

Inhalt

Geleitwort	19
Die Verfasser	21
Gastautoren	22
Danksagungen	23
Einführung	24

1 Die klinische Prüfung 26

Charlotte Herrlinger

1.1	Definition „Klinische Prüfung“	26
1.2	Phasen der klinischen Prüfung	27
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
1.3	Abgrenzung der klinischen Prüfung zu anderen wissenschaftlichen Untersuchungen	50
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

2 Wichtige Bestimmungen und Regularien 59

Charlotte Herrlinger

2.1	Einführung	59
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
2.2	Deklaration von Helsinki	61
2.2.1	Definition	61
2.2.2	Historische Entwicklung	61
2.2.3	Inhalt der Deklaration von Helsinki	62
2.3	ICH-GCP-Guideline	69
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
2.4	EU-Direktive 2001/20/EG	93
2.5	Arzneimittelgesetz (AMG)	96
2.5.1	Zweck des AMG	97
2.5.2	Relevante Paragraphen des AMG für klinische Prüfungen	97
2.6	GCP-Verordnung	130
2.6.1	Zweck der GCP-Verordnung	131
2.6.2	Inhalt der GCP-Verordnung	131
2.7	Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)	132
2.7.1	Historische Entwicklung	132
2.7.2	Inhalt des BDSG	132
2.8	Musterberufsordnung	134
2.8.1	Historische Entwicklung	134
2.8.2	Inhalt der Musterberufsordnung	134

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

3 Vorbereitung einer klinischen Prüfung 149

Charlotte Herrlinger

3.1	Studiendokumente	149
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

3.2	Studienmedikation	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
3.3	Randomisierung und Entblindung	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
3.4	Personen und Institutionen, die die Studie durchführen und kontrollieren	205
3.4.1	Bestimmung des Monitors	205
3.4.2	Bestimmung einer CRO	205
3.4.3	Selektion der Prüfer	205
3.5	Regulatorische Voraussetzungen vor Beginn einer klinischen Prüfung	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

4 Prüfarzte und Prüfzentren in Klinik und Praxis 228

Reinhild Eberhardt

Vorbemerkung	228
4.1 Prüfer, Prüfgruppe, Prüfzentrum	229
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 Prüfern	231
4.1.2.1 Definition von Prüfer, Stellvertreter, Prüfgruppe, LKP gemäß AMG	232
4.1.2.2 Weiterbildung zum Prüfer	232
4.1.2.3 Prüfer 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-Prüferkurse 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
4.2 Vorbereitung der klinischen Prüfung in Prüfzentrum / Prüfstelle	245

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

5 Durchführung und Monitoring, Management klinischer Prüfungen	279
---	------------

Reinhild Eberhardt

Vorbemerkung und Überblick	279
5.1. Überblick Clinical Monitoring	280
5.1.1 Übersicht der Monitor-Aufgaben	280
5.1.2 Clinical Monitoring	282
5.1.3 Monitore / CRA und Basiswissen	283
5.2 Monitoring in der Prüfstelle / On-Site	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
5.3 Regelmässiges Monitoring während der Studie und Monitoring-Reports	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 / Begleittherapie ...	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
5.4	„Inhouse-Arbeiten“ des Monitors / CRA	324
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
5.5	Ordnungsgemäßer Gebrauch der Prüfpräparate (IMP) / Drug Accountability durch Monitor und Prüfzentrum	331
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
5.6	Management von (multinationalen) Multizenterstudien und Outsourcing an CRO	336
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	Studienabschluss und Archivierung	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 355

Reinhild Eberhardt

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

7 Kostenaspekte – Budgetierung von Studien und Prüferhonorare 364

Reinhild Eberhardt

Vorbemerkung	364
7.1 Kosten im Rahmen klinischer Prüfungen	364
7.1.1 Gesamtstudienkosten	364
7.1.2 Abschätzen von Prüferhonoraren und „Antikorrupcion“	364

71.3	Zusätzliche Kosten / Probandenhonorare	365
71.4	Budgetplanung und Kostentreiber	366
71.5	Budgetstrategie bei Outsourcing des Sponsors an CRO / Monitor	367
71.6	Kostenkontrolle im Studienverlauf bei Sponsor, CRO und Prüfstelle	368
7.2	Kosten-Nutzen-Analysen / pharmakoökonomische Studien / AMNOG	368
Literatur		370

8 Qualifikationen von Monitor, Prüfer, „Study Nurse“ 371

Reinhild Eberhardt

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

9 Arzneimittelsicherheit in klinischen Prüfungen 376

Charlotte Herrlinger

9.1 Definitionen	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
9.2 Bewertung von unerwünschten Ereignissen bzw. Arzneimittelwirkungen	378
9.2.1 Bewertung des Schweregrads (Intensität)	378
9.2.2 Bewertung des Kausalzusammenhangs	379

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

10 Qualitätssicherung in der klinischen Prüfung 396

Charlotte Herrlinger

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

10.3	Weitere Qualitätssicherungsmaßnahmen	409
	Literatur	410
	Kerndokumente	410
11	Grundlagen der Planung und Auswertung klinischer Studien sowie des Datenmanagements	412
Andreas Völz		
11.1	Wozu klinische Studien?	412
11.2	Grundprinzipien der Studienplanung	415
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
11.3	Grundlagen der Biostatistik	431
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 (α - und β -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
11.4	Klinisches Datenmanagement – Aufgaben und Grundlagen	443
11.4.1	Aufgaben des klinischen Datenmanagements als Schnitt- stelle 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
12.1 Medizinprodukt oder Arzneimittel	458
12.1.1 Definition Medizinprodukte	458
12.1.2 Abgrenzung zu Arzneimitteln	460
12.1.3 Abgrenzung zu neuartigen Therapien	462
12.2 Gesetzliche Grundlagen	462
12.2.1 Europäisches Recht	463
12.2.2 Deutsche Regelungen – Medizinproduktegesetz	463
12.3 Normen und MEDDEV-Dokumente	466
12.4 CE-Zertifizierung von Medizinprodukten	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
12.5 Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten	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
12.6 Praktische Aspekte und Regularien bei der klinischen Prüfung mit Medizinprodukten	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

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