C.4.1.2	Regulatorischer Kontext	542
C.4.1.3	Definitionen und relevante Rollen	542
C.4.1.3.1	Validierung als Verantwortung des Sponsors (oder seines Delegierten)	542
C.4.1.3.2	Rolle des Prozesseigners	544
C.4.1.3.3	Rolle des Systemeigners	544
C.4.1.3.4	Rolle des Lieferanten im Kontext des computergestützten Systems	544
C.4.1.3.5	Rolle der Quality Assurance (QA)	545
C.4.1.3.6	Rollenverteilung – Beispiele	545

C.4.2	Validierungsprojekt zur Erlangung eines „validierten“ Status	548
C.4.2.1	Planung – Prozessmodell, Layer-Modell	548
C.4.2.2	Durchführung	549
C.4.2.3	Berichterstellung/Reporting	549
C.4.2.4	Inklusion der Validierungsdokumentation in den TMF einer klinischen Prüfung	550
C.4.3	Maßnahmen zur Aufrechterhaltung des Validierungsstatus	551
C.4.4	Besondere Anwendungsfälle – Datenintegrität	551
C.4.4.1	Datenintegrität bei Scanprozessen	551
C.4.4.2	Datenintegritätsaspekte bei eSource (elektronischen Quelldaten)	552
C.4.4.3	Innovationen als Herausforderungen für die Datenintegrität	553
C.5	Randomisierung, <i>C. Glasmacher</i>	554
C.5.1	Randomisierungsmethoden für die Behandlungszuordnung	554
C.5.1.1	Einfache und uneingeschränkte Randomisierung	555
C.5.1.2	Randomisierung durch Permutation	555
C.5.1.3	Randomisierung mit der Methode der permutierten Blöcke	556
C.5.2	Zentrale vs. lokale Randomisierung	557
C.5.3	Stratifizierung	558
C.5.4	Studienmedikationslogistik	559
C.5.5	Multizentrische Studien	560
C.5.6	Länge der Randomliste und Nachrandomisierung	560
C.5.7	Besondere Studiendesigns	562
C.5.8	Der Akt der Randomisierung	563
C.5.9	Zufallsalgorithmen	564
C.6	Risikomanagement, <i>B. E. Widler</i>	566
C.6.1	Regulatorischer Hintergrund	566
C.6.2	Allgemeines Risikomanagement	567
C.6.2.1	Klinisches Risikomanagement	568
C.6.2.2	Operatives Risikomanagement	568
C.6.2.3	Daten schlagen Meinungen	569
C.6.2.4	Risikomanagementmethoden	570
C.6.3	Risikomanagement vor Beginn einer Studie	571
C.6.4	Risikomanagement während der Studie	571
C.6.5	Risikomanagement nach Studienabschluss	572
C.6.6	Von anderen lernen – Praxisbeispiele	573
C.7	Monitoring, <i>M. Zehrer</i>	575
C.7.1	Definition	575
C.7.1.1	Risikobasiertes Monitoring	575
C.7.1.2	On-site Monitoring	576
C.7.1.3	Off-site Monitoring	576
C.7.1.4	Zentrales Monitoring	577
C.7.1.5	Monitoringberichte	577
C.7.1.6	Monitore	577

C.7.2	Aktivitäten vor Beginn einer klinischen Prüfung	578
C.7.2.1	Monitoringplan	578
C.7.2.2	Monitortraining vor Auswahl der Prüfstellen	579
C.7.2.3	Erste Schritte zur Auswahl potenzieller Prüfärzte und Prüfstellen	580
C.7.2.4	Pre-Study Visit	584
C.7.2.5	Monitortraining vor dem ersten Prüfertreffen	588
C.7.2.6	Prüfertreffen	589
C.7.2.7	Prüferordner – Investigator Site File	592
C.7.2.8	Studienhandbuch für Prüfärzte (Study Reference/Operational Manual)	592
C.7.2.9	Prüfervertrag und Honorarvereinbarung	592
C.7.3	Study Initiation Visit (Einführungsbesuch)	592
C.7.4	Aktivitäten während einer klinischen Prüfung	594
C.7.4.1	Aktivitäten beim On-site Monitoring	594
C.7.4.2	Aktivitäten beim Off-site Monitoring	598
C.7.4.3	Aktivitäten beim zentralen Monitoring	599
C.7.4.4	Erfahrungsaustausch der Monitore während einer klinischen Prüfung	600
C.7.4.5	Co-Monitoring	600
C.7.4.6	Prüfertreffen während einer klinischen Prüfung	600
C.7.5	Aktivitäten zum Ende und nach einer klinischen Prüfung	601
C.7.5.1	Aktivitäten beim Abschlussbesuch/Close-Out Monitoring Visit	601
C.7.5.2	Prüfertreffen nach Abschluss einer klinischen Prüfung	602
C.8	Qualifikation von Prüfer und Prüfstelle, C. H. Gleiter	604
C.8.1	Qualifikationsanforderungen	604
C.8.2	Dokumentation der Qualifikation	604
C.8.3	Prüfung und Dokumentation der Qualifikation	605
C.8.4	Datenbanken für Prüferqualifikation	605
C.9	Transparenz von Studien und Studiendaten, C. H. Gleiter	607
C.9.1	Registrierung	607
C.9.1.1	Behördenregister	607
C.9.1.2	Registrierung zu Publikationszwecken	608
C.9.2	Ergebnisveröffentlichung	608
C.9.2.1	Reguläre wissenschaftliche Publikation	609
C.9.3	Data Sharing	609
C.9.3.1	Europäische Zulassungsagentur (EMA)	609
C.9.3.2	Medizinische Fachjournale	609
C.10	(Probanden-)Versicherung, R. Haas	611
C.10.1	Gesetzliche Anforderungen	612
C.10.1.1	Arzneimittelgesetz – 6. Abschnitt: Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung	612
C.10.2	Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten	614
C.10.2.1	MDR – Medical Device Regulation (EU) 2017/745	614

C.10.2.2	MPDG – Kap. 4 Anforderungen an klinische Prüfungen und sonstige klinische Prüfungen	615
C.10.3	Klinische Studien mit Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung	616
C.10.3.1	StrlSchG Teil 2, Kap. 2 Vorabkontrolle bei radioaktiven Stoffen oder ionisierender Strahlung, Abschnitt 5	617
C.10.4	Klinische Studien ohne Versicherungspflicht nach AMG oder MPDG	619
C.10.5	Versicherungsbedingungen für klinische Studien	619
C.11	Datenschutz und Datensicherheit in klinischen Prüfungen, <i>R. Mathes</i>	627
C.11.1	Grundlagen, Grundbegriffe, Grundregeln zum Datenschutz	627
C.11.1.1	Datenschutz: Hintergrund und Aufgaben	627
C.11.1.2	Begrifflichkeiten im Datenschutz	627
C.11.1.2.1	Personenbezogene Daten	628
C.11.1.2.2	Datenverarbeitung	629
C.11.1.2.3	An der Datenverarbeitung Beteiligte	629
C.11.2	Grundsätze der Datenverarbeitung	633
C.11.2.1	Grundsatz der Transparenz – Informationspflichten	633
C.11.2.2	Grundsatz der Rechtmäßigkeit	634
C.11.2.2.1	Rechtlicher Rahmen bei klinischen Studien	634
C.11.2.2.2	Datenschutzrechtliche Studieneinwilligung	637
C.11.2.2.3	Rechtmäßigkeit bei Datenübermittlung in Drittstaaten	641
C.11.2.3	Grundsatz der Datenminimierung	648
C.11.2.4	Grundsatz der Zweckbindung	648
C.11.2.5	Grundsatz der Speicherbegrenzung	649
C.11.2.5.1	Ausnahmen von der Löschpflicht	650
C.11.2.5.2	Einschränkungen der Löschpflicht	650
C.11.3	Technische und organisatorische Maßnahmen	650
C.11.3.1	Pseudonymisierung und Verschlüsselung personenbezogener Daten	651
C.11.3.1.1	Pseudonymisierung	651
C.11.3.1.2	Verschlüsselung	651
C.11.3.2	Vertraulichkeit, Integrität, Verfügbarkeit und Belastbarkeit der Systeme	651
C.11.3.2.1	Vertraulichkeit (Art. 32 Abs. 1 lit. b DS-GVO)	651
C.11.3.2.2	Integrität (Art. 32 Abs. 1 lit. b DS-GVO)	652
C.11.3.2.3	Verfügbarkeit und Belastbarkeit	653
C.11.3.2.4	Verfahren zur regelmäßigen Überprüfung, Bewertung und Evaluierung	653
C.11.4	Technische und organisatorische Maßnahmen in der Studienpraxis	654
C.11.4.1	Vertragsgestaltung mit den Beteiligten	654
C.11.4.1.1	Vereinbarung über die gemeinsame Verantwortlichkeit	656
C.11.4.1.2	Vertrag über die Auftragsverarbeitung	656
C.11.4.2	Umsetzung der Betroffenenrechte	658
C.11.4.2.1	Prozesse	658

C.11.4.2.2 Auskunftsrecht und Datenkopie	659
C.11.4.2.3 Berichtigung	660
C.11.4.2.4 Löschung	660
C.11.4.3 Umsetzung der Pseudonymisierung	660
C.11.4.3.1 Entfernung von Identifizierungsmerkmalen	661
C.11.4.3.2 Technische Umsetzung (Papier und elektronisch)	661
C.11.4.3.3 Prüfen/Risikoanalyse	661
C.11.4.3.4 Zuordnungscodes	662
C.11.4.3.5 Doppelte Pseudonymisierung	662
C.11.4.4 Aufbewahrung und Archivierung	663
C.11.4.4.1 Aufbewahrung von Unterlagen, Dokumenten, Studienakten	663
C.11.4.4.2 Bearbeitung und Archivierung von Studiendaten	663
C.11.4.5 Sichere Übermittlung und Offenlegung von Studiendaten	664
C.11.4.5.1 E-Mail im Internet	664
C.11.4.5.2 Telefax	665
C.11.4.5.3 Remote Data Entry	666
C.11.4.5.4 Veröffentlichung von Studienergebnissen	666
C.11.4.6 Entsorgung – Vernichtung – Löschung	667
C.11.5 Meldepflicht bei Datenschutzverstößen	667
C.11.5.1 Datenschutzverstoß	667
C.11.5.2 Voraussichtliches Risiko für die Rechte und Freiheiten Betroffener	668
C.11.5.3 Beispiele für eine Meldepflicht	668
C.11.5.4 Umsetzung der Meldepflicht	669
C.11.5.5 Information Betroffener	669
C.11.6 Rechenschaftspflichten	670
C.11.6.1 Datenschutzkonzept	670
C.11.6.2 Verzeichnis der Verarbeitungen	673
C.11.6.2.1 Voraussetzungen	673
C.11.6.2.2 Elektronische und nicht elektronische Verarbeitungen	673
C.11.6.2.3 Erforderlicher Inhalt	674
C.11.6.3 Datenschutz-Folgenabschätzung (Privacy Impact Assessment)	674
C.11.6.3.1 Hilfestellung durch den Datenschutz und Werkzeuge	675
C.11.6.3.2 Wann muss eine Datenschutz-Folgenabschätzung durchgeführt werden?	675
C.11.6.3.3 Wie wird eine Datenschutz-Folgenabschätzung (DSFA) durchgeführt?	676
C.12 Compliance – Vertragsgestaltung – Prozesse, M. Klümper	688
C.12.1 Compliance	688
C.12.1.1 Warum ist Compliance bei klinischen Prüfungen wichtig?	688
C.12.1.2 Regelungen in den Kodizes der Industrieverbände	689
C.12.1.3 Grundsätze der lauteren Zusammenarbeit	689
C.12.1.4 Wahl des richtigen Vertragspartners bei Studienverträgen	690
C.12.1.5 Angemessene Vergütung für Studienleistungen	691

C.12.2 Gestaltung von Verträgen über klinische Prüfungen	691
C.12.2.1 Typische Vertragsinhalte	691
C.12.2.1.1 Präambel	692
C.12.2.1.2 Vertragsgegenstand	692
C.12.2.1.3 Prüfpräparate und Beistellungen	692
C.12.2.1.4 Wahl des Vertragspartners	692
C.12.2.1.5 Bestimmung der Leistung des Vertragspartners	693
C.12.2.1.6 Vergütung durch das Industrieunternehmen	693
C.12.2.1.7 Laufzeit und Kündigung	694
C.12.2.1.8 Haftung	694
C.12.2.2 Rechte an Arbeitsergebnissen und Erfindungen	695
C.12.2.2.1 Arbeitsergebnisse	695
C.12.2.2.2 Schutzrechtsfähige Arbeitsergebnisse (Urheberrecht)	695
C.12.2.2.3 Erfindungen	695
C.12.2.2.4 Erfindungen im Hochschulbereich	696
C.12.2.2.5 Vergütung der Erfindung	696
C.12.2.3 Datenschutz	696
C.12.2.3.1 Einwilligungserklärung der Prüfungsteilnehmer	696
C.12.2.3.2 Weitergabe von Daten aus klinischen Prüfungen in Drittländer	697
C.12.2.4 Publikationen	697
C.12.2.5 Monitoring	697
C.12.2.6 Dienstherrngenehmigung	698
C.12.3 Prozessmanagement	699
C.12.3.1 Musterverträge	699
C.12.3.2 Vertragsverhandlungen	699
C.12.3.3 Follow-up	700
C.13 Honorierung von Prüfern, <i>J. Peters, U. Zumdicke</i>	702
C.13.1 Einleitung	702
C.13.2 Grundlagen der Kooperation	702
C.13.3 Aspekte der Strafbarkeitsprävention und Vertragsgestaltung	703
C.13.3.1 Kooperationen auf dem Prüfstand	703
C.13.3.2 Vertragsgestaltung und Modelle der Prüferhonorierung	704
C.13.3.3 Gebührenordnung für Ärzte/Zahnärzte	705
C.13.4 Kostenplanung und Kostenpunkte	705
C.13.4.1 Prüfer	705
C.13.4.2 Overhead-Kosten	705
C.13.4.3 Personalkosten	706
C.13.4.4 Prüfungsteilnehmer	707
C.13.4.5 Kostenberechnungen für Labor, Apotheke und Archiv	707
C.13.4.6 Sonstige (ungeplante) Kosten	708
C.13.5 Fördermittel	709
C.14 Honorierung betroffener Personen, <i>K. Breithaupt-Grögler, K. Erb-Zohar</i>	710
C.14.1 Höhe des Probandenhonorars	710

C.14.2	Probandenhonorar aus Sicht von Studienteilnehmern	711
C.14.3	Aufwandsentschädigung für Patienten	712
C.14.4	Informationspflichten	712
C.14.5	Bewertung durch die Ethik-Kommission (EK)	713
C.14.6	Vergütung von Studienteilnehmern im internationalen Diskurs	713
C.14.7	Fazit	714
C.15	Biologische Proben und Laboranalytik, <i>V. El-Samalouti</i>	716
C.15.1	Qualitätsanforderungen an das medizinische Labor	716
C.15.1.1	Gesetzliche Vorgaben	716
C.15.1.2	Akkreditierung von Laboratorien	720
C.15.1.3	Anforderungen an die Methodenvalidierung	721
C.15.2	Anforderungen an die Durchführung von Laboruntersuchungen	725
C.15.3	Auswahl eines Labors	727
C.15.3.1	Lokale bzw. regionale Labore	728
C.15.3.2	Zentrallabore	729
C.15.4	Standardisierte Probenentnahmebedingungen	730
C.15.4.1	Patientenbezogene Faktoren	730
C.15.4.2	Qualität des Probenmaterials	731
C.15.4.3	Laborhandbuch (Labormanual)	732
C.15.4.4	Laborkits	733
C.15.4.5	Probenbeschriftung und -identifizierung	733
C.15.5	Probenversand/Probentransport	734
C.15.6	Labordatenübermittlung	735
C.15.7	Probenbanken/Biobanken	736
C.16	Radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlen, <i>J. Peters, M. Habeck</i>	739
C.16.1	BfS-Genehmigungs- und Anzeigeverfahren für Strahlenanwendungen in klinischen Prüfungen	739
C.16.2	Begriffsbestimmung Medizinische Forschung als Grundlage für die Feststellung der BfS-Einreichungsbedürftigkeit	740
C.16.3	Vorbereitung einer Einreichung beim BfS	741
C.16.4	Wahl der passenden Verfahrensart	742
C.16.5	Genehmigungsverfahren für die genehmigungsbedürftige Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung	742
C.16.5.1	Ablauf des BfS-Genehmigungsverfahrens	742
C.16.5.2	Genehmigungsvoraussetzungen	744
C.16.6	Anzeigeverfahren	744
C.16.6.1	Ablauf des BfS-Anzeigeverfahrens	744
C.16.6.2	Anzeigevoraussetzungen	746
C.16.6.3	Start einer angezeigten klinischen Prüfung	746
C.16.7	Probandenversicherung	746
C.16.8	Stellungnahme der registrierten Ethik-Kommission (EK)	746
C.16.8.1	Aufgaben der beim BfS registrierten Ethik-Kommissionen gemäß dem StrlSchG	747

C.16.9 Der Strahlenschutzverantwortliche und der zur medizinischen Forschung Berechtigte sowie ihre Rolle in der klinischen Prüfung	748
C.16.9.1 Der Strahlenschutzverantwortliche (SSV)	748
C.16.9.2 Der zur medizinischen Forschung Berechtigte	748
Teil D Anhang	751
Abkürzungen und Akronyme	752
Die Autoren	758
Autorenverzeichnis	764
Sachverzeichnis	767