

# Inhalt

Geleitwort .....	19
Die Verfasser .....	21
Gastautoren .....	22
Danksagungen .....	23
Einführung .....	24
<b>1 Die klinische Prüfung .....</b>	<b>26</b>
Charlotte Herrlinger	
<b>1.1 Definition „Klinische Prüfung“ .....</b>	<b>26</b>
<b>1.2 Phasen der klinischen Prüfung .....</b>	<b>27</b>
1.2.1 Phase 0 .....	28
1.2.1.1 Definition .....	28
1.2.1.2 Durchführung von Phase-I-Studien .....	28
1.2.2 Phase I .....	29
1.2.2.1 Definition und Studientypen .....	29
1.2.2.2 Voraussetzungen für eine First-in-Man-Studie .....	30
1.2.2.3 Durchführung von Phase-I-Studien .....	30
1.2.2.4 Charakteristika und Studien-Design der einzelnen Studientypen .....	32
1.2.2.5 Methodik .....	37
1.2.3 Phase II .....	39
1.2.3.1 Definition und Studientypen .....	39
1.2.3.2 Charakteristika der einzelnen Studientypen .....	40
1.2.3.3 Methodik .....	41
1.2.4 Phase III .....	41
1.2.4.1 Definition .....	41
1.2.4.2 Charakteristika von Phase-III-Studien .....	42
1.2.4.3 Methodik .....	42
1.2.5 Phase IV .....	45
1.2.5.1 Definition .....	45
1.2.5.2 Durchführung von Phase-IV-Studien .....	45
1.2.5.3 Charakteristika von Phase-IV-Studien .....	45
1.2.6 Adaptives Studien-Design .....	46
<b>1.3 Abgrenzung der klinischen Prüfung zu anderen wissenschaftlichen Untersuchungen .....</b>	<b>50</b>
1.3.1 Nichtinterventionelle Prüfung .....	50
1.3.1.1 Definition .....	50
1.3.1.2 Charakteristika von Nichtinterventionellen Prüfungen ...	51

1.3.1.3	Arten von Nichtinterventionellen Prüfungen .....	51
1.3.2	Unbedenklichkeitsprüfung .....	55
1.3.3	Post Marketing Surveillance .....	55
1.3.4	Prüfer-initiierte Studien .....	55
Literatur .....	56	
Kerndokumente .....	57	
<b>2 Wichtige Bestimmungen und Regularien .....</b>	<b>59</b>	

---

Charlotte Herrlinger

<b>2.1</b>	<b>Einführung .....</b>	<b>59</b>
2.1.1	Leitlinie (Guideline, Note for Guidance) .....	59
2.1.2	Richtlinie, Direktive (Directive) .....	59
2.1.3	Nationale Gesetze .....	60
2.1.4	Verordnung (Regulation) .....	60
<b>2.2</b>	<b>Deklaration von Helsinki .....</b>	<b>61</b>
2.2.1	Definition .....	61
2.2.2	Historische Entwicklung .....	61
2.2.3	Inhalt der Deklaration von Helsinki .....	62
<b>2.3</b>	<b>ICH-GCP-Guideline .....</b>	<b>69</b>
2.3.1	Definitionen .....	69
2.3.1.1	Definition GCP .....	69
2.3.1.2	Definition ICH-GCP .....	70
2.3.2	Inhalt von ICH-GCP .....	70
2.3.2.1	Ethische Gesichtspunkte .....	70
2.3.2.2	Verantwortlichkeiten .....	74
2.3.2.3	Dokumentation .....	93
<b>2.4</b>	<b>EU-Direktive 2001/20/EG .....</b>	<b>93</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittelgesetz (AMG) .....</b>	<b>96</b>
2.5.1	Zweck des AMG .....	97
2.5.2	Relevante Paragraphen des AMG für klinische Prüfungen .....	97
<b>2.6</b>	<b>GCP-Verordnung .....</b>	<b>130</b>
2.6.1	Zweck der GCP-Verordnung .....	131
2.6.2	Inhalt der GCP-Verordnung .....	131
<b>2.7</b>	<b>Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) .....</b>	<b>132</b>
2.7.1	Historische Entwicklung .....	132
2.7.2	Inhalt des BDSG .....	132
<b>2.8</b>	<b>Musterberufsordnung .....</b>	<b>134</b>
2.8.1	Historische Entwicklung .....	134
2.8.2	Inhalt der Musterberufsordnung .....	134

<b>2.9</b>	<b>Internationale Regularien der ICH .....</b>	<b>136</b>
<b>2.10</b>	<b>EU Verordnung 2012 / 0192 (EU Verordnung zur klinischen Prüfung) .....</b>	<b>142</b>
<b>Literatur .....</b>		<b>143</b>
<b>Kerndokumente .....</b>		<b>144</b>

---

<b>3</b>	<b>Vorbereitung einer klinischen Prüfung .....</b>	<b>149</b>
----------	--	------------

### **Charlotte Herrlinger**

---

<b>3.1</b>	<b>Studiendokumente .....</b>	<b>149</b>
3.1.1	Standard Operating Procedures .....	149
3.1.1.1	Definition SOP .....	149
3.1.1.2	Bedeutung von SOP im Rahmen der klinischen Prüfung	149
3.1.1.3	Allgemeiner Aufbau einer SOP .....	151
3.1.1.4	Erstellung einer SOP .....	152
3.1.1.5	Inhalte einer SOP .....	154
3.1.2	Prüferinformation .....	159
3.1.2.1	Definition Prüferinformation .....	159
3.1.2.2	Zweck der Prüferinformation .....	159
3.1.2.3	Anforderungen an die Prüferinformation .....	159
3.1.2.4	Inhalt der Prüferinformation .....	159
3.1.3	Prüfplan .....	161
3.1.3.1	Definition Prüfplan .....	161
3.1.3.2	Zweck eines Prüfplans .....	161
3.1.3.3	Aufbau eines Prüfplans .....	162
3.1.3.4	Inhaltliche Aspekte eines Prüfplans .....	165
3.1.3.5	Erstellung des Prüfplans, Feasibility der Studie .....	172
3.1.3.6	Probleme des Prüfplans .....	172
3.1.3.7	Freigabe und Unterzeichnung des Prüfplans .....	174
3.1.3.8	Verteilung des Prüfplans .....	175
3.1.3.9	Amendment zum Prüfplan .....	175
3.1.4	Patienteninformation, Informed Consent-Formular .....	178
3.1.4.1	Schriftliche Patienteninformation .....	178
3.1.4.2	Ablauf des Informed Consent .....	181
3.1.5	Prüfbogen (Case-Record-Form, Case-Report-Form) .....	182
3.1.5.1	Definition Prüfbogen .....	182
3.1.5.2	Inhalt des CRF .....	182
3.1.5.3	Anforderungen an das CRF .....	182
3.1.5.4	Äußere Form des CRF .....	183
3.1.6	Studienordner .....	184
3.1.6.1	Studienordner des Sponsors (Trial-Master-File, TMF) ....	185
3.1.6.2	Studienordner des Prüfers (Investigator-File) .....	189

<b>3.2</b>	<b>Studienmedikation</b>	193
3.2.1	Definition	193
3.2.2	SOP für die Studienmedikation	193
3.2.3	Herstellung und Abgabe der Studienmedikation	194
3.2.3.1	Regularien	194
3.2.3.2	Zeitliche Planung	194
3.2.4	Etikettierung	195
3.2.4.1	Allgemeine Anforderungen an die Etikettierung	195
3.2.4.2	Inhaltliche Anforderungen an die Etikettierung	195
3.2.4.3	Nachträgliche Verlängerung der Verwendbarkeit	197
3.2.4.4	Empfehlungen für die Praxis	197
3.2.5	Verpackung	198
3.2.6	Drug-Accountability	198
3.2.7	Handhabung der Prüfmedikation	199
3.2.7.1	Anforderungen von Seiten des Prüfers	199
3.2.7.2	Anforderungen von Seiten des Monitors	199
3.2.7.3	Anforderungen von Seiten des Patienten	199
<b>3.3</b>	<b>Randomisierung und Entblindung</b>	201
3.3.1	Definition Randomisierung	201
3.3.2	Randomisierungsverfahren	201
3.3.2.1	Randomisierungsliste	201
3.3.2.2	Interactive Voice Response System (IVRS)	202
3.3.2.3	Interactive Web Response System (IWRS)	202
3.3.3	Verfahren zur Entblindung	202
3.3.3.1	Notfallcode, Notfallkuverts	202
3.3.3.2	Entblindung mittels IVRS und IWRS	203
3.3.4	Vorgehen bei notwendiger Entblindung	204
<b>3.4</b>	<b>Personen und Institutionen, die die Studie durchführen und kontrollieren</b>	205
3.4.1	Bestimmung des Monitors	205
3.4.2	Bestimmung einer CRO	205
3.4.3	Selektion der Prüfer	205
<b>3.5</b>	<b>Regulatorische Voraussetzungen vor Beginn einer klinischen Prüfung</b>	205
3.5.1	Probandenversicherung	205
3.5.2	Beantragen einer EudraCT-Nummer	207
3.5.3	Genehmigung durch die Bundesoberbehörde in Deutschland	207
3.5.3.1	Zuständigkeit der Bundesoberbehörden	207
3.5.3.2	Genehmigungsverfahren	208
3.5.4	Genehmigung durch Behörden bei internationalen Studien	215
3.5.5	Bewertung durch die Ethikkommission	215
3.5.5.1	Zuständigkeit der EK	216
3.5.5.2	Antrag an die Ethikkommission	216

3.5.6	Weitere Anzeigepflichten .....	223
3.5.6.1	Anzeigepflichten vor Beginn der klinischen Prüfung .....	223
3.5.6.2	Anzeigepflichten nach Beendigung einer klinischen Prüfung .....	223
Literatur .....	224	
Kerndokumente .....	225	
<b>4 Prüfärzte und Prüfzentren in Klinik und Praxis .....</b>	<b>228</b>	
<b>Reinhild Eberhardt</b>		
<b>Vorbemerkung .....</b>		<b>228</b>
<b>4.1 Prüfer, Prüfgruppe, Prüfzentrum .....</b>	<b>229</b>	
4.1.1 Arten von Prüfzentren (Prüfstellen) .....	229	
4.1.1.1 Privatpraxis .....	229	
4.1.1.2 Medizinische Versorgungszentren (MVZ) .....	229	
4.1.1.3 Kliniken .....	230	
4.1.1.4 „Professionelle“ Prüfzentren und Netzwerke .....	230	
4.1.2 Auswahl von Prüfärzten .....	231	
4.1.2.1 Definition von Prüfer, Stellvertreter, Prüfgruppe, LKP gemäß AMG .....	232	
4.1.2.2 Weiterbildung zum Prüfarzt .....	232	
4.1.2.3 Prüfarzt und Ärztliche Berufsordnung / Standard of Care .....	232	
4.1.3 Selektions-Kriterien für die „Machbarkeits-Analyse“ .....	233	
4.1.4 Generelle Eignung und Motivation von Prüfer / Stellvertreter in Prüfstelle in Klinik / Praxis .....	235	
4.1.5 Aufgaben Prüfer / Stellvertreter und Prüfgruppe .....	237	
4.1.5.1 Prüfer (Investigator) .....	237	
4.1.5.2 Prüferwechsel .....	237	
4.1.5.3 Ärztliche / Nichtärztliche Mitglieder der Prüfgruppe inkl. „Study Nurse“ .....	238	
4.1.5.4 Delegation von Prüfer-Aufgaben inkl. Informed Content .....	238	
4.1.5.5 Delegations-Log des Prüfers .....	239	
4.1.6 GCP-Prüfarztkurse als Qualifikationsnachweis für Prüfer / Stellvertreter .....	239	
4.1.7 Leiter der klinischen Prüfung (LKP) gemäß AMG und federführender EK .....	243	
4.1.7.1 LKP .....	243	
4.1.7.2 LKP und Studien in Deutschland gemäß Strahlenschutzverordnung .....	244	
4.1.8 Fehler bei der Selektion von Prüfer / Prüfzentrum .....	244	
<b>4.2 Vorbereitung der klinischen Prüfung in Prüfzentrum / Prüfstelle .....</b>	<b>245</b>	

<b>4.2.1</b>	<b>Zeitplanung bis Studienstart aktuell und zukünftig durch EU-Verordnung 2012/0192 .....</b>	245
<b>4.2.2</b>	<b>Vor-Check in der Prüfstelle .....</b>	246
<b>4.2.3</b>	<b>Kerndokument Prüfplan und Scientific Advice .....</b>	247
<b>4.2.4</b>	<b>Selektionsbesuch bei Prüfzentren (Pre-study Visit) und Zentrumsunterlagen .....</b>	248
<b>4.2.5</b>	<b>Verträge mit Prüfern in Klinik / Praxis und Honorare ....</b>	250
<b>4.2.6</b>	<b>Abschätzung des Prüferhonorars .....</b>	251
<b>4.2.7</b>	<b>Zusammenarbeit mit Hausärzten / anderen Abteilungen / Follow-Up .....</b>	253
<b>4.2.8</b>	<b>Prüfertreffen .....</b>	254
<b>4.2.9</b>	<b>Organisation im Prüfzentrum: Von Studienanfrage des Sponsors bis Initiation Visit .....</b>	255
<b>4.2.10</b>	<b>Studienstart im Prüfzentrum nach Studieninitiation Visit</b>	256
<b>4.3.</b>	<b>Rekrutierung und Aufklärung von Studienteilnehmern ..</b>	257
<b>4.3.1</b>	<b>Motivation von Studienteilnehmern .....</b>	257
<b>4.3.2</b>	<b>Strategien zur Rekrutierung von Studienpatienten / Machbarkeits-Analyse .....</b>	259
<b>4.3.2.1</b>	<b>Geeignete Studienpatienten – ein Flaschenhals? .....</b>	259
<b>4.3.2.2</b>	<b>Rekrutierungsgeschwindigkeiten und Studienfortgang ....</b>	261
<b>4.3.3</b>	<b>Aufklärung und Einwilligung von Studienteilnehmern (Erwachsene / Kinder, Nichteinwilligungsfähige, Notfälle) .....</b>	261
<b>4.3.4</b>	<b>Aufklärungsgespräch und Obliegenheiten der Studienteilnehmer .....</b>	263
<b>4.3.5</b>	<b>Herausforderung: Prüfungen bei Kindern gemäß PIP ....</b>	265
<b>4.3.6</b>	<b>Patienten-Werbung .....</b>	267
<b>4.3.7</b>	<b>Besonderheiten von Studien in der Onkologie .....</b>	267
<b>4.4</b>	<b>Studienteam des Prüfers, Kontakte mit Monitor / CRA ..</b>	269
<b>4.4.1</b>	<b>Prüfer (Investigator), Studienteam und Monitor .....</b>	270
<b>4.4.2</b>	<b>Studienteam / Study Nurses .....</b>	271
<b>4.4.3</b>	<b>Site-Management-Organization (SMO) und „KKS“ .....</b>	272
<b>4.4.4</b>	<b>Kommunikation und Motivation im Studienteam .....</b>	272
<b>4.5</b>	<b>Genehmigung von Prüfärzten / Prüfstellen durch EK, Anzeige bei Aufsichtsbehörde .....</b>	273
<b>4.5.1</b>	<b>„Anzeige“ des Prüfers / Prüfstelle an die Aufsichtsbehörde .....</b>	274
<b>4.5.2</b>	<b>Zusätzliche Prüfzentren nach Studienbeginn / Prüferwechsel .....</b>	275
<b>4.5.3</b>	<b>Anforderungen an Prüfer / Prüfstelle und Sponsor bei wissenschaftgesponserten klinischen Prüfungen (IIT) ....</b>	276
<b>Literatur</b>		277

## 5 Durchführung und Monitoring, Management klinischer Prüfungen ..... 279

Reinhild Eberhardt

---

<b>Vorbemerkung und Überblick</b> .....	279
<b>5.1. Überblick Clinical Monitoring</b> .....	280
5.1.1 Übersicht der Monitor-Aufgaben .....	280
5.1.2 Clinical Monitoring .....	282
5.1.3 Monitore / CRA und Basiswissen .....	283
<b>5.2 Monitoring in der Prüfstelle / On-Site</b> .....	284
5.2.1 Pre-Initiation / Pre-Study Visit .....	285
5.2.2 Studieneinführung (Study Initiation Visit) und First Patient In (FPI) .....	286
5.2.2.1 Inhalte der Study Initiation Visit .....	286
5.2.3 Essenzielle Dokumente: Trial-Master-File, Investigator-File und Prüfplan .....	288
5.2.4 Beginn der Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern / Ausgabe von Prüfmustern .....	290
5.2.5 „First Patient In“ an der Prüfstelle und Identifizierungsliste .....	291
<b>5.3 Regelmässiges Monitoring während der Studie und Monitoring-Reports</b> .....	292
5.3.1 Monitoring-Frequenz .....	293
5.3.2 Organisation der Monitor-Besuche .....	294
5.3.3 Erster Monitor-Besuch nach „First Patient In“ .....	295
5.3.4 Regelmäßige Monitor-Besuche, Checkliste .....	297
5.3.5 Methodik der Datenverifizierung (SDV) / direkte Einsichtnahme in die Krankenakte / Quelldaten .....	299
5.3.6 SDV bei elektronischer Krankenakte .....	302
5.3.7 Weitergabe von „pseudonymisierten“ Studiendaten im CRF .....	302
5.3.8 Überprüfung der Einwilligungserklärungen (Informed Consent) .....	303
5.3.9 Datenkontrolle des CRF / Plausibilitätskontrolle .....	304
5.3.9.1 Safety-Parameter (UE / AE, SUSAR) und Kontrolle der Laborwerte .....	306
5.3.9.2 UE / SUE und Begleiterkrankungen / Begleitherapie ..	307
5.3.9.3 Laborparameter und Kontrolle .....	309
5.3.10 Datenmängel im CRF .....	310
5.3.11 „Query-Prozess“ / Datenkorrektur, Protokollabweichungen .....	312
5.3.12 Überwachung der Handhabung der Prüfpräparate (IMP) .....	314
5.3.13 Patienten-Compliance, Pill Counting, Wirkstoffmessungen .....	314

5.3.14	Monitoring-Manual / „Mock CRF“ .....	316
5.3.15	Monitoring-Report und Nachbearbeitung .....	316
5.3.16	Telefonische Monitor-Kontakte .....	317
5.3.17	Organisationshilfen für das Prüfzentrum .....	317
5.3.18	Teilnahme des Monitors bei Behördeninspektionen und Audits .....	317
5.3.19	Studienabschluss pro Prüfstelle (Close-out Visit) .....	319
5.3.20	Archivierung der Essenziellen Dokumente im Investigator-File .....	320
5.3.21	Studienabbruch .....	322
5.3.22	Fehler beim Monitoring .....	322
<b>5.4</b>	<b>„Inhouse-Arbeiten“ des Monitors / CRA .....</b>	<b>324</b>
5.4.1	Safety-Check / zweite CRF-Kontrolle .....	324
5.4.2	„Nachträgliche Änderungen“ der eingereichten Unterlagen / Prüfplan: signifikant / nichtsignifikant .....	325
5.4.3	Studienstandübersichten / Status-Reports .....	326
5.4.4	Listing von Protokollverletzungen / „Valid Statement“ für Auswertungsbesprechung .....	327
5.4.5	Führen des Trial-Master-File bei Sponsor / CRO .....	328
5.4.6	Meldeverpflichtungen des Sponsors im Studienverlauf / am Studienende .....	328
5.4.7	Monitoring und Kommunikation zwischen Prüfzentrum und Sponsor .....	329
<b>5.5</b>	<b>Ordnungsgemäßer Gebrauch der Prüfpräparate (IMP) / Drug Accountability durch Monitor und Prüfzentrum ....</b>	<b>331</b>
5.5.1	Ausgabe der IMP von Sponsor an Prüfstelle und Drug Accountability .....	332
5.5.2	Rekonstitution von Prüfmedikation an der Prüfstelle ....	333
5.5.3	Verlängerung des Verfallsdatums auf dem Etikett .....	334
5.5.4	Verschieben von Prüfmedikation zwischen Prüfzentren ..	334
5.5.5	Verblindung, Randomisierung von Studienmedikation, Notfallkuverts .....	335
<b>5.6</b>	<b>Management von (multinationalen) Multizenterstudien und Outsourcing an CRO .....</b>	<b>336</b>
5.6.1	Vereinheitlichung durch neue EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen .....	337
5.6.2	Steuerung der Studie .....	337
5.6.3	Prüfertreffen, Meetings .....	338
5.6.4	Schlüsselbereiche zum Erfolg einer Studie .....	339
5.6.5	Datenbanksysteme zur Projektverwaltung .....	340
5.6.6	Zusammenarbeit mit „internen“ Abteilungen inkl. Data-Management / Biometrie .....	340
5.6.7	Zusammenarbeit mit „Externen“ / Outsourcing .....	341
5.6.8	Multinationale klinische Prüfungen und Voluntary Harmonisation Procedure .....	341

5.6.9	Outsourcing an CRO und beim Sponsor verbleibende Aufgaben .....	343
5.6.10	Abgrenzung „klinische Prüfung Phase IV“ zu „Nicht-Interventionellen Studien“ (NIS) / Register-Studien und Monitoring .....	344
5.6.10.1	Nicht-Interventionelle Studien (NIS) in Deutschland ....	344
5.6.10.2	Multinationale NIS .....	346
5.6.10.3	„Therapieoptimierungsstudien“ .....	347
5.7	<b>Studienabschluss und Archivierung</b> .....	348
5.7.1	Honorierung von Prüfärzten in Praxis / Klinik, Abrechnung .....	348
5.7.2	Biometrische Auswertung und Abschlussbericht .....	349
5.7.3	Meldeverpflichtungen von Sponsor / Prüfstelle am Studienende .....	350
5.7.4	Abschluss der Gesamtstudie .....	350
5.7.5	Archivierung der essenziellen Dokumente .....	351
5.7.6	Qualitätssicherung / Qualitätskontrolle .....	352
	Literatur .....	354

## 6 Problemmanagement bei Prüfstellen und Monitoren / CRA .....

Reinhild Eberhardt

---

Vorbemerkung .....	355	
6.1	<b>„Flaschenhals“ Patientenrekrutierung</b> .....	355
6.2	<b>Prüfplan-Problempunkte und Checkliste</b> .....	356
6.3	<b>Schwierigkeiten in der Prüfstelle</b> .....	357
6.4	<b>Mangelnde Compliance von Studienteilnehmern</b> .....	358
6.5	<b>Fehlerhafte CRF / Drop-out</b> .....	359
6.6	<b>Fehlverhalten bei Prüfern / Betrug in klinischen Prüfungen</b> .....	360
	Literatur .....	363

## 7 Kostenaspekte – Budgetierung von Studien und Prüferhonorare

Reinhild Eberhardt

---

Vorbemerkung .....	364	
7.1	<b>Kosten im Rahmen klinischer Prüfungen</b> .....	364
7.1.1	Gesamtstudienkosten .....	364
7.1.2	Abschätzen von Prüferhonoraren und „Antikorruption“	364

7.1.3	<b>Zusätzliche Kosten / Probandenhonorare</b> .....	365
7.1.4	<b>Budgetplanung und Kostentreiber</b> .....	366
7.1.5	<b>Budgetstrategie bei Outsourcing des Sponsors an CRO / Monitor</b> .....	367
7.1.6	<b>Kostenkontrolle im Studienverlauf bei Sponsor, CRO und Prüfstelle</b> .....	368
<b>7.2</b>	<b>Kosten-Nutzen-Analysen / pharmakoökonomische Studien / AMNOG</b> .....	368
<b>Literatur</b>	.....	370

## **8 Qualifikationen von Monitor, Prüfer, „Study Nurse“ .....** 371

### **Reinhild Eberhardt**

---

<b>Vorbemerkung</b> .....	371
<b>8.1 Qualifikation von Monitor / CRA</b> .....	371
<b>8.2 Ausbildung von Monitor / CRA und „Study Nurse“ .....</b>	372
<b>8.3 Weiterbildung von Monitor, Prüfarzt und Studienteam / Prüfgruppe</b> .....	373
<b>Literatur</b> .....	375

## **9 Arzneimittelsicherheit in klinischen Prüfungen .....** 376

### **Charlotte Herrlinger**

---

<b>9.1 Definitionen</b> .....	376
9.1.1 Im Bereich der Klinischen Prüfung .....	376
9.1.1.1 Unerwünschtes Ereignis (AE) .....	376
9.1.1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) (ADR) .....	377
9.1.1.3 Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) .....	377
9.1.1.4 Unerwartetes unerwünschtes Ereignis (UAE) .....	377
9.1.1.5 Schwerwiegende und unerwartete unerwünschte Arzneimittelwirkung (SUSAR) .....	377
9.1.2 Im Bereich nach der Zulassung .....	378
9.1.2.1 Nebenwirkung .....	378
9.1.2.2 Schwerwiegende Nebenwirkungen .....	378
9.1.2.3 Unerwartete Nebenwirkungen .....	378
<b>9.2 Bewertung von unerwünschten Ereignissen bzw. Arzneimittelwirkungen</b> .....	378
9.2.1 Bewertung des Schweregrads (Intensität) .....	378
9.2.2 Bewertung des Kausalzusammenhangs .....	379

9.2.2.1	<b>WHO-Causality Assessment of Suspected Adverse Reactions .....</b>	380
9.2.2.2	<b>Kriterien der EU zur Bewertung der Kausalität .....</b>	380
9.2.2.3	<b>Kriterien nach Karch und Lasagna .....</b>	381
9.2.2.4	<b>Naranjo-Schema .....</b>	382
<b>9.3</b>	<b>Dokumentations- und Meldeverpflichtungen in Deutschland .....</b>	383
9.3.1	<b>Verpflichtungen des Prüfers bzw. der Prüfstelle .....</b>	383
9.3.1.1	<b>Unerwünschte Ereignisse .....</b>	383
9.3.1.2	<b>Unerwünschte Ereignisse mit Relevanz für die Bewertung der klinischen Prüfung .....</b>	384
9.3.1.3	<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....</b>	384
9.3.1.4	<b>Todesfälle .....</b>	385
9.3.2	<b>Verpflichtungen des Sponsors .....</b>	386
9.3.2.1	<b>Unerwünschte Ereignisse .....</b>	386
9.3.2.2	<b>Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (SUSAR) .....</b>	386
9.3.2.3	<b>Sachverhalte mit Einfluss auf die Nutzen-Risiko-Bewertung .....</b>	388
9.3.2.4	<b>Sachverhalte, die Maßnahmen erforderlich machen .....</b>	389
9.3.2.5	<b>Bericht über die Sicherheit .....</b>	389
9.3.3	<b>Meldeverpflichtung der zuständige Bundesoberbehörde .....</b>	390
<b>9.4</b>	<b>Dokumentations- und Meldeverpflichtungen außerhalb Deutschlands .....</b>	390
<b>9.5</b>	<b>Mängel bei der Dokumentation von AE und SAE .....</b>	391
<b>Literatur .....</b>	393	
<b>Kerndokumente .....</b>	394	
<b>10 Qualitätssicherung in der klinischen Prüfung .....</b>	396	

#### Charlotte Herrlinger

---

<b>10.1</b>	<b>Definitionen .....</b>	396
10.1.1	<b>Qualitätssicherung .....</b>	396
10.1.2	<b>Quality Control .....</b>	396
10.1.3	<b>Quality Assurance .....</b>	397
<b>10.2</b>	<b>Durchführung der Qualitätssicherung .....</b>	397
10.2.1	<b>Quality Control .....</b>	397
10.2.1.1	<b>Quality Control durch den Prüfer .....</b>	397
10.2.1.2	<b>Quality Control durch den Monitor .....</b>	398
10.2.2	<b>Quality Assurance .....</b>	404
10.2.2.1	<b>Audit .....</b>	405
10.2.2.2	<b>Inspektion .....</b>	408

<b>10.3 Weitere Qualitätssicherungsmaßnahmen .....</b>	<b>409</b>
Literatur .....	410
Kerndokumente .....	410

## **11 Grundlagen der Planung und Auswertung klinischer Studien sowie des Datenmanagements .....** 412

Andreas Völp

<b>11.1 Wozu klinische Studien? .....</b>	<b>412</b>
<b>11.2 Grundprinzipien der Studienplanung .....</b>	<b>415</b>
11.2.1 Definition des Studienziels und der Zielparameter .....	415
11.2.2 Aussagefähigkeit von Studiendaten – Aspekte der Datenqualität .....	417
11.2.3 Grundlegende Studiendesigns .....	419
11.2.4 Prüfung auf Überlegenheit, Nichtunterlegenheit oder Äquivalenz .....	421
11.2.5 Verblinden – wie und wozu? .....	424
11.2.6 Randomisierung .....	426
11.2.7 Analyse-Populationen, Umgang mit fehlenden Werten ...	427
11.2.8 Besonderheiten bei Multizenterstudien .....	430
<b>11.3 Grundlagen der Biostatistik .....</b>	<b>431</b>
11.3.1 Was leistet Statistik bei klinischen Prüfungen? .....	431
11.3.2 Grundbegriffe deskriptiver Statistik .....	431
11.3.3 Grundlagen der Hypothesenprüfung .....	433
11.3.4 Sicherheit statistischer Aussagen ( $\alpha$ - und $\beta$ -Fehler, Teststärke, p-Wert, Signifikanz) .....	434
11.3.5 Konfidenzintervalle und teststatistische Verfahren .....	436
11.3.6 Probleme der Mehrfach-Testung .....	438
11.3.7 Grundlagen der statistischen Fallzahlplanung .....	440
<b>11.4 Klinisches Datenmanagement – Aufgaben und Grundlagen .....</b>	<b>443</b>
11.4.1 Aufgaben des klinischen Datenmanagements als Schnittstelle zwischen Studiendurchführung und -auswertung ...	443
11.4.2 „Aufsetzen“ eines Projekts .....	443
11.4.3 CRF Tracking und Datenerfassung bei papierbasierter und elektronischer Dokumentation .....	445
11.4.3.1 Papierbasierte Dokumentation .....	445
11.4.3.2 Elektronische Dokumentation .....	446
11.4.4 Elektronische CRFs aus der Perspektive des Monitorings	447
11.4.5 Datensäuberung .....	449
11.4.6 Medizinische Codierung .....	450

11.4.7	Maßnahmen zur Qualitätssicherung .....	452
11.4.8	Identifizierung von Prüfplanverletzungen, Auswertungs- besprechung .....	452
11.4.9	Schließen der Datenbank, Datentransfer zur Biometrie ..	453
Literatur .....		455
Internet-Links .....		456

## 12 Medizinprodukte: Gesetzliche Grundlagen und Monitoring klinischer Prüfungen .....

457

Michael Nagel

Vorbemerkung .....	457
<b>12.1 Medizinprodukt oder Arzneimittel .....</b>	458
12.1.1 Definition Medizinprodukte .....	458
12.1.2 Abgrenzung zu Arzneimitteln .....	460
12.1.3 Abgrenzung zu neuartigen Therapien .....	462
<b>12.2 Gesetzliche Grundlagen .....</b>	462
12.2.1 Europäisches Recht .....	463
12.2.2 Deutsche Regelungen – Medizinproduktegesetz .....	463
<b>12.3 Normen und MEDDEV-Dokumente .....</b>	466
<b>12.4 CE-Zertifizierung von Medizinprodukten .....</b>	468
12.4.1 Benannte Stellen / Notified Bodies .....	468
12.4.2 Klassifizierung .....	469
12.4.3 CE-Zeichen .....	470
12.4.4 Konformitätsbewertungsverfahren .....	471
<b>12.5 Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten .....</b>	471
12.5.1 Relevante Anhänge in den EU-Richtlinien .....	471
12.5.2 Relevante Paragraphen im Medizinproduktegesetz .....	472
12.5.3 Relevante Verordnungen .....	473
12.5.4 Normen und Richtlinien .....	473
<b>12.6 Praktische Aspekte und Regularien bei der klinischen Prüfung mit Medizinprodukten .....</b>	474
12.6.1 Phasen der klinischen Prüfung bei Medizinprodukten ....	474
12.6.2 Randomisierung / Verblindung .....	475
12.6.3 Voraussetzungen und Monitoring nach ICH-GCP mit Medizinprodukten .....	476
12.6.4 Antragstellung bei der Ethikkommission (EK) zur Erlangung einer zustimmenden Bewertung .....	479
12.6.5 Antragstellung bei den Behörden zur Erlangung einer Genehmigung .....	479

<b>12.7</b>	<b>Monitoring</b>	481
12.7.1	Besonderheiten bei MPG Prüfungen	482
12.7.2	Studien mit CE-zertifizierten Medizinprodukten nach § 23b MPG	485
<b>Literatur</b>		488
<b>Kerndokumente</b>		488
<b>Abkürzungen</b>		490
<b>Glossar</b>		495
<b>Sachverzeichnis</b>		509